

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
для последипломного образования врачей

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal
for post-graduate education of doctors

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Том 21, №2. 2023



ИЗДАЕТСЯ С 2003 г.

СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 149

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Согласно решению ВАК №02-1198 от 06.12.2022 «О перечне рецензируемых научных изданий» журнал «Практическая медицина» распределен в группу К1.

За 2021 год импакт фактор журнала
«Практическая медицина» — 0,546.
DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2

Учредитель:

Медицинский издательский дом
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,
ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»
420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
офис 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarhive.ru



Член Ассоциации
научных редакторов
и издателей — АНРИ



Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-76869 от 01.10.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)
ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Подписные индексы:

В каталоге «Пресса России»
Агентства «Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14
Подписано в печать: 04.05.2023
Дата выхода: 10.05.2023
Свободная цена
Тираж 3 000 экз.

Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционная коллегия:

Р.А. Абдулхаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.А. Визель, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Д.М. Красильников, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Мальцева, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Д. Менделевич, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Н. Ослопов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.А. Поздеева, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
А.О. Поздняк, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Ф.А. Хабиров, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Редакционный совет:

А.Ю. Анисимов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
И.Ф. Ахтямов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.А. Балыкова, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Н.В. Болотова, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)
Н.А. Бохан, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)
А.С. Галявич, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Л.И. Герасимова, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
П.В. Глыбочко, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ю.В. Горбунов, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)
С.А. Дворянский, д.м.н., проф. (Киров, Россия)
В.М. Делягин, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
А.В. Жестков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.Н. Красножен, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.Н. Крюков, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
С.А. Карпищенко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Г.П. Котельников, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
В.И. Купаев, д.м.н., проф. (Самара, Россия)
И.В. Мадянов, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)
Э.Р. Мулдашев, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
А.Д. Макацария, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
И.С. Малков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
М.К. Михайлов, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
В.Ф. Прусаков, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
А.И. Сафина, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Н.В. Скрипченко, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
В.М. Тимебулатов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)
В.Х. Фазылов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.Ш. Хасанов, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Р.С. Фассахов, д.м.н., проф. (Казань, Россия)
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)
Р.И. Аминов, с.н.с., д.м.н. (Копенгаген, Дания)
Андерс Бредберг, д.н., (Мальме, Швеция)
Камал Мудафа оглы Гаджиев, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Афави Заид, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)
Г.С. Кожакматова, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Карлос Лифшиц, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)
В.Г. Майданник, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)
Н.А. Мартусевич, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)
С.Н. Наврузов, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)
В.А. Насыров, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)
Г.С. Рачкаускас, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)
Н.Е. Ревенко, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)
И.И. Соломатин, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)

Вёрстка:

Лена Штром (Казань, Россия)



«PRACTICAL MEDICINE» Vol. 21, № 2. 2023

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

PUBLISHED SINCE 2003

CONTINUOUS ISSUE — 149

By a decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission, the journal for medical practitioners "Practical Medicine" is included into the new edition of the List of Russian reviewed scientific journals in which the main scientific results of doctoral and PhD dissertations must be published. In compliance with the Higher Attestation Commission decision No. 02-1198 of 06.12.2022 "On the list of reviewed scientific editions", the "Practical Medicine" journal was included into group K1.

In 2021, the impact factor
of the "Practical Medicine" journal was 0.546.
DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2

Founder:

LLC «Praktika»
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

Publisher:

Medical publishing house «Praktika»
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru



Member of Association
of scientific editors
and publishers — ASEP



This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)
ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ №ФС77- 76869 01.10.2019 г. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»
of Kniga-Service Agency



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,
Russian Federation
Passed for printing: 4 May 2023
Date of issue: 10 May 2023
Free price

Editor-in-chief:

Stanislav V. Maltsev — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial Board:

R.A. Abdulkhakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.A. Vizel, MD, Professor (Kazan, Russia)
D.M. Krasilnikov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Maltseva, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.D. Mendeleevich, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.N. Oslovov, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.A. Pozdeeva, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
A.O. Pozdnyak, MD, Professor (Kazan, Russia)
F.A. Khabirov, MD, Professor (Kazan, Russia)

Editorial Council:

A.Yu. Anisimov, MD, Professor (Kazan, Russia)
I.F. Akhtyamov, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.A. Balykova, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)
N.F. Beresten, MD, Professor (Moscow, Russia)
N.V. Bolotova, MD, Professor (Saratov, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)
A.S. Galyavich, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
L.I. Gerasimova, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
P.V. Glybochko, MD, Professor (Moscow, Russia)
Yu.V. Gorbunov, MD, Professor (Izhevsk, Russia)
S.A. Dvoryanskiy, MD, Professor (Киров, Russia)
V.M. Delyagin, MD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Zhestkov, MD, Professor (Samara, Russia)
V.N. Krasnozhen, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.N. Krutkov, MD, Professor (Samara, Russia)
S.A. Karpishchenko, MD, Professor (Saint Petersburg)
G.P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)
V.I. Kupayev, MD, Professor (Samara, Russia)
I.V. Madyanov, MD, Professor (Cheboksary, Russia)
E.R. Muldashev, MD, Professor (Ufa, Russia)
A.D. Makatsaria, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
I.S. Malkov, MD, Professor (Kazan, Russia)
M.K. Mikhailov, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)
V.F. Prusakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.I. Safina, MD, Professor (Kazan, Russia)
N.V. Skripchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
V.M. Timerbulatov, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)
V.Kh. Fazylov, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.Sh. Khasanov, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)
R.S. Fassakhov, MD, Professor (Kazan, Russia)
E.G. Sharabrin, MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)
R.I. Aminov, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)
Anders Bredberg, doctor of medicine (Malmö, Sweden)
Kyamal Mudafa ogly Gadzhiev, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)
Afawi Zaid, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)
G.S. Kozhakmatova, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
Carlos Lifschitz, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)
V.G. Maydannik, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)
N.A. Martusevich, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)
S.N. Navruzov, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)
V.A. Nasyrov, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
G.S. Rachkauskas, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)
N.E. Revenko, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)
Igor Solomatin, MD, Professor (Riga, Latvia)

Layout:

Lena Shtrom (Kazan, Russia)



«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



«PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED
MEDICAL JOURNAL
FOR POST-GRADUATE EDUCATION OF DOCTORS

Научно-практический журнал «Практическая медицина» для последипломного образования врачей

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 29.03.2023 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки),
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

Scientific-practical Journal «Practical Medicine» for post-graduate education of doctors

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialties of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine) Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialties, in the following academic specialties and corresponding branches of science:

- 3.1.4. – Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 3.1.18. – Internal diseases (medical sciences),
- 3.1.19. – Endocrinology (medical sciences),
- 3.1.20. – Cardiology (medical sciences),
- 3.1.21. – Pediatrics (medical sciences),
- 3.1.22. – Infectious diseases (medical sciences),
- 3.1.24. – Neurology (medical sciences),
- 3.1.29. – Pulmonology (medical sciences),

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation.

All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. БЕЛОУСОВА, Е.А. МОРОЗОВА, Е.Г. ГОМЗИНА

Нутрициологические подходы, применяемые в комплексной терапии детей с расстройством аутистического спектра.....8

Н.А. ТАРАСОВА, Н.Р. ХАСАНОВ

Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....15

Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, Г.А. СМЕРНОВА, А.Ш. ЗАРИПОВА, Е.В. ВАЛЕЕВА, Т.Н. ШИГАБУТДИНОВА, Л.И. СИРМАТОВА

Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция.....21

В.А. ПОЗДНЯК, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН

История изучения острых кишечных инфекций вирусной этиологии.....26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.П. ДЕМИЧЕВА

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа, выживших и умерших от COVID-19.....33

Ю.В. КАРАКУЛОВА, Н.Е. СЕКСЯЕВ, Д.Ю. СОСНИН

Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии.....37

И.В. НИКОЛАЕВА, С.В. ТКАЧЕВА, А.И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА, Э.З. ЛАТФУЛЛИНА, О.А. РАХМАНОВА, М.Н. БЕЛОВА

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика пищевой вспышки сальмонеллеза.....42

О.И. ПИКУЗА, Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА, А.М. ЗАКИРОВА, М.А. КАЗАКОВА, Е.А. САМОРОДНОВА, М.Ф. САБИРЗЯНОВА, О.И. ЛУКИНА

Клиническое значение показателей реактивности специфического антибактериального иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального содержимого при различных вариантах воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта.....48

Л.В. ИВАНОВА, Е.Ю. АКУЛИНУШКИНА, С.А. ЛАПШИНА, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА

Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами....54

Е.М. ПОКРОВСКАЯ, В.Н. КРАСНОЖЕН, С.А. ПОЛИЩУК, Д.Э. ЦЫПЛАКОВ

Сравнительное исследование гистологического строения слизистой оболочки в норме, при кистозном поражении околоносовых пазух и хроническом синусите.....58

Л.В. САВИНА, А.Г. ЯЩУК, А.В. МАСЛЕННИКОВ, А.М. САВИН

Роды с рубцом на матке через естественные родовые пути: клинический опыт.....63

Г.А. ИГНАТЕНКО, Э.А. МАЙЛЯН, А.В. ДУБОВАЯ, А.А. КАЛУГА, А.Н. ГОНЧАРОВ, Е.А. СУББОТИНА

Обоснование применения интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом.....68

М.Б. МУКАНОВА, Ф.Ю. КОПЫЛОВ, Р.Н. КОМАРОВ, И.И. СЕРЕБРЕННИКОВ, Ф.С. ГАФУРОВ, А.Н. ХУЗИАХМЕДОВ, Н.М. БАБАКУЛОВА, А.М. ИСМАИЛБАЕВ

Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты.....73

Е.М. ПОКРОВСКАЯ, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.Н. КРАСНОЖЕН, Э.Ф. МАННАНОВА

Перспективы использования иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом.....79

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

Д.В. КОЛЧИН, В.И. РУЗОВ, Л.Н. САВОНЕНКОВА

Взаимосвязь структурно-функционального состояния миокарда с активностью



сосудисто-эндотелиального фактора роста и воспалительной реакцией крови при туберкулезе легких.....	85
--	----

Л.М. КУПКЕНОВА, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА, ШАМСУТДИНОВА, А.Х. ОДИНЦОВА, Д.Г. ИСХАКОВА, М.И. ЧЕРКАШИНА, Н.А. ЧЕРЕМИНА Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (по данным функционально-лучевых исследований легких и ЭХО-КТ).....	91
---	----

С.Д. МАЯНСКАЯ, Ф.Р. ГУМЕРОВ, И.А. ГРЕБЕНКИНА Сравнительная оценка показателей суточного мониторингирования в динамике лечения фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов.....	99
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.З. ГАЛИЕВ, С.В. ЗИНЧЕНКО, Е.Ю. МИНГАЛИМОВА Интраоперационная идентификации паращитовидных желез у пациента с третичным гиперпаратиреозом.....	107
---	-----

Л.Б. НОВИКОВА, А.П. АКОПЯН, К.М. ШАРАПОВА, Р.Ф. ЛАТЫПОВА, Н.М. ФАЙЗУЛЛИНА Миотубулярная X-сцепленная миопатия.....	110
---	-----

А.М.САБИТОВА, И.В.СИТДИКОВА, В.А.АНОХИН, Г.Р.ФАТКУЛЛИНА, Г.Р.КАМАСHEBA, В.М.ТИМАСHEBA Клинический случай комбинированного постковидного синдрома у ребенка.....	115
--	-----

С.С. ЯШИН, Е.Д. МАКАРОВА, М.А. ДАНИЕЛЯН Клинический случай псевдомембранозного колита у пациента с постковидным синдромом.....	121
---	-----

Правила оформления статей.....	124
--------------------------------	-----

CONTENT

LITERATURE REVIEWS

M.V. BELOUSOVA, E.A. MOROZOVA, E.G. GOMSINA Nutritional approaches used in the complex therapy of children with autism spectrum disorder.....	8
N.A. TARASOVA, N.R. KHASANOV Iron deficiency in patients with cardiovascular diseases.....	15
R.I. GABIDULLINA, G.A. SMIRNOVA, A.Sh. ZARIPOVA, E.V. VALEEVA, T.N. SHIGABUTDINOVA, L.I. SIRMATOVA Endometrial polyps: state of the problem and prediction.....	21
V.A. POZDNYAK, S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN History of studying acute intestinal infections of viral etiology.....	26

ORIGINAL ARTICLES

T. P. DEMICHEVA Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes who survived and died from COVID-19.....	33
Yu.V. KARAKULOVA, N.E. SEKSYAEV, D.Yu. SOSNIN Neuron-specific enolase of liquor as an objective marker of cognitive impairments in HIV-associated encephalopathy.....	37
I.V. NIKOLAEVA, S.V. TKACHEVA, A.I. FAZULZYANOVA, E.Z. LATFULLINA, O.A. RAKHMANOVA, M.N. BELOVA Clinical-epidemiological and laboratory characteristics of a food salmonellosis outbreak.....	42
O.I. PIKUZA, R.A. FAIZULLINA, A.M. ZAKIROVA, M.A. KAZAKOVA, E.A. SAMORODNOVA, M.F. SABIRZYANOVA, O.I. LUKINA Clinical significance of reactivity indicators of specific antibacterial immunity to antigens of duodenal content microbiota in various types of upper digestive tract inflammatory pathology.....	48
L.V. IVANOVA, E.Yu. AKULINUSHKINA, S.A. LAPSHINA, D.I. ABDULGANIEVA Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis.....	54
E.M. POKROVSKAYA, V.N. KRASNOZHEN, S.A. POLISCHUCK, D.E. TSYPLAKOV Comparative study of the histological structure of the mucous membrane in the norm, in cystic lesions of the paranasal sinuses and in chronic sinusitis.....	58
L.V. SAVINA, A.G. YASHCHUK, A.V. MASLENNIKOV, A.M. SAVIN Natural childbirth with a scar on the uterus: clinical practice.....	63
G.A. IGNATENKO, E.A. MAYLYAN, A.V. DUBOVAYA, A.A. KALUGA, A.N. GONCHAROV, E.A. SUBBOTINA Substantiation of interval hypoxic therapy for autoimmune thyroiditis treatment in women.....	68
M.B. MUKANOVA, F.Yu. KOPYLOV, R.N. KOMAROV, I.I. SEREBRENNIKOV, F.S. GAFUROV, A.N. KHUZIAKHMEDOV, N.M. BABAKULOVA, A.M. ISMAILBAEV Acute coronary syndrome in patients with aortic valve stenosis.....	73
E.M. POKROVSKAYA, S.V. KHALIULLINA, V.N. KRASNOZHEN, E.F. MANNANOVA Prospects for using immunostimulating agents with nonspecific antiviral activity in the complex treatment of children with chronic adenoiditis.....	79

BASED ON DISSERTATIONS

D.V. KOLCHIN, V.I. RUZOV, L.N. SAVONENKOVA Interrelation between the structural-functional condition of myocardium and the activity of vascular- endothelial growth factor and blood inflammatory reaction in patients with pulmonary tuberculosis.....	85
--	----



L.M. KUPKENOVA, D.I. ABDULGANIEVA, N.G. SHAMSUTDINOVA, A.Kh. ODINTSOVA, D.G. ISKHAKOVA, M.I. CHERKASHINA, N.A. CHEREMINA
Long-term consequences of COVID-19 in patients with inflammatory intestine diseases
(by the data of functional-radiology examinations of lungs and EchoKG).....91

S.D. MAYANSKAYA, F.R. GUMEROV, I.A. GREBENKINA
Comparative evaluation of daily monitoring indicators in the dynamics of treatment
with fixed combinations of antihypertensive drugs.....99

CLINICAL CASE

I.Z. GALIEV, S.V. ZINCHENKO, E.Yu. MINGALIMOVA
Intraoperative identification of the parathyroid glands in a patient
with tertiary hyperparathyroidism (clinical case).....107

L.B. NOVIKOVA, A.P. AKOPIAN, K.M. SHARAPOVA, R.F. LATYPOVA, N.M. FAIZULLINA
Myotubular X-linked myopathy. Clinical case.....110

A.M. SABITOVA, I.V. SITDIKOVA, V.A. ANOKHIN, G.R. FATKULLINA, G.R. KAMASHEVA, V.M. TIMASHEVA
Clinical case of combined post-COVID syndrome in a child.....115

S.S. YASHIN, E.D. MAKAROVA, M.A. DANIELIAN
Clinical case of pseudomembranous colitis in a patient with post-COVID syndrome.....121

Rules of formatting the articles.....124



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 581.557.42:575.116.4

М.В. БЕЛОУСОВА¹, Е.А. МОРОЗОВА^{1,2}, Е.Г. ГОМЗИНА¹¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Нутрициологические подходы, применяемые в комплексной терапии детей с расстройством аутистического спектра

Контактная информация:**Белусова Марина Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры психотерапии и наркологии, доцент кафедры детской неврологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** belousova.marina@mail.ru

В статье обсуждаются данные современных научных исследований, демонстрирующих влияние внутриутробного и раннего постнатального дефицита макро и микроэлементов на нейрогенез плода и дальнейшее когнитивное развитие ребенка. Приведены особенности развития детей с расстройством аутистического спектра (РАС), в том числе формирования пищевого поведения, проявления избирательности в еде в рамках сенсорной дезинтеграции, самоограничения рациона вследствие «избегания новизны». Нарушения питания у детей с РАС, наблюдаемые с раннего возраста, часто сопровождаются или становятся причиной для манифестации гастроэнтерологических расстройств, требующих своевременного лечения, в том числе диетотерапии. Трудности кормления, с которыми сталкивается семья ребенка с РАС, нередко подталкивают родителей к самолечению с помощью различных диет, сбалансированность и эффективность которых весьма сомнительные. В статье рассматриваются положительные эффекты от диет, назначенных и контролируемых диетологами, и обсуждаются риски самолечения. Подчеркивается необходимость коррекции нарушений питания и расстройств пищевого поведения у детей с РАС и важность участия врача-гастроэнтеролога, диетолога, нутрициолога в междисциплинарном комплексном сопровождении детей с РАС.

Ключевые слова: нутрициология, нейрогенез, дефицит макро- и микронутриентов, безглютеновая безказеиновая диета, когнитивные функции, расстройства аутистического спектра (РАС).

(Для цитирования: Белусова М.В., Морозова Е.А., Гомзина Е.Г. Нутрициологические подходы, применяемые в комплексной терапии детей с расстройством аутистического спектра. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 8–14)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-8-14

M.V. BELOUSOVA¹, E.A. MOROZOVA^{1,2}, E.G. GOMSINA¹¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan

Nutritional approaches used in the complex therapy of children with autism spectrum disorder

Contact details:**Belousova M.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Psychotherapy and Narcology,

Associate Professor of the Department of Pediatric Neurology

Address: 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7 (843) 273-49-09, **e-mail:** belousova.marina@mail.ru

The article discusses the modern scientific data demonstrating the influence of intrauterine and early postnatal macro- and microelement deficiency on fetal neurogenesis and further cognitive development of the child. The features of the development of children with autism spectrum disorder (ASD) are given, including the formation of eating behavior, manifestations of selectivity in food within the framework of sensory disintegration, self-restriction of the diet due to «novelty avoidance». Nutritional disorders in children with ASD, observed from an early age, are often accompanied, or cause the manifestation of gastroenterological disorders that require timely treatment, including diet therapy. The feeding difficulties faced by the family of a child with ASD often push parents to self-treat with various diets, the balance and effectiveness of which are often very questionable. The article discusses the positive effects of diets prescribed and controlled by nutritionists and discusses the risks of self-treatment. The authors emphasize the necessity of correcting eating disorders in children with ASD and the importance of a gastroenterologist and nutritionist participation in the interdisciplinary complex support of children with ASD.

Key words: nutritionology, neurogenesis, macro- and micronutrient deficiency, gluten-free casein-free diet, cognitive functions, autism spectrum disorders (ASD).



(For citation: Belousova M.V., Morozova E.A., Gomsina E.G. Nutritional approaches used in the complex therapy of children with autism spectrum disorder. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 8–14)

Расстройство аутистического спектра (РАС) — гетерогенная группа расстройств психологического развития, соотносимая с рубрикой F 84 МКБ-10, включает в себя и определенные нозологические формы (ранний детский аутизм, атипичный аутизм, синдром Аспергера), и генетические синдромы со специфической картиной нейроразвития [1, 2].

Данные за последние несколько десятилетий указывают на экспоненциальный рост распространенности РАС во всем мире [3–5]. По данным ВОЗ, РАС регистрируется у 1 из 160 детей [6]. По российским статистическим данным, показатели заболеваемости РАС за период с 2014 по 2018 гг. возросли у детей на 107%, у подростков — на 206% [1].

Клинически значимая триада РАС характеризуется нарушениями коммуникации, социального взаимодействия и наличием стереотипий и повторяющихся моделей поведения: в рамках моторных программ («взмахивания руками»); в контексте игры (повторяемые нецелевые действия с предметом); в качестве «застываний» на ритуалах повседневной жизни, в том числе на пищевых привычках и вкусовых предпочтениях ребенка [7]. Проявления РАС отмечают с периода раннего детства и, как правило, они сохраняются в течение всей жизни, трансформируясь по мере вовлеченности ребенка в коррекционно-образовательный процесс, успешное планирование и реализация которого способны влиять на коммуникативные и социальные трудности ребенка, на блокировку нежелательного поведения и эмоциональных реакций.

Лечение РАС включает использование психолого-педагогических программ, построенных на принципах бихевиорального подхода с целью формирования бытовых, коммуникативных и социальных навыков (АВА-терапия, прикладной анализ поведения, PECS, TEACH), а также применение психофармакотерапии для коррекции неспецифических проявлений, к которым отнесены агрессия, возбуждение, фобии, нарушение сна, расстройство приема пищи. Трудности кормления ребенка с РАС, невозможность расширить его крайне ограниченный рацион заставляют родителей прибегать к методам самокоррекции пищевых нарушений — родители самостоятельно инициируют различные диеты, отменяют привычные для ребенка продукты питания, экспериментируют с биологически активными добавками и витаминными комплексами вне терапевтического сотрудничества с лечащим врачом. Узнавая о назначенных родителями диетологических протоколах, лечащий врач — психиатр / психотерапевт, с учетом своих профессиональных компетенций не может рекомендовать продолжение диет, поскольку данные вмешательства, как указано в клинических рекомендациях, не имеют достаточной доказательной эффективности [6]. Однако существует необходимость активно заниматься вопросами питания детей с РАС, диагностикой и коррекцией нарушений пищевого поведения, и с учетом многочисленных запросов родителей необходимо профессиональное сопровождение и помощь врачей-диетологов, нутрициологов, гастроэнтерологов в сопровождении детей с РАС.

Цель данной статьи — обсуждение влияния питания на когнитивное развитие ребенка раннего возраста, анализ нутритивного статуса детей с РАС и рассмотрение возможности диетологической коррекции.

Многообразие фенотипических проявлений РАС обусловлено сочетанием биологических причин (генетических, дизонтогенетических, нейрохимических) и факторов среды (психосоциальное влияние окружения) [1, 8]. Питание ребенка раннего возраста можно рассматривать и как биологический фактор, обеспечивающий организм ресурсами для роста и развития, и как психосоциальный (формирование пищевого поведения ребенка с учетом индивидуальных особенностей и влияния семейной системы).

Влияние питания на развитие плода

Нейрогенез плода генетически детерминирован и запускается на раннем пренатальном этапе — в течение первых 8 недель происходит пролиферация нейрональных клеток (neural stem cells) и последующая миграция нейробластов в области будущей коры. [9]. Этот процесс завершается к 6 месяцу внутриутробного периода. Процесс миграции нейронов может быть нарушен вследствие воздействия в этот период неблагоприятных биологических и физических факторов (в том числе дефицита питания, алкогольной и иной интоксикации), что может привести к появлению тяжелых пороков развития мозга и грубого отставания в формировании когнитивных и моторных функций. Так, дефицит витаминов и микронутриентов (фолиевой кислоты, витамина А и меди) в раннем периоде развития мозга может привести к дефектам нервной пластинки или трубки.

С 25 недели внутриутробного развития отмечают период интенсивного роста дендритов, образования синаптических контактов и формирования глии («большой» спурт Dobbing J.) [2]. С 32 недели внутриутробного развития и вплоть до постнатального периода идет активный синтез липидов — мозгоспецифических (ганглиозидов) и мембранных (фосфолипиды, холестерол), необходимых для последующей миелинизации проводящих путей головного и спинного мозга. Во внутриутробном периоде миелинизация охватывает продолговатый мозг и полушария; миелинизация двигательных нервов реализуется постнатально [10]. Интенсивный рост и созревание клеток нервной ткани во внутриутробном периоде и в первые годы жизни ребенка требуют полноценного и достаточного снабжения мозговых структур необходимыми питательными веществами, получаемыми в рамках грудного вскармливания и последующего кормления [11]. Особенно важны для созревания структур центральной нервной системы (ЦНС) в позднем эмбриональном и неонатальном периодах цинк, железо, фолиевая кислота, селен, йод, холин, витамин А и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Keunen K., Elburg R. et al. (2014), рассматривая воспаление и перинатальные инфекции в качестве основных факторов патогенеза повреждения белого вещества головного мозга, особенно у недоношенных детей,

предлагают воздействовать на ось «микробиом-кишечник-мозг» через микробиом и влияющие на него пищевые компоненты, используя пробиотики, пребиотические олигосахариды и некоторые аминокислоты (глутамин), с целью нейропротекции [12].

Исследования с участием лабораторных животных подтвердили гипотезу о том, что недостаточное / дефицитное по основным макро- и микронутриентам питание в критические периоды развития мозга (внутриутробный и ранний постнатальный) приводит к изменениям в нейротрансмиссерных системах (уменьшение количества рецепторов норадреналина), снижению выработки миелина, количества клеток мозга и синапсов. Наиболее чувствительны к последствиям раннего постнатального недостатка питания оказались гиппокамп (наблюдалось уменьшение степени ветвления дендритов, уменьшение размера клеток зубчатой извилины) и мозжечок — выявлена аномальная электрофизиологическая активность клеток Пуркинье, снижение соотношения количества синапсов на нейрон. Клинически отмечалась задержка формирования психомоторных навыков [13].

Таким образом, питание плода, будучи недостаточным и/или некорректным по основным параметрам и количеству макро и микронутриентов, может иметь долгосрочные последствия для развития и нормального функционирования мозга ребенка, а также повлиять на формирование когнитивных и поведенческих нарушений, трудностей в обучении, влиять на память, эмоциональную регуляцию и на адаптацию к стрессу [14].

Особенности пищевого поведения у детей с РАС

В клинике РАС у детей, наряду с многочисленными ритуалами, регламентирующими повседневную активность и особенности взаимодействия, нередко отмечают трудности формирования адекватного пищевого поведения. Присущая многим детям с РАС избирательность в еде варьирует от селективного подхода к продуктам с учетом собственных вкусовых предпочтений (выбор еды по виду, цвету, текстуре, вкусу, запаху) и вплоть до полного отказа от пищи (ребенок пьет только бульон или гомогенные соки определенного цвета из определенной упаковки) и крайне трудно поддается коррекции.

Патогенез нарушений пищевого поведения недостаточно изучен. Безусловно, свой вклад вносят и проявления сенсорной дезинтеграции, и собственные вкусовые предпочтения ребенка (в некоторых случаях искаженные), и семейные привычки, регламентирующие прием пищи [15]. Очевидно, что семейное пищевое поведение и установки родителей могут влиять на нетипичное потребление пищи, потворствовать и подчас усугублять избирательность в еде и пищевые стереотипы у ребенка с РАС.

Избирательность в еде у детей с РАС рассматривают как модель повторяющегося поведения, вызванного навязчивым желанием однообразия, как в плане расширения рациона, так и в отношении изменения привычных блюд — по их внешнему виду, текстуре (менее гомогенные), вкусу (за счет добавления ингредиентов: например, добавление банана в привычную овсяную кашу). Оральная фиксация на одном и том же виде пищи, неизменность ее вкуса и источника (например, пить сок всегда из одной упаковки, с одним и тем же рисунком на коробочке)

является проявлением настойчивого стремления к постоянству, приверженности рутине, исключению в повседневной жизни новизны вследствие ее непредсказуемости [16].

Влияние сенсорной дезинтеграции на формирование пищевого поведения у детей с РАС проявляется избирательностью в еде, основанной на определенных, не подлежащих изменению свойствах пищи — ее вкусе, текстуре и температуре, запахе, внешнем виде (цвете). При сенсорной дезинтеграции — расстройстве адекватной и быстрой обработки поступающей сенсорной информации — возникает сенсорная гиперчувствительность, которая проявляется в чрезмерной реакции на сенсорные ощущения (тактильные, вестибулярные, слуховые, проприоцептивные, вкусовые, обонятельные и визуальные). Чрезмерная сенсорная реакция может способствовать повышенной чувствительности к текстуре пищи (например, провоцирование рвотных позывов при ощущении мягких пищевых комочков в протертой и гомогенной пище) и приводить к избирательности в еде и трудностям кормления. Пищевая неофобия (негативное восприятие ребенком новых продуктов или блюд) на фоне сенсорной дезинтеграции усугубляет ограниченность рациона и повышает риск дефицита макро- и микронутриентов в питании ребенка с РАС.

Современные исследования демонстрируют связь симптомов РАС и их степени выраженности с состоянием кишечной микробиоты, изменением качественной и количественной характеристики микробной популяции в тонкой кишке [17, 18]. Теория оси «кишечник-мозг» предполагает, что программирование питания в раннем возрасте, а еще более разумно — начиная с периода беременности может влиять на когнитивные функции ребенка и предрасполагать к дебюту РАС при генетической детерминированности данного расстройства. Расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), абдоминальных болей, нарушений своевременного опорожнения кишечника (обстипация / диарея) являются распространенной сопутствующей патологией у пациентов с РАС.

Таким образом, симптомы нарушения функционирования ЖКТ, наряду с избирательностью ребенка в питании, приводящей к дефициту макро- и микронутриентов, могут усугублять психическое состояние ребенка с РАС и качество жизни его семьи.

Диетотерапия при РАС

В клинических рекомендациях «Расстройства аутистического спектра» (2020), в разделе «3.2. Иное лечение» указано, что диеты (безказеиновая и безглютеновая) отнесены к вмешательствам, не имеющим доказанной эффективности в отношении коррекции РАС, и их назначение пациентам с РАС не имеет оснований [6]. Однако в научных публикациях педиатров, диетологов, гастроэнтерологов звучат доводы в пользу целесообразности применения диетологических протоколов у детей с РАС (при наличии соответствующих показаний) и необходимости включения в междисциплинарную команду специалистов по питанию. Диетотерапия в комплексном лечении детей с РАС обоснованно и успешно назначается врачами-гастроэнтерологами и диетологами в качестве способа коррекции имеющихся желудочно-кишечных расстройств и нутрициологических проблем.



По данным Бавыкиной И.А., изучение нутритивного статуса у 64 детей с РАС выявило гипокальциемию (45,1%), латентный дефицит железа (37,3%), белково-энергетическую недостаточность (6%). Пищевая избирательность проявлялась отчетливым предпочтением легко усваиваемых углеводов (73,4%), что отражалось и на индексе массы тела, и на пищевых привычках детей [19]. У детей с РАС также выявляют дефицит эссенциальных микроэлементов (железа, йода, цинка, лития, калия), которые требуется восполнять питанием и назначением препаратов, содержащих микронутриенты и витамины, особенно витамины группы В (в том числе В12) и витамин Д [20]. Очень важно сбалансировать рацион детей с РАС с учетом соотношения калорийности питания и уровня энергозатрат, но эта задача затрудняется спецификой пищевого поведения детей и их избирательностью в питании.

Нередко диетотерапия инициируется родителями детей с РАС самостоятельно в рамках альтернативного немедикаментозного способа лечения.

Наиболее часто используется 1) диета без глютена и казеина (БГБКД/GFCF (gluten-free / casein-free diet), существенно реже 2) кетогенная диета (КД), 3) диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP), 4) специфическая углеводная диета (СУД). Приведем краткое описание данных диетических протоколов.

1. Безглютеновые диеты предполагают исключение из рациона глютеносодержащих продуктов, в которых смеси растительных белков, таких как глютен, глиадин, проламин и др., объединены общим названием «глютен». Они содержатся в различных сортах ячменя, ржи и пшеницы, а также во многих обработанных и расфасованных пищевых продуктах. Диета без казеина направлена на исключение из рациона казеина — белка, содержащегося в молочных продуктах, и традиционно применяется у пациентов с галактоземией или с аллергией на коровье молоко. Эти диеты часто комбинируют для создания диетического протокола без глютена и казеина (БГБК/GFCF).

По данным Дмитриевой Ю.А. и соавт., наблюдаемая у детей с РАС не связанная с целиакией непереносимость глютена (non-celiac gluten sensitivity) характеризуется широким спектром неспецифических симптомов (хроническая усталость, повышенный уровень тревожности, снижение настроения, работоспособности и т. д.) и отсутствием в стандартных лабораторно-диагностических тестах маркеров целиакии или признаков аллергии к пшенице. При этом на фоне элиминации из рациона глютеносодержащих продуктов отмечают исчезновение клинических симптомов и улучшение самочувствия [21]. Обоснование использования диет БГБК/GFCF при РАС в значительной степени связано с воздействием опиоидных пептидов, выделяющихся при переваривании глютена и казеина [22]. Обсуждается также роль иных компонентов зерна, к которым относятся белки-ингибиторы α -амилазы / трипсина и фруктанов (фруктоолигосахаридов, инулина) [23].

В качестве одного из звеньев патогенеза РАС обсуждают роль повышенной проницаемости стенки кишечника, регуляция которой осуществляется через белок зонулин. Глютен в числе прочих веществ выступает активатором экспрессии зонулина, что приводит к повышению проницаемости тканевых барьеров (возможно, и гемато-цефалического

(ГЭБ)) и облегчению проникновения антигенов и иммунных клеток в ЦНС с последующим их нейротропным действием. Глиадорфин — продукт расщепления глютена — способен проникать через ГЭБ и, связываясь со специфическими рецепторами, реализовывать опиоидный эффект. Аналогичным эффектом обладают и казоморфины — метаболиты казеина коровьего молока [21]. Появляющиеся данные исследований указывают на то, что опиоидные рецепторы могут быть вовлечены в регуляцию аспектов социального поведения при РАС.

Помимо активности опиоидов, у пациентов с РАС имеются повышенные уровни антител к ряду пищевых белков, включая глютен / глиадин и молочные белки, такие как α -глиадин (например, иммуноглобулин IgA и IgG), дезамидированный пептид глиадина (дезамидированный пептид глиадина-IgA и IgG), общий специфический глиадин IgG (все фракции: α , β , γ и ω) и казеиновый IgE зерна пшеницы.

По результатам исследований Бавыкиной И.А. и др., наблюдавших 52 детей с диагнозом РАС, у 79,5% детей, в рационе которых не было ограничений глютен- и казеиносодержащих продуктов, обнаружен повышенный уровень IgG к казеину, у 19,3% — к глиадину. У 40–50% обследованных детей отмечалась нецелиакичная неаллергическая чувствительность к глютену [24]. Увеличение выработки антител к пищевым белкам (под влиянием глютена и казеина) способствует повышению проницаемости кишечника для ксенобиотиков. Объективная информация о наличии титра антител к пищевым антигенам поможет выявить группу пациентов с РАС, у которых можно прогнозировать эффективность применения диеты БГБК/GFCF.

Окислительный стресс, связанный с низким уровнем глутатиона (GSH), способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и таким образом может вызывать и поддерживать воспаление в ЖКТ [25]. Образующиеся из казеина и глютена опиоидные пептиды также способны потенцировать воспаление ЖКТ, а диета с ограничением данных веществ может снизить проявления воспаления [26].

В литературе приведены результаты исследований, свидетельствующие о положительном эффекте длительно проводимой диеты БГБК/GFCF, назначенной врачами с учетом клинко-лабораторных данных и диагностики иммунного статуса пациента. Так, Касанаве Е.В. и соавт. проводили исследование динамики клинических симптомов у 105 детей с задержкой психоречевого развития (ЗПРР) различного генеза, находившихся под наблюдением не менее 12 месяцев. Авторы отмечают положительную динамику в группе детей с ЗПРР, находившихся на БГБКД, по сравнению с детьми, не получавшими диетотерапию, в отношении двигательных стереотипов (стим) и проблем с пищеварением. Также замечено улучшение пищевого поведения (достигается постепенное расширение рациона и уход от однородной текстуры пищи) в группе детей, находившихся на БГБКД более 6 месяцев [27].

Бавыкина И.А. и соавт. также отмечали снижение эмоционального переживания у детей с РАС, находившихся на БГБКД свыше 6 месяцев, и более высокие скорости коррекции пищевой избирательности [28].

Следует отметить, что, несмотря на популярность диеты БГБК/GFCF среди родителей детей с РАС и ее широкое использование ими, убедительных доказательств эффективности (в отношении симптоматики РАС) нет. Во многих статьях, посвященных

диетотерапии при РАС, указывается на недостаточность доказательной базы и необходимость проведения тщательно спланированных клинических исследований в отношении эффективности диеты БГБК/ГФСГ.

Ее применение оправдано и логично в отношении пациентов с РАС, имеющих симптомы нарушения функционирования ЖКТ и соответствующие клинико-лабораторные показатели. В этих случаях коррекцию питания рассматривают как одно из дополнительных направлений комплексной терапии РАС, как способ регуляции функционирования ЦНС посредством диеты за счет ограничения поступления потенциально реактогенных продуктов, оптимизации микробиома. Положительная динамика достигается на фоне длительной диетотерапии, продолжительностью от 6 месяцев и более. К трудностям, сопряженным с переводом ребенка на БГБКД, можно отнести: труднодоступность и высокую цену безглютеновых продуктов, сознательное ограничение рациона с невозможностью «разбавлять» его чем-то ранее привычным, изменение пищевых привычек семьи и связанные с этим психологические трудности адаптации к диетотерапии.

2. Кетогенная диета (КД). В 1921 г. Russell Morse Wilder, опираясь на сообщение Woodyatt R.T. о том, что на фоне голодания и высокожировой диеты отмечают накопление в крови кетоновых тел, предложил термин КД для обозначения рациона с высоким содержанием жиров (жиры 60–75%, белок 15–30%, углеводы 10%) (состав сбалансированного рациона по современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: жиры 15–30%, белки 10–15%, углеводы 55–75%) и начал использовать КД для лечения эпилепсии: при КД достигается увеличение концентрации в крови кетоновых тел, обладающих противосудорожным действием [29].

Применение ее при РАС опирается на представление о том, что аутистическое поведение является результатом нарушения клеточного углеводного обмена и КД может компенсировать имеющиеся нарушения и митохондриальную дисфункцию. По мнению Безродного С.Л., КД может положительно влиять на функционирование и поведение у детей с РАС за счет уменьшения воспаления, модуляции кишечной микробиоты, коррекции митохондриальной дисфункции, дефектов дыхательной цепи митохондрий и других факторов. Значительная часть микробиоты кишечника использует для ферментации углеводы, количество которых при использовании КД уменьшается, что способствует достижению слабовыраженного антимикробного действия [30].

Следует отметить, что назначение КД должно быть тщательно обосновано врачом с учетом прогнозирования возможных соматических и психоневрологических рисков для пациента. Есть четкие ограничения и противопоказания к назначению диеты, которые необходимо учитывать и транслировать родителям для предотвращения «самолечения».

3. Для улучшения функционального состояния ЖКТ и прежде всего для лечения синдрома раздраженного кишечника разработана диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols (FODMAP)) [31]. Диета подразумевает употребление продуктов с низким содержанием FODMAP (примерно в течение 2–6 недель), а потом постепенное введение в

рацион продуктов с высоким содержанием FODMAP с отслеживанием реакций и корректировкой диеты.

По данным Noga et al., применяемая при РАС диета FODMAP приводила к облегчению кишечных симптомов, но не оказывала существенного влияния на поведение и коммуникации. [32]. С учетом необходимости строгого контроля за питанием, влияющего на пищевое поведение в целом, а также в связи с отсутствием объективной положительной динамики на симптомы РАС на фоне FODMAP диеты, показаний для ее использования у детей с РАС пока нет.

4. Специфическая углеводная диета (СУД/SCD) — диетический протокол, разработанный в начале XX в. для лечения пациентов с целиакией. Впоследствии диету стали применять в лечении болезни Крона, язвенного колита, дивертикулита и хронической диареи. Цель данной диеты: коррекция симптомов нарушения всасывания и предотвращения роста патогенной кишечной микробиоты. Рекомендуют использовать в питании моносахариды, источниками которых являются фрукты, некоторые овощи и мед, и сокращать потребление сложных углеводов, поскольку их переваривание происходит длительнее, чем у моносахаридов, что приводит к затруднению усвоения и остатки пищи превращаются в питательную среду для патогенных бактерий.

В литературе встречаются единичные исследования по применению диеты СУД/SCD у детей с РАС [33, 34]. Так, по результатам исследования Abele S. et al., диета СУД/SCD, продолжительностью 3 месяца, дополненная витаминами (Д3 и С), препаратами Омега-3 жирных кислот, пробиотиками и пищевыми добавками, может улучшить поведение, снизить гиперактивность и сенсорную чувствительность, улучшить восприятие и понимание речи, помочь социализации детей с РАС [35]. Однако убедительных данных о целесообразности использовать данный протокол у детей с РАС нет.

Наш опыт длительного наблюдения (от 3 до 5 лет) за 32 детьми с расстройствами формирования импрессивной и экспрессивной речи на фоне РАС показал, что все родители по собственной инициативе внедряли в питание ребенка БГБКД. Чаще всего к диете прибегали в первый год установления клинического диагноза, повлекшего изменение семейного функционирования и в том числе погружения в интернет-чаты с родителями детей с особыми возможностями здоровья и со специалистами по пищевым добавкам. Продолжительность следования диете составила: до 1 месяца ($n = 14$), до 3 месяцев ($n = 11$), более 6, но менее 12 месяцев ($n = 7$). Причины отказа от диеты: 1) эффективность ниже ожидаемой; 2) трудность ее поддержания (четкий регламент приготовления блюд и ограниченный рацион); 3) финансовые трудности; 4) невозможность контролировать питание ребенка вне дома (в детсаде, в гостях у бабушки), что создает имитацию поддержки диеты при неоднократном отклонении от нее; 5) отказ от ограничивающих родительских установок («не могу все время воевать с ребенком»). Родители, удержавшие ребенка на диете более 6 месяцев, отмечали некоторое улучшение в плане его готовности к коммуникации и удержания контакта, уменьшение двигательного беспокойства. Вызывают беспокойство следующие аспекты: 1) отсутствие предваряющей диету консультации диетолога / гастроэнтеролога как в плане целесообразности

назначения диеты, так и в плане назначения коррекции возможных дефицитов макро- и микронутриентов, нарастающих на фоне диеты; 2) отсутствие договоренности с врачом о наблюдении за состоянием ребенка и динамикой клинических проявлений. Необходимо учитывать высокую частоту родительской активности в плане использования диет и БАДов в коррекции детей с когнитивными, речевыми нарушениями и РАС и заблаговременно проводить просветительскую работу с ними во избежание самолечения и отмены назначенных ранее препаратов, добиваясь комплаенса в терапевтическом сопровождении ребенка.

Выводы

В современной литературе активно обсуждают результаты научных исследований, демонстрирующие связь между клиническими проявлениями симптомов РАС у детей и функциональным состоянием ЖКТ и микробиоты тонкой и толстой кишки. Оценка нутритивного статуса, с учетом имеющихся антропометрических и биохимических параметров, и его коррекция должны осуществляться усилиями врачей-гастроэнтерологов и диетологов с учетом жалоб родителей детей с РАС.

Коррекция дефицита макро- и микронутриентов на фоне пищевой избирательности, регуляция пищевого поведения и пищевых привычек ребенка и его семьи (совместно с психотерапевтом) важны не только для обеспечения полноценным питанием растущего организма ребенка, но и для формирования адекватных родительских установок в отношении питания (подбор продуктов и их правильная кулинарная обработка, нивелирование перекусов, исключение из домашнего обихода легко усваиваемых углеводов и сладостей с контролируемым их потреблением).

Необходимо проводить активную просветительскую работу с родителями с целью предотвращения самостоятельного использования диетотерапии вне контроля врача. Любая диета, предлагаемая для лечения РАС, дефицитна по макро- и микроэлементам и приводит к снижению массы тела у детей, к витаминной недостаточности и снижению резистентности организма вследствие недостатка белка. Поэтому диетотерапия сопровождается назначением витаминов и микроэлементов, в ряде случаев — пробиотиков.

Трудности верификации эффективности применения диет при РАС объясняют невозможность их долгосрочного (не менее 6 месяцев) изолированного назначения (вне психолого-педагогической коррекции, психофармакотерапии) для последующей оценки основных показателей психического, речевого, коммуникативного и социального развития ребенка. В приведенных нами статьях авторы изучали лабораторные и соматические маркеры, и диеты сочетались с другими методами абилитации детей с РАС. Улучшение показателей нутритивного статуса детей с РАС на фоне применяемых диет — основание к серьезному рассмотрению этого направления для использования в комплексном сопровождении.

Применение диетотерапии при РАС должно быть четко обоснованным, назначаться врачом, имеющим соответствующие компетенции, с учетом ожидаемой пользы, возможных рисков и влияния диеты на качество жизни ребенка с РАС и семьи в целом и осуществляться в рамках долгосрочного наблюдения за динамикой состояния ребенка.

Белоусова М.В.

<https://orcid.org/0000-0002-8804-8118>

Морозова Е.А.

<https://orcid.org/000-0003-3794-215X>

Гомзина Е.Г.

<https://orcid.org/0000-0001-9923-7726>

Литература

1. Клинические рекомендации «Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация» // Российское общество психиатров. — 2020. — 127 с. — URL: <http://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A0%D0%90%D0%A1%20-%D0%94%D0%9B%D0%AF%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%A4%2011.06.2020.pdf>
2. Olakunle J.O., Adejoke Y.O. Nutrition in autism spectrum disorders: A review of evidences for an emerging central role in aetiology, expression, and management // *AIMS Medical Science*. — 2018. — Vol. 5 (2). — P. 122–144. DOI: 10.3934/medsci.2018.2.122
3. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders // *Pediatr Res*. — 2009 Jun. — Vol. 65 (6). — P. 591–598. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203
4. Weintraub K. Autism counts // *Nature*. — 2011 Nov 2. — Vol. 479 (7371). — P. 22–24. DOI: 10.1038/479022a
5. Nazeer A., Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: Clinical features and diagnosis // *Pediatr Clin North Am*. — 2012. — Vol. 59 (1). — P. 19–25. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.10.007
6. Клинические рекомендации «Расстройства аутистического спектра» // Ассоциация психиатров и психологов за научно-обоснованную практику. Одобрено научно-практическим Советом МЗ РФ. — 2020. — 72 с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/594_1
7. Jukić V., Arbanas G. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5) // *Int J*. — 2013. — Vol. 57. — P. 1546. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
8. Ребер М. Расстройства аутистического спектра. Научные подходы к терапии / пер. с англ. — М.: Издательский дом БИНОМ, 2017. — 424 с.
9. Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода — возможности и перспективы исследования // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2003. — Т. LII. № 2. — С. 86–93. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologiya-ploda-vozmozhnosti-i-perspektivy-issledovaniya> (дата обращения: 03.03.2023).
10. Талантова О.Е. Особенности морфогенеза мозга плода чело- века // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2002. — Т. 51, № 2. — С. 89–94. DOI: 10.17816/JOWD90422
11. Prado E.L., Dewey K.G. Nutrition and brain development in early life // *Nutr Rev*. — 2014 Apr. — Vol. 72 (4). — P. 267–284. DOI: 10.1111/nure.12102
12. Keunen K., Elburg R.M.V., Bel F.V. et al. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth // *Pediatr Res*. — 2015 Jan. — Vol. 77 (1-2). — P. 148–155. DOI: 10.1038/pr.2014.171
13. Levitsky D.A., Strupp B.J. Malnutrition and the Brain: Changing Concepts, Changing Concerns // *The Journal of Nutrition*. — 1995. — Vol. 125 (8). — P. 2212S–2220S. DOI: 10.1093/jn/125.suppl_8.2212S
14. Sethi P., Prajapati A., Mishra T., Chaudhary T., Kumar S. Effects of Malnutrition on Brain Development. In: Mohamed, W., Kobeissy, F. (eds) *Nutrition and Psychiatric Disorders* // *Nutritional Neuroscience*. — Springer, Singapore, 2022. DOI: 10.1007/978-981-19-5021-6_4
15. Белоусова М.В., Уткузова М.А., Карпов А.М. Нарушение кормления как предиктор речевых нарушений // *Практическая медицина*. — 2015. — № 7 (92). — С. 36–40.
16. Narzisi A., Masi G., Grossi E. Nutrition and Autism Spectrum Disorder: Between False Myths and Real Research-Based Opportunities // *Nutrients*. — 2021 Jun 17. — Vol. 13 (6). — P. 2068. DOI: 10.3390/nu13062068
17. Морозова Е.А., Белоусова М.В., Гомзина Е.Г., Уткузова М.А. Микробиотические и нутрициологические паттерны формирования когнитивных и поведенческих функций ребенка // *Практическая медицина*. — 2021. — Т. 19, № 5. — С. 32–36.
18. Ray K. Gut microbiota: microbial metabolites feed into the gut-brain-gut circuit during host metabolism // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. — 2014. — Vol. 11 (2). — P. 76.
19. Бавыкина И.А. Особенности физического развития и уровня нутриентов у детей с расстройствами аутистического спектра // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. — 2019. — Т. 27, № 2. — С. 181–187.
20. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э. Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы питания*. — 2021. — Т. 90, № 5. — С. 67–76. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-67-76
21. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Радченко Е.Р., Дорошина Е.А. Безглютеновая диета при неврологических и психиатрических заболеваниях: стоит ли ожидать эффекта? // *ЭиКГ*. — 2021. — № 188 (4). — С. 170–177.



22. Lazaro C.P., Ponde M.P., Rodrigues L.E. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders // *Rev Bras Psiquiatr.* — 2016. — Vol. 38 (3). — P. 243–246.
23. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — № 97 (6). — С. 147–151. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-147-151
24. Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы питания.* — 2019. — Т. 88. № 4. — С. 41–47.
25. Мухутдинова Г.М., Гомзина Е.Г., Имамов А.А. Влияние селенового статуса на иммунный ответ при вирусных инфекциях (обзор литературы) // *Сыснинские чтения — 2021: Материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды, Москва, 17–19 ноября 2021 г.* — М.: ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья», 2021. — С. 293–296. EDN VPREEVG
26. Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Глиадаморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90, № 3. — С. 20–27. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-3-20-27
27. Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Генпе Н.А., Вадиян Д.Е., Манукян М.С. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра // *Доктор.Ру.* — 2022. — № 21 (3). — С. 58–65.
28. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Соблюдение диетотерапии, как фактор изменения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра // *Медицина: теория и практика.* — 2019. — Т. 4. № 1. — С. 183–187.
29. Иванникова Е.В., Алташина М. В., Трошина Е. А. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания // *Пробл. эндокр.* — 2022. — № 68 (1). — С. 49–72. DOI: 10.14341/probl12724
30. Безродный С.Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2019. — № 22 (1). — С. 51–56. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-51-56
31. Гуревич К.Г., Никонов Е.Л., Заборова В.А., Шелехова Т.Ю., Зольникова О.Ю. Применение пробиотиков в составе комплексной терапии дисбиотических нарушений при некоторых заболеваниях кишечника // *Вопросы питания.* — 2019. — Т. 88, № 1. — С. 77–84.
32. Nogay N.H., Walton J., Roberts K.M., Nahikian-Nelms M., Witwer A.N. The Effect of the Low FODMAP Diet on Gastrointestinal Symptoms, Behavioral Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Pilot Trial // *J Autism Dev Disord.* — 2021. — Vol. 51 (8). — P. 2800–2811. DOI: 10.1007/s10803-020-04717-8. PMID: 33057858
33. Ristori M., Quagliarello A., Reddel S., Ianiro G., Gasbarrini A., Putignani L. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11 (11). — P. 2812. DOI: 10.3390/nu11112812
35. Barnhill K., Devlin M., Moreno H.T., Potts A., Richardson W., Schutte C., Hewitson L. Brief Report: Implementation of a Specific Carbohydrate Diet for a Child with Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome // *J Autism Dev Disord.* — 2020. — Vol. 50 (5). — P. 1800–1808. DOI: 10.1007/s10803-018-3704-9 PMID: 30076499.
36. Abele S., Meija L., Folkmanis V., Tzivian L. Specific Carbohydrate Diet (SCD/GAPS) and Dietary Supplements for Children with Autistic Spectrum Disorder. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B // *Natural, Exact, and Applied Sciences.* — Vol. 75. — P. 417–425. DOI: 10.2478/prolas-2021-0062

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, завкафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12 кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в порядке цитирования источников, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.



УДК 616.12-008

Н.А. ТАРАСОВА, Н.Р. ХАСАНОВ

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Контактная информация:

Тарасова Наталья Алексеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7-987-262-03-06, e-mail: aleks37@yandex.ru

В обзоре представлены данные о состоянии дефицита железа (ДЖ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), патофизиология ДЖ при ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Освещены изученные на данный момент эффекты терапии ДЖ у пациентов с ИБС и ХСН. Большинство опубликованных исследований свидетельствуют о негативном влиянии ДЖ на структуру и функцию сердца, качество жизни и прогнозы пациентов с ИМ, ХСН. Эффективность коррекции ДЖ у пациентов широко изучена, но тем не менее продолжают исследования по оценке эффективности использования различных парентеральных форм железа и влиянию на отдаленные прогнозы у пациентов с ХСН. Коррекция ДЖ уменьшает объем повреждения и некроза при ишемии и инфаркте миокарда (ИМ), улучшает систолическую функцию миокарда и переносимость физических нагрузок после ИМ. Имеющиеся данные о коррекции ДЖ у пациентов, перенесших ИМ и имеющих ХСН, малочисленны и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

(Для цитирования: Тарасова Н.А., Хасанов Н.Р. Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 15–20)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-15-20

N.A. TARASOVA, N.R. KHASANOV

Kazan State Medical University, Kazan

Iron deficiency in patients with cardiovascular diseases

Contact details:

Tarasova N.A. — post-graduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitskiy

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-987-262-03-06, e-mail: aleks37@yandex.ru

This review focuses on definition of iron deficiency (ID) in patients with cardiovascular diseases (CVD), pathophysiology of ID in coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF). The currently studied effects of ID therapy in patients with CAD and CHF are highlighted. Most of the published studies demonstrate the negative impact of iron deficiency on the structure and function of the heart, quality of life and prognosis of patients with myocardial infarction (MI) and CHF. The effectiveness of ID correction in patients has been studied extensively, nevertheless there are ongoing studies on the evaluation of efficacy of various parenteral iron forms, as well as on their influence on long-term prognosis in patients with CHF. The correction of iron deficiency reduces the damage and necrosis size in patients with MI, improves left ventricular systolic function and exercise capacity after MI. At the same time, the available data on the ID correction in patients with CHF after myocardial infarction are insufficient and require further study.

Key words: iron deficiency, chronic heart failure, myocardial infarction, coronary artery disease.

(For citation: Tarasova N.A., Khasanov N.R. Iron deficiency in patients with cardiovascular diseases. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 15–20)

Дефицит железа (ДЖ) является «скрытой пандемией», занимая первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека, имея доказанные негативные влияния на функции организма, в том числе на деятельность сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от присутствия анемии [1–3]. Не менее распространенными являются и ССЗ, занимающие 1 место в структуре смертности у взрослого населения в развитых странах, в том числе в РФ (46,3% от общего числа смертельных исходов) [4].

С недавнего времени сочетание этих патологий привлекает внимание ученых повсеместно. К настоящему моменту существуют убедительные данные, свидетельствующие о широкой представленности ДЖ среди пациентов с ССЗ, в частности ИМ и ХСН; взаимном влиянии патологий на прогрессирование друг друга; негативных последствиях их сочетания как на качество жизни пациентов, так и на отдаленные прогнозы; о положительных эффектах терапии ДЖ у пациентов с ХСН.

Целью настоящего обзора является освещение основных вех в изучении вышеперечисленных аспектов сочетания ДЖ и ССЗ; представление возможных перспектив будущих исследований.

Определение ДЖ

В настоящее время выделены и используются большое количество идентификаторов статуса железа, которые можно подразделить на маркеры, определяемые в сыворотке крови, и таковые, определяемые в тканях организма (к примеру, в костном мозге, миокарде). К наиболее часто используемым показателям относят содержание в сыворотке крови железа, ферритина, трансферрина, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), растворенный рецептор трансферрина (рТФР), гепсидин.

Самую сильную корреляцию с источником железа в костном мозге среди параметров крови могут иметь рТФР, КНТЖ и гепсидин: рТФР и гепсидин могут обеспечить лучшее распознавание абсолютного и функционального ДЖ [5]. Однако определение данных маркеров в повседневной клинической практике ограничено ввиду их малодоступности и дороговизны, уступая место иным показателям — уровню железа сыворотки крови и ферритину.

При отсутствии воспаления или хронического заболевания уровень ферритина в сыворотке крови сильно коррелирует с запасами железа в организме: 1 мкг/л сывороточного ферритина соответствует ≈ 10 мг тканевого железа. Таким образом, сывороточный ферритин в 100 мкг/л отражает запасы железа в тканях в размере ≈ 1 г. При отсутствии иных, кроме изменения содержания железа, факторов, влияющих на уровень ферритина, под ДЖ понимают уровни ферритина ниже 30 мкг/л и КНТЖ меньше 16% [5].

В контексте ХСН критерии ДЖ отличны ввиду вероятного влияния воспаления как компонента течения ХСН на уровень ферритина в крови [5]. Выделяют абсолютный ДЖ, который характеризуется уровнем сывороточного ферритина менее 100 мкг/л, и функциональный ДЖ, для которого характерны значения ферритина от 100 до 300 мкг/л в сочетании с КНТЖ менее 20%. Оба вида в совокупности составляют системный ДЖ (СДЖ) [6].

Помимо определения сывороточных маркеров гомеостаза железа, рассматривают также содержа-

ние железа в миоците, выделяя миокардиальный ДЖ (МДЖ). Он заслуживает отдельного рассмотрения ввиду того, что влияние ДЖ на кардиомиоцит представляется логически связанным с собственно клеточным регулированием гомеостаза железа. По данным Hao Zhang и соавт., исследовавших как инвазивно, так и посредством МРТ содержание железа в миокарде пациентов, подвергшихся процедуре трансплантации, МДЖ широко распространен на более поздних стадиях ХСН [6]. По данным другого исследования, проводившегося Leszek P. и соавт., из показателей СДЖ только рТФР коррелировал с МДЖ [7]. Таким образом, МДЖ, являясь распространенным состоянием у пациентов с ХСН, не всегда может быть обнаружен посредством определения сывороточных маркеров содержания железа. Однако для неинвазивного определения содержания железа в миокарде в приведенных исследованиях использовали МРТ, что малодоступно в рутинной клинической практике. В связи с этим, несмотря на перспективность и представляющую важность исследования МДЖ, исследование и коррекция системного ДЖ представляются более доступными и имеют доказанный положительный эффект.

Возможные механизмы влияния ДЖ на кардиомиоцит

Кардиомиоциты, являясь клетками с высокими энергетическими потребностями, изобилуют митохондриями, для которых жизненно важно достаточное количество железа, поскольку именно в них происходит синтез гема и железосернистых кластеров [8].

Митохондрии продуцируют энергию посредством катализования топлива, такого как глюкоза, жирные кислоты и кетоновые тела. Для получения АТФ из этих питательных веществ необходимо окислительное фосфорилирование, для которого важно достаточное количество железа. Помимо выработки АТФ, митохондрии также участвуют в контроле клеточного Ca^{2+} , генерации активных форм кислорода, гибели клеток, синтезе пиримидина, аминокислот и липидов [8]. Было показано, что ДЖ связан с морфологическими изменениями в митохондриях, такими как уменьшение крист, а также с функциональными изменениями, такими как снижение выработки АТФ, повреждение митохондриальной ДНК, усиление глюконеогенеза, увеличение выработки молочной кислоты, сниженный митохондриальный биогенез, повышенное высвобождение митохондриального цитохрома С (и, следовательно, запуск механизмов апоптоза) и экспрессия активных форм азота. Все это приводит к повреждению митохондрий [8].

Кроме того, митохондрии являются основным источником производства и поглощения как активных форм кислорода (АФК), так и реактивных форм азота (РФА). ДЖ способствует окислительному и нитрозативному стрессу. Считается, что это связано со сниженной антиоксидантной активностью и повышенной выработкой супероксида в результате митохондриальной дисфункции. В образцах сердец пациентов с ХСН, перенесших трансплантацию, МДЖ ассоциирован со сниженной экспрессией ключевых защитных ферментов, которые поглощают АФК, таких как каталаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза. Это может указывать на индукцию АФК и/или РФА как на неблагоприятное последствие ДЖ, которое рассматривается одним из основных механизмов, ведущих к ремоделированию



миокарда и прогрессированию СН. Тоблли Д. и соавт. (2014) показали, что даже без полной коррекции анемии внутривенное введение сахарозы железа обратило вспять вызванное анемией ремоделирование сердца, предотвратило фиброз сердца и улучшило сердечную функцию за счет уменьшения интенсивности окислительного / нитрозативного стресса и воспаления в миокарде [9]. Результаты опубликованного в 2021 г. исследования, в котором моделировалось сочетание анемии и ИМ у мышей, демонстрируют увеличение ударного объема и сердечного выброса при коррекции анемии препаратом железа, что может объяснять возможное влияние ДЖ на миокард пациентов, перенесших ИМ [10].

ДЖ делает клетки более склонными к окислительному / нитрозативному повреждению, что может быть устранено посредством коррекции ДЖ [8]. ДЖ может влиять на заживление миокарда и постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) из-за его влияния на размер инфаркта [11].

В совокупности эти исследования подчеркивают важность адекватного контроля уровня железа и свидетельствуют о том, что ДЖ может играть причинную роль в патогенезе дисфункции миокарда как при ХСН, так и при ИМ.

Влияние ДЖ на течение ХСН

ДЖ связан с усилением выраженности симптомов ХСН, ухудшением толерантности к физической нагрузке и качества жизни, с увеличением госпитализации по ХСН и смертности по ее причине. Эти последствия имеют отношение ко всем фенотипам ХСН: со сниженной, промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). ДЖ также считается клиническим маркером тяжести у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и связан с более длительным пребыванием в больнице и более высокой смертностью [12]. Несколько исследований показали, что ДЖ у пациентов с ХСН ассоциирует со снижением физической работоспособности, нарушением качества жизни и плохим прогнозом независимо от анемии и ФВЛЖ [13, 14]. В проспективном исследовании, результаты которого были опубликованы в 2011 г., среди 443 пациентов со стабильной ХСН и средней ФВЛЖ 26% ДЖ присутствовал у 35%. Пиковое потребление кислорода было значительно ниже у лиц с ДЖ по сравнению с лицами без ДЖ [14].

Несколько обсервационных исследований показали, что наличие ДЖ у пациентов с ХСН с анемией и без нее в значительной степени связано с увеличением смертности независимо от других прогностических факторов [2, 3, 15]. В объединенной международной когорте, включающей 1506 пациентов с ХСН, было продемонстрировано, что ДЖ, но не анемия, являлся сильным независимым предиктором смертности в многомерных моделях, которые включали функциональный класс по шкале NYHA и NT-proBNP, что подчеркивает важность ДЖ по сравнению с анемией в прогнозировании исходов при ХСН [13].

Ухудшение функционального класса ХСН при ДЖ может быть объяснено не только его влиянием на кардиомиоцит. В ряде публикаций показано нарушение строения и функционирования поперечно-полосатой мускулатуры при ДЖ, связанных с деградацией миоглобина и снижением запаса кислорода в клетках, что проявляется выраженной слабостью и снижением толерантности к физической нагрузке,

усугубляя течение и снижая функциональный класс ХСН. Так, у крыс с индуцированным ДЖ продолжительность ходьбы увеличивалась в 6–10 раз за 15–18 ч после терапии декстраном железа, что является убедительным доказательством того, что железо является незаменимым ко-фактором работоспособности мышечной ткани [8].

История и достижения терапии ДЖ при ХСН

ДЖ широко распространен среди пациентов, страдающих ХСН, вне зависимости от ее фенотипа. Абсолютный или функциональный ДЖ наблюдается примерно у 50% пациентов с ХСН [15]. Доля ДЖ возрастает по мере снижения функционального класса ХСН по классификации NYHA, достигая 80% у больных с IV функциональным классом, рефрактерных к медикаментозной терапии, тогда как при высокой толерантности к физической нагрузке (I–II ФК по NYHA) его частота может не достигать 10% [16].

Самый распространенный ввиду простоты применения и легкодоступности способ коррекции ДЖ — прием пероральных препаратов железа — показал себя неэффективным по данным двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ) пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) и ДЖ IRONOUT-HF, опубликованным в 2017 г. Пациенты были распределены на группу приема полисахарида железа (n = 111) или плацебо (n = 114) по 150 мг 2 раза/день в течение 16 недель. Первичная конечная точка — изменение пика потребления кислорода — между группами существенно не отличалась. Аналогичным образом не было существенных различий между группами лечения в изменениях расстояния теста 6-минутной ходьбы, уровней NT-proBNP или показателей Канзасского опросника больных с кардиомиопатией (KCCQ). Результаты могут быть объяснены низкой биодоступностью железа в ЖКТ пациентов с ХСН ввиду вышеупомянутых механизмов [10].

Такие препятствия в применении пероральных препаратов железа перевели фокус внимания на возможности парентеральной терапии, которая изучается на данный момент в течение более 10 лет.

Из рандомизированных исследований, опубликованных на сегодняшний день, в 3 исследованиях (n = 98 пациентов) использовалась сахароза железа и в 3 исследованиях (n = 935 пациентов) — карбоксимальтозат железа (ЖКМ) [17–22], в одном исследовании — деризомальтоза железа [23].

Первым из таковых, изучавших влияние терапии ЖКМ на состояние пациентов с ХСН, стало исследование FAIR-HF, результаты которого были опубликованы в 2009 г. В исследование были включены 459 пациентов с ХСН II или III функционального класса, ФВ ЛЖ 40% или менее (для пациентов с II классом NYHA) или 45% или менее (для III класса NYHA), имеющие ДЖ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии ЖКМ и плацебо. Результатом явилось улучшение качества жизни, функционального класса у пациентов первой группы. Результаты были схожими у пациентов с анемией и без нее. Показатели смертности, нежелательных явлений были одинаковыми в двух исследуемых группах [17].

Данные следующего крупного исследования, CONFIRM-HF, опубликованные в 2015 г., показали, что терапия ЖКМ у пациентов с ХСН с ФВ ≤ 45%, повышенным содержанием натрийуретических пептидов и ДЖ привела к устойчивому улучшению

функционального статуса, уменьшению выраженности симптомов и повышению качества жизни и может быть связана со снижением риска госпитализации в связи с обострением ХСН [19].

Мультицентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование AFFIRM-AHF, проводимое в период с 2017 по 2019 гг., ставило перед собой цель выяснить возможное влияние коррекции ДЖ у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности. ДЖ диагностировался согласно вышеприведенным критериям для пациентов с сердечной недостаточностью, коррекция его проводилась ЖКМ. В исследование включались пациенты возрастом от 18 лет, имеющие ФВЛЖ менее 50%. Исследование показало, что терапия ЖКМ у данной категории пациентов была безопасной, снижала риск госпитализации по поводу СН без видимого влияния на риск смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний [36].

В 2022 г. опубликованы результаты крупного исследования, преследовавшего цель оценить долгосрочные эффекты внутривенного введения деризомальтозы железа на сердечно-сосудистые события у пациентов с ХСН — IRONMAN. В исследовании частота первичных исходов повторных госпитализаций по поводу ХСН и частота смерти от ССЗ на 100 пациенто-лет была численно ниже у пациентов, получавших деризомальтозу железа, чем у другой группы, хотя разница не была статистически значимой. Однако ни показатели качества жизни, ни способность к физической нагрузке не улучшились в группе деризомальтозы железа по сравнению с обычным лечением [23].

На настоящий момент ДЖ признан самостоятельной терапевтической мишенью при ХСН, что отражено в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г.: всем пациентам с СН необходимо периодическое определение статуса железа; его терапия рекомендована у симптоматических пациентов с ФВЛЖ менее 45% для улучшения симптомов и качества жизни; у симптоматических госпитализированных по поводу ХСН пациентов с ФВЛЖ менее 50% для уменьшения рисков повторных госпитализаций. В качестве препарата для терапии рекомендован прием КМЖ [24].

Влияние ДЖ на пациентов, имеющих ИБС

Возможные последствия влияния ДЖ на пациентов, имеющих ИБС, а именно перенесших ИМ, изучены менее подробно, чем таковые у пациентов, страдающих ХСН. Однако, исходя из накопленных данных, ДЖ в данном случае является не менее важной коморбидностью и возможной перспективной точкой приложения в терапии пациентов с ИМ. Большая часть исследований в данной области касается сочетания ДЖ и острого коронарного синдрома (ОКС), только часть из них — ДЖ и ИМ. По данным Мегро и соавт. (2016), ДЖ широко представлен среди пациентов, перенесших ОКС, его распространенность достигает 61% [25]. По данным Cosentino N. и соавт. (2020), среди 420 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), включенных в исследование, 237 (56%) имели ДЖ. Также, по данным этого исследования, у пациентов с ДЖ были значительно более высокие уровни высокочувствительного тропонина и митохондриальной ДНК в крови при поступлении по сравнению с пациента-

ми без ДЖ; однако, что парадоксально, более низкая частота достижения первичной конечной точки (сочетание смертности во время госпитализации и класса сердечной недостаточности по Killipот 3 и выше) наблюдалась у пациентов с ДЖ. Обе группы пациентов имели аналогичный размер ИМ, однако у пациентов с ДЖ был более высокий индекс спасения миокарда и меньшая степень микрососудистой обструкции по данным МРТ [26].

По данным Мегро и соавт. (2016), у 244 наблюдаемых пациентов в течение 30 дней после перенесенного ОКС ДЖ приводил к худшему функциональному статусу, но не влиял на сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность [27].

Zeller T. и соавт. в 2018 г. на основании ретроспективного анализа оценили прогностическое значение ДЖ при ОКС. Уровни ферритина, железа и трансферрина были измерены у 836 пациентов с ОКС. ДЖ был диагностирован у 29,1% из них. Распространенность ДЖ была явно выше у женщин (42,8%) и у пациентов с анемией (42,5%). ДЖ достоверно был связан с нефатальным ИМ и сердечно-сосудистой смертностью [28]. Изучить влияние ДЖ на пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, было целью исследования Silva C. и соавт., результаты которого были опубликованы в 2021 г. Оно представляло собой обсервационное ретроспективное исследование со включением 817 пациентов с ОКС. Были выделены две группы в зависимости от наличия ДЖ, который был показан независимым предиктором смерти или тяжелой ХСН при последующем наблюдении, наряду с анемией, дисфункцией ЛЖ, почечной дисфункцией и отсутствием реваскуляризации [29]. Представленный в 2021 г. метаанализ, включающий в общей сложности 7 исследований с участием 2821 участника с ОКС, показал, что пациенты с исходным ДЖ могут иметь худший отдаленный прогноз, однако данные о влиянии ДЖ на краткосрочные прогнозы были противоречивы [3].

Впервые анализ динамики статуса железа у пациентов, перенесших ОКС, был произведен Gürgöze M.T. и соавт. (2022). У пациентов с ОКС в течение года многократно проверялся статус железа; устанавливалась связь между статусом железа и первичной конечной точкой — совокупностью сердечно-сосудистой смертности и повторного нефатального ОКС, включая нестабильную стенокардию, требующую реваскуляризации. Было показано, что уровни сывороточного железа и КНТЖ связаны с перечисленными неблагоприятными исходами у пациентов в течение 1 года после перенесенного ОКС [30].

Таким образом, накопленные к данному моменту данные дают противоречивую информацию о влиянии ДЖ на прогноз у пациентов, перенесших ОКС/ИМ, что предполагает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. Также необходимо накопление данных об эффектах терапии ДЖ у данной категории пациентов.

Соотношение ХСН и ИМ

В настоящее время частота ХСН в Европе составляет около 3/1000 человеко-лет (все возрастные группы) или около 5/1000 человеко-лет — у взрослых. Распространенность ХСН составляет 1,2% среди взрослых. В развитых странах частота ХСН с поправкой на возраст может снижаться, что, по-видимому, отражает улучшение лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но из-за старения насе-



ления общая заболеваемость увеличивается. Распространенность увеличивается с возрастом: примерно с 1% для лиц в возрасте < 55 лет до > 10% — среди лиц в возрасте 70 лет и старше. Поскольку исследования обычно включают только диагностированные случаи ХСН, истинная ее распространенность, вероятно, выше [24].

По данным Российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в общей популяции составила 7%, в том числе клинически выраженная — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [4].

Статистические данные, касающиеся острых проявлений ИБС, также являются неутешительными. В России ежегодно регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС, из них ИМ составляет 36,4%, нестабильная стенокардия — 63,6% [31]. Несмотря на значительные успехи в лечении ИБС и острого ИМ, в частности за последние два десятилетия, ИМ остается наиболее распространенной причиной ХСН [32].

Можно выделить несколько вариантов соотношения ХСН и ИМ у пациентов, госпитализированных по поводу ИМ: ХСН, имеющаяся на момент госпитализации; ХСН, развивающаяся во время стационарного лечения; ХСН, возникающая в период после выписки.

За последние десятилетия доля случаев ХСН, уже имеющейся у пациентов при поступлении по поводу ИМ, увеличилась (с 4% в 1992–1996 гг. до 12–13% в 2001–2011 гг.), в то время как доля случаев ХСН, развивающихся во время пребывания в стационаре по поводу ИМ, снизилась (с 39 до 4–28%). Увеличение частоты имеющейся ХСН при госпитализации по поводу ИМ может быть объяснено успехами в амбулаторном ведении пациентов с ХСН, снижением смертности. Снижение частоты ХСН, возникающей во время госпитализации по поводу ИМ, также может быть объяснено внедрением более эффективных методов лечения ИМ, в частности ЧКВ [33].

Изучается также частота ХСН, развивающейся после госпитализации по поводу ИМ. Она диагностируется примерно у 13% пациентов через 30 дней и у 20–30% через 1 год после выписки по поводу ИМ. Частота развития ХСН после выписки пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, наиболее высока в первом месяце, снижаясь затем и оставаясь стабильной со скоростью впоследствии 1,3–2,2% в год [34]. В свою очередь, существуют данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии ХСН на прогнозы пациентов, перенесших ИМ/ОКС. К примеру, целью опубликованного в 2018 г. исследования, проведенного Bermejo R.A.V. и соавт., было изучение взаимосвязи между ФВЛЖ и ХСН с долгосрочным прогнозом в когорте пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. Были проанализированы данные 6208 пациентов. Было показано, что при ОКС долгосрочный прогноз значительно хуже у пациентов, у которых развивается ХСН во время госпитализации, чем у пациентов без ХСН, независимо от ФВЛЖ. ФВЛЖ же является сильным прогностическим фактором только у пациентов без ХСН [35].

По данным наблюдательного реестра, опубликованном в 2004 г., ХСН была связана с ухудшением прогноза госпитальной и 6-месячной выживаемости во всех подгруппах ОКС, включая пациентов с нормальными значениями маркерами некроза [13].

По данным Weir и соавт., у пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, развитие сердечной недостаточности и/или систолической дисфункции ЛЖ во время госпитализации является предиктором госпитальной смерти и связано со значительным увеличением госпитальной, 30-дневной и долгосрочной смертности и частоты повторных госпитализаций [32].

Выводы

Ввиду вышеперечисленных данных, свидетельствующих о негативном влиянии ДЖ на течение и прогнозы ССЗ, перспективной представляется категоризация пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, по величине риска развития или прогрессирования ХСН, что может сделать подход к терапии разных групп риска более персонализированным. Развитие такого подхода возможно, исходя из поиска факторов риска развития ХСН у пациентов, перенесших ИМ. К таким, помимо уже известных факторов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенные или имеющиеся сердечно-сосудистые события, нарушение функции почек, может быть отнесен и ДЖ.

Тарасова Н.А.

<https://orcid.org/0000-0003-0024-9829>

Хасанов Н.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-7760-0763>

Литература

1. Румянцев Г.А. и др. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие // Медицинский совет. — 2015. — № 6. — С. 62–66.
2. Jankowska E.A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur Heart J. — 2010. — № 31. — P. 1872–1880.
3. Reinhold J. et al. Iron deficiency for prognosis in acute coronary syndrome - A systematic review and meta-analysis // Int J Cardiol. — 2021. — Vol. 328. — P. 46–54.
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25 (11). — С. 4083.
5. Gil V.M., Ferreira J.S. Anemia and iron deficiency in heart failure // Rev Port Cardiol. — 2014. — Vol. 33 (1). — P. 39–44.
6. Zhang H. et al. Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans // J Am Heart Assoc. — 2022. — Vol. 11 (11). — P. e022853.
7. Leszek P. et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients // Int J Cardiol. — 2012. — Vol. 159 (1). — P. 47–52.
8. Alnuwaysir R.I.S. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology // J Clin Med. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 125.
9. Toblli J.E. Ferric carboxymaltose-mediated attenuation of Doxorubicin-induced cardiotoxicity in an iron deficiency rat model // Chemother Res Pract. — 2014.
10. Wischmann P. et al. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia // ESC Heart Fail. — 2021. — Vol. 8 (6). — P. 5445–5455.
11. Inserte J. et al. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction // JACC Basic Transl Sci. — 2021. — Vol. 6 (7). — P. 567–580.
12. Elkammash A. et al. Iron Deficiency in Heart Failure: What Do We Know So Far? // Cureus. — 2022. — Vol. 14 (10). — P. e30348.
13. Klip I.T. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am Heart J. — 2013. — Vol. 165. — P. 575–582.
14. Jankowska E.A. et al. Iron deficiency predict impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure // J Card Fail. — 2011. — Vol. 17. — P. 899–906.
15. Anand I., Gupta P. How I treat anemia in heart failure // Blood. — 2020. — Vol. 136 (7). — P. 790–800.
16. Эттингер О.А. и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция // Consilium Medicum
17. Anker S.D., Comin C.J., Filippatos G. et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // N Engl J Med. — 2009. — Vol. 361 (25). — P. 2436–2448.

18. Okonko D.O. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // *J Am Coll Cardiol*. — 2008. — Vol. 51 (2). — P. 103–112.
19. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J. et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency // *Eur Heart J*. — 2015. — Vol. 36 (11). — P. 657–668.
20. Van Veldhuisen D.J. et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency // *Circulation*. — 2017. — Vol. 136 (15). — P. 1374–1383.
21. Beck-da-Silva L. et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia // *International Journal of Cardiology*. — 2013. — Vol. 168 (4). — P. 3439–3442.
22. Toblli J.E. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // *J Am Coll Cardiol*. — 2007. — Vol. 50 (17). — P. 1657–1665.
23. Kalra P.R. et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial // *Lancet*. — 2022. — Vol. 400 (10369). — P. 2199–2209.
24. McDonagh T.A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. — 2021. — Vol. 42 (36). — P. 3599–3726.
25. Meroño O. et al. Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome: Prevalence and Predisposing Factors // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. — 2016. — Vol. 69 (6). — P. 615–617.
26. Cosentino N. et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Int J Cardiol*. — 2020. — Vol. 300. — P. 14–19.
27. Meroño O. et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. — 2017. — Vol. 70 (5). — P. 363–370.
28. Zeller T. et al. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome // *Biomolecules*. — 2018. — Vol. 8 (3). — P. 60.
29. Silva C. et al. Prognostic impact of iron deficiency in acute coronary syndromes // *Portuguese Journal of Cardiology*. — 2021. — Vol. 40. — P. 525–630.
30. Gürgöze M.T. et al. Relation of Iron Status to Prognosis After Acute Coronary Syndrome // *Am J Cardiol*. — 2022. — Vol. 168. — P. 22–30.
31. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». — М., 2020.
32. Weir R.A. et al. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance // *Am J Cardiol*. — 2006. — Vol. 97 (10A). — P. 13–25.
33. Jenča D. et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors // *ESC Heart Fail*. — 2021. — Vol. 8 (1). — P. 222–237.
34. Sulo G. et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) project // *J Am Heart Assoc*. — 2016. — Vol. 5. — P. e002667.
35. Agra Bermejo R. et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction in Acute Coronary Syndrome Settings // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. — 2018. — Vol. 71 (10). — P. 820–828.
36. Ponikowski P. et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial // *Lancet*. — 2020. — Vol. 396 (10266). — P. 1895–1904.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

СТРОГАЯ ДИСЦИПЛИНА ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ С ПСИХИКОЙ



Ученые из Кембриджского университета и Университетского колледжа Дублина выполнили исследование с участием 7500 детей, в котором показали, что дети, которых воспитывали с применением жестких мер в возрасте трех лет, были в 1,5 раза более склонны к проблемам с ментальным здоровьем к девяти годам, чем дети из контрольной группы.

К жестким мерам относились строгое отношение и дисциплина, что могло проявляться как физически, так и психологически. Считалось, что к ребенку строго относились, если в семье часто кричали на него, постоянно наказывали, оставляли одного из-за плохого поведения, способствовали снижению его самооценки.

Исследователи отразили симптомы в возрасте трех, пяти и девяти лет. Оценивали как внутренние (такие как тревожность и социальная отстраненность), так и внешние симптомы (импульсивное или агрессивное поведение, гиперактивность).

В группу высокого риска попали 10%. В основном это были дети из семей со строгим воспитанием.

При этом исследователи подчеркивают, что ментальное здоровье детей определяется не только отношением родителей, но и влиянием таких многочисленных факторов, как пол, физическое здоровье и социальный статус.

Источник: remedium.ru



УДК 8.14-006.5

Р.И. ГАБИДУЛЛИНА¹, Г.А. СМЕРНОВА¹, А.Ш. ЗАРИПОВА¹, Е.В. ВАЛЕЕВА¹,
Т.Н. ШИГАБУТДИНОВА², Л.И. СИРМАТОВА²

¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

²Городская клиническая больница № 7, г. Казань

Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция

Контактная информация:

Габидуллина Рушанья Исмагиловна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева
Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

Цель исследования — изучить современное состояние проблемы полипов эндометрия, провести анализ распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs11841589 гена KLF12 и их ассоциации с риском возникновения полипов эндометрия и рака эндометрия у женщин.

Материал и методы. В статье представлен обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах PubMed, Elibrary, EMBASE и Google Scholar. В исследование включены 247 женщин, живущих в Республике Татарстан: 86 — с полипами эндометрия (ПЭ), 60 — с раком эндометрия (РЭ), 101 пациентка без патологических изменений. Проведено клинико-лабораторное обследование, генотипирование полиморфизма rs11841589 гена KLF12, патоморфологическое исследование эндометрия. Биоматериалом для генотипирования полиморфизма rs11841589 гена KLF12 являлась ДНК из цельной крови (Тест Ген, Ульяновск). При этом использовался набор реагентов «Проба Репид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Исследование выполнялось в рамках НИР КГМУ № 122082300042-2 с соблюдением принципов и условий Хельсинкской декларации.

Результаты. Полипы эндометрия вследствие распространенности, высокой частоты аномальных маточных кровотечений и риска малигнизации представляют собой одну из самых серьезных гинекологических проблем во всем мире. Мутантная аллель С полиморфизма rs11841589 гена KLF12 и генотип СС по данным исследования достоверно не увеличивают риск развития у женщин, проживающих в Республике Татарстан, полипов эндометрия и рака эндометрия. Доказано, что распространенность аллелей и генотипов сопоставима с европейской популяцией.

Выводы. Исследование показало, что у 247 жительниц Республики Татарстан, включенных в исследование, ассоциации полиморфизма rs11841589 гена KLF12 с риском развития полипов эндометрия и рака эндометрия не выявлено.

Ключевые слова: полип эндометрия, рак эндометрия, ген KLF12, однонуклеотидный полиморфизм.

(Для цитирования: Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Зарипова А.Ш., Валеева Е.В., Шигабутдинова Т.Н., Сирматова Л.И. Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 21–25)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-21-25

R.I. GABIDULLINA¹, G.A. SMIRNOVA¹, A.SH. ZARIPOVA¹, E.V. VALEEVA¹,
T.N. SHIGABUTDINOVA², L.I. SIRMATOVA²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²City Clinical Hospital No. 7, Kazan

Endometrial polyps: state of the problem and prediction

Contact details:

Gabidullina R.I. — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev
Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

The purpose — to study the current state of the problem of endometrial polyps, to analyze the prevalence of alleles and genotypes of the rs11841589 polymorphism of the KLF12 gene and their association with the risk of endometrial polyps and endometrial cancer in women.

Material and methods. The article presents an overview of publications based on search results in the electronic resources PubMed, Elibrary, EMBASE and Google Scholar. The study included 247 women living in the Republic of Tatarstan: 86 with endometrial



polyps (PE), 60 with endometrial cancer (RE), 101 patients without pathological changes in the endometrium. Clinical and laboratory examination, genotyping of the polymorphism rs11841589 of the KLF12 gene, pathomorphological examination of the endometrium were carried out. The biomaterial for genotyping the polymorphism rs11841589 of the KLF12 gene was DNA from whole blood (TestGen, Ulyanovsk). A set of reagents «Rapid-Genetics Test» by DNA-Technology LLC (Moscow, Russia) was used. The study was carried out within the framework of KSMU research No. 122082300042-2 in compliance with the principles and conditions of the Helsinki Declaration.

Results. Endometrial polyps, due to their prevalence, high frequency of abnormal uterine bleeding and the risk of malignancy, represent one of the most serious gynecological problems worldwide. The mutant allele with the rs11841589 polymorphism of the KLF12 gene and the CC genotype, according to the study, do not significantly increase the risk of developing endometrial polyps and endometrial cancer in women living in the Republic of Tatarstan. It is proved that the prevalence of alleles and genotypes is comparable to the European population.

Conclusion. This study showed that 247 residents of the Republic of Tatarstan included in the study had no association of rs11841589 polymorphism of the KLF12 gene with the risk of developing endometrial polyps and endometrial cancer.

Key words: endometrial polyp, endometrial cancer, KLF12 gene, single nucleotide polymorphism.

(For citation: Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Zaripova A.Sh., Valeeva E.V., Shigabutdinova T.N., Sirmatova L.I. Endometrial polyps: state of the problem and prediction. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 21–25)

Полипы эндометрия (ПЭ) представляют собой гиперпластические разрастания желез и стромы эндометрия вокруг сосудистого стержня. Они могут быть одиночными (80%) или множественными (20%), на широком основании или на ножке, варьировать в диаметре от нескольких миллиметров до сантиметров. Большинство ПЭ исходят из дна матки (55,8%) и трубных углов (29,4%), увеличиваясь в размерах в сторону внутреннего зева, иногда выступая за пределы цервикального канала [1].

К факторам риска возникновения ПЭ относят семейный анамнез, возраст, диабет, гипертонию, ожирение, гиперэстрогению и терапию тамоксифеном [2]. Моноклональное происхождение ПЭ было доказано А. Jovanovic и др. [3]. Однако причины возникновения до настоящего времени не известны, что связано с клинической и гистологической гетерогенностью полипов. Выдвинута гипотеза о многофакторном происхождении, включающем генетические, воспалительные, гормональные и ятрогенные причины [4].

ПЭ представляют собой наиболее распространенную внутриматочную патологию, от которой в течение жизни страдают до 34,9% женщин. Вместе с тем точная распространенность заболевания не известна. Основным клиническим проявлением ПЭ являются аномальные маточные кровотечения (АМК), которые отмечают у 3,7–65% пациенток. Нередко полипы выявляют случайно у бессимптомных женщин при плановом ультразвуковом исследовании [5, 6]. Выявлена ассоциация с бесплодием и привычным невынашиванием беременности у молодых женщин. Так, у 32% пациенток, участвовавших в программе экстракорпорального оплодотворения, были обнаружены ПЭ [7]. Кроме того, часть полипов, по данным разных авторов от 1 до 9%, может малигнизироваться с более высокой вероятностью злокачественной трансформации в постменопаузе. Метаанализ, проведенный A. Uglietti и др., показал, что постменопаузальный статус и АМК — основные предикторы рака эндометрия. Открытием данного метаанализа является тот факт, что в проспективных исследованиях наблюдали значительно более высокую частоту малигнизации полипов в сравнении с ретроспективными [8]. С сожалением

приходится констатировать, что в последнее время рак эндометрия является наиболее распространенной гинекологической злокачественной опухолью в развитых странах мира, также как в Российской Федерации. При этом хорошо разработанных программ скрининга рака эндометрия в настоящее время не существует. Таким образом, ПЭ представляют собой одну из самых серьезных гинекологических проблем во всем мире.

В первую линию диагностики ПЭ входит трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) как эффективный и экономически целесообразный метод. ТВУЗИ позволяет выявлять полипы эндометрия с чувствительностью 91%, специфичностью 90%, положительной прогностической ценностью (ППЦ) 86% и отрицательной прогностической ценностью (ОПЦ) 90% [9]. Диагностическая точность ТВУЗИ повышается при использовании цветового доплера, 3D-исследования и контраста. В 2010 г. консорциум «Международный анализ опухолей эндометрия» (International Endometrial Tumor Analysis — IETA) опубликовал консенсусное заявление о том, как исследовать и измерять эндометрий, какую терминологию использовать для описания сонографических особенностей эндометрия и внутриматочной патологии. В двух недавних крупных проспективных многоцентровых исследованиях впервые изучены ультразвуковые особенности различной внутриматочной патологии с использованием терминологии IETA, идентифицированной при гистологическом исследовании, у женщин в пре- и постменопаузе с наличием и без АМК. Большинство полипов эндометрия характеризовались одним доминирующим сосудом, светлым краем и правильным соединением эндометрия и миометрия. Эти признаки чаще встречались у женщин без АМК. Кистозный эндометрий чаще визуализировали у женщин в постменопаузе [10, 11].

Офисная диагностическая гистероскопия показала наибольшую диагностическую точность. Ее считают золотым стандартом диагностики ПЭ с чувствительностью и специфичностью 90 и 93% соответственно; ППЦ — 96 и ОПЦ — 93%. В настоящее время благодаря прямой визуализации полости матки гистероскопия не только определяет характеристики ПЭ, но и дает возможность сразу же их



удалять в режиме see and treat («вижу и лечу») на амбулаторном этапе. Офисная полипэктомия позволяет поставить гистопатологический диагноз за один этап операции.

Биопсия или кюретаж на современном этапе не рекомендуют ни для диагностики, ни для лечения ПЭ из-за низкой 10% чувствительности, низкого ППЦ — 66% и ОПЦ — 33%, по сравнению с гистероскопией. Выполняемые «вслепую» процедуры не позволяют получить адекватные образцы ткани полипов, что может затруднить гистологическое исследование и быть причиной пропуска атипичных клеток [12].

Оптимальная тактика ведения пациенток с полипами эндометрия должна быть определена на основе анамнеза пациентки (репродуктивные планы), симптомов заболевания, факторов риска злокачественных новообразований. Возможны выжидательная тактика и хирургическое лечение. Выжидательная тактика в основном применяют у бессимптомных пациенток в пременопаузе с низким риском рака эндометрия, у которых определяют небольшие ПЭ размерами меньше 1 см [13]. В настоящее время гормональная терапия пациенток с ПЭ не рекомендуется. Однако опубликованы исследования, подтверждающие эффективность медикаментозного лечения. Применение гестагенов как локально, так и системно, способствовало более высокой скорости регрессии полипов [14, 15].

К консервативному хирургическому лечению относят гистероскопическую полипэктомию, которая доказала свою эффективность и безопасность. Амбулаторная полипэктомия по сравнению с традиционной резектоскопической хирургией дешевле, безопаснее и не требует пребывания в стационаре и обезболивания. Гистероскопическая хирургия широко используют в клинической практике уже более 30 лет из-за ее преимуществ, заключающихся в меньшей травматичности, меньшем кровотечении и прямой видимости. Стремление к максимально щадящему воздействию на эндометрий при удалении полипов, исключению термического действия моно- или биполярной энергии у молодых женщин с бесплодием привело к созданию «гистероскопических морцелляторов». По-другому их называют системой механического удаления тканей, или шейверами. Гистероскопическая морцелляция позволяет одновременно иссекать патологические ткани и аспирировать их, что приводит к сокращению времени операции по сравнению с гистерорезекцией, облегчает последующий гистологический анализ [16].

Частота рецидивов ПЭ, даже после полного удаления, остается высокой и достигает 43,6% случаев. Предыдущие полипэктомии, множественные полипы и эндометриоз являются факторами, связанными с более высоким риском рецидива [17].

Поиск потенциальных генетических маркеров полипов эндометрия и их рецидивирования, рака эндометрия продолжают по сей день. Ранее нами было установлено, что риск развития полипов эндометрия повышается у женщин с наличием полиморфизма rs 2414098 гена *CYP 19A1*, ассоциированного с раком эндометрия [18]. Kruppel подобные факторы (KLF) представляют собой семейство ДНК-связывающих регуляторов транскрипции, которые играют разнообразные роли, такие как клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз [19]. Было обнаружено, что экспрессия *KLF12* намного

выше в тканях рака эндометрия человека по сравнению с нормальным эндометрием. Более того, экспрессия *KLF12* положительно коррелировала с рецидивом заболевания, а также была связана со снижением вероятности выживания. Сверхэкспрессия *KLF12* приводила к усилению клеточной пролиферации, снижению клеточного апоптоза и усилению клеточной миграции [20]. Однако функция *KLF12* при полипах эндометрия и раке эндометрия остается до конца неясной.

Цель исследования — изучить современное состояние проблемы полипов эндометрия, провести анализ распространенности аллелей и генотипов полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* и их ассоциации с риском возникновения полипов эндометрия и рака эндометрия у женщин.

Материал и методы

В статье представлен обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах PubMed, Elibrary, EMBASE и Google Scholar. Проведено также обследование 247 женщин, проживающих в Республике Татарстан (РТ): 86 — с полипами эндометрия (ПЭ), 60 — с раком эндометрия (РЭ), 101 пациентка без патологических изменений в эндометрии. Проводили клинико-лабораторное обследование, генотипирование полиморфизма rs11841589 гена *KLF12*, патоморфологическое исследование эндометрия. Обязательным являлось соблюдение принципов и условий Хельсинкской декларации.

Критериями включения пациенток в исследование явились проживание в РТ, белая раса, полип эндометрия, эндометриодный рак эндометрия, подтвержденные гистологическим исследованием. Критерии исключения пациенток из исследования: наличие гиперплазии эндометрия без атипии, атипическая гиперплазия эндометрия, злокачественные новообразования вне эндометрия.

Исследование проведено на базе ГАУЗ ГКБ № 7 г. Казани (главный врач — А.М. Делян) и ЦНИЛ Казанского ГМУ МЗ РФ (ректор — А.С. Созинов) в рамках НИР КГМУ № 122082300042-2. Биоматериалом для генотипирования полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* явилась ДНК из цельной крови (Тест-Ген, Ульяновск). При этом использовался набор реагентов «Проба Репид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Амплификатор CFX96 (BioRad, США) применяли для амплификации и детекции участка исследуемого гена.

Статистический анализ

Программное обеспечение Microsoft Excel 2013 версии для Windows и пакета прикладных программ GraphPad Prism 8.2.0. использовали для статистической обработки полученных результатов. С применением критерия Колмогорова — Смирнова проверили гипотезу о нормальности распределения признаков. В исследовании оценили показатель отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) а также провели оценку подчинения распределения генотипов закону Харди — Вайнберга и χ^2 -тест. Различия при $p < 0,05$ явились статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Распространенность аллелей полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* у пациенток с полипами эндометрия, раком эндометрия, контрольной группы и в европейской популяции представлена на рис. 1.

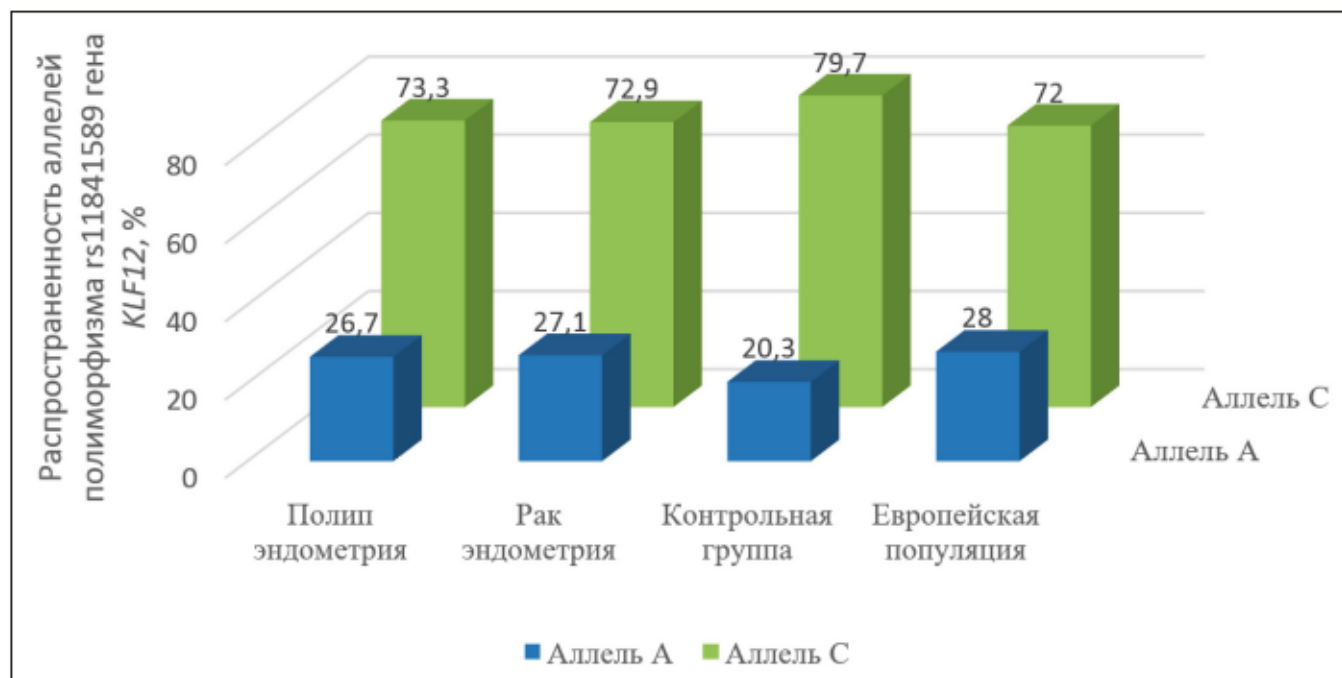


Рисунок 1. Распространенность аллелей полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* у пациенток с полипами эндометрия, раком эндометрия, контрольной группы и в европейской популяции

Figure 1. Prevalence of alleles of rs11841589 polymorphism of *KLF12* gene in patients with endometrial polyps, endometrial cancer, control group and European population

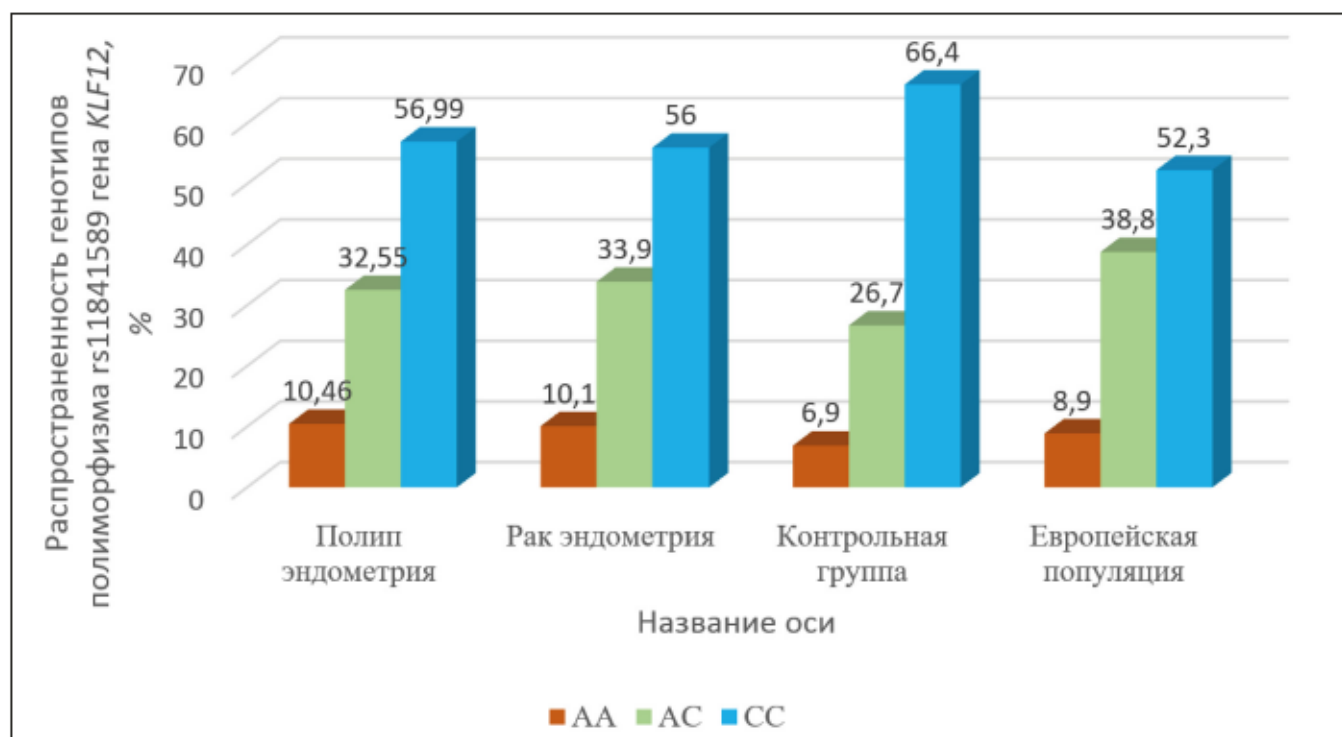


Рисунок 2. Распространенность генотипов полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* у пациенток с полипами эндометрия, раком эндометрия, контрольной группы и в европейской популяции

Figure 2. Prevalence of genotypes of rs11841589 polymorphism of *KLF12* gene in patients with endometrial polyps, endometrial cancer, control group and European population

Распределение генотипов полиморфизма гена *KLF12* в группе пациенток с полипами эндометрия, раком эндометрия, контрольной группе подчинялось равновесию Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 2,45$, $p = 0,117$; $\chi^2 = 1,78$, $p = 0,41$; $\chi^2 = 3,05$, $p = 0,08$ соответственно). В контрольной группе соответ-

ствовало европейской популяции по данным проекта «Геном человека» [21]. Распределение генотипов гомозиготных по нормальному аллелю АА, гетерозиготных АС и гомозиготных по рисковому аллелю СС у женщин исследуемых групп и в европейской популяции представлено на рис. 2.



Шанс развития полипов эндометрия у носителей гомозиготного по рисковому аллелю генотипа СС не имел статистической значимости (ОШ = 0,67, 95% ДИ 0,37–1,21, $\chi^2 = 1,84$, $p = 0,39$). Шанс развития рака эндометрия у носительниц гомозиготного генотипа СС также не повышался (ОШ = 0,64, 95% ДИ 0,33–1,24, $\chi^2 = 1,78$, $p = 0,41$).

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что у 247 жительниц РТ, включенных в исследование, ассоциации полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* с риском развития полипов эндометрия и рака эндометрия не выявили.

Выводы

Полипы эндометрия, вследствие распространенности, высокой частоты аномальных маточных кровотечений и риска малигнизации представляют собой одну из самых серьезных гинекологических проблем во всем мире.

Мутантная аллель Си генотип СС полиморфизма rs11841589 гена *KLF12* по данным исследования достоверно не увеличивают риски развития полипов эндометрия и рака эндометрия у женщин, проживающих в РТ.

Габидуллина Р.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

Смирнова Г.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

Зарипова А.Ш.

<https://orcid.org/0000-0002-2701-319X>

Валеева Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Шигабутдинова Т.Н.

<https://orcid.org/0000-0003-2620-1313>

Сирматова Л.И.

<https://orcid.org/0000-0003-2393-7157>

Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ 30-020-2022.

Литература

1. Vieira M.D.C., Vitagliano A., Rossette M.C. Endometrial Polyps: Update Overview on Etiology, Diagnosis, Natural History and Treatment // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2022. — Vol. 49 (10). — P. 232. DOI: 10.31083/j.ceog4910232
2. Onalan R., Onalan G., Tonguc E., Ozdener T., Dogan M., Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization // *Fertility and Sterility.* — 2009. — Vol. 91. — P. 1056–1060.
3. Jovanovic A.S., Boynton K.A., Mutter G.L. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability // *Cancer Research.* — 1996. — Vol. 56. — P. 1917–1921.
4. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment // *SAGE Open Medicine.* — 2019. — Vol. 7.

5. Whitaker L., Critchley H.O.D. Abnormal uterine bleeding // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* — 2016. — Vol. 34. — P. 54–65.

6. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы // *Гинекология.* — 2022. — № 24 (4). — С. 246–250. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

7. Bettocchi S., Achilarré M., Ceci O., Luigi S. Fertility-Enhancing Hysteroscopic Surgery // *Seminars in Reproductive Medicine.* — 2011. — Vol. 29. — P. 075–082.

8. Uglietti A., Buggio L., Farella M. et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2019. — Vol. 237. — P. 48–56. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.009

9. Salim S., Won H., Nesbitt-Hawes E., Campbell N., Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: a Critical Review of the Literature // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* — 2011. — Vol. 18. — P. 569–581.

10. Van Den Bosch T., Verbakel J.Y., Valentin L. et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2021. — Vol. 57 (1). — P. 164–172. DOI: 10.1002/uog.22109

11. Heremans R., Van Den Bosch T., Valentin L. et al. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3) // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2022. — Vol. 60 (2). — P. 243–255. DOI: 10.1002/uog.24910

12. Vitale S.G., Haimovich S., Laganà A.S. et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2021. — Vol. 260. — P. 70–77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017

13. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* — 2012. — Vol. 19. — P. 3–10.

14. Chowdary P., Maher P., Ma T., Newman M., Ellett L., Readman E. The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study // *J Minim Invasive Gynecol.* — 2019. — Vol. 26 (7). — P. 1297–1302. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.12.013

15. Chen Q., Zhang D., Wang S., Lang J.H., Chao X.R., Fan Q.B. A prospective, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy of dydrogesterone in the treatment of endometrial polyps // *Gynecol Endocrinol.* — 2021. — Vol. 37 (2). — P. 152–156. DOI: 10.1080/09513590.2020.1840546

16. Ren F., Huang G., Wang X. et al. Comparison of Hysteroscopic Morcellation Versus Resectoscopy in Treatment of Patients with Endometrial Lesions: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* — 2022. — Vol. 28. — P. e936771. DOI: 10.12659/MSM.936771

17. Gu F., Zhang H., Ruan S., Li J., Liu X., Xu Y. et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women // *Fertility and Sterility.* — 2018. — Vol. 109. — P. 493–500.

18. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Ганеева А.В., Валеева Е.В., Зарипова А.Ш. Взаимосвязь аллелей и генотипов полиморфизма RS2414098 гена CYP19A1 с риском возникновения полипов эндометрия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2022. — № 22 (3). — С. 6–11. DOI: 10.17116/rosakush2022220316

19. Marrero-Rodríguez D., Arreola-De la Cruz H., Taniguchi-Ponciano K. et al. Krüppel Like Factors Family Expression in Cervical Cancer Cells // *Archives of Medical Research.* — 2017. — Vol. 48 (4). — P. 314–322.

20. Ding L., Ding Y., Kong X. et al. Dysregulation of Krüppel-like factor 12 in the development of endometrial cancer // *Gynecologic Oncology.* — 2019. — Vol. 52 (1). — P. 177–184.

21. 1000 Genomes Project Phase 3, Ensembl 2019. Available at: <http://www.ensembl.org>

УДК 578.232

В.А. ПОЗДНЯК, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

История изучения острых кишечных инфекций вирусной этиологии

Контактная информация:

Поздняк Валерий Александрович — аспирант кафедры детских инфекций, ассистент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-917-240-69-26, **e-mail:** valera.pozdnyak1996@gmail.com

В данном обзоре представлены современное состояние проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ), историческая справка о роли кишечных инфекций в жизни человека в донаучную эпоху, основные этапы развития представлений о причинах и механизмах появления диарейного синдрома в различные исторические периоды. Дана характеристика актуальности широко распространенных ОКИ неустановленной этиологии на рубеже XIX–XX вв. Освещены ключевые вехи становления вирусологии и ее динамичного развития, история открытия и изучения наиболее актуальных вирусов, обуславливающих ОКИ вплоть до сегодняшнего дня — ротавирусов, норовирусов, аденовирусов, коронавирусов. В статье приведены данные об эволюции подходов к лечению инфекционных диарей с XIX в. до настоящего времени. В XX в. произошло коренное переосмысление терапевтической стратегии при острых кишечных инфекциях, крупные фундаментальные исследования позволили понять патогенетические особенности формирования кишечного синдрома и сопутствующих электролитных нарушений, что сделало возможным формулировку принципов адекватной пероральной и парентеральной регидратации, в некоторых случаях — разработать эффективную специфическую профилактику.

Ключевые слова: инфекционная диарея, острые кишечные инфекции, история, вирусные инфекции.

(Для цитирования: Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А. История изучения острых кишечных инфекций вирусной этиологии. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 26–32)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-26-32

V.A. POZDNYAK, S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN

Kazan State Medical University, Kazan

History of studying acute intestinal infections of viral etiology

Contact details:

Pozdnyak V.A. — post-graduate student at the Department of Childhood Infections, Assistant Lecturer of the Department of Childhood Infections**Address:** 49 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7-917-240-69-26, **e-mail:** valera.pozdnyak1996@gmail.com

The review presents the current state of the problem of acute intestinal infections (AII), the historical background of the role of intestinal infections in human life in the pre-scientific era, the main stages of understanding the causes and mechanisms of diarrheal syndrome at various historical periods. The characteristic is given of the relevance of widespread acute intestinal infections of unknown etiology at the turn of the 19th–20th centuries. The milestones of virology foundation and dynamic development are highlighted, as well as the history of the discovery and study of the most relevant viruses that cause acute intestinal infections up to the present day — rotaviruses, noroviruses, adenoviruses, coronaviruses. This article presents evolution stages of infectious diarrhea management from the 19th century to the present. In the 20th century, therapeutic strategy for acute intestinal infections was generally improved, major fundamental studies made it possible to understand the pathogenetic features of the intestinal syndrome and electrolyte disorders during diarrhea, which allowed physicians to proclaim the principles of adequate oral and parenteral rehydration and in some cases to develop effective specific prevention.

Key words: infectious diarrhea, acute intestinal infections, history, viral infections.

(For citation: Pozdnyak V.A., Khaliullina S.V., Anokhin V.A. History of studying acute intestinal infections of viral etiology. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 26–32)



Острые кишечные инфекции (ОКИ) — группа инфекционных заболеваний, основной клинической характеристикой которых являются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. В литературе используют и другие названия этой патологии: инфекционные диареи, диарейный синдром, инфекционные энтериты, гастроэнтериты или колиты и т. д. Под термином «диарея», согласно определению ВОЗ, понимают учащенное (обычно более 2–3 раз в сутки) опорожнение кишечника с выделением жидких или кашицеобразных испражнений [1]. С точки зрения инфекционной патологии это полиэтиологическая группа заболеваний, имеющих в качестве причинного фактора микроб, тропный к клеткам желудочно-кишечного тракта (чаще это вирусы и бактерии), и проявляющихся нарушением процессов всасывания (секреции) в кишечнике с развитием диареи, рвоты, интоксикации, а в ряде случаев и обезвоживания.

Вирусные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в структуре ОКИ установленной этиологии, составляющие более 60%, — самый частый вариант инфекционных диарей [2]. Они остаются одной из ведущих причин детской заболеваемости и смертности во всем мире. До 1970-х гг. методы диагностики кишечных инфекций были ограничены и позволяли обнаруживать только бактерии и простейшие. Процент лабораторного подтверждения причины кишечной инфекции в данной ситуации был сравнительно небольшим (обычно в пределах 30–40). Большую часть составляли так называемые КИНЭ (кишечные инфекции неустановленной этиологии). Еще в 40-е гг. XX в. ряд исследователей выдвинули гипотезу о том, что в большинстве случаев причиной КИНЭ могут быть вирусы. В 1972 г. при исследовании образцов стула с помощью электронной микроскопии был выявлен возбудитель Норфолк (норовирус), ставший причиной ряда вспышек гастроэнтерита у взрослых [3]. В 1973 г. тот же метод был использован для обнаружения ротавирусов — главной на сегодня причины диареи у детей. С тех пор знания об этих и других открытых впоследствии возбудителях значимо расширились [1].

По данным Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO), диарея остается второй причиной заболеваемости и смертности детей младше 5 лет (8%) после пневмонии (16%) [4]. В Российской Федерации регистрируемая заболеваемость острыми кишечными инфекциями в течение последнего десятилетия находилась на уровне 530–600 случаев на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели заболеваемости в России были в группах детей 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения) и до года (593,48 на 100 тыс.) [5].

История изучения проблемы уходит своими корнями в древние времена. Уже тогда человечество пыталось дать ответы на вопросы о происхождении и причинах остро возникшей диареи, изучались возможности эффективной терапии. Тот же интерес сохраняется и сегодня. И интерес обоснован эпидемиологией этой группы болезней, разнообразием клинической симптоматики, возможностью неблагоприятных исходов, высокими материальными затратами [6].

Развитие представлений о диареях в донаучную эпоху

Самое понятие «диарея» происходит от греческого *διάρροια*, что можно перевести как «истекание», «течь сквозь».

Люди эпохи палеолита, по-видимому, мало страдали от инфекционных диарей. Это предположение основано на известных фактах, характеризующих устройство жизни охотников-собирателей: сравнительно небольшой размер общин с малой «плотностью» населения и в то же время высокая мобильность, требовавшая постоянного обновления запасов воды и продуктов питания. Хотя отдельные бактериальные зоонозы, гельминтозы, паразитозы, протекавшие с поражением желудочно-кишечного тракта, встречались, но в целом вряд ли они представляли реальной угрозы населению.

По мере того, как изменялся образ жизни людей, и охотники-собиратели уступали место земледельцам неолита, эпидемиологические предпосылки распространения кишечных инфекций становились все более значимыми. Люди постепенно «оседали» на определенных территориях, появлялись крупные населенные пункты, а это, в свою очередь, способствовало формированию новой экологической ниши для целого ряда патогенных микробов, способных вызвать серьезные вспышки различных инфекционных болезней. Впервые в истории человечества численность и плотность популяции стала достаточной для поддержания общего уровня спорадической заболеваемости, в том числе и кишечными инфекциями. Фермер эпохи неолита в некотором роде стал более уязвимым к инфекционным диареям, чем его предок — охотник-собирающий. Зависимость от ограниченной зерновой диеты приводила к белковому и микроэлементному дефициту, факторам, способствующим распространению, развитию тяжелых форм и хронизации кишечных инфекций. Кроме того, одомашнивание животных значительно увеличивало риски распространения возбудителей зоонозных инфекций, многие из которых в ходе эволюции превратились в устойчивые патогены человека [7].

По мере того, как небольшие поселения превращались в города, стремительно развивалась торговля, впервые стало возможным эпидемическое распространение болезней из одного географического региона в другой. Появление цивилизации, организованной жизни в крупных городах сформировали условия для создания письменных источников — стали появляться первые трактаты о болезнях.

Поначалу это были разрозненные описания, без четких указаний на возможные причины, полноценного описания клиники, исходов и т. д. К примеру, во времена Гиппократа считали, что развитие диареи у грудных детей тесно связано с погодой, отлучением от груди матери, прорезыванием зубов. Причина возникновения такой версии вполне объяснима с позиций современной эпидемиологии — пиковая заболеваемость гастроэнтеритом вирусной этиологии как тогда, так и сейчас приходится на возраст от 1 до 3 лет. Интересно, что эпизоды жидкого стула, возникавшие летом, часто называли «летней диареей», считали, что она вызывается летней жарой. В холодное время года гастроэнтерит носил название «болезнь зимней рвоты» [6].

Гиппократ одним из первых дал четкое клиническое описание стула с примесью крови и слизи, который предположительно наблюдался при дизентерии. Он связывал вспышки заболевания с непригодной питьевой водой.

Геродот, описывая эпоху греко-персидских войн в V в. до н. э., коротко упоминает вспышку острой диареи (предположительно дизентерии) среди войск

Ксеркса, царя Персии, во время их отступления после катастрофического поражения персидского флота при Саламине. Римский военный историк и теоретик IV в. н. э. Флавий Вегетий в трактате *Deremilitari*, дошедшем до нашего времени, пишет: «Не позволяйте войску употреблять воду нездоровую или болотистую, так как питье дурной воды, точно так же, как яд, вызывает болезни у людей». В следующие столетия бактериальная дизентерия и брюшной тиф продолжали сокращать численность европейских армий во время крестовых походов.

До XVI в. причины развития диарей активно изучались. Понятно, что большинство версий оказывались неправильными. К примеру, достаточно устойчивым было мнение о том, что диарея напрямую связана с внезапными изменениями в диете. Столетие спустя причиной летней диареи стали считать заражение пищи мухами, а зимнюю диарею — сочетанием холода, повышенной влажности и отсутствием подходящей еды и одежды. Эпоха Возрождения полностью перевернула отношение к этой группе заболеваний. Ученые того времени делают грандиозные открытия, начинается бурное развитие медицинской науки и врачевания. Профессор Падуанского университета Джанфранко Фракасторо предположил, что главной причиной развития болезней являются мельчайшие частицы — «семена»; выделил три пути передачи: контакты с больным, передача «заразы» по воздуху и через зараженные предметы. Фракасторо ввел термины «инфекция» и «дезинфекция». Следующим открытием этого века стало изобретение микроскопа и появление возможности исследовать различные биологические жидкости и ткани при многократном увеличении. Нидерландский натуралист Антони ван Левенгук в 1681 г. впервые осмотрел стул больного диареей. Он впервые обнаружил лямблии в кале. С этого времени начался отсчет истории изучения этиологии отдельных возбудителей кишечных инфекций [6].

Вирусы — основная причина острых кишечных инфекций

Толчком для развития вирусологии послужили работы отечественного ученого Дмитрия Иосифовича Ивановского. 12 февраля 1892 г. он сообщил об открытии возбудителя «табачной мозаики», сделанном на Одесской бактериологической станции, которой тогда руководил Н.Ф. Гамалея. Вплоть до середины 1930-х гг. заражение и последующая фильтрация суспензии органов и тканей животного — методология, разработанная Д.И. Ивановским, была практически единственным способом исследования роли вирусов в инфекционной патологии человека. Метод Ивановского позволял доказать вирусную природу инфекционного заболевания, однако не давал ясного представления о природе вирусов как микроорганизмов [8, 9].

Дальнейшее развитие вирусологии связано с исследованиями П. Руа (1911), Э. Гудпасчера и Э. Вудраффа (1931), Ф. Бёрнета (1933), которые заложили основы культивирования вирусов в эмбрионах кур, что в дальнейшем позволило перейти к использованию и других тканевых моделей. Появление электронной микроскопии (1932) означало появление возможности детально изучить морфологию и организацию вирусных частиц. После того, как были открыты микоплазмы, также проходящие через фильтры, к вирусам перестали применять прилагательное «фильтрующиеся» [8, 9].

Впервые о вирусной природе гастроэнтеритов в 1929 г. упоминает американский педиатр австро-венгерского происхождения Дж. Захорски [10]. Он описал «болезнь зимней рвоты» (*hyperemesis hemis*), возникавшую в основном у младенцев и детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании, предположив, что причиной может быть вирусная инфекция. В 1943 г. Я. Лайт и Х. Ходс смоделировали диарею у телят, заражая их фекальными фильтратами детей с диареей. Однако выделить возбудитель на культуре клеток не удалось еще долгие годы [11, 12].

На протяжении всего XIX и первой половины XX вв. гастроэнтерит неизвестной этиологии в детском возрасте оставался чрезвычайно актуальной проблемой. В 1900 г. уровень смертности детей в возрасте 6–18 месяцев в Нью-Йорке составлял 5603 на 100 тыс. человек. С марта 1942 г. по апрель 1943 г. 109 из 216 детей, поступивших в больницу Вест-Миддлсекс в Лондоне, умерли от тяжелой диареи неустановленной этиологии. Несмотря на постепенное осознание необходимости возмещения потерь жидкости и электролитов, таких как натрий и калий, смертность от острого гастроэнтерита среди детей все еще находилась на чрезвычайно высоком уровне, например, в Финляндии в 1947 г. 27% случаев детских смертей приходились на инфекционные диареи [13].

История открытия норовирусной инфекции

В 1965 г. доктор Алан Феррис опубликовал ретроспективное исследование, включавшее анализ данных пациентов, поступивших в госпиталь Фэрфилд (Мельбурн, Австралия) с диагнозом «острый гастроэнтерит». Результаты были сгруппированы в зависимости от даты поступления, возраста пациентов, обнаружения возбудителя. В летние месяцы у большинства пациентов с гастроэнтеритом в фекалиях обнаруживали *Salmonella sp.* или *Shigella sp.*, но общая заболеваемость была выше зимой. Кроме того, было совершенно очевидным, что пики заболеваемости кишечными инфекциями у детей до 5 лет приходится на зимние месяцы — и именно в этот период в большинстве случаев идентифицировать возбудителя не удавалось. Так, по данным этого исследования (1962–1964), уточнить этиологию заболевания не удалось у 81% детей младше 5 месяцев, у 78% пациентов до 2 лет и у 76% — до 5 лет. Таким образом, неудачи с верификацией этиологии диагноза в зимние месяцы, позволяли с высокой вероятностью подозревать некий иной, неизвестный к тому времени, инфекционный агент. Аналогичные данные о зимних эпидемиях гастроэнтерита без установленной причины были получены в Сиднее и Торонто, Канада [14].

В 1968 г. произошла вспышка инфекционного заболевания в начальной школе города Норфолк (штат Вирджиния, США), затронувшая 50% учащихся, которая в конечном итоге послужила выявлению одного из вирусов, ответственных за развитие гастроэнтерита у детей. Заболевание сопровождалось тошнотой, диареей, субфебрильной лихорадкой. Среди первично заболевших 98% жаловались на тошноту, 92% — на рвоту и около половины — на спазмы в животе, вялость, диарею и лихорадку. Возникновение вторичных случаев в 32% контактных семей позволило оценить, что инкубационный период не превышал 48 ч. Заболевание продолжалось около 24 ч, во всех случаях



наступало полное выздоровление [3]. Во время вспышки болезни в Норфолке возбудитель идентифицировать не удалось, однако впоследствии пероральное введение фильтратов, приготовленных из ректальных мазков от больных людей, здоровым взрослым мужчинам-добровольцам привело к появлению симптомов сначала у 2 из 3 наблюдаемых, а затем еще у 7 из 9 добровольцев. Клиника соответствовала симптомам, наблюдавшимся у детей в Норфолке [15].

Хотя вспышка и последовавшие за ней исследования на добровольцах дали точную картину клинических проявлений норовирусной инфекции, возбудитель инфекции был все еще неизвестен. Вирусный агент Норфолк (норовирус) был впервые обнаружен с помощью иммуноэлектронной микроскопии только в 1972 г. Норовирусы человека являются основной причиной эпидемического гастроэнтерита во всех возрастных группах и связаны с крупными вспышками кишечных инфекций внутри больниц, домов престарелых, на круизных лайнерах и в вооруженных силах. По некоторым оценкам, ежегодно норовирусы являются причиной 64 тыс. случаев острых кишечных инфекций, требующих госпитализации, 900 тыс. амбулаторных обращений в экономически развитых странах и около 200 тыс. случаев смерти детей до 5 лет в развивающихся странах [15].

История открытия ротавирусной инфекции

В 1972 г. под руководством доктора Раджа Таунли в Королевской детской больнице (RCH) в Мельбурне был инициирован проект, целью которого стала оценка морфологии двенадцатиперстной кишки и активности дисахаридаз в пристеночном пространстве у детей с острым гастроэнтеритом. Содержимое кишечника планировали в процессе биопсии аспирировать для анализа микробной флоры в верхних отделах тонкой кишки. Запланированный проект должен был помочь установить причины столь распространенного, тяжелого и нередко опасного для жизни заболевания неизвестной этиологии [16].

Результаты исследования показали наличие активного воспалительного процесса в верхнем отделе тонкой кишки, связанного с атрофией ворсинок. У трети пациентов наблюдалась гистологическая картина поражения тонкого кишечника, схожая с целиакией. При этом желудок и прямая кишка имели минимальные изменения. Посевы образцов кала с целью обнаружения аэробных и анаэробных бактерий, а также исследования на культурах клеток не выявили известных бактериальных или вирусных кишечных патогенов у большинства детей [17, 18]. Однако это исследование впервые позволило сделать предположение о механизме формирования диареи при большинстве вирусных инфекций. В основе появления диареи лежал осмотический механизм, реализуемый вследствие дисахаридазной, а у грудных детей, в первую очередь, лактазной недостаточности. Эти данные дали возможность сформировать представление о принципах патогенетической терапии кишечной инфекции, которые остаются актуальными и на сегодняшний день [12].

В мае 1973 г. в рамках еще одного совместного проекта с помощью электронной микроскопии были исследованы ультратонкие срезы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки детей с острым гастроэнтеритом. Большое число вирусных частиц было идентифицировано в эпителиальных клетках,

выстилающих просветную поверхность ворсинок. Вирус был отнесен к семейству реовирусов, схожих с вирусами, которые уже вызывали диарею у новорожденных мышей и телят. Вирус выделялся в количестве ≥ 1010 частиц на миллилитр с жидким стулом и мог быть идентифицирован путем электронной микроскопии в виде частиц размером 70 нм. Годом ранее, в 1972 г., Капикян и соавт. сообщили о визуализации небольшой (27 нм) частицы в экстрактах фекалий взрослых добровольцев, которые принимали внутрь фекальные фильтраты взрослых с острым небактериальным гастроэнтеритом. Этот вирус, впоследствии идентифицированный как калицивирус (вирус Норфолк), явно отличался от вируса, идентифицированного у детей раннего возраста.

Вирус размером 70 нм первоначально упоминался под несколькими названиями: реовирусоподобный, орбивирусоподобный, дуовирус, вирус «детского гастроэнтерита» или «новый» вирус. Колесообразная структура, наблюдаемая при электронной микроскопии, стала причиной, по которой новому инфекционному агенту было присвоено название — ротавирус (rota — «колесо» на латыни) [15]. Роль ротавируса как причины тяжелой острой диареи была установлена в ходе 12-месячного обследования детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных в отделение кишечных инфекций детской больницы в Мельбурне. В 1974–1975 гг. ротавирусы были обнаружены в образцах стула у 52% госпитализированных с диагнозом «острый гастроэнтерит» и стали причиной 73% госпитализаций в зимний период. Одним из важных последствий этого исследования стала успешная инициатива, возглавляемая Раджем Таунли, в результате которой из стандартной рутинной схемы лечения гастроэнтерита были исключены антибактериальные средства [12].

Результаты исследования в Мельбурне были быстро подтверждены аналогичными работами в Бирмингеме (Великобритания), Торонто (Канада), и Вашингтоне (США). В то же время ряд исследований продемонстрировали, что ротавирусы являются причиной тяжелой диареи у детей раннего возраста в Сингапуре, Папуа-Новой Гвинее, Индии, Индонезии и Японии. 13-месячное совместное исследование, проведенное детскими стационарами Джакарты (Индонезия) и Королевской детской больницы (RCH, Мельбурн, Австралия), выявило, что ротавирусы вызывают тяжелую диарею у 37% детей раннего возраста, госпитализированных по поводу острого гастроэнтерита. Наибольшее число больных наблюдалось среди детей в возрасте младше 12 месяцев [19].

Открытие аденовирусов и коронавирусов, их роль в формировании поражения ЖКТ

Ротавирусная и норовирусная инфекции вплоть до настоящего времени являются ведущей инфекционной причиной гастроэнтерита у детей [21]. Однако ряд других вирусов, большинство из которых изначально считались только респираторными, как оказалось, способны вызывать поражения также и желудочно-кишечного тракта. В их числе аденовирусы, коронавирусы и некоторые другие. В рамках данного обзора мы остановимся на наиболее актуальных из них.

Аденовирусы — первые респираторные вирусы человека, выделенные на культуре клеток. Появление и развитие в 1930–1950-х гг. способов и

методов культивирования *in vitro* на синтетических средах различных клеток органов, тканей человека и животных, в которых вирусы могли размножаться, вызывая цитопатический эффект, открыли широкие перспективы для развития вирусологии. К 1956 г. было идентифицировано большое количество биологически сходных, но антигенно различных штаммов вирусов, которым было решено дать групповое название «аденовирусы». В литературе описано не менее 120 вирусов, поражающих млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и рыб. Дальнейшее изучение аденовирусов, открытие их новых серотипов позволило установить, что эти вирусы вызывают не только респираторные заболевания, но и диарею, мезаденит, геморрагический цистит и другие заболевания. Только патогенных для людей известно более 50 серотипов. Они вызывают широкий спектр заболеваний: от легких вариантов респираторных инфекций у детей до угрожающих жизни полиорганных заболеваний у людей с ослабленным иммунитетом [22].

Аденовирусы являются одними из основных возбудителей острого гастроэнтерита у детей грудного и раннего возраста во всем мире. В 1953 г. команда исследователей Уоллеса Роу и Роберта Хьюбнера впервые выделила аденовирусы при изучении роста полиовирусов в лимфоидной ткани [23]. Аденовирусная инфекция на сегодняшний день встречается во всем мире без определенной сезонности. Дети раннего возраста, из организованных коллективов (детские сады, интернаты, школы), наряду с людьми с ослабленным иммунитетом, являются наиболее уязвимыми группами для аденовирусной инфекции. Кишечные аденовирусы подгруппы F, серотипов 40 и 41 признаны одной из причин острого гастроэнтерита [24]. Чаще их наблюдают в закрытых коллективах. Ранние исследования у детей касались преимущественно внебольничных случаев заболевания, но в последние годы изучается возможность внутрибольничного заражения «кишечными» вариантами вируса. Важно, что пациенты с ослабленным иммунитетом могут быть инфицированы сразу несколькими серотипами и выделять вирус довольно длительное время. Исследование, проведенное в Австрии с 2008 по 2013 гг. с целью «пролить свет» на роль латентных инфекций, показало, что у 31% детей с персистирующей аденовирусной инфекцией в патологический процесс был активно вовлечен терминальный отдел подвздошной кишки. Лимфоциты кишечника, преимущественно в его собственной пластинке, считались основным резервуаром персистенции, эпителий — зоной максимальной пролиферации [22].

Коронавирусы были описаны первоначально как вирусы, актуальные в первую очередь для животных. Так, вирус инфекционного бронхита птиц (IBV), обнаруженный в 1937 г., стал первым из них. Спустя 12 лет, в 1949 г., был выделен вирус мышного гепатита (MHV, Bailey и соавт., 1949). Первым выделенным человеческим коронавирусом стал HCoV-229E (Human Corona Virus-229E), обнаруженный в ходе исследования респираторных заболеваний у студентов-медиков в Чикагском университете. Буквенно-числовая приставка была присвоена в связи с тем, что вирус был выделен из образца соответствующего номера (229E) одного из студентов (Hamre & Procknow, 1966). Впоследствии, в 1965 г., от больных ОРВИ были выделены вирусы B814 и HCoV-OC43, а в 1967 г. — HCoV-NKU1 [25, 26].

И HCoV-OC43, и HCoV-NKU1 принадлежат к линии А рода β -коронавирусов, которые были открыты в 1967 и 2005 гг. соответственно. Исследования показали, что HCoV-OC43 тесно связан с линией А рода β -коронавирусов, особенно с коронавирусом крупного рогатого скота (BCoV). HCoV-OC43 обычно вызывает легкие респираторные симптомы, но у пациентов с ослабленным иммунитетом может приводить к тяжелой инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии), равно как и HCoV-NKU1, иногда с летальным исходом. Впоследствии стало ясно, что вышеупомянутые серотипы коронавируса человека вызывают различные варианты поражения ЖКТ. Примерно у 25–38% пациентов, инфицированных указанными вариантами коронавируса, развиваются желудочно-кишечные симптомы. Во всем мире коронавирусы приобретают наибольшее распространение в неудовлетворительных санитарных условиях [27].

В конце 2019 г. в Китае были зарегистрированы случаи неизвестного ранее заболевания, которое протекало с клинической картиной тяжелой пневмонии и выраженными признаками дыхательной недостаточности. Впоследствии вспышку связали с появлением нового варианта коронавируса, и 11 февраля 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения дали название инфекционному заболеванию — COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019). Одновременно с этими событиями Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю — SARS-CoV-2. В январе 2020 г. была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение, которая 11 марта 2020 г. расширила свой статус до пандемии. Как и большинство ранее наблюдавшихся коронавирусных инфекций, COVID-19 в начале его распространения рассматривали исключительно как острое респираторное заболевание. Однако по мере накопления данных стало очевидным, что для клинических признаков COVID-19 типичны также изменения других органов, в том числе кишечника [28].

Экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) на поверхности клеток слизистой оболочки ЖКТ — мишеней для COVID-19, идентификация генетического материала SARS-CoV-2 в эпителии желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, длительное выделение вируса с фекалиями у заболевших подтвердили активное вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс. Еще одним подтверждением «заинтересованности» ЖКТ у больных COVID-19 стали результаты эпидемиологических исследований, продемонстрировавших реальность распространения вируса с муниципальными сточными водами. Кроме того, при исследовании образцов кала больных в 67% случаев обнаруживалась РНК SARS-CoV-2; длительное выделение генетического материала вируса с калом было зарегистрировано как у реконвалесцентов манифестных форм COVID-19, так и у бессимптомных носителей. По-видимому, ЖКТ может служить своеобразным резервуаром возбудителя, который играет немаловажную роль в широком распространении инфекции в ходе пандемии [28].

Эволюция подходов к лечению инфекционных диарей

Методы лечения гастроэнтерита в начале XIX в. представляли собой применение различных вариантов рвотных и слабительных средств (тарtrate



сурьмы и калия, хлорид ртути, касторовое масло), прием опия, бренди и горячих ванн [29]. В 1870-х гг. было высказано предположение, что лечение диареи должно включать касторовое масло с последующим отказом от твердой пищи и переходом к привычному питанию по мере улучшения состояния больного. В 1890-х гг. средства лечения диареи включали ароматический мел, большие дозы висмута и клизмы для очистки толстой кишки. Врачи того времени рассматривали диарею как защитную реакцию организма, и методы лечения были направлены на помощь организму избавиться от вредных веществ и токсинов. Таким образом, обычными методами лечения стали промывание желудка через зонд или пероральный прием большого объема жидкости, что приводило к вынужденной рвоте и более частой дефекации («промывание» толстой кишки). Клизмы с мыльным раствором, за которыми сразу же следовало пероральное введение касторового масла, позиционировались как «мягкое очищение» кишечника. Тепло часто прикладывали локально к животу, а атропин вводили в виде инъекций, чтобы облегчить спазмы. Каждому пациенту было рекомендовано оставаться в постели на протяжении всего приступа спазма в животе и не есть в течение первых 24 ч. По мере уменьшения симптомов диареи сначала перорально каждые 3 ч в течение одного дня давали разбавленный в воде яичный белок, после чего по мере нормализации стула переходили на обычную диету. Пациенту также рекомендовалось пить как можно больше воды, чтобы разбавить всосавшиеся ядовитые вещества и восполнить потерю жидкости через кишечник [30].

Опиаты использовались в качестве противодиарейных средств при более тяжелых случаях в XIX в. Смесь мела с опиумом — один из примеров применения опий содержащих средств для лечения диареи, использовавшихся в этот период (мел выступал в качестве энтеросорбента).

В период между 1825 и 1834 гг. Дьюис, Стивенс и Латта первыми предложили использовать растворы солей и воды, вводимых парентерально или перорально, при лечении гастроэнтерита [31–33]. К тому времени уже было известно, что обезвоживание — серьезное и опасное для жизни осложнение диареи, и большинство практикующих врачей предписывали пациентам принимать большое количество жидкости [30].

В начале 1940-х гг. в Йельском университете были проведены исследования в области физиологии электролитов, необходимых для разработки эффективной патогенетической терапии обезвоживания. Растворы электролитов, включая калий, хлорид натрия и глюкозу, стали вводить для возмещения потерь в связи диареей.

В 1950-х гг. Р.Б. Фишер и Д.С. Парсонс, два ведущих специалиста в области углеводного обмена из Оксфордского университета, в ходе исследований обнаружили некоторые механизмы транспорта глюкозы в кишечнике крыс. Второе важное научное открытие, лежащее в основе разработки эффективной пероральной регидратационной терапии, произошло в начале 1960-х гг., когда два физиолога, Риклис и Квастель, продемонстрировали, что активное всасывание глюкозы в кишечнике морской свинки зависит от присутствия ионов натрия. Вдохновленные этой находкой, Шульц и Залуски в 1964 г.

впервые открыли механизм ко-транспорта глюкозы и натрия, который лежит в основе разработки современных принципов пероральной регидратации [34].

Современная история пероральной регидратации началась в конце 1960-х — начале 1970-х гг., когда впервые была предложена концепция секреторной диареи. Исследования Майкла Филда с соавт. показали, что ц-АМФ стимулирует кишечную секрецию так же, как и холерный токсин и термостабильный токсин, продуцируемый энтеротоксигенными эшерихиями. Когда гипотеза существования секреторной диареи стала общепризнанной концепцией, стала понятна физиологическая роль перорально вводимых растворов глюкозы и электролитов. Под эгидой ВОЗ была определена необходимая и физиологически обоснованная концентрация глюкозы, натрия, калия и бикарбоната натрия. Раствор ВОЗ содержал 20 г/л углеводов, 90 ммоль/л натрия, 20 ммоль/л калия, его осмолярность составляла 310 мОсм/л. Было показано, что предложенный раствор снижает уровень смертности от диарейных заболеваний, наблюдаемых в развивающихся странах. Признание важности пероральной регидратации для лечения различных форм диареи стало одним из главных научных достижений в медицине XX в.

Позднее стандартный раствор ВОЗ был усовершенствован. Новый раствор со сниженной осмолярностью, одобренный ВОЗ, содержал 13,5 г/л углеводов, 75 ммоль/л натрия, 20 ммоль/л калия с осмолярностью 245 мОсм/л [35]. Эффективность нового раствора с пониженной осмолярностью была обусловлена преобладанием у детей вирусной этиологии гастроэнтеритов, для которых ведущим механизмом формирования диареи выступает не секреторный, а осмотический компонент.

Выводы

В Российской Федерации активно внедряется вакцинация против ротавирусной инфекции, хотя усилия по специфической профилактике этого заболевания объективно недостаточны. По данным официальной статистики, охват вакцинацией целевой когорты в целом по стране как в 2020 г. (3,68%), так и в 2021 г. (6,23%) оставался крайне низким для оказания влияния на регистрируемые параметры заболеваемости [5].

К сожалению, острые инфекционные диареи продолжают оставаться серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира, в особенности в развивающихся странах. Однако благодаря многочисленным исследованиям механизмов поражения ЖКТ стало ясно, что относительно доступные средства (например, растворы для пероральной регидратации, энтеросорбенты, мероприятия по коррекции диеты) и относительно несложные меры общественной гигиены могут в значительной степени предотвратить или уменьшить масштабы вспышек инфекционных диарей, которые происходят и по сей день [35].

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.



Поздняк В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>;

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Литература

1. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 464 с.
2. Юшук Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Д. Юшука, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 848 с.
3. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A. Norovirus // *Clinical microbiology reviews*. — 2015. — Vol. 28 (1). — P. 134–164.
4. Walker C.L.F. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea // *Lancet*. — 2013. — Vol. 381 (9875). — P. 1405–1416.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. — 340 с.
6. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history // *Infectious disease clinics of North America*. — Vol. 18 (2). — P. 61–74.
7. Porter R. The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity. — New York: WW Norton, 1997. — 872 p.
8. Позднеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие / под ред. В.И. Покровского. — 4-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с.
9. Ершов Ф.И. История вирусологии от Д.И. Ивановского до наших дней. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 280 с.
10. Zahorsky J. Hyperemesis hiemalis or the winter vomiting disease // *Arch. Pediatr*. — 1929. — Vol. 45. — P. 391–395.
11. Cramblett H.G., Azimi P., Haynes R.E. The etiology of infectious diarrhea in infancy with special reference to Enteropathogenic *E. coli* // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1971. — Vol. 28. — P. 80–92.
12. Bishop R. Discovery of rotavirus: Implications for child health // *Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2009. — Vol. 24 (3). — P. 81–85.
13. Ylppö A. Memorandum on children's diarrhea in Finland // *WHO Committee for Finland*. — 1949. — 6 p.
14. LeBaron C.W. et al. Viral agents of gastroenteritis. Public health importance and outbreak management // *Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. — 1990. — Vol. 39 (5). — P. 1–24.
15. Dolin R. et al. Transmission of Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis to Volunteers by Oral Administration of Stool Filtrates // *The Journal of Infectious Diseases*. — 1971. — Vol. 123 (3). — P. 307–312.
15. Wilhelmi I., Roman E., Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis // *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. — 2003. — Vol. 9 (4). — P. 247–262.
16. Townley R.R., Barnes G.L. Intestinal biopsy in childhood // *Archives of disease in childhood*. — 1973. — Vol. 48. — P. 480–482.
17. Barnes G.L., Townley R.R. Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis // *Archives of disease in childhood*. — 1973. — Vol. 48. — P. 343–349.
18. Davidson G.P., Barnes G.L. Structural and functional abnormalities of the small intestine in infant and young children with rotavirus enteritis // *Acta Paediatrica*. — 1979. — Vol. 68. — P. 181–186.
19. Soenarto Y. et al. Acute diarrhea and rotavirus infection in newborn babies and children in Yogyakarta, Indonesia, from June 1978 to June 1979 // *Journal of clinical microbiology*. — 1981. — Vol. 14 (2). — P. 123–129.
20. Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe // *Epidemiology and infection*. — 2006. — Vol. 134 (5). — P. 908–916.
21. Dennehy P. Rotavirus Infection: A Disease of the Past? // *Infectious disease clinics of North America*. — 2015. — Vol. 29 (4). — P. 617–635.
22. Khanal S., Ghimire P., Dhamoon A.S. The Repertoire of Adenovirus in Human Disease: The Innocuous to the Deadly // *Biomedicine*. — Vol. 6 (1). — P. 30–42.
23. Rowe W.P. et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. — 1953. — Vol. 84 (3). — P. 570–573.
24. Hart C.A., Cunliffe N.A., Nakagomi O. Diarrhoea caused by viruses // *Manson's Tropical Diseases*. — 2009. — P. 815–824.
25. Hamre D.A., Procknow J.J. New virus isolated from the human respiratory tract // *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. — 1966. — Vol. 121 (1). — P. 190–193.
26. Mulabbi E.N., Twayongyere R., Byarugaba D.K. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses // *The Onderstepoort journal of veterinary research*. — 2021. — Vol. 88 (1). — P. 18–26.
27. Luo X. et al. Coronaviruses and gastrointestinal diseases // *Military Medical Research*. — 2020. — Vol. 7 (49). — P. 20–26.
28. Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2022. — Т. 67, № 5. — С. 123–129.
29. Evans P.R. A hundred years of children's hospitals: the centenary of the Evelina Hospital for Sick Children // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. — 1970. — Vol. 63 (1). — P. 44–46.
30. McMahan Z.H., DuPont H.L. Review article: the history of acute infectious diarrhoea management — from poorly focused empiricism to fluid therapy and modern pharmacotherapy // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2007. — Vol. 25 (7). — P. 759–769.
31. Kramer B., Kanof A. Diarrhea in children: a historical review // *The Journal of Pediatrics*. — 1960. — Vol. 57 (5). — P. 769–783.
32. Passmore R. On putting two and two together: osmosis and cholera // *Chronicle (Royal College of Physicians of Edinburgh)*. — 1986. — Vol. 16 (4). — P. 168–180.
33. Daly W.J., DuPont H.L. The controversial and short-lived early use of rehydration therapy for cholera // *Clinical infectious diseases*. — 2008. — Vol. 47 (10). — P. 1315–1319.
34. Ruxin J.N. Magic bullet: the history of oral rehydration therapy // *Medical history*. — 1994. — Vol. 38 (4). — P. 363–397.
35. WHO Recommendations on the Treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev. — Geneva: World Health Organization, 2005. — Annex 1. — P. 50.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.379-008.64: 578.834.11

Т.П. ДЕМИЧЕВА

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа, выживших и умерших от COVID-19

Контактная информация:**Демичева Татьяна Петровна** — доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии**Адрес:** Пермь, 614990, ул. Петропавловская, 26, **тел.:** +7-912-582-19-50, **e-mail:** demich-perm@mail.ru

Цель исследования — дать клинико-метаболическую характеристику пациентов с СД 2-го типа, выживших и умерших от новой коронавирусной инфекции (НКВИ).

Материал и методы. Объект наблюдения: пациенты (159 больных в возрасте от 40 до 90 лет), госпитализированные в перепрофилированный инфекционный стационар для лечения больных COVID-19. Выделены 2 группы: пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, выжившие (1 группа) и умершие от COVID-19 (2 группа). Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинико-метаболических показателей у пациентов обеих групп.

Результаты. Статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, длительности амбулаторного этапа, показателям холестерина, тропонина, АПТВ, ПТВ, фибриногена между исследуемыми группами установлено не было. У пациентов с СД 2-го типа, умерших от НКВИ, в 1,3 раза выше уровень гликемии и в 3 раза больше площадь поражения легких, более выраженная воспалительная реакция, проявляющаяся в повышении ферритина сыворотки крови (в 2,7 раза), С-реактивного белка — в 1,5 раза, ЛДГ — 2 раза, прокальцитонина — 2,3 раза, лейкоцитоза. Уровень Д-димера был выше в 2,7 раза, активность печеночных ферментов — 1,5 раза, количество лимфоцитов снижено в 2 раза.

Выводы. Высокой уровень летальности на фоне максимального показателя выполнения требований, предъявляемых к качеству диагностики и лечения, указывают на тяжесть сочетанной патологии и необходимость доработки тактики введения такой категории больных.

Ключевые слова: больные сахарным диабетом 2-го типа, выжившие, умершие, новая коронавирусная инфекция, клинико-метаболическая характеристика.

(Для цитирования: Демичева Т.П. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа, выживших и умерших от COVID-19. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 33–36)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-33-36

T.P. DEMICHEVA

Perm State Medical Academy named after E.A. Wagner, Perm

Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes who survived and died from COVID-19

Contact details:**Demicheva T.P.** — Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology**Address:** 26 Petropavlovskaya St., Perm, Russian Federation, 614990, **tel.:** +7-912-582-19-50, **e-mail:** demich-perm@mail.ru

The purpose — to give clinical and metabolic characteristics of patients with type 2 diabetes who survived and died from COVID-19.

Material and methods. The object of observation: patients (159 patients aged 40 to 90 years old) hospitalized in a repurposed infectious diseases hospital for the treating patients with COVID-19. Two groups were distinguished: patients with type 2 diabetes mellitus who survived and died from COVID-19. The design of the work involved a comparative assessment of the initial clinical and metabolic parameters in patients of both groups.

Results. There were no statistically significant differences in age, BMI, duration of the outpatient phase, cholesterol, troponin, APTT, PTT, fibrinogen between the study groups. Patients with type 2 diabetes who died from COVID-19 showed a higher level of glycemia, a three times higher area of lung damage, reduced saturation, a more pronounced inflammatory reaction, manifested as an increase in serum ferritin (2.7 times), C-reactive protein — 1.5 times and immune suppression. The level of D-dimer was 2.7 times higher, the activity of liver enzymes was 1.5 times higher, the number of lymphocytes was reduced 2 times.

Conclusion. A high level of mortality under the maximum fulfillment of the requirements for the quality of diagnosis and treatment indicates the comorbidity severity and the need to refine the treatment tactics of this category of patients.

Key words: patients with type 2 diabetes mellitus, survivors, deceased, new coronavirus infection, clinical and metabolic characteristics.

(For citation: Demicheva T.P. Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes who survived and died from COVID-19. Practical medicine. Vol. 21, № 2, P. 33–36)

Эра новой коронавирусной инфекции (НКВИ, SARS COV-2) показала, что наиболее уязвимой группой людей, подверженных данному заболеванию, являются пациенты с тяжелыми хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), к которым относится сахарный диабет 2-го типа (СД). Пациенты данной категории составляют особую группу риска, поскольку имеют особенности иммунного статуса и ответа на появление вируса в организме, его активности в условиях гипергликемии, сопутствующую патологию и прежде всего ожирение, являющегося самостоятельным фактором риска тяжелого течения COVID-19. По данным французских исследователей, 47,6% от всех госпитализированных больных с диагнозом COVID-19 имели ожирение, что в 2 раза выше официальной распространенности ожирения во Франции [1].

По данным китайских авторов, частота регистрации сахарного диабета у лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией, колебалась от 5,3 до 16,2% [2, 3]. Проблема актуальна и для России, где каждый четвертый переболевший COVID-19 имел сахарный диабет [4]. Установлено, что больные сахарным диабетом более восприимчивы к инфекции, особенно к гриппу и пневмониям [5]. Выявление клинко-метаболических особенностей у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с новой коронавирусной инфекцией представляет собой актуальную научную проблему.

Цель исследования — дать клинко-метаболическую характеристику пациентов с СД 2-го типа, выживших и умерших от НКВИ.

Материал и методы

Объектом наблюдения явились пациенты, госпитализированные в перепрофилированный инфекционный стационар г. Перми для лечения больных COVID-19. Отобранный в пиковый период контингент (159 больных в возрасте от 40 до 90 лет) включал 45,6% мужчин и 54,4% — женщин. Среди умерших вследствие НКВИ 54,1% имели СД 2-го типа (женщины — 61,5%).

Критериями включения в исследование были больные СД 2-го типа с положительным анализом на COVID-19 по мазку из носоглотки и ротоглотки, наличием вирусной пневмонии по результатам компьютерной томографии (КТ) и госпитализация их в перепрофилированный инфекционный стационар для лечения больных COVID-19.

Все пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли больные СД 2-го типа, которые перенесли COVID-19 и выписались из отделения,

во вторую группу — пациенты с СД 2-го типа, умершие от COVID-19. Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинических и метаболических показателей у пациентов обеих групп. Объем повреждения легочной ткани оценивался с помощью КТ органов грудной клетки, сатурация — посредством пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали гематологические показатели и маркеры системного воспаления.

Статистическая обработка собранной информации осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6 и Microsoft Excel 7.0 для Windows XP. Статистический анализ проводился по методикам, рекомендуемым в медико-биологической статистике. При описании выборок результаты представляли в виде Ме [МКИ], где Ме — медиана, МКИ — межквартильный интервал. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования возрастная характеристика больных первой и второй групп идентична, статистически значимых различий не установлено (табл. 1). Некоторые исследователи подчеркивают связь демографических показателей с тяжестью COVID-19 [6]. Полученные нами результаты не совпадают с данными этих авторов, что возможно по причине разнородности отобранных групп. Клинко-метаболическая характеристика пациентов с СД 2-го типа, переболевших и умерших от новой коронавирусной инфекции, представлена в табл. 1.

При оценке клинических данных выявлены более низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) во второй группе, но различия не были статистически значимыми. Ряд авторов также не установили существенных различий по индексу массы тела (ИМТ) Средний показатель ИМТ выписанных пациентов составил 32,9. (30,9; 34,9) кг/м², у умерших без СД2 — 30,9 [24,3; 37,0] кг/м² и у умерших с СД2 — 31,2 [29,4; 31,9] кг/м² [7].

В сопоставляемых группах отсутствовали различия по длительности течения COVID-19 до госпитализации, в среднем больные лечились амбулаторно в течение недели.

В первый день поступления в стационар у больных 2 группы зарегистрированы более выраженные проявления, отражающие тяжесть течения COVID-19: сниженная сатурация (SpO₂), повышенные маркеры воспаления, объем повреждения легочной ткани.



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с НКВИ (Ме [25; 75])
Table 1. Clinical characteristics of patients with COVID-19 (Me [25; 75])

Показатель, единица измерения	Значение медианы [25; 75%]		p
	Больные, перенесшие НКВИ (1-я группа)	Больные, умершие вследствие НКВИ (2-я группа)	
Возраст, лет	72 [69; 77,5]	73,5 [67; 81]	0,465
Количество дней на амбулаторном этапе	7 [5; 10]	7 [4; 10]	0,465
ИМТ, кг/м ²	29 [26,5; 33]	27 [25; 32,75]	0,174
Сатурация, %	95 [93; 96]	90 [81; 93]	0,0001
Сахар крови, ммоль/л	7,3 [5,4; 9,5]	9,15 [7; 12,8]	0,0001
Мочевина, ммоль/л	6 [4,8; 8,9]	12,3 [7,67; 17]	0,0001
Креатинин, мкмоль/л	77,5 [66; 102]	124 [94; 146]	0,0001
Билирубин, ммоль/л	12,1 [10; 15]	13 [10; 16,8]	0,639
АЛТ, Ед/л	24 [17,3; 31,1]	31 [25; 43,075]	0,001
АСАТ, Ед/л	29 [21,9; 37]	43 [30,5; 68,4]	0,0001
СРП, мг/л	33,6 [9,7; 78]	50,5 [30,75; 107,5]	0,007
ОХС, ммоль/л	4,4 [3,5; 5,6]	4 [2,85; 5,5]	0,361
Гемоглобин, г/л	127,5 [11; 138]	123,5 [107; 137]	0,230
Тромбоциты, Ед/мкл	175 [139; 247]	176 [141,5; 232]	0,790
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6 [4,5; 8,7]	8,7 [5,975; 14,675]	0,0001
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	20 [15; 31]	11 [7,5; 18]	0,0001
СОЭ, мм/ч	28 [20; 38]	34 [23,25; 50,75]	0,024
АПТВ, сек	31 [29–35]	31,7 [28,4–36]	0,434
ПТВ, сек	14,7 [14; 15,75]	15 [14; 16,7]	0,430
Фибриноген, г/л	3,4 [3; 4,15]	3,7 [2,8; 5,4]	0,282
Прокальцитонин, нг/мл	0,15 [0,07; 0,3]	0,34 [0,2; 1,205]	0,007
Ферритин, мкг/л	165,5 [112; 248]	375 [166; 846,5]	0,003
Д-димер, нг/л	242 [122; 266]	652,5 [330,5; 1625]	0,0001
ЛДГ, Ед/л	429 [298; 588]	827 [561,5; 1041,5]	0,0001
Тропонин, нг/мл	0 [0; 0,02]	0,0195 [0; 0,045]	0,089

Из данных в табл. 1 видно, что у пациентов, умерших от НКВИ, имелись статистически значимые различия по ряду показателей. У них в 3 раза больше была площадь поражения легких, уровень мочевины — в 2 раза, показатели креатинина — в 1,6 раза. Во второй группе лейкоцитоз был более выражен (выше в 1,5 раза). Некоторые исследователи связывают более высокий уровень лейкоцитов и низкий уровень лимфоцитов с повреждением миокарда [8].

Выявленная активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ может быть обусловлена наличием тканевой гипоксии, токсическим влиянием лекарственных препаратов, прямым повреждающим действием вируса на печень. Показатель АЛТ был выше во второй группе в 1,3 раза и АСТ — в 1,5 раза.

На тяжесть течения COVID-19 влияет степень компенсации углеводного обмена. Уровень гликемии является диагностическим и прогностическим

фактором неблагоприятных исходов COVID-19. Каждые 2 ммоль/л гликемии на 15% увеличивают тяжесть течения заболевания и продолжительность госпитализации на сутки [9]. Результаты исследования показали, что во второй группе больных уровень гликемии натощак был достоверно выше в 1,3 раза, по сравнению с 1 группой.

Достоверных различий в уровне общего холестерина (ОХС) между умершими и выписанными пациентами выявлено не было.

Одним из патогенетических звеньев для COVID-19 и СД является системное воспаление. Найдены статистически значимые различия в изучаемых группах по показателям маркеров воспаления. У больных, умерших от НКВИ, показатели маркеров воспаления выше, по сравнению с выздоровевшими пациентами: лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — в 2 раза, прокальцитонин — в 2,3 раза и ферритин — в 2,7 раза.

С-реактивный белок (СРБ) — чувствительный маркер воспаления и тканевого повреждения, был повышен в обеих группах больных, однако более существенно — в группе больных СД 2-го типа, умерших от НКВИ (медиана составила 50,5 [30,75; 107,5] мг/л против 33,6 [9,7; 78] мг/л у пациентов, перенесших НКВИ и выживших ($p = 0,007$). То есть в условиях инфицирования вирусом у больных СД 2-го типа активность маркеров воспалительных реакций (СРБ, ферритин, фибриноген, D-димер) значительно выше у умерших от НКВИ, выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию происходит более интенсивно, чем у выживших пациентов.

Другим не менее важным патогенетическим звеном является нарушение процессов коагуляции. Пациентам с СД свойственна гиперкоагуляция за счет повышенной экспрессии рецепторов фибриногена и фактора фон Виллебранда на мембране тромбоцитов, за счет более высоких уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, которые способствуют гиперактивации тромбоцитов и ускоряют время образования тромбов ввиду более быстрого превращения фибриногена в фибрин [10]. У пациентов с COVID-19 и СД 2-го типа резко увеличивается риск развития тромботических осложнений, влияющих на исходы заболевания.

Повышенный уровень D-димера (являющийся маркером наличия диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии) у пациентов 2 группы (в 2,7 раза выше по сравнению с 1 группой) можно рассматривать в качестве предиктора тромботических осложнений. Кроме повышенного содержания D-димера, СРП, ферритина риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) ассоциируется со снижением количества лимфоцитов. У больных, умерших от НКВИ, показатель был ниже (в 2 раза) по сравнению с выжившими пациентами. Снижение количества лимфоцитов также указывало на повреждающее действие вирусной инфекции на иммунную систему. Гипергликемия и инсулинорезистентность, метаболические нарушения при СД 2-го типа оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку через окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и способствуют вазоконстрикции, тромбообразованию, увеличению сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы

1. Статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, длительности амбулаторного этапа, показателям ОХС, тропонина, АПТВ, ПТВ, фибриногена между исследуемыми группами установлено не было.

2. У пациентов с СД 2-го типа, умерших от НКВИ, зарегистрирован более высокий уровень гликемии, в 3 раза выше площадь поражения легких.

3. У пациентов, умерших от НКВИ, более выраженная воспалительная реакция, по сравнению с пациентами выжившими, проявляющаяся в повышении ферритина сыворотки крови в 2,7 раза, С-реактивного белка — 1,5 раза, ЛДГ — 2 раза, прокальцитонина — 2,3 раза, лейкоцитоза. Уровень D-димера был выше в 2,7 раза, активность печеночных ферментов — 1,5 раза, количество лимфоцитов снижено (в 2 раза).

4. Высокой уровень летальности на фоне максимального показателя выполнения требований, предъявляемых к качеству диагностики и лечения, указывают, с одной стороны, на тяжесть сочетанной патологии, а с другой — на необходимость доработки тактики введения такой категории больных.

Демичева Т.П.

<http://orcid.org/0000-0002-5422-8700>

Литература

1. Simmonet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. — *Obesity (SilverSpring)*, 2020. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831>
2. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2020. — Vol. 41 (2). — P. 145–151. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0254-6450.2020.02.003
3. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. — 2020. — Vol. 382 (18). — P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2020. — Т. 29, № 2. — С. 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
5. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic // *Diabetes Metab Syndr*. — 2020. — Vol. 14 (3). — P. 211–212. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.002
6. Беликина Д.В., Некрасова Т.А., Малышева Е.С. и др. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений // *Медицинский альманах*. — 2021. — № 2. — С. 67. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-i-saharnyy-diabet-osobennosti-techeniya-ishody-rol-vospalitelnyh-i-glikemicheskikh-narusheniy> (дата обращения: 17.03.2023).
7. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойроткинова О.Ш. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 2750. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2750
8. Shi S. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol*. — 2020.
9. Bode B., Garrett V., Messler J. et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // *J. Diabetes Sci. Technol*. — 2020. — Vol. 14 (4). — P. 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
10. Pretorius L., Thomson G.J.A., Adams R.C.M. et al. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. — 2018. — Vol. 17. — P. 141. DOI: 10.1186/s12933-018-0783

УДК 616.831-002

Ю.В. КАРАКУЛОВА, Н.Е. СЕКСЯЕВ, Д.Ю. СОСНИН

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии

Контактная информация:

Каракулова Юлия Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики**Адрес:** 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.:** +7-912-884-40-07, **e-mail:** julia.karakulova@mail.ru

Одной из основных причин когнитивной дисфункции у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия (ВИЧ-ЭП). Прямое нейротропное действие вируса иммунодефицита человека создает патогенетическую основу для формирования данного симптомокомплекса.

Цель работы — оценить когнитивный статус у пациентов с ВИЧ-ЭП и уровень нейронспецифической енолазы (НСЕ) в ликворе.

Материал и методы. Обследованы 35 пациентов, из них 20 пациентов (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 29 до 66 лет с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции в стадии СПИД и когнитивной дисфункцией и 15 пациентов (6 женщин и 9 мужчин) — группа сравнения. Исследование когнитивного статуса проводили с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), международной шкалы ВИЧ-деменции (IHDS), батареи лобной дисфункции (FAB). Определение концентрации НСЕ в ликворе осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Установлена связь между выраженностью когнитивной дисфункции у пациентов с ВИЧ-ЭП и концентрацией НСЕ в ликворе.

Выводы. Изменение концентрации НСЕ в ликворе является объективным показателем тяжести клинического течения ВИЧ-ЭП и индикатором активности нейротропного воздействия ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, нейроСПИД, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия; когнитивные нарушения, нейронспецифическая енолаза, ликвор.

(Для цитирования: Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Нейронспецифическая енолаза ликвора как объективный маркер когнитивных нарушений при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 37–41)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-37-41

YU.V. KARAKULOVA, N.E. SEKSYAEV, D.YU. SOSNIN

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm

Neuron-specific enolase of liquor as an objective marker of cognitive impairments in HIV-associated encephalopathy

Contact details:

Karakulova Yu.V. — MD, Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics**Address:** 26 Petropavlovskaya St., Perm, Russian Federation, 614990, **tel.:** +7-912-884-40-07, **e-mail:** julia.karakulova@mail.ru

One of the main causes of cognitive dysfunction in a late stage of HIV infection is HIV-associated encephalopathy. The direct neurotropic impact of HIV creates the pathogenic basis for this clinical syndrome.

The purpose — to evaluate the cognitive status and neuron-specific enolase (NSE) level in cerebrospinal fluid (CSF) in HIV-encephalopathy patients.

Material and methods. 35 patients were included in the study. They were divided into two groups: 20 patients (9 females and 11 males) with cognitive dysfunction and confirmed diagnosis of HIV/AIDS and 15 patients (6 females and 9 males) were in comparison group. The cognitive status was investigated by mini-mental state examination (MMSE), international HIV-dementia scale (IHDS) and frontal assessment battery (FAB). CSF level of NSE were investigated by ELISA test.

Results. *Correlation between cognitive dysfunction severity and NSE level in CSF was determined in HIV-encephalopathy patients.*

Conclusion. *NSE level changing in CSF is an objective indicator of clinical severity of HIV-encephalopathy and neurotropic impact of HIV.*

Key words: *HIV, neuroAIDS, HIV-associated encephalopathy, cognitive dysfunction, neuron-specific enolase, cerebrospinal fluid.*

(Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Sosnin D.Yu. Neuron-specific enolase of liquor as an objective marker of cognitive impairments in HIV-associated encephalopathy. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 37–41)

Клиническая картина ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии (ВИЧ-ЭП) в виде нарастающей когнитивной дисфункции является результатом диффузного вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) благодаря нейротропным свойствам вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. На ранней стадии заболевания предполагается вовлечение в патологический процесс ЦНС с формированием асимптомных нейрокогнитивных нарушений (asymptomatic neurocognitive impairment — ANI), проявляющихся неспецифическими симптомами в виде замедления привычных процессов в повседневной деятельности без нарушения трудоспособности [2]. Когнитивные нарушения разной степени выраженности выявляют более чем у 70 % ВИЧ-позитивных пациентов в зависимости от стадии заболевания, наличия антиретровирусной терапии, сопутствующих патологических состояний [3]. Диагностический поиск причин когнитивной дисфункции, особенно у лиц молодого возраста, должен включать обследование на ВИЧ-инфекцию [4].

Лабораторным маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции и недостаточной эффективности антиретровирусной терапии является снижение уровня CD4+ лимфоцитов в крови. Данный показатель не связан с выраженностью когнитивной дисфункции при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии и не отражает интенсивность патологических процессов в ЦНС [5].

Нейротропные свойства ВИЧ заключаются в способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), связываясь с эндотелиальными клетками на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Дальнейшее внедрение ВИЧ осуществляется за счет контакта с клетками центральной нервной системы (ЦНС), имеющими на своей мембране рецептор CD4 (микроглия, олигодендроциты, астроциты и нейроны). В ЦНС формируется депо ВИЧ с постоянной продукцией вирусных частиц и персистенцией вируса в условиях относительной неэффективности антиретровирусной терапии при использовании препаратов, не проникающих через ГЭБ [6]. Нейротоксическими свойствами обладают также белки оболочки ВИЧ, в частности gp120 [7]. Определенную роль в гибели клеток и нейрональном повреждении играет нейровоспаление [8]. В результате диффузное повреждение серого и белого вещества головного мозга приводит к формированию характерного симптомокомплекса нейрокогнитивных нарушений, сходного по клиническим проявлениям с цереброваскулярной патологией [9].

Процессы диффузного нейронального повреждения при прогрессировании ВИЧ-инфекции характеризуются усугублением когнитивной дисфункции, и в клинической картине возникают мягкие или умеренные когнитивные нарушения (mild neurocognitive disorders — MND) с преобладанием замедления психомоторных реакций, нарушением кратковременной памяти, вниманием. При формировании синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)

когнитивная дисфункция достигает уровня деменции (HIV-associated dementia — HAD) с нарушением самообслуживания, дезориентацией, корковыми нарушениями в виде апраксии, агнозии, афазии, нарушением ходьбы. Назначение антиретровирусной терапии и снижение вирусной нагрузки ведет к стабилизации состояния и препятствует дальнейшему усугублению когнитивного дефицита [10]. Ранняя диагностика и объективное подтверждение вовлеченности в патологический процесс ЦНС могут иметь значение для снижения риска нарастания когнитивной дисфункции посредством коррекции антиретровирусной терапии в пользу препаратов с более высоким показателем проникновения через ГЭБ. Необходимо отметить, что когнитивная дисфункция у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД может быть связана с вторичным поражением ЦНС в результате развития оппортунистических инфекций, таких как церебральный токсоплазмоз, криптококковый менингоэнцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, энцефалиты, вызванные представителями семейства герпесвирусов, первичная лимфома ЦНС. В связи с этим диагностические мероприятия, направленные на выявление оппортунистических и потенциально курабельных инфекций, должны быть приоритетными в данной группе пациентов, а ВИЧ-ЭП является диагнозом исключения.

Реализацию нейроцитолитического потенциала ВИЧ сопровождает изменение концентрации внутриклеточных ферментов в ликворе. Повышение уровня маркеров нейронального повреждения в ликворе может иметь значение для лабораторного подтверждения выраженности когнитивной дисфункции и тяжести ВИЧ-ЭП на поздних стадиях инфекции [11, 12]. Наибольшее внимание привлекают тканеспецифические для ЦНС ферменты, среди которых значительную представленность имеет нейронспецифическая енолаза (HSE) [13, 14]. Данный фермент участвует в процессе энергообеспечения нейронов в цепи реакций гликолитического расщепления глюкозы [13]. Увеличение концентрации HSE при повреждении нейронов описано при различных заболеваниях ЦНС [15, 16]. Учитывая патогенетические особенности повреждения нейронов при ВИЧ-инфекции, определенный диагностический интерес может представлять изучение связи изменения концентрации HSE в ликворе с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ЭП.

Цель исследования — оценить когнитивный статус у пациентов с ВИЧ-ЭП и концентрацию нейронспецифической енолазы в ликворе.

Материал и методы

Группу исследования составили 20 пациентов (9 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 29 до 52 лет (медиана возраста — 41 [35,5; 43,7] год) с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции в стадии СПИД и признаками когнитивных нарушений, не прини-

мающие антиретровирусную терапию, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали методом иммунного блоттинга, стадию СПИД — с помощью исследования крови на количество CD4+ лимфоцитов методом иммунофенотипирования, где пороговым значением являлось количество менее 200 кл/мкл. Всем пациентам группы исследования проводили ПЦР-скрининг ликвора на наличие возбудителей оппортунистических инфекций (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус *varicellazoster*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барра, *T. gondii*, *Myc. tuberculosis*) и латекс-тест на идентификацию антигена *Cryptococcus*. При подозрении на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию или первичную лимфому ЦНС проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга. При подтверждении наличия оппортунистической инфекции ЦНС и при отказе от участия пациентов исключали из группы исследования. Дизайн исследования предполагал оценку когнитивных функций у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией, в связи с чем пациенты с количественным (оценка уровня сознания по шкале ком Глазго менее 15 баллов) и качественным (делирий, психомоторное возбуждение) изменением сознания были исключены из данного исследования. Из группы исследования также были исключены лица — активные потребители психоактивных веществ и пациенты с признаками декомпенсации соматической патологии (почечная, печеночная, нутритивная недостаточность). Время с момента установки диагноза ВИЧ-инфекции до момента начала исследования — 5 [3; 8,5] лет. Группу сравнения составили пациенты с патологией вен нижних конечностей в количестве 15 человек (6 женщин и 9 мужчин), сопоставимых по возрасту.

Всем участникам исследования проводили стандартную оценку неврологического статуса и исследование когнитивных функций с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), международной шкалы ВИЧ-деменции (IHDS), батареи лобной дисфункции (FAB). Лабораторное исследование предполагало анализ концентрации НСЕ в ликворе методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов компании ЗАО «Вектор-Бест» (Т – 8476). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ (протокол № 4 от 28.04.2021).

Статистическую обработку данных непараметрическими методами осуществляли с помощью пакета прикладных программ STARISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75 перцентиля). С помощью критерия Шапиро — Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки и для дальнейшей статистической обработки полученных результатов применяли методы непараметрической статистики. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты

Клиническое течение ВИЧ-ЭП сопровождалось неспецифической очаговой неврологической симптоматикой в виде оживления рефлексов, наличия патологических стопных и кистевых знаков, координаторных и двигательных нарушений. Согласно клинической классификации, стадий ВИЧ-ЭП (J.J. Sidtis, R.W. Price, 1990) [17] у пациентов группы исследования клинические проявления соответствовали стадиям 2 (n = 10) и стадиям 3 (n = 10). ВИЧ-ЭП в стадии 2 клинически характеризовали умеренные когнитивные нарушения с сохранением возможности самообслуживания, затруднения в выполнении сложных видов повседневной активности и сохранения возможности самостоятельного передвижения. Клинические проявления ВИЧ-ЭП в стадии 3 соответствовали уровню выраженных когнитивных нарушений и/или проявлялись двигательными нарушениями (при передвижении требуется посторонняя помощь или опора).

Когнитивный статус у пациентов с ВИЧ-ЭП характеризовался низкой оценкой по шкалам MMSE (17,5 [15; 22] балла), IHDS (9 [8; 10] баллов), FAB (9 [8; 12] баллов), существенно отличаясь от показателей контрольной группы. Результаты исследования когнитивного статуса у пациентов с ВИЧ-ЭП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты исследования когнитивного статуса у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией и концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе в сравнении с показателями контрольной группы

Table 1. Results of the study of cognitive status and neuron-specific enolase CSF concentration in patients with HIV-associated encephalopathy in comparison with control group

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Группа пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией (n = 20)	Статистическая значимость (p)
Шкала MMSE (балл)	29,5 [29; 30]	17,5 [15; 22]	0,001
Шкала IHDS (балл)	12 [12; 12]	9 [8; 10]	0,001
Шкала FAB (балл)	18 [17; 18]	9 [8; 12]	0,001
Концентрация НСЕ (нг/мл)	3,9 [2,95; 4,7]	20,8 [16,15; 23,45]	0,001

Клеточный состав ликвора в исследуемой группе характеризовался нормальным количеством лимфоцитов (2 [1; 3] кл/мкл) и не отличался от группы сравнения (2 [1; 2] кл/мкл, $p = 0,547$). В биохимическом составе ликвора у пациентов с ВИЧ-ЭП отмечали умеренное повышение уровня белка до 0,593 [0,413; 0,778] г/л, что значимо превышало показатели концентрации белка в ликворе в группе сравнения (0,395 [0,35; 0,42] г/л, $p = 0,001$). Значимых изменений концентрации глюкозы и хлоридов не отмечали. Ме концентрации НСЕ в ликворе в группе исследования составила 20,8 [16,15; 23,45] нг/мл и значительно превышала показатели группы сравнения, где Ме концентрации НСЕ составляла 3,9 [2,95; 4,7] нг/мл ($p = 0,000$). При этом уровень НСЕ в ликворе у пациентов с более тяжелой стадией

ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии (22,95 [20,3; 25,1] нг/мл) статистически значимо превышал уровень НСЕ у пациентов с более легким клиническим течением заболевания (16,15 [12,8; 21,3] нг/мл, $p = 0,011$) (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа определили связь между повышением концентрации белка в ликворе и оценкой выраженности когнитивной дисфункции по MMSE ($R = -0,525066$, $p < 0,05$), IHDS ($R = -0,547685$, $p < 0,05$), FAB ($R = -0,543862$, $p < 0,05$). Также выявили сильную связь выраженности когнитивного дефицита у пациентов с ВИЧ-ЭП и концентрацией НСЕ в ликворе по шкалам MMSE ($R = -0,808921$, $p < 0,05$) (рис. 1), IHDS ($R = -0,842540$, $p < 0,05$), FAB ($R = -0,728528$, $p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты исследования когнитивного статуса и концентрации нейрон-специфической енолазы в ликворе у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в зависимости от стадии заболевания

Table 2. Results of the study of cognitive status and neuron-specific enolase CSF concentration in patients with HIV-associated encephalopathy depending on the disease stage

Показатели	Группа пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией		Статистическая значимость (p)
	Стадия 2 ($n = 10$)	Стадия 3 ($n = 10$)	
Шкала MMSE (балл)	22 [19; 23]	15 [14; 16]	0,001
Шкала IHDS (балл)	10 [9; 10]	8 [6; 8]	0,001
Шкала FAB (балл)	12 [10; 13]	8 [7; 8]	0,001
Концентрация НСЕ (нг/мл)	16,15 [12,8; 21,3]	22,95 [20,3; 25,1]	0,011

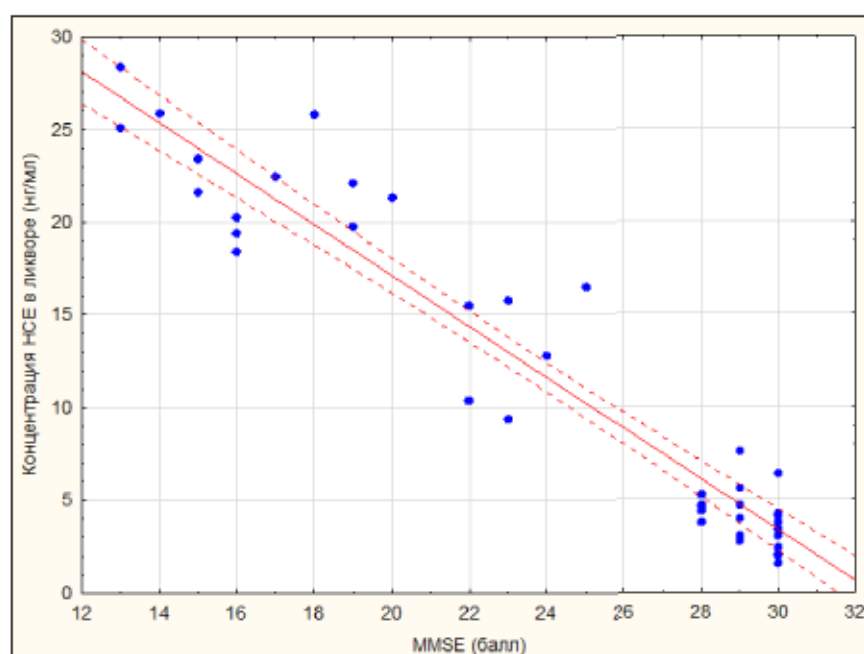


Рисунок 1. Связь выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE (балл) с концентрацией нейронспецифической енолазы в ликворе нг/мл у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией

Figure 1. Correlation between the severity of cognitive deficiency based on MMSE (points) and neuron-specific enolase level (ng/ml) in cerebrospinal fluid in patients with HIV-associated encephalopathy



Обсуждение

Неуклонное прогрессирование ВИЧ-инфекции сопровождаются неврологическими нарушениями, связанными с нейрональным повреждением, гибелью нейронов и нарушением межклеточных связей [18, 19]. Разрушение клеточных элементов и нарушение проницаемости ГЭБ ведет к изменению биохимического состава ликвора, в частности к увеличению уровня общего белка и изменению концентрации тканеспецифических клеточных ферментов. Исследование ликвора у пациентов с выраженным иммунодефицитом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является рутинным и применяется для скрининга на предмет наличия возбудителей оппортунистических инфекций и наиболее точно позволяет оценить масштабы вовлечения в патологический процесс ЦНС. Использование в клинической практике методики нейропсихологического тестирования для определения выраженности когнитивной дисфункции у пациентов с ВИЧ-ЭП в сочетании с лабораторным исследованием изменения концентрации НСЕ в ликворе позволяет объективизировать оценку тяжести заболевания и может быть использовано в качестве косвенного индикатора прогрессирования ВИЧ-ЭП. Выявленная корреляция выраженности когнитивного дефицита и повышения концентрации НСЕ в ликворе у пациентов с ВИЧ-инфекцией предложена как способ диагностики нарушения когнитивных функций у пациентов с ВИЧ-ЭП в стадии СПИД (патент на изобретение 2785490 С1, 08.12.2022) [20]. Выявленная связь изменения концентрации НСЕ с тяжестью когнитивной дисфункции имеет потенциальное значение для дифференциации асимптомных нейрокогнитивных нарушений (ANI) и умеренной когнитивной дисфункции (MND) у пациентов на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Результаты проведенного исследования демонстрируют возможность использования НСЕ как объективного биохимического маркера нейронального повреждения для оценки выраженности патологического процесса на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Каракулова Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Сексаяев Н.Е.

<https://orcid.org/0000-0001-5088-2855>

Соснин Д.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

Литература

1. Clifford D.B., Ances B.M. HIV-associated neurocognitive disorder // *Lancet Infect Dis.* — 2013. — Vol. 13 (11). — P. 976–986. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70269-X
2. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // *Neurology.* — 2007. — Vol. 69 (18). — P. 1789–1799. DOI:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
3. Chilunda V., Calderon T.M., Martinez-Aguado P., Berman J.W. The impact of substance abuse on HIV-mediated neuropathogenesis in the current ART era. // *Brain Res.* — 2019. — P. 1724:146426. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146426
4. Смирнов А.А., Густов А.В., Копишинская С.В., Антонова В.А. Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 41–43.
5. Ellis R.J., Badier J., Vaida F. et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy // *AIDS.* — 2011. — Vol. 25 (14). — P. 1747–1751. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd
6. Brew B.J., Barnes S.L. The impact of HIV central nervous system persistence on pathogenesis // *AIDS.* — 2019. — Vol. 33 (2). — S113–S121. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002251
7. Spudis S., González-Scarano F. HIV-1-related central nervous system disease: current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2012. — Vol. 2 (6). — P. a007120. DOI: 10.1101/cshperspect.a007120
8. Saylor D., Dickens A.M., Sacktor N. et al. HIV-associated neurocognitive disorder-pathogenesis and prospects for treatment // *Nat. Rev. Neurol.* — 2016. — Vol. 12 (4). — P. 234–248. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.27
9. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2021. — Vol. 121 (9). — P. 121–130. DOI: 10.17116/jnevro2021121091121
10. Sacktor N., Skolasky R.L., Seaberg E. et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study // *Neurology.* — 2016. — Vol. 86 (4). — P. 334–340. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002277
11. Clifford D.B., Fagan A.M., Holtzman D.M. et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73 (23). — P. 1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b445
12. Jessen Krut J., Mellberg T., Price R.W. et al. Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (2). — P. e88591. DOI: 10.1371/journal.pone.0088591
13. Agoston D.V., Shutes-David A., Peskind E.R. Bio fluid biomarker so traumatic brain injury // *BrainInj.* — 2017. — Vol. 31, №9. — P. 1195–1203. doi:10.1080/02699052.2017.1357836
14. Haque A., Ray S.K., Cox A., Banik N.L. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury // *Metab. Brain Dis.* — 2016. — Vol. 31 (3). — P. 487–495. DOI: 10.1007/s11011-016-9801-6
15. Schmidt F.M., Mergl R., Stach B. et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.* — 2014. — Vol. 570. — P. 81–85. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.007
16. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2015. — Vol. 867. — P. 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9
17. Sidtis J.J., Price R.W. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex // *Neurology.* — 1990. — Vol. 40 (2). — P. 323–326. DOI: 10.1212/wnl.40.2.323
18. Masliah E., Heaton R.K., Marcotte T.D. et al. Dendritic injury is a pathological substrate for human immunodeficiency virus-related cognitive disorders HNRC Group. The HIV Neurobehavioral Research Center // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42 (6). — P. 963–972. DOI: 10.1002/ana.410420618
19. Ellis R., Langford D., Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2007. — Vol. 8 (1). — P. 33–44. DOI: 10.1038/nrn2040
20. Каракулова Ю.В., Сексаяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД // Патент РФ на изобретение № 2785490 С1/08.12.22.

УДК 613.2.099

И.В. НИКОЛАЕВА¹, С.В. ТКАЧЕВА¹, А.И. ФАЗУЛЬЗЯНОВА¹, Э.З. ЛАТФУЛЛИНА¹, О.А. РАХМАНОВА², М.Н. БЕЛОВА²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская инфекционная клиническая больница им. проф. А.Ф. Агафонова, г. Казань

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика пищевой вспышки сальмонеллеза

Контактная информация:

Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней

Адрес: 420110, г. Казань, пр. Победы, 83, тел.: +7 (843) 267-80-71, e-mail: irinanicolaeva@mail.ru

*Среди бактериальных кишечных инфекций сальмонеллез занимает одно из ведущих мест.**Целью исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей пищевой вспышки сальмонеллеза.**Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 29 медицинских карт пациентов из пищевой вспышки сальмонеллеза, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» г. Казани в сентябре 2021 г.**Результаты. Вероятными факторами передачи сальмонеллеза стали яйца пашот и/или слабосоленый лосось. Преобладали молодые лица женского пола (83%). Заболевание протекало по гастроэнтеритическому варианту (69%) средней тяжести (96,6%) с благоприятным исходом (100%). Частота развития колитического синдрома составила 31%. Среди биохимических показателей обращали на себя внимание высокие показатели СРБ (161,97 (108,54) мг/л), достигавшие значений, характерных для тяжелой бактериальной инфекции. При бактериологическом исследовании фекалий и/или рвотных масс у всех пациентов была выделена *Salmonella enteritidis*. Выделенные штаммы *S. enteritidis* были чувствительны к ампициллину, цефепиму, цефтриаксону, хлорамфениколу, сальмонеллезному бактериофагу, 80% изолятов оказались устойчивыми к пепфлоксацину и 40% — ко-тримоксазолу.**Выводы. Стойкое повышение острофазного белка — СРБ может быть использовано на начальном этапе дифференциальной диагностики этиологически разных типов диарей для принятия решения о тактике лечения пациентов с инфекционной диареей. С целью максимально эффективного антимикробного лечения сальмонеллеза необходимо ориентироваться на региональные профили антибиотикочувствительности.***Ключевые слова:** сальмонеллез, пищевая вспышка, антибиотикорезистентность.

(Для цитирования: Николаева И.В., Ткачева С.В., Фазульзянова А.И., Латфуллина Э.З., Рахманова О.А., Белова М.Н. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика пищевой вспышки сальмонеллеза. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 42–47)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-42-47

I.V. NIKOLAEVA¹, S.V. TKACHEVA¹, A.I. FAZULZYANOVA¹, E.Z. LATFULLINA¹, O.A. RAKHMANOVA², M.N. BELOVA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Republic Infectious Clinical Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

Clinical-epidemiological and laboratory characteristics of a food salmonellosis outbreak

Contact details:

Nikolaeva I.V. — MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases

Address: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420110, tel.: +7 (843) 267-80-71, e-mail: irinanicolaeva@mail.ru

*Among bacterial intestinal infections, salmonellosis occupies one of the leading places.**The purpose to study the clinical, epidemiological and laboratory features of a food outbreak of salmonellosis.**Material and methods. A retrospective analysis of 29 medical records of patients from a food outbreak of salmonellosis hospitalized in the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Kazan in September 2021.*

Results. The likely transmission factors for Salmonellosis were poached egg and/or lightly salted salmon. Young females predominated (83%) among patients. The disease proceeded according to the gastroenteric variant (69%) of moderate severity (96.6%) with a favorable outcome (100%). The incidence of colitis syndrome was 31%. Among the biochemical parameters, high levels of CRP (161.97 (108.54) mg/l) attracted attention, reaching values characteristic of a severe bacterial infection. In bacteriological examination of faeces and/or vomit, *Salmonella enteritidis* was isolated from all patients. The isolated strains of *S. enteritidis* were sensitive to ampicillin, cefepime, ceftriaxone, chloramphenicol, salmonella bacteriophage, 80% of the isolates were resistant to pefloxacin and 40% to co-trimoxazole.

Conclusions. A persistent increase in CRP can be used at the initial stage of differential diagnosis of etiologically different types of diarrheas to decide on the tactics of treating patients with infectious diarrhea. In order to maximize the effectiveness of antimicrobial treatment of salmonellosis, it is necessary to focus on regional antibiotic susceptibility profiles.

Key words: salmonellosis, food outbreak, antibiotic resistance.

(For citation: Nikolaeva I.V., Tkacheva S.V., Fazulzyanova A.I., Latfullina E.Z., Rakhmanova O.A., Belova M.N. Clinical–epidemiological and laboratory characteristics of a food salmonellosis outbreak. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 42–47)

Среди бактериальных кишечных инфекций сальмонеллез занимает одно из ведущих мест. Ежегодно во всем мире сальмонеллы вызывают 153 млн случаев диареи и 57 тыс. смертей [1, 2].

В США сальмонеллезом заболевают ежегодно более 1 млн 200 тыс. человек, у 23 тыс. из которых болезнь протекает в тяжелой форме и требует госпитализации. Заболеваемость гастроинтестинальным сальмонеллезом в Европейском союзе в 2018 г. составила 20,1 на 100 тыс. населения [3]. Широкому распространению сальмонеллезом в мире способствуют непрерывно текущие процессы глобализации, изменение технологии производства, хранения и реализации продуктов питания, меняющиеся стереотипы пищевого поведения населения, интенсивный рост международного товарообмена и туризма. По заключению экспертов ВОЗ, сальмонеллез как зоонозная инфекция не имеет себе равных по сложности развития как эпизоотического, так и эпидемического процессов и по трудности борьбы с ним. Устойчивые к фторхинолонам *Salmonella spp.* включены ВОЗ (2017) в число приоритетных патогенных микроорганизмов, для которых необходимо создание новых антибиотиков [4]. Устойчивые к антибиотикам *S. enterica* расцениваются экспертами Центра по контролю и профилактике заболеваний США как серьезная угроза для современного здравоохранения [5].

Согласно данным НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, в 2019 г. в России зарегистрировано около 50 тыс. случаев заболевания сальмонеллезом. В 2020 г. данный показатель снизился в 1,6 раза и составил 14,71 на 100 тыс. населения, что было связано с масштабными противоэпидемическими мероприятиями, проводимыми в связи с развитием пандемии новой коронавирусной инфекции. Тем не менее сальмонеллез сохранил свою актуальность, и в период пандемии COVID-19 занимал третье место в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. За 2021 г. было зарегистрировано 24 (в 2020 г. — 20, в 2019 г. — 70) очагов групповой заболеваемости сальмонеллезом с общим количеством пострадавших 659 (в 2020 г. — 422, в 2019 г. — 1829) человек. Источником сальмонелл наиболее часто являлась продукция птицеводства [6].

В этиологической структуре преобладают сальмонеллезы, вызванные тремя основными серотипами *S. enteritidis*, *S. infantis* и *S. typhimurium* (97,19% общего числа изолятов сальмонелл, выделенных в

учреждениях Роспотребнадзора и 97,95% изолятов сальмонелл, выделенных от людей) [6].

Целью исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей пищевой вспышки сальмонеллеза.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 29 медицинских карт пациентов из пищевой вспышки сальмонеллеза, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» г. Казани (РКИБ) в сентябре 2021 г. Диагноз «сальмонеллез» был выставлен на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. По результатам бактериологического исследования фекалий и/или рвотных масс у всех пациентов выделена *Salmonella enteritidis*. При проведении ПЦР исследования фекалий на возбудителей острых кишечных инфекций (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Astrovirus*) у 89,7% пациентов в фекалиях была обнаружена ДНК *Salmonella spp.* ИФА фекалий на токсины *Clostridium difficile* типа А и В, антигены *Rotavirus* группы А, *Norovirus* 2 генотипа, микроскопия кала на простейшие и яйца гельминтов, анализ крови и мочи на стерильность были отрицательными. Определение чувствительности к антибиотикам исследуемых культур проводилось диско-диффузионным методом на бактериологическом анализаторе ADAGIO с использованием дисков фирмы Bio-Rad (Франция) [7].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 10,0. Данные представлены в виде М (SD), где М — средняя арифметическая величина, SD — стандартное отклонение. Для установления различия количественных показателей между группами применяли критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В г. Казани в сентябре 2021 г. зарегистрирована пищевая вспышка сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis*. В РКИБ госпитализировано 29 пациентов с симптомами среднетяжелой формы гастроэнтерита. Все заболевшие питались в одном кафе, где употребляли в пищу яйцо пашот и/или слабосоленый лосось. Управлением Роспотребнадзора по РТ проведено эпидемиологическое расследование обстоятельств возникновения случаев группового

заболевания с отбором проб для лабораторных исследований (сырье, продукты, смывы с объектов окружающей среды и обследование персонала). По результатам лабораторных исследований в соусе собственного приготовления для блюда «яйцо пашот» и в слабосоленом лососе обнаружена *S. enteritidis*. Сальмонелла также выделена из фекалий у двух сотрудников кафе — повара и официанта [8].

Возраст госпитализированных пациентов составил от 18 до 50 (27,3 (7,0)) лет, преобладали женщины в возрасте от 18 до 30 лет (79,3%) (табл. 1). Среди заболевших доминировали служащие (51,7%) и студенты вузов (20,7%), 2 (6,9%) пациента относились к декретированной группе. У 5 (17,2%) пациентов имелась хроническая патология

органов пищеварительной системы (гастрит, ГЭРБ, язвенная болезнь желудка, холецистит, ДЖВП, панкреатит).

Первые симптомы сальмонеллеза появились у заболевших через 20,6 (6,3) ч после приема пищи в кафе N. Пациенты поступали в стационар со 2 по 6 (4,0 (1,7)) день болезни. До момента госпитализации 68,9% пациентов самостоятельно принимали различные препараты (солевые растворы для регидратации, панкреатин, парацетамол, смектит диоктаэдрический, активированный уголь), однако улучшения состояния не наблюдалось. Из-за отсутствия эффекта от лечения 44,8% заболевших поступили после 4 дня болезни (рис. 1). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 6,0 (1,8) дней.

Таблица 1. Характеристика пациентов сальмонеллезом
Table 1. Characteristic of patients with salmonellosis

Показатели	Данные (абс. ч / %)
Пол	
мужчины	5 (17%)
женщины	24 (83%)
Возраст	
до 20	6 (21%)
21–30	17 (58%)
31–40	4 (14%)
41–50	2 (7%)
Профессия	
служащие	15 (51,7%)
учащиеся вузов	6 (20,7%)
неработающие	6 (20,7%)
декретированный контингент	2 (6,9%)

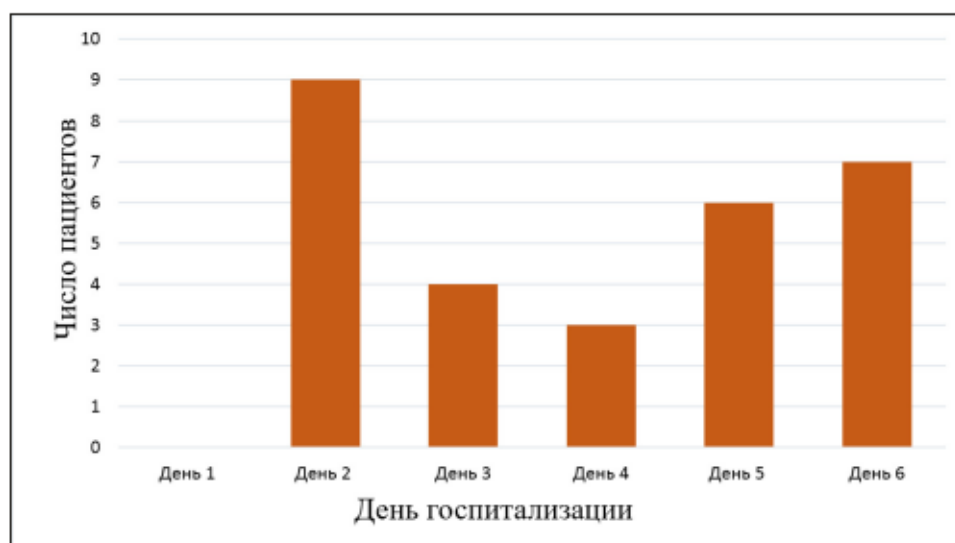


Рисунок 1. Сроки госпитализации пациентов сальмонеллезом в РКИБ

Figure 1. Periods of hospitalization of patients with salmonellosis to Republic Infectious Clinical Hospital



Первые симптомы сальмонеллеза появились у заболевших через 20,6 (6,3) ч после приема пищи в кафе N. Пациенты поступали в стационар со 2 по 6 (4,0 (1,7)) день болезни. До момента госпитализации 68,9% пациентов самостоятельно принимали различные препараты (солевые растворы для регидратации, панкреатин, парацетамол, смектит диоктаэдрический, активированный уголь), однако улучшения состояния не наблюдалось. Из-за отсутствия эффекта от лечения 44,8% заболевших поступили после 4 дня болезни (рис. 1). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 6,0 (1,8) дней.

Сальмонеллез протекал по гастроэнтеритическому варианту в 69% случаев, в 31% развился гастроэнтероколитический вариант. Среднетяжелая форма заболевания диагностирована у 28 пациентов (96,6%), тяжелая — у 1 (3,4%). У всех пациентов заболевание началось остро с повышения температуры тела, озноба, ломоты в теле, слабости. У 44,8% заболевших развилась гипертермия. Длительность лихорадки составила 4,5 (2,06) дней. Рвота с частотой 4,1 (2,7) раз в день наблюдалась у 62,1% пациентов, ее длительность составила 2,75 (1,9) дня. Боль в животе, преимущественно в эпигастриальной, околопупочной и левой подвздошной областях, отмечалась у 89,7% заболевших сальмонеллезом. Обильная водянистая диарея цвета болотной тины продолжалась 7,8 (2,5) дней с частотой 11,6 (5,5) раз в сутки. На 3 день болезни у 9 (31%) пациентов развился колитический синдром, который характеризовался уменьшением объема диареи, появлением в стуле слизи, прожилок крови, а также тенезмов (табл. 2). На фоне потерь жидкости и электролитов со рвотой и стулом у 65,5% пациентов развилась дегидратация I степени, у 24,1% — II степени. Тяжелая форма сальмонеллеза характеризовалась выраженным и длительным (8 дней) синдромом интоксикации, гастроэнтероколитическим синдромом продолжительностью 11 дней, дегидратацией II степени, значительным повышением маркеров воспаления (СРБ — 311 мг/л, ферритин — 243 мкг/л, прокальцитонин — 0,468 нг/мл).

Несмотря на бактериальную этиологию заболевания воспалительных изменений в анализе периферической крови у пациентов с сальмонеллезом не выявлено. Среди биохимических показателей (СРБ, ЛДГ, АЛТ, мочевины, креатинина, электролиты) обращал на себя внимание высокий уровень СРБ в разгаре заболевания, характерный для тяжелой бактериальной инфекции [9].

Выделенные штаммы *S. enteritidis* были чувствительны к ампициллину, цефепиму, цефтриаксону, хлорамфениколу, сальмонеллезному бактериофагу. 80% штаммов сальмонелл были устойчивы к пefлоксацину и 40% — ко-тримоксазолу [10].

Пациенты получали базисную терапию (диетотерапия, регидратация, энтеросорбция). Антибактериальная терапия проводилась всем заболевшим в связи с тяжестью заболевания, развитием симптомов инвазивной диареи, высоких показателей СРБ. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению

сальмонеллеза эмпирическая терапия проводилась ципрофлоксацином [11]. После получения результатов изучения чувствительности выделенных изолятов сальмонелл к антибиотикам проведена замена фторхинолонов на цефтриаксон.

Все пациенты были выписаны с клиническим выздоровлением, декретированные лица в том числе после однократного отрицательного бактериологического исследования кала на *Salmonella enteritidis*.

Выводы

Пищевая вспышка сальмонеллеза, вызванная *S. enteritidis*, произошла в кафе N г. Казани в сентябре 2021 г. Вероятными факторами передачи стали яйцо пашот и/или слабосоленый лосось, кроме того, были инфицированы 2 сотрудника кафе. Среди заболевших преобладали молодые лица женского пола (83%). Заболевание протекало преимущественно по гастроэнтеритическому варианту (69%) средней тяжести (96,6%) с благоприятным исходом (100%). Частота развития колитического синдрома (31% случаев), высокие показатели СРБ косвенно свидетельствовали об инвазивности выделенных штаммов *S. enteritidis*. На фоне отсутствия воспалительной реакции со стороны периферической картины крови у госпитализированных пациентов наблюдалось стойкое повышение СРБ. Известно, что СРБ — белок острой фазы, играющий важную роль в защите от инфекционных агентов путем активации классического каскада комплемента, а также фагоцитоза патогенных микроорганизмов [12]. Показатели СРБ при вирусных инфекциях не превышали 20 мг/л, в то время как при бактериальных инфекциях достигают 100 мг/л и выше. СРБ может быть использован на начальном этапе дифференциальной диагностики этиологически разных типов диарей (бактериальной и вирусной) до получения результатов лабораторного обследования, что является важным для принятия решения о тактике лечения пациентов с инфекционной диареей.

Особенностью данной пищевой вспышки являлось то, что выделенные изоляты *S. enteritidis* были резистентны к пefлоксацину (80%). Фторхинолоны являются препаратами выбора для эмпирической терапии сальмонеллеза согласно текущим клиническим рекомендациям [11]. С целью максимально эффективного антимикробного лечения сальмонеллеза необходимо ориентироваться на региональные профили антибиотикочувствительности.

Николаева И.В.

<https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>;

Ткачева С.В.

<https://orcid.org/0000-0002-1857-8367>

Фазульязнова А.И.

<https://orcid.org/0000-0003-4686-2522>

Латфуллина Э.З.

<https://orcid.org/0009-0004-6586-7788>

Рахманова О.А.

<https://orcid.org/0000-0001-7851-5416>

Белова М.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-9579-3370>



Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов сальмонеллезом
Table 2. Clinical characteristic of patients with salmonellosis

Симптомы	Число пациентов (абс. ч / %)
Лихорадка	29 (100%)
37–38°С	7 (24,1%)
38–39°С	9 (31,1%)
> 39°С	13 (44,8%)
Головная боль	5 (17,2%)
Тошнота	19 (65,5%)
Рвота	18 (62,1%)
1–3 раза	5 (27,8%)
3–5 раз	10 (55,6%)
> 5 раз	3 (16,6%)
Боль в животе	26 (89,7%)
Тенезмы	3 (10,3%)
Диарея	29 (100%)
до 5	2 (6,9%)
5–10	6 (20,7%)
10–15	17 (58,6%)
> 15	4 (13,8%)
Гемоколит	7 (24%)
Дегидратация I ст.	19 (65,5%)
Дегидратация II ст.	7 (24,1%)

Таблица 3 Лабораторные показатели у пациентов сальмонеллезом
Table 3. Laboratory indicators in patients with salmonellosis

Показатели	Значение показателя (М ± SD)	Референсные значения
Hb, г/л	127,20 (12,71)	115–155
Er, x 10 ¹² /л	4,39 (0,38)	3,8–5,3
Tr, x 10 ⁹ /л	245,33 (64,45)	142–424
Гематокрит, %	37,02 (3,66)	34,0–47,0
Leu, x 10 ⁹ /л	6,01 (1,70)	4,5–13,5
Нейтрофилы, x 10 ⁹ /л	3,73 (1,85)	1,5–7,0
Креатинин, мкмоль/л	109,00 (55,60)	59–104
Мочевина, ммоль/л	5,15 (2,92)	3,2–7,3
Калий, ммоль/л	5,13 (0,46)	3,4–4,5
Натрий, ммоль/л	134,3 (3,35)	136,0–146,0
АЛТ, ЕД/л	18,59 (10,10)	59–104
АСТ, ЕД/л	24,9 (6,69)	0,0–40,0
СРБ, мг/л	161,97 (108,54)	0,0–38,0

Литература

1. Крамп Дж.А., Шёлунд-Карлссон М., Гордонц М.А., Парри К.М. Эпидемиология, клиническая картина, лабораторная диагностика, устойчивость к противомикробным препаратам и антимикробное лечение инвазивных сальмонеллезных инфекций // *Clin Microbiol Rev.* — 2015ю — № 28 (4). — С. 901-937.
2. Хазельбек А.Х., Панцнер У., Им Дж., Бейкер С., Мейер К.Г., Маркс Ф. Текущие перспективы инвазивной нетифоидной сальмонеллезной болезни // *Curr Opin Infect Dis.* — 2017. — № (5). — С. 498-503.
3. The European Union one health 2018 zoonoses report // *EFSA J.* — 2019. — Vol. 17 (12). — P. e05926. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5926;
4. Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков // Всемирная организация здравоохранения. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 10.02.2023).
5. Павлова А.С., Бочарова Ю.А., Кулешов К.В., Подколзин А.Т., Чеботарь И.В. Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2021. — № 98 (6). — С. 721-730. DOI: 10.36233/0372-9311-140
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.: Государственный

доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. — 340 с.

7. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. — URL: <http://www.eucast.org>
8. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан. — URL: https://16.rosпотребнадзор.ru/c/journal/view_article_content?groupId=10156&articleId=1287175&version=1.0 (дата обращения: 12.02.2023).
9. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 ч. — Ч. I. Лабораторные тесты исследования специфических белков / Ю.И. Ярец. — Гомель, 2015. — 64 с.
10. Фазульязнова А.И., Ткачева С.В., Сагитова А.Ш., Рахманова О.А. Антибиотикорезистентность распространенных штаммов сальмонелл и шигелл // *Практическая медицина.* — 2020. — Т. 18, № 4. — С. 88-90. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-88-90
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у взрослых». — М., 2021.
12. Вельков В.В. С-реактивный белок — структура, функции, методы определения, клиническая зависимость. — Пушино, 2006. — С. 86.
13. ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. — URL: <https://www.cmd-online.ru> (дата обращения: 03.02.2023).

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ**ГОСУДАРСТВЕННЫЕ МЕДОРГАНИЗАЦИИ В РОССИИ ПОТЕРЯЛИ ЗА ПРОШЛЫЙ ГОД 9,7 ТЫС. ВРАЧЕЙ**

В 2022 г. численность медработников в государственных учреждениях России сократилась почти на 50 тыс. Врачей стало меньше на 9784 человека по сравнению с 2021 г., среднего медперсонала — на 38 946, сообщила 29 марта заместитель начальника управления статистики по аналитической работе Центрального НИИ организации и информатизации (ЦНИИОИЗ) Минздрава Надежда Несветайло.

Существенный дефицит врачебных кадров отмечен в 22 субъектах. Среди них Калужская область, Чукотский автономный округ, Чувашия, Тыва, Марий Эл, Калмыкия, Хакасия, Татарстан, Челябинская, Брян-

ская, Липецкая, Кемеровская области, Краснодарский край и Севастополь. Фактическая численность врачей в этих регионах значительно ниже потребности в специалистах, необходимых для выполнения территориальной программы госгарантий; наблюдается значительный дисбаланс кадрового состава между поликлиникой и стационаром. При этом только в 10 из 22 субъектов привлечение врачей из федеральных и частных медорганизаций оказало положительный эффект и привело к снижению кадрового дефицита.

Профицит врачей есть в 11 регионах, в том числе в Красноярском крае, Москве, Воронежской, Тверской, Астраханской и Кировской областях, республиках Ингушетия, Дагестан, Крым, Северная Осетия-Алания.

В семи субъектах крайне низкая по сравнению с потребностью численность среднего медперсонала, необходимого для выполнения программы госгарантий, а кадровый дефицит оценивается как глубокий. В их числе Ненецкий автономный округ, Костромская, Амурская, Магаданская области, Чувашия, Санкт-Петербург и Хакасия. Избыток кадров со средним медобразованием зафиксирован в 18 регионах.

В начале марта в Госдуме предложили вернуть обязательное распределение выпускников медвузов и медколледжей. По мнению депутатов, расширение практики применения целевого обучения не позволит решить проблему дефицита медицинских кадров. Комментируя кадровый вопрос на форуме «Здоровое общество» 23 марта заместитель министра здравоохранения Татьяна Семенова заявила, что возврат к обязательному распределению не планируется. По ее словам, базовое законодательство по сравнению с периодом СССР изменилось, а государство декларирует право выпускника на свободу передвижения. Решать кадровую проблему Минздрав продолжит через механизм целевого приема.

Источник: remedium.ru

УДК 611.3

О.И. ПИКУЗА¹, Р.А. ФАЙЗУЛЛИНА¹, А.М. ЗАКИРОВА¹, М.А. КАЗАКОВА¹, Е.А. САМОРОДНОВА¹,
М.Ф. САБИРЗЯНОВА², О.И. ЛУКИНА²

¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

²Центральная городская клиническая больница № 18 им. проф. К.Ш. Зыятдинова, г. Казань

Клиническое значение показателей реактивности специфического антибактериального иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального содержимого при различных вариантах воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта

Контактная информация:

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б, **тел.:** +7 (843) 236-06-52, **e-mail:** azakirova@gmail.com

Целью исследования явилось изучение реактивности антибактериального иммунитета к патогенам микробиоты дуоденального содержимого у 94 детей школьного возраста с воспалительным поражением верхнего отдела пищеварительного тракта.

***Материал и методы.** Материалом для исследования служили результаты бактериологического анализа микробиоты дуоденального содержимого. Реактивность антибактериального гуморального иммунитета к микроорганизмам желчно-го содержимого оценивали методом иммуноферментного анализа.*

***Результаты.** Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о значимой роли специфического антибактериального (АБ) иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального содержимого в характере течения воспалительного процесса верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ). Выявлено, что при формировании сочетанного характера воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне и билиарном тракте регистрируют функциональные сдвиги в антиэндоксиновой защите. Это подтверждает снижение концентрации антител к антигенам грамм (-) патогенов на фоне выраженного дисбиотического процесса в пищеварительной системе. Клиническим маркером такой ситуации является более тяжелое течение болезни у данной категории пациентов, нередко принимающее рецидивирующий характер.*

***Выводы.** При сочетании хронического гастродуоденита (ХГД) и холецистита (ХХ) в отличие от изолированного течения ХГД выявлено существенное снижение концентрации антител к антигенам *Escherichiacoli*, *Klebsiellapneumonia*, гликолипид (ГЛП) и расширение спектрамикроорганизмов в дуоденальном содержимом. Реактивность специфического гуморального АБ иммунитета к микробиоте желчи отражает тяжесть клинического течения воспалительного процесса в ВОПТ и определяет риск рецидивирующего течения.*

***Ключевые слова:** дети, специфический антибактериальный иммунитет, хронический холецистит, хронический гастродуоденит, микробиота.*

(Для цитирования: Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Сабирзянова М.Ф., Лукина О.И. Клиническое значение показателей реактивности специфического антибактериального иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального содержимого при различных вариантах воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 48–53)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-48-53

O.I. PIKUZA¹, R.A. FAIZULLINA¹, A.M. ZAKIROVA¹, M.A. KAZAKOVA¹, E.A. SAMORODNOVA¹,
M.F. SABIRZYANOVA², O.I. LUKINA²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Central City Clinical Hospital No. 18 named after Professor K.Sh. Zyyatdinov, Kazan

Clinical significance of reactivity indicators of specific antibacterial immunity to antigens of duodenal content microbiota in various types of upper digestive tract inflammatory pathology

Contact details:

Zakirova A.M. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics

Address: 49B Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: azakirova@gmail.com

The purpose was to study the reactivity of antibacterial immunity to pathogens of duodenal content microbiota in 94 school-age children with inflammatory lesions of the upper digestive tract (UDT).

Material and methods. The research material was the results of bacteriological analysis of duodenal content microbiota. The reactivity of antibacterial humoral immunity to microorganisms of gallbladder content was assessed by immune-enzyme analysis.

Results. The obtained results indicate a significant role of specific antibacterial (AB) immunity to antigens of duodenal content microbiota in the course of inflammatory process in the upper gastrointestinal tract (UGIT). It was revealed that during the formation of the combined nature of the inflammatory process in the gastroduodenal zone and the biliary tract, functional changes in antiendotoxin protection are recorded. This is confirmed by a decrease in the concentration of antibodies to antigens of gram (-) pathogens against the background of a pronounced dysbiotic process in the digestive system. A clinical marker of this situation is a more severe course of the disease in this category of patients, often taking on a relapsing character.

Conclusions. In a combination of chronic gastroduodenitis (CGD) and cholecystitis (CC), in contrast to the isolated course of CGD, a significant decrease in the concentration of antibodies to antigens of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, glycolipid (GLP) and an expansion of the spectrum of microorganisms in the duodenal content were revealed. The reactivity of specific humoral AB immunity to the bile microbiota reflects the severity of the clinical course of the inflammatory process in the UDT and determines the risk of a recurrent course.

Key words: children, specific antibacterial immunity, chronic cholecystitis, chronic gastroduodenitis, microbiota.

(For citation: Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Kazakova M.A., Samorodnova E.A., Sabirzyanova M.F., Lukina O.I. Clinical significance of reactivity indicators of specific antibacterial immunity to antigens of duodenal content microbiota in various types of upper digestive tract inflammatory pathology. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 48–53)

По данным официальной статистики отмечают ежегодный рост патологии органов пищеварения у детей [1]. В ее структуре устойчиво доминируют хронические воспалительные заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ) [2]. Зачастую они принимают сочетанный характер, что негативно отражается на клиническом течении и прогнозе. На фоне дефектов питания, экологического фона и антибактериальной терапии (АБТ), периодически назначаемой детям с хроническим гастродуоденитом (ХГД), формируются дисбиотические процессы в кишечнике, возрастает пролиферация грибов, которые ведут к снижению иммунологической защиты ребенка [3, 4]. Именно этим можно объяснить рецидивирующий характер течения болезни и присутствие в клинике наряду с абдоминальным синдромом явлений интоксикации [5].

Изменение баланса между количеством поступающих антигенов грамотрицательных бактерий в системный кровоток и концентрацией гуморальных АБ антител приводит к обострению хронического воспаления, снижению репаративных процессов, рецидивам болезни [6–8]. Сказанное определяет клиническую и социальную значимость исследования специфического АБ иммунитета к грамм (-) микрофлоре, основного источника эндотоксина в организме при хроническом воспалении в ВОПТ.

Цель исследования — изучить показатели специфического антибактериального иммунитета к антигенам microbiota желчи, оценить их клиническое значение на формирование воспалительного процесса в верхнем отделе пищеварительного тракта.

Материал и методы

Работа выполнена на базе кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ и детского стационара ГАУЗ ЦГКБ № 18 им. К.Ш. Зиятдинова. Под наблюдением находились 94 ребенка, госпитализированных по поводу болей в животе и диспептического синдрома.

От родителей пациентов и детей старше 14 лет получено информированное согласие. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ МЗ РФ.

Всем детям проведен комплекс диагностических мероприятий согласно отраслевым стандартам. Пациентам с гастродуоденитом — по стандарту «Специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените» (приказ МЗ РФ от 22.12.2012 № 1598н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените»). При сопутствующем холецистите в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 14.05.2007 № 332 «Об утверждении медицинской помощи больным с холециститом (при оказании специализированной помощи)».

На момент обследования у всех пациентов был период клинического обострения ХГД. С учетом полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных все пациенты первоначально были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 63 пациента с ХГД в сочетании с хроническим холециститом. Группа сравнения включала 31 пациента с изолированными формами ХГД, у которых отсутствовали клинико-диагностические изменения желчного пузыря. Группу контроля составили 20 детей, не имеющих заболеваний гастродуоденальной и гепатобилиарной систем. У всех пациентов *H. pylori* был выявлен тремя методами или хотя бы двумя из трех методов исследования. Распределение по возрасту пациентов было следующим: 24 (25,53%) — 7–10 лет, 39 (41,49%) — 11–13 лет, 31 (32,98%) — 14–15 лет. В общей группе обследованных преобладали мальчики.

Всем детям проведена эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС) с биопсией слизистой оболочки (СО) луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) с последующим бактериологическим исследованием; фракционное дуоденальное зондирование с дальнейшим микробиологическим исследованием порций желчи. Идентификацию *H. pylori* осуществляли с помощью трех диагностических методов: дыхательного уреазного теста (тест-система «Хелик» с индикаторной трубкой; ООО «Ассоциация медицины и аналитики», Россия), полимеразной цепной реакции (ПЦР) (набор реагентов «Хеликопол» (НПФ «Литех», Россия) и бактериологического исследования биоптатов СО ДПК и порций желчи (Дорофейчук В.Г., 1997; Морозова Л.Г., 2005).

Для индикации и идентификации аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК) и желчи проводили бактериологическое исследование по классической методике с посевом на 5% кровяной агар, среды Эндо, Плоскирева и желчно-щелочной агар с последующей биохимической идентификацией. Для выделения *H. pylori* посевы выполняли на кровяной агар с амфотерицином (КАсА) и эритроцит-кровяной агар с амфотерицином (ЭКАсА).

Реактивность специфического АБ иммунитета определяли путем иммуноферментного анализа (ИФА), регистрируя концентрацию антител к патогенам желчи и *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Candida albicans*. Результаты выражали в мкг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием программ STATISTICA 10 (StatSoft), SPSS Statistics 17 (IBM). Для выявления различия между малыми выборками использовали U-критерий Манна — Уитни. При анализе количественных показателей проводили расчет средних арифметических величин, средних квадратических отклонений — М (SD). Изучение корреляционных взаимосвязей проводили с помощью метода Спирмена. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывали t-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Чаще всего — 38 (40,43%) пациентов — патология дебютировала в возрасте от 7 до 11 лет. Длительность заболевания составила менее одного года у 17 (18,08%) обследованных, от 2 до 3 лет — у 30 (31,91%), от 4 до 5 лет — 46 (48,93%). У большинства детей была установлена наследственная отягощенность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Результаты микроскопического исследования отражены в табл. 1.

Сравнительный анализ микробиологического исследования желчи выявил четкое расширение спектра патогенов и нарастание микс-инфицирования у детей при сочетанном течении ХГД и хронического холецистита. В данной ситуации были характерны полное отсутствие лактобактерий и выраженная пролиферация *Candida albicans*, присутствующие только детям основной группы. Уровень колонизации грамм (-) бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), индуцирующих эндотоксин, также превышал таковые показатели по отношению к группе сравнения.

Результаты бактериологического исследования желчи указывали на микробиологическое неблагополучие, выраженные дисбиотические сдвиги в пищеварительной системе, отражающиеся на клиническом течении болезни и провоцирующие риск рецидивов воспалительного процесса.

С клинических позиций в этом плане представляет интерес исследование специфических антител к микробиоте дуоденального содержимого с дифференцированной оценкой их показателей в зависимости от характера течения заболеваний ВОПТ у детей (табл. 2).

Дифференцированная оценка реактивности гуморальной иммунной защиты в зависимости от характера воспалительного процесса показала неоднозначность их результатов при ХГД и при сочетании его с хроническим холециститом. Так, если при изолированном течении ХГД уровень гликолиппротеида (ГЛП) составлял 10,52 (0,31), то при формировании сочетанного процесса он не превышал 7,01 (0,21), $p = 0,0391$. Существенно более низкие показатели АБ иммунитета были отмечены по отношению к антигенам *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Полученные результаты указывают, по-видимому, на недостаточную мобилизацию компенсаторных механизмов антиэндотоксинового иммунитета у пациентов при развитии сочетанного воспалительного процесса в ВОПТ.



Таблица 1. Видовой спектр микробиоты желчи у пациентов с изолированным ХГД и при его сочетании с хроническим холециститом

Table 1. Species spectrum of bile microbiota in patients with isolated CGD and in its combination with chronic cholecystitis

Микроорганизм	Основная группа		Группа сравнения	
	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	21	33,34	15	48,39
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	28,57	13	41,94
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8	12,69	3	9,67
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	6,35	Отсутствует рост микроорганизмов	–
<i>Candida albicans</i>	12	19,05	Отсутствует рост микроорганизмов	–
Виды <i>Lactobacterium</i>	Отсутствует рост микроорганизмов	–	Отсутствует рост микроорганизмов	–
ВСЕГО	63	100	31	100

Таблица 2. Концентрация АБ антител к антигенам микробиоты желчи (мкг/мл)

Table 2. Concentration of AB antibodies to bile microbiota antigens (µg/ml)

Антигены	Основная группа N = 63 M (SD)	Группа сравнения N = 31 M (SD)	Группа контроля N = 22 M (SD)	p
Гликолипопротеид (ГЛП)	7,01 (0,21)	10,52 (0,31)	5,02 (0,29)	*0,0363 **0,0098 ***0,0391
<i>Escherichia coli</i>	4,51 (0,32)	5,83 (0,14)	3,25 (0,12)	*0,0427 **0,0251 ***0,0483
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,15 (0,87)	7,82 (0,45)	4,91 (0,23)	*0,0371 **0,0274 ***0,0329
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3,54 (0,01)	4,57 (0,33)	2,83 (0,01)	*0,0347 **0,0257 ***0,0437
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5,01 (0,82)	5,24 (0,36)	4,21 (0,22)	*0,0415 **0,0376 ***0,0411
<i>Candida albicans</i>	4,56 (0,1)	отсутствует рост микроорганизмов	3,19 (0,18)	*0,0352

Примечание: *p — показатели основной группы по отношению к контролю; **p — показатели группы сравнения по отношению к контролю; ***p — между изучаемыми группами.

Note: *p — indicators of the main group compared to control group; **p — indicators of the comparison group compared to control group; ***p — between the studied groups.

Благоприятный факт был отмечен в отношении показателей концентрации антител к *Candida albicans*, существенно превышающий контроль. Поскольку у данного контингента пациентов показатели концентрации антител к *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia* и в меньшей степени к *Enterococcus faecalis* существенно отличались от показателей пациентов с изолированным течением ХГД, была изучена взаимосвязь их с интенсивностью обсемененности данной флоры (рис. 1).

В группе сравнения антител к *Candida albicans* не было обнаружено.

Взаимосвязь идентификации степени обсемененности грамм (-) микроорганизмами желчи и антиэн-

дотоксинового иммунитета к микробиоте отражена в табл. 3.

Как показал анализ, прослеживается отрицательная взаимосвязь между реактивностью анти-эндотоксинового иммунитета и степенью обсемененности грамм (-) патогенов (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*), что было присуще пациентам с сочетанным вариантом воспалительного поражения ВОПТ.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значимой роли реактивности АБ иммунитета к антигенам микробиоты дуоденального

содержимого при воспалительном процессе ВОПТ. При формировании сочетанного течения болезни были установлены функциональные сдвиги в антиэндоксиновой защите, о чем свидетельствует снижение концентрации антител к антигенам грамм (-) патогенов на фоне выраженного дисбиотического процесса в пищеварительной системе (пролиферация грибов). Клиническим проявлением данной ситуации является более тяжелое течение болезни у данной категории пациентов, нередко принимающее рецидивирующий характер.

Выводы
1. При сочетанном воспалительном процессе в верхнем отделе пищеварительного тракта в отличие от изо-

лированного течения ХГД выявлено расширение спектра микроорганизмов в дуоденальном содержимом и существенное снижение концентрации антител к антигенам *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, ГЛП.
2. Реактивность специфического АБ иммунитета к микробиоте желчи отражает тяжесть клинического течения воспалительного процесса в ВОПТ и определяет риск рецидивирующего течения.

Пикуза О.И.
<https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>
Файзуллина Р.А.
<https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>
Закирова А.М.
<https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>

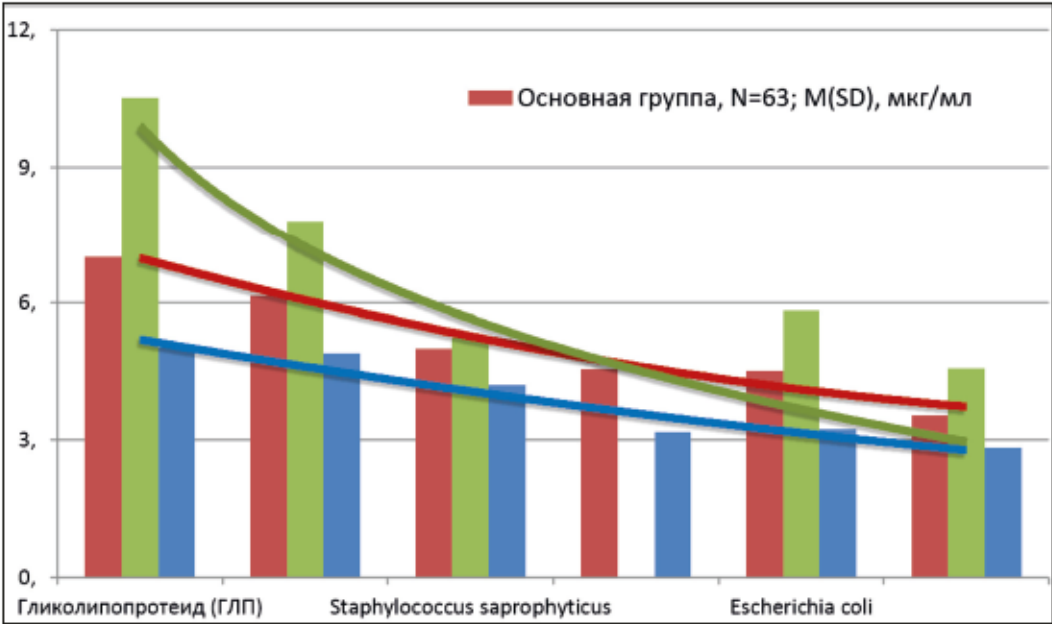


Рисунок 1. Концентрация АБ антител к антигенам микробиоты желчи (мкг/мл)
Figure 1. Concentration of AB antibodies to bile microbiota antigens (µg/ml)

Таблица 3. Интегрированный анализ показателей антиэндоксинового иммунитета и уровня обсемененности грамм (-) микробиоты желчи у детей
Table 3. Integrated analysis of indicators of antiendotoxin immunity and the level of contamination of gram (-) bile microbiota in children

Антигены	Основная группа N = 63			
	Титр M(SD), мкг/мл	Обсемененность M (SD), КОЕ/мл	r	p
<i>Escherichia coli</i>	4,51 (0,32)	0,0775 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,0394–2,8205)	-0,57	0,0152
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,15 (0,87)	0,11 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,0063–0,45133)	-0,35	0,0416
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3,54 (0,01)	0,165 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,0032–0,2256)	-0,41	0,0378
Антигены	Группа сравнения N = 31			
	Титр M(SD), мкг/мл	Обсемененность M (SD), КОЕ/мл	r	p
<i>Escherichia coli</i>	5,83 (0,14)	0,015 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,013–0,018)	-0,68	0,0216
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,82 (0,45)	0,21 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,2–0,23)	-0,72	0,0159
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4,57 (0,33)	0,166 × 10 ⁴ , (95% CI: 0,13–0,20)	-0,45	0,0372



Казакова М.А.

<https://orcid.org/0000-0002-8669-3383>

Самороднова Е.А.

<https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>

Забирзянова М.Ф.

<https://orcid.org/0000-0002-0710-983X>

Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Морозова В.М., Галиакбарова Э.А., Васильева О.В. и др. Выявление факторов риска развития гастродуоденальной патологии у детей на госпитальном этапе // Вестник Башкирского гос. мед. ун-та. — 2019. — № 1. — С. 506–510. — URL: <http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/fcyiywonknk8ow844o8gw4w4osckgo>
2. Казакова М.А., Поздеев О.К., Валеева Ю.В. и др. Видовой спектр микрофлоры слизистой оболочки верхних отделов пи-

щеварительного тракта и ее влияние на развитие патологии у детей // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 4. — С. 557–563. DOI: 10.17750/KMJ2017-557

3. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М. и др. Адгезия *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах как индикатор гомеостатического равновесия микробиоты у детей с хроническим гастродуоденитом // Казанский медицинский журнал. — 2022. — Т. 103, № 5. — С. 744–750. DOI: 10.17816/KMJ2022-744

4. Казакова М.А. Особенности микрoэкологических нарушений органов гастродуоденальной области и гепатобилиарной системы у детей // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 6, № 6. — С. 15–20. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).15-20

5. Muhammad J.S., Sugiyama T., Zaidi S.F. Gastric pathophysiological and outs of *Helicobacter pylori*: a review // J. Pak. Med. Assoc. — 2013. — Vol. 63 (12). — P. 1528–1533. PMID: 24397100.

6. Franceschi F., Zuccala G., Roccarina D. et al. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 11 (4). — P. 234–242. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243

7. Kandelaki S., Kordzaia D. *Helicobacter* and hepatobiliary diseases: conceptual view and review of the literature // Georgian Med. News. — 2014. — Vol. 232–233. — P. 92–98. PMID: 25214281.

8. Waluga M., Kukla M., Ćorniak M. et al. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver // World J. Hepatol. — 2015. — Vol. 28; 7 (18). — P. 2136–2146. DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2136

УДК 616.34-002

Л.В. ИВАНОВА¹, Е.Ю. АКУЛИНУШКИНА¹, С.А. ЛАПШИНА², Д.И. АБДУЛГАНИЕВА^{2,3}¹Республиканский клиничко-диагностический центр, г. Ижевск²Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань³Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами

Контактная информация:

Иванова Лариса Владимировна — главный внештатный специалист по ревматологии МЗ УР, заведующая ревматологическим отделением

Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б, тел.: +7-912-761-45-57, e-mail: loraivanova7@mail.ru

Серонегативные спондилоартриты (СПА) (псориатический артрит (ПсА) и аксиальный спондилоартрит (АксСПА)), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз составляют группу иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ). Известно о повышенном риске развития ВЗК среди других ИВЗ, и, наоборот, продемонстрировано повышение риска развития скелетно-мышечных ИВЗ у пациентов с ВЗК, что объясняет необходимость ранней диагностики у пациентов со СПА. В связи с этим был разработан скринирующий инструмент — «Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний». В статье показаны результаты применения «Универсального опросника» в рамках ревматологической практики на примере 140 пациентов со СПА. Авторами установлено, что 17,2% пациентов с ПсА и 20,8% — с АксСПА потребовали дальнейшего исключения ВЗК. Необходимость исключения ВЗК возникала с одинаковой частотой у пациентов с ПсА и АксСПА. Клинико-лабораторные параметры групп с предполагаемым наличием ВЗК значительно не отличались от иных пациентов, что подтверждает необходимость внедрения «Универсального опросника» в практику специалистов здравоохранения с целью ранней диагностики сочетанной ИВЗ.

Ключевые слова: псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, иммуновоспалительные заболевания.

(Для цитирования: Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Лапшина С.А., Абдулганиева Д.И. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 54–57)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-54-57

L.V. IVANOVA¹, E.YU. AKULINUSHKINA¹, S.A. LAPSHINA², D.I. ABDULGANIEVA^{2,3}¹Republic Clinical Diagnostic Center, Izhevsk²Kazan State Medical University, Kazan³Republic Clinical Hospital, Kazan

Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis

Contact details:

Ivanova L.V. — Chief freelance rheumatologist of the Ministry of Healthcare of Udmurt Republic, Head of the Department of Rheumatology

Address: 87B Lenin St., Izhevsk, Russian Federation, 426000, tel.: +7-912-761-45-57, e-mail: loraivanova7@mail.ru

Seronegative spondyloarthritis (SpA) (psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (AxSpA)), inflammatory bowel disease (IBD) and psoriasis form a group of immunoinflammatory diseases (IIDs). The increased risk of developing IBD in patients with IIDs is known and, on the contrary, the risk of skeletal-muscle IIDs in patients with IBD was demonstrated. This indicates the necessity of early diagnosis of IBD in patients with SpA. In connection with this, a screening tool «Universal questionnaire for identifying signs of immunoinflammatory diseases» was developed and put into practice. The article shows the results of the «Universal questionnaire for IIDs» use in rheumatology practice by 140 patients with SpA. It was found that 17.2% patients with PsA and 20.8% with AxSpA required further exclusion of IBD. The need to exclude IBD was equally frequent in patients with PsA and AxSpA. Clinical and laboratory parameters in groups with the alleged IBD did not significantly differ from those in other patients, which confirms the need to introduce the «Universal questionnaire» into the practice for the purpose of early diagnosis of combined IIDs.

Key words: psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, immunoinflammatory disease.

(For citation: Ivanova L.V., Akulinushkina E.Yu., Lapshina S.A., Abdulganieva D.I. Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 54–57)



Серонегативные спондилоартриты (СпА) (аксиальный спондилоартрит (АксСпА), анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА)), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК)) и псориаз составляют группу иммуноопосредованных, или иммуновоспалительных, заболеваний (ИВЗ), первичная заболеваемость которых повсеместно растет [1]. Медицине известно о схожих иммунопатологических механизмах ИВЗ, например избыток синтеза цитокинов Th1, фактора некроза опухоли- α , продуцируемых клетками Th17 [2, 3]. Подтверждением общности генеза нарушений молекулярно-генетических и иммунологических реакций при ИВЗ являются многочисленные фундаментальные исследования [4]. Среди них крупное исследование генетического материала европейской популяции, продемонстрировавшее причинно-следственную связь между ВЗК, псориазом и ПсА [5, 6]. На повышенный риск развития ВЗК среди других ИВЗ указывает международный регистр PSOLAR, согласно которому распространенность ВЗК у пациентов с псориазом и ПсА составляет 2,3% [7]. И наоборот, при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных ИВЗ (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [8]. Интересно, что у двух третей, страдающих СпА, отмечаются микроскопические признаки воспаления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. В связи с вышеуказанным, очевидно, что СпА и псориаз характеризуются высоким риском возникновения ВЗК — потенциально инвалидизирующего заболевания, раннее выявление которого будет способствовать росту качества оказываемой медицинской помощи. В 2018 г. на экспертном уровне принят вариант многоцелевого скринирующего инструмента «Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний — псориаз, ПсА, ВЗК (БК, ЯК)» (далее — Универсальный опросник) [10]. Авторы убеждены, что внедрение данного опросника в практическую медицину крайне актуально с учетом ориентированности современных стандартов на раннюю диагностику и своевременное назначение адекватной терапии.

Цель исследования — продемонстрировать результаты применения Универсального опросника в рамках ревматологической практики; определить частоту симптомов со стороны ЖКТ посредством заполнения блоков «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» для исключения сопутствующих ИВЗ у пациентов со СпА; описать и сравнить клинико-лабораторные характеристики групп со СпА, потребовавших и не потребовавших исключения ВЗК, по результатам данного анкетирования.

Материал и методы

В исследование включено 140 пациентов со СпА, из них 93 пациента — с ПсА: 53 (56,9%) мужчин, 40 (43,1%) женщин; средний возраст $43,75 \pm 8,44$; Ме 42,5 [35,25; 52,75] лет, средняя длительность заболевания $51,75 \pm 45,23$; Ме 60 [14; 84] месяцев и 47 — с АксСпА: 32 (68,1%) мужчин, 15 (31,9%) женщин; средний возраст $47,25 \pm 10,68$; Ме 46 [39,25; 54,75] лет, средняя длительность заболевания $69,44 \pm 128,2$; Ме 74 [57,3; 96] месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие перед включением в исследование. Клиническое обследование участников включало оценку

интенсивности боли с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ боли, 0–100 мм). Определяли количественное содержание С-реактивного белка (СРБ, референсные значения лаборатории 0–5 мг/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, референсные значения лаборатории 2–20 мм/ч). Активность ПсА оценивалась индексом Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA), при значениях которого 0–4 балла определялась ремиссия, 4,1–14 — низкая активность заболевания, 14,1–28 — умеренная и $\geq 28,1$ — высокая. Активность АксСпА оценивалась индексом Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS — СРБ) (при значениях ASDAS 0–1,2 балла определялась низкая активность, 1,3–2,0 — умеренная, 2,1–3,4 — высокая и $\geq 3,5$ — очень высокая) согласно рекомендациям ASAS-EULAR для СпА 2022 г. [11, 12].

Каждый пациент заполнил блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника. Основанием необходимости исключения ВЗК посредством консультации гастроэнтеролога с целью дальнейшего дообследования и определения рациональной тактики ведения стало сочетание положительных ответов хотя бы на один вопрос блока «Гастроэнтерология» и одного — из блока «Дополнительных вопросов» (рис. 1). Группы пациентов, которые по результатам анкетирования потребовали последующего исключения сопутствующего ИВЗ в виде ВЗК, обозначены как ВЗК+, остальные — ВЗК-. Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы IBMSPSS 26.0. Проверка распределения на нормальность проводилась по критерию Колмогорова — Смирнова. Значимость различий (p , или p -value) определяли общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами. Для всех видов анализа данных различия считались существенными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Представлены следующие показатели распределения: медиана (Ме), 1-й [25-й процентиль] и 3-й квартили [75-й процентиль].

Результаты

По результатам изучения ответов на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника 16 (17,2%) пациентов с ПсА потребовали дальнейшего дообследования на предмет исключения ВЗК (табл. 1). Клинико-лабораторные параметры пациентов с ПсА группы ВЗК+ значимо не отличались по полу ($p = 0,085$), возрасту ($p = 0,293$), стажу ($p = 0,565$) и активности ($p = 0,933$) основного заболевания, значениям ВАШ боли ($p = 0,497$), СРБ ($p = 0,596$), СОЭ ($p = 0,814$). Среди обследованных с АксСпА 10 (20,8%) человек потребовали дальнейшего дообследования на предмет исключения ВЗК (табл. 2). Клинико-лабораторные параметры пациентов с АксСпА группы ВЗК+ значимо не отличались по полу ($p = 0,174$), возрасту ($p = 0,782$), стажу ($p = 0,758$) и активности ($p = 0,169$) основного заболевания, значениям СРБ ($p = 0,679$) и СОЭ ($p = 0,171$). Нами обнаружена достоверно значимая разница в показателях ВАШ боли среди пациентов с АксСпА, потребовавших исключения ВЗК, при сравнении с пациентами с отрицательным ответом на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» ($p = 0,006$). Необходимость последующего исключения ВЗК по результатам Универсального опросника возникла с одинаковой частотой у пациентов с ПсА и АксСпА вне зависимости от нозологии ($p = 0,582$).

Гастроэнтерология
<i>Основные вопросы</i>
1. Бывают/были ли у вас повторяющиеся боли в животе?
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?
<i>Дополнительные вопросы</i>
1. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?
2. Бывает ли у вас повышение температуры тела без видимой причины?
3. Был ли у вас парапроктит?
4. Наблюдается ли у вас анемия (снижение уровня гемоглобина) без видимой причины?

Рисунок 1. Блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника для выявления признаков ИВЗ [10]
Figure 1. Sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire for identifying signs of immunoinflammatory diseases [10]

Таблица 1. Сравнение клинико-лабораторных параметров пациентов с ПсА, отрицательно (ВЗК-) и положительно (ВЗК+) ответивших на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника
Table 1. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with PsA, who responded negative (IBD-) and positive (IBD+) to the sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire

Показатель	ВЗК-	ВЗК+	P-value
Мужчины, n (%); Женщины, n (%)	47 (61,1) 30 (38,9)	6 (37,5) 10 (62,5)	0,085
Возраст (лет)	36 [25,4; 51,5]	36 [32,75; 47,5]	0,293
Длитель. заболевания (мес.)	78 [60; 123]	54 [32; 102]	0,565
Активность заболевания, DAPSA (баллы)	21,19 [17,65; 36,71]	22,79 [13,89; 47,5]	0,933
ВАШ боли (0–100, мм)	45 [30; 52,5]	60 [30; 77,5]	0,497
СРБ (мг/л)	26,9 [6,55; 54,65]	22,95 [6,15; 48,17]	0,596
СОЭ (мм/ч)	27 [5,75; 58,25]	26,5 [11; 49]	0,814

Таблица 2. Сравнение клинико-лабораторных параметров пациентов с АксСпа, отрицательно (ВЗК-) и положительно (ВЗК+) ответивших на блоки «Гастроэнтерология и дополнительные вопросы» Универсального опросника
Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with AxSpa, who responded negative (IBD-) and positive (IBD+) to the sections «Gastroenterology and additional questions» of the Universal questionnaire

Показатель	ВЗК-	ВЗК+	P-value
Мужчины, n (%); Женщины, n (%)	27 (72,9) 10 (27,1)	5 (50) 5 (50)	0,174
Возраст (лет)	43 [37; 54,5]	44 [37,5; 61,5]	0,782
Стаж заболевания (мес.)	60 [60; 192]	122,3 [91,2; 291]	0,758
Активность заболевания, ASDAS-СРБ (баллы)	2,81 [1,74; 3,68]	3,59 [2,99; 4,17]	0,169
ВАШ боли (0–100, мм)	40 [20; 60]	60 [55; 80]	0,006
СРБ (мг/л)	7,8 [5,95; 25,85]	14,7 [6,95; 31,8]	0,679
СОЭ (мм/ч)	13 [6; 22]	30 [15; 36,5]	0,171



Обсуждение

Продemonстрирован реальный практический опыт активного скрининга пациентов со СпА на предмет сопутствующего ИВЗ в виде иммуновоспалительных патологий ЖКТ с помощью Универсального опросника. Определена высокая частота встречаемости жалоб со стороны ЖКТ среди пациентов с ПсА (17,2%) и АксСпА (20,8%), требующих исключения ВЗК. Пациенты с ПсА и АксСпА с одинаковой частотой вне зависимости от нозологии предъявляли жалобы со стороны ЖКТ ($p = 0,582$). Наши данные согласуются с мнением ведущих специалистов, которые особо подчеркивают, что ИВЗ представляются множественными фенотипами; у половины всех пациентов со СпА задокументировано микроскопическое воспаление кишечника, у 7% развивается ВЗК [11]. Клинико-лабораторные параметры групп с предполагаемым наличием ВЗК значимо не отличались от иных пациентов (за исключением более высоких значений ВАШ боли группы ВЗК+ у пациентов с АксСпА ($p = 0,006$)). Исследование соответствует обновленным принципам диагностики и ведения пациентов с АксСпА и ПсА, касающихся дополнительного поиска состояний, связанных со СпА (в том числе ВЗК) [11, 12]. Такая стратегия обеспечивает верный терапевтический выбор в контексте безопасности лекарственной терапии, что подтверждается данными зарубежных авторов [13].

Выводы

Высокая частота ИВЗ, в том числе в виде ВЗК, среди пациентов со СпА определяет необходимость внедрения Универсального опросника в рутинную практику российских специалистов с целью ранней диагностики сочетанной ИВЗ.

Иванова Л.В.

<https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>

Акулинушкина Е.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>

Лапшина С.А.

<https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>

Абдулганиева Д.И.

<https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Литература

1. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–

2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. — 2020. — Vol. 5 (1). — P. 17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4

2. Vojvodic A., Peric-Hajzler Z., Matovic D. et al. Gut microbiota and the alteration of immune balance in skin diseases: from nutraceuticals to fecal transplantation // *J Med Sci*. — 2019. — Vol. 7 (18). — P. 3034–3038. DOI: 10.3889/oamjms.2019.827

3. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? the change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease // *Gut*. — 2009. — Vol. 58 (8). — P. 1152–1167. DOI: 10.1136/gut.2008.163667

4. Furiati S.C., Catarino J.S., Silva M.V. et al. Th1, Th17, and Treg responses are differently modulated by TNF- α inhibitors and methotrexate in psoriasis patients // *Sci Rep*. — 2019. — Vol. 9 (1). — P. 7526. DOI: 10.1038/s41598-019-43899-9

5. Haycock P.C., Burgess S., Wade K.H. et al. Best (but oft-forgotten) practices: the design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 2016. — Vol. 103 (4). — P. 965–978. DOI: 10.3945/ajcn.115.118216

6. Freuer D., Linseisen J., Meisinger C. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Both Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Bidirectional 2-Sample Mendelian Randomization Study // *JAMA Dermatol*. — 2022. — Vol. 158 (11). — P. 1262–1268. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.3682

7. Loftus E., Augustin M., Bissonnette R. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016. Epub. P626.

8. Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P., et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort // *Am J Gastroenterol*. — 2011. — Vol. 106 (1). — P. 110–119. DOI: 10.1038/ajg.2010.343

9. Emond B., Ellis L.A., Chakravarty S.D. et al. Real-world incidence of inflammatory bowel disease among patients with other chronic inflammatory diseases treated with interleukin-17a or phosphodiesterase 4 inhibitors // *Curr Med Res Opin*. — 2019. — Vol. 35 (10). — P. 1751–1759. DOI: 10.1080/03007995.2019.1620713

10. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // *Современная ревматология*. — 2018. — № 12 (3). — С. 4–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18

11. Coates L.C., Soriano E.R., Corp N., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. — 2022. — Vol. 18 (8). — P. 465–479. DOI: 10.1038/s41584-022-00798-0

12. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepiano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2023. — Vol. 82. — P. 19–34.

13. Br ner M., Dige A., Loft A.G., et al. Spondylitis-psoriasis-enthesitis-enterocolitis-dactylitis-uveitis-peripheral synovitis (SPEED-UP) treatment // *Autoimmun Rev*. — 2021. — Vol. 20 (2). DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102731

УДК 616.216.1-002

Е.М. ПОКРОВСКАЯ^{1,2}, В.Н. КРАСНОЖЕН^{1,2}, С.А. ПОЛИЩУК², Д.Э. ЦЫПЛАКОВ³¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань³Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Сравнительное исследование гистологического строения слизистой оболочки в норме, при кистозном поражении околоносовых пазух и хроническом синусите

Контактная информация:

Покровская Елена Михайловна — д.м.н., врач-оториноларинголог, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7-917-263-90-96, **e-mail:** epokrunia@inbox.ru

Хронический синусит является одним из часто встречающихся заболеваний в структуре патологии ЛОР-органов.

Цель исследования — изучить и сравнить особенности гистологического строения слизистой оболочки пазухи в норме и при хронических патологических состояниях.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи и 30 пациентов — с хроническим верхнечелюстным синуситом. Были проведены иммуноморфологические исследования нормальной слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, оболочки кисты, гиперплазированной слизистой верхнечелюстной пазухи при хроническом синусите. Все образцы подвергали иммуногистохимическому окрашиванию с дальнейшим сравнением полученных результатов.

Результаты. При сравнении всех образцов не было обнаружено статистически значимых различий в содержании макрофагов нормальной слизистой и оболочки кисты, а также содержании Т-лимфоцитов и нейтрофилов при сравнении оболочки кисты и слизистой при хроническом синусите. Все остальные параметры (содержание нейтрофилов, макрофагов, Т и В-лимфоцитов, тучных и бокаловидных клеток, площадь неклочных структур ткани) имели существенные отличия при сравнении во всех группах.

Выводы. В оболочке кисты наблюдаются воспалительные изменения, имеющие существенные отличия как от нормальной слизистой оболочки, так и от слизистой оболочки при хроническом синусите.

Ключевые слова: хронический верхнечелюстной синусит, киста верхнечелюстной пазухи, иммуноморфология слизистой пазухи.

(Для цитирования: Покровская Е.М., Красножен В.Н., Полищук С.А., Цыплаков Д.Э. Сравнительное исследование гистологического строения слизистой оболочки в норме, при кистозном поражении околоносовых пазух и хроническом синусите. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 58–62)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-58-62

E.M. POKROVSKAYA^{1,2}, V.N. KRASNOZHEN^{1,2}, S.A. POLISCHUCK², D.E. TSYPLAKOV³¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan (Volga) Federal University, Kazan³Kazan State Medical University, Kazan

Comparative study of the histological structure of the mucous membrane in the norm, in cystic lesions of the paranasal sinuses and in chronic sinusitis

Contact details:

Pokrovskaya E.M. — MD, otolaryngologist, Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology**Address:** 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-937-835-73-93, **e-mail:** savinaliana091286@mail.ru



Chronic sinusitis is one of the most common pathologies in the structure of the incidence of ENT organs.

The purpose — to study and compare the features of the histological structure of the sinus mucosa in normal and chronic pathological conditions.

Material and methods. The study included 30 patients with maxillary sinus cyst and 30 patients with chronic maxillary sinusitis. Immunomorphological studies of the normal mucosa of the maxillary sinus, cyst membrane, hyperplastic mucosa of the maxillary sinus in chronic sinusitis were carried out. All samples were subjected to immunohistochemical staining with further comparison of the results obtained.

Results. When comparing all samples, no statistically significant differences were found in the content of macrophages when comparing the normal mucosa and cyst membrane, as well as the content of T-lymphocytes and neutrophils when comparing the cyst membrane and mucosa in chronic sinusitis. All other parameters (the content of neutrophils, macrophages, T and B lymphocytes, mast and goblet cells, the area of non-cellular tissue structures) had significant differences when compared in all groups.

Conclusions. Inflammatory changes are observed in the cyst shell, which have significant differences both from the normal mucous membrane and from the mucous membrane in chronic sinusitis.

Key words: chronic maxillary sinusitis, maxillary sinus cyst, immunomorphology of the sinus mucosa.

(For citation: Pokrovskaya E.M., Krasnozhen V.N., Polischuck S.A., Tsyplakov D.E. Comparative study of the histological structure of the mucous membrane in the norm, in cystic lesions of the paranasal sinuses and in chronic sinusitis. Practical medicine. 2023. T. 21, № 2, P. 58–62)

Хронический синусит занимает одно из ведущих мест в структуре патологии верхних дыхательных путей. Его распространенность, по разным данным, варьирует от 1,2 [1] до 28% [2]. На сегодняшний день активно изучаются механизмы иммунологической регуляции и патофизиологические механизмы хронического риносинусита. Общепринятой считается теория, согласно которой каждая форма хронического риносинусита обусловлена реакциями Th2-опосредованного иммунного ответа или не-Th2-иммунного ответа. В зависимости от доминирования эндотипа: типа 2 либо не типа 2, формируется тот или иной фенотип заболевания [3]. Особый интерес у исследователей в последние годы вызвал хронический риносинусит с полипами CRSwNP. Однако хронические риносинуситы без полипов встречаются не менее часто [4–6]. К CRSsNP можно отнести кисты околоносовых пазух, а также другие формы неэозинофильных хронических риносинуситов.

В литературе встречаются работы, посвященные сравнительным исследованиям концентрации провоспалительных цитокинов в образцах слизистой при кистозном поражении и при хроническом синусите. Выявлено, что при хроническом синусите в слизистой оболочке концентрация TNF α , ИЛ-1, -8, MMP-3, -10, α 1-антитрипсина, катепсина С, лицицина, лактоферрина, β -дефензина-1, -3, ИЛ-37, мукоцидина, и муцина-1 выше, а IgA, цистатина А, и богатых пролином белков — ниже при сравнении с кистами околоносовой пазухи. Также секреторная жидкость кист околоносовых пазух показывала менее выраженную воспалительную реакцию, но более явную протективную по отношению к слизистой функции, чем секрет околоносовых пазух при хроническом синусите [7].

Таким образом, дальнейшее изучение параметров слизистой оболочки при хроническом синусите CRSsNP может быть очередным шагом к более глубокому пониманию патогенетических механизмов формирования изменений слизистой по гипертрофическому или кистозному варианту.

Цель работы — исследовать в сравнительном аспекте иммуноморфологические особенности слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при различных этиологических вариантах хронических синуситов.

Материал и методы

Были изучены фрагменты слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, полученные интраоперационно у пациентов с хроническим гиперпластическим верхнечелюстным синуситом со значительной обструкцией естественного соустья ВЧП (n = 30) и у пациентов с кистами верхнечелюстной пазухи с нормальным естественным соустьем ВЧП (n = 30). У пациентов с хроническим гиперпластическим верхнечелюстным синуситом брали образец гиперплазированной слизистой оболочки в области блокированного естественного соустья пазухи, у пациентов с кистой пазухи исследовали участок стенки кисты и дополнительно брали образец нормальной слизистой оболочки пазухи.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине по Лилли или жидкости Боуэна. Согласно общепринятой методике [8] после соответствующей проводки по спиртам возрастающей концентрации следовала обработка в ксилоле и заливка в парафин. На микротоме Leica SM 2000R изготавливали парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм. Полученные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по ван Гизону. Для иммуногистохимического исследования [9] использовали набор моноклональных антител (МКАТ), характеристика которых представлена в табл. 1.

Связывание МКАТ с клеточными элементами определяли при помощи стандартного биотин-стрептавидин-пероксидазного метода (DAKO: LSAB® + System-HRP, код K0690) с диаминобензином в качестве хромогена. Препараты дополнительно окрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам или в специальные среды фирмы DAKO (Ultramount, Faramount, код S302580-2).

Микроскопическое исследование проводили с использованием микроскопа Axioscop-Zeiss AG.

На гистологических срезах определяли площади структурных компонентов слизистой оболочки (эпителия, рыхлой и плотной соединительной ткани, кровеносных сосудов, слизисто-серозных желез), а также содержание ряда клеточных элементов (бокаловидных клеток, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток). Для определения площади структур применялась морфометрическая сетка

Таблица 1. Характеристика используемых МКАТ
Table 1. Characteristics of the monoclonal antibodies used in analysis

Антиген	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма-производитель
Панцитокератины	AE1/AE3	эпителий	1:300	LabVision
CD 3	SP7	Т-лимфоциты	1:150	Lab Vision
CD 20	L26	В-лимфоциты	1:250	Lab Vision
CD 68	PGM1	макрофаги	1:200	BioGenex
Триптаза	EP259	тучные клетки	1:400	Cell Marque
CD 31	9611	эндотелий сосудов	1:20	BioGenex
Коллаген IV	PHM-12 + CIV22	базальные мембраны	1:150	Lab Vision

случайного шага С.Б. Стефанова [10], а для подсчета клеток — морфометрическая окулярная сетка Г.Г. Автандилова [11]. Полученные данные были обработаны статистически с вычислением критерия Стьюдента и величины p с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Все наблюдения были разделены на 3 группы: 1) нормальная слизистая оболочка ($n = 30$); 2) оболочка кисты ($n = 30$); 3) слизистая оболочка при хроническом гиперпластическом синусите со значительной обструкцией естественного соустья ВЧП ($n = 30$).

Статистический анализ полученных результатов проводился в программах Jamovi 2.2.5 и GraphPad Prism 8. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро — Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U -критерия Манна — Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение $M (SD)$. Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ($Me [Q1: Q3]$). Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Процентное содержание клеточных элементов во всех группах, а также площадь всех структурных компонентов ткани в образцах представлены в табл. 2, 3 и 4.

Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи в норме

Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи состоит из эпителиальной выстилки и собственной пластинки (субэпителиальной соединительной ткани). На поверхности слизистой оболочки определяется слизистый покров, который состоит из двух слоев: тонкого серозного и более толстого — слизистого, который представляет собой густой слизистый секрет.

Эпителий является псевдостратифицированным столбчатым реснитчатым. В нем определяется че-

тыре типа клеток: столбчатые, реснитчатые, столбчатые без ресничек, базальные (стволовые) и бокаловидные. Микроворсинки реснитчатых клеток образуют серозный покров слизистой оболочки. Бокаловидные клетки или одноклеточные железы вместе с субэпителиальными железами выделяют секрет, образующий слизистый покров. Их ядро расположено на базальном конце, а секреторные гранулы — на апикальном. Количество бокаловидных клеток в норме невелико. В эпителиальном пласте определяется равномерная экспрессия МКАТ против пан-цитокератинов. Эпителий расположен на базальной мембране, которая выявляется МКАТ против коллагена IV типа в виде непрерывной тонкой полосы.

Собственная пластинка слизистой оболочки представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и субэпителиальными железами. В эндотелии сосудов экспрессируют МКАТ против CD 31, а в их базальной мембране — против коллагена IV типа. Субэпителиальные железы имеют смешанную природу и состоят из серозных и слизистых ацинусов. Они, как и эпителий, экспрессируют МКАТ против пан-цитокератинов. В собственной пластинке содержатся отдельные нейтрофилы, CD 3(+) Т- и CD 20(+) В-лимфоциты, CD 68(+) макрофаги и триптаза (+) тучные клетки.

Слизистая оболочка кисты

Слизистая оболочка становится неровной с наличием извилин и крипт. Эпителий в целом сохраняет строение псевдостратифицированного столбчатого с сохранением ресничек, но в большинстве случаев он гиперплазирован. Площадь эпителиальной выстилки, по сравнению с нормой, увеличивается. Значительно возрастает количество бокаловидных клеток, которые находятся в состоянии гиперсекреции. На поверхности слизистой оболочки при этом происходит утолщение слизистого покрова. Экспрессия МКАТ против пан-цитокератинов в эпителии существенно не меняется. МКАТ против коллагена IV типа в базальной мембране выявляют сохранение ее целостности с утолщением на отдельных участках.

В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается резкое полнокровие и расширение просвета сосудов, увеличивается их площадь. Серозно-слизистые железы гиперплазированы, занимаемая ими площадь также увеличена. Значительно возрастает воспалительная клеточная инфильтрация

слизистой оболочки, при этом клетки из собственной пластинки проникают в эпителиальный пласт. Более всего увеличивается содержание CD 20(+) В-лимфоцитов и CD 68(+) макрофагов. Заметно повышается и количество тучных клеток. Популяция CD 3(+) Т-лимфоцитов, по сравнению с нормой, увеличена не так значительно. Повышенное содержание нейтрофилов отмечается только в отдельных наблюдениях, при обострении хронического воспаления.

Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи при хроническом гиперпластическом синусите

Слизистая оболочка имеет неодинаковую толщину, что происходит за счет изменения эпителиальной выстилки. Структура эпителия нарушена, его площадь существенно уменьшается, а типичное псевдостратифицированное столбчатое реснитчатое строение сохраняется только на отдельных участках. В целом эпителиальный покров представлен одним, реже двумя, слоями кубических, реже цилиндрических, клеток с полным отсутствием ресничек. Часто имеет место десквамация эпителиальных клеток с оголением собственной пластинки слизистой оболочки, бокаловидные клетки являются редкой находкой. Иммуногистохимически определяется неравномерная окраска МКАТ против панцитокератинов, а МКАТ против коллагена IV типа выявляют деструкцию базальной мембраны.

Собственная пластинка слизистой оболочки отечна, но чаще склерозирована. Также отмечается склероз сосудистых стенок и периваскулярный

склероз. МКАТ против CD 31 выявляют гофрированность и набухание эндотелия с сужением просвета сосудов. Площадь кровеносного микроциркуляторного русла уменьшается. Серозно-слизистые железы гипоплазированы, существенно уменьшается содержание CD 20(+) В-лимфоцитов, CD 68(+) макрофагов, триптаза (+) тучных клеток, в меньшей степени нейтрофилов. Популяция CD 3(+) Т-лимфоцитов не претерпевает существенных количественных изменений.

Обсуждение

Как показали исследования, при непроходимости естественного соустья происходит частичная или полная инактивация слизисто-реснитчатой транспортной системы, а также факторов иммунной защиты. Мукоцилиарный транспорт нарушается как из-за уменьшения количества бокаловидных клеток и гипоплазии серозно-слизистых желез, которые вырабатывают слизистый секрет, так и из-за нарушения структуры эпителия с потерей реснитчатых клеток, которые в норме образуют серозный покров слизистой оболочки. Снижение эффективности местного иммунитета, прежде всего гуморального, происходит из-за уменьшения содержания CD 20(+) В-лимфоцитов и CD 68(+) макрофагов. Пониженное количество В-клеток приводит к дефициту плазматических клеток, вырабатывающих IgA и IgG. Недостаток 68(+) клеточных элементов может сопровождаться не только снижением фагоцитарной

Таблица 2. Площади структурных компонентов слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (в % от общей площади среза, М (SD))

Table 2. Areas of structural components of maxillary sinus mucosa (% of the total area of section, М (SD))

Структурные компоненты слизистой оболочки	Нормальная слизистая оболочка (n = 30)	Оболочка кисты (n = 30)	Хронический синусит (n = 30)
Эпителий	15,3 (1,29)	29,1 (2,73)	8,5 (1,22)
Рыхлая соединительная ткань	75,4 (3,64)	52,4 (2,91)	71,9 (3,35)
Плотная соединительная ткань (склероз)	–	4,0 (0,21)	11,7 (0,73)
Кровеносные сосуды	6,2 (0,33)	8,6 (0,60)	5,5 (0,34)
Слизисто-серозные железы	3,1 (0,26)	5,9 (0,41)	2,4 (0,31)

Примечание: различия между всеми группами статистически значимы (p < 0,05).
Note: differences between all groups are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 2. Площади структурных компонентов слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (в % от общей площади среза, М (SD))

Table 2. Areas of structural components of maxillary sinus mucosa (% of the total area of section, М (SD))

Клеточные элементы слизистой оболочки	Нормальная слизистая оболочка (n = 30)	Оболочка кисты (n = 30)	Хронический синусит (n = 30)
Бокаловидные клетки	4,1 (1,07)	9,3 (1,49)	1,3 (0,24)
Нейтрофилы	0,9 (0,20)	4,3 (1,09)	3,5 (0,86)
Т-лимфоциты	1,6 (0,27)	2,4 (0,45)	2,9 (0,77)
В-лимфоциты	4,7 (1,13)	13,1 (1,94)	2,6 (0,50)
Макрофаги	3,1 (0,74)	8,2 (1,38)	3,5 (0,78)
Тучные клетки	0,7 (0,18)	3,9 (0,89)	1,5 (0,24)

Таблица 4. Сравнение количества клеточных элементов по группам
Table 4. Comparison of the number of cell elements by groups

Нормальная слизистая оболочка и оболочка кисты	
	P-value
Бокаловидные клетки	< 0,001
Нейтрофилы	< 0,001
Т-лимфоциты	0,001
В-лимфоциты	< 0,001
Макрофаги	< 0,001
Тучные клетки	< 0,001
Нормальная слизистая оболочка и слизистая оболочка при хроническом синусите	
	P-value
Бокаловидные клетки	< 0,001
Нейтрофилы	< 0,001
Т-лимфоциты	0,001
В-лимфоциты	0,001
Макрофаги	0,255
Тучные клетки	< 0,001
Оболочка кисты и слизистая оболочка при хроническом синусите	
	P-value
Бокаловидные клетки	< 0,001
Нейтрофилы	0,085
Т-лимфоциты	0,093
В-лимфоциты	< 0,001
Макрофаги	< 0,001
Тучные клетки	< 0,001

активности, но и инактивацией иммунных реакций, так как макрофаги отвечают за запуск иммунного ответа путем «презентации» антигена Т- и В-лимфоцитам.

Периваскулярный склероз и нарушение эндотелиальной выстилки могут привести к микроциркуляторным расстройствам, которые также препятствуют адекватному дренажу верхнечелюстной пазухи. Этому же способствует и уменьшение количества тучных клеток, которые при воспалительном процессе регулируют состояние кровеносных сосудов путем выделения ряда вазоактивных веществ, прежде всего гистамина и серотонина.

Нормальному функционированию слизистой оболочки в значительной мере препятствуют и выра-

женные склеротические процессы в ее собственной пластинке.

Когда устье пазухи проницаемо и среда здесь является аэробной, то, несмотря на гиперплазию эпителия и гиперсекрецию слизи бокаловидными клетками и субэпителиальными железами, слизисто-цилиарный транспорт существенно не нарушается. Морфологически это подтверждается тем, что эпителий не теряет свою структуру и сохраняются столбчатые клетки с неповрежденными ресничками. При этом в слизистой оболочке реализуется гуморальный иммунный ответ за счет высокого содержания CD 20(+) В-лимфоцитов и проявляется высокая фагоцитарная активность CD 68(+) макрофагов. Кроме того, благоприятными факторами являются отсутствие склеротических процессов и реакция кровеносного микроциркуляторного русла, регулируемая тучными клетками.

Выводы

Гистологическое строение слизистой оболочки пазухи при хроническом гиперпластическом синусите значительно отличается от строения слизистой оболочки пазухи в норме и строения оболочки кисты околоносовой пазухи. Эти изменения могут означать, что патологический процесс при кистозном поражении пазухи также является воспалительным по своей сути, но представляет собой отдельную от хронического синусита патологию со своими патофизиологическими особенностями.

Покровская Е.М.
<https://orcid.org/0000-0001-9437-4895>
Красножен В.Н.
<https://orcid.org/0000-0002-1564-7726>
Полищук С.А.
<https://orcid.org/0000-0001-8680-7662>
Цыплаков Д.Э.
<https://orcid.org/0000-0003-2593-4478>

Литература

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. — Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017.

2. Ostovar A. et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study // Rhinology. — 2019. — Vol. 57 (1). — P. 43–48.

3. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит» (утверждены МЗ РФ), 2022.

4. Razi B. et al. Sinus radiological findings in general asymptomatic populations: A systematic review of incidental mucosal changes // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. — 2022. — Vol. 167 (1). — C. 16–24.

5. Giotakis E.I., Weber R.K. Cysts of the maxillary sinus: a literature review // International forum of allergy & rhinology. — 2013. — Vol. 3 (9). — P. 766–771.

6. Hadar T. et al. Mucus retention cyst of the maxillary sinus: the endoscopic approach // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. — 2000. — Vol. 38 (3). — P. 227–229.

7. Kim S.M. et al. Differential protein expression in the secretory fluids of maxillary sinusitis and maxillary retention cyst // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2017. — Vol. 274. — P. 215–222.

8. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.

9. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — 4 изд., доп. и перераб. — Казань, 2012. — 624 с.

10. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элементов морфогенеза // Цитология. — 1974. — № 6. — С. 785–787.

11. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 382 с.

УДК 618.4-092

Л.В. САВИНА^{1,2,3}, А.Г. ЯЩУК¹, А.В. МАСЛЕННИКОВ¹, А.М. САВИН¹¹Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа²Республиканский клинический перинатальный центр, г. Уфа³Детская поликлиника № 6, г. Уфа

Роды с рубцом на матке через естественные родовые пути: клинический опыт

Контактная информация:

Савина Лиана Венеровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, врач акушер-гинеколог родового отделения, главный врач**Адрес:** 450080, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.:** +7-937-835-73-93, **e-mail:** savinaliana091286@mail.ru

В статье представлен клинический опыт консервативного родоразрешения 1124 женщин с рубцом на матке в Республиканском клиническом перинатальном центре г. Уфы Республики Башкортостан. Установлено, что возраст женщины менее 40 лет, определенные показания к предыдущему кесареву сечению и отсутствие при данной гестации показаний к предыдущему кесареву сечению, наличие вагинальных родов в анамнезе, развитие спонтанной родовой деятельности следует рассматривать как критерии, связанные с успехом «пробных» родов. Беременные женщины, имеющие данные критерии, могут быть родоразрешены через естественные родовые пути. Подобная тактика позволит избежать необоснованных кесаревых сечений и улучшить показатели материнской заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, роды с рубцом на матке.

(Для цитирования: Савина Л.В., Ящук А.Г., Масленников А.В., Савин А.М. Роды с рубцом на матке через естественные родовые пути: клинический опыт. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 63–67)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-63-67

L.V. SAVINA^{1,2,3}, A.G. YASHCHUK¹, A.V. MASLENNIKOV¹, A.M. SAVIN²¹Bashkir State Medical University, Ufa²Republic Clinical Perinatal Center, Ufa³Children's Polyclinic No. 6, Ufa

Natural childbirth with a scar on the uterus: clinical practice

Contact details:

Savina L.V. — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician-gynecologist, chief medical officer**Address:** 3 Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450000, **tel.:** +7-937-835-73-93, **e-mail:** savinaliana091286@mail.ru

The article presents the clinical experience of conservative delivery of 1124 women with a scar on the uterus at Republican Clinical Perinatal Center in Ufa. It was established that a woman's age less than 40 years, certain indications for the previous caesarean section and the absence of indications for the previous cesarean section at this gestation, the history of vaginal delivery, the development of spontaneous labor should be considered criteria associated with the success of «trial» births. Pregnant women who meet these criteria can be delivered through the natural birth canal. Such a tactic allows avoiding unnecessary caesarean sections and improving maternal morbidity and mortality.

Key words: caesarean section, uterine scar, childbirth with a scar on the uterus.

(For citation: Savina L.V., Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Savin A.M. Natural childbirth with a scar on the uterus: clinical practice. Practical medicine. 2023. T. 21, № 2, P. 63–67)

В настоящее время родоразрешение женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути представляет собой стратегическую задачу, направленную на снижение частоты кесарева сечения. В Российской Федерации данный характер показатель в 2020 г. достиг 30,3% [1], в Республике Башкортостан — 38,3%.

Роды с рубцом на матке являются одной из проблем в системе родовспоможения из-за отсутствия единого мнения ведения родов. Некоторые авторы склоняются к обязательному кесареву сечению, опасаясь разрыва матки, другие отдают предпочтение родам «*pervias naturalis*» при соблюдении определенных критериев. Дискутабельным вопросом остается готовность беременной и врача к проведению вагинальных родов. Это определяется отсутствием информатизации беременных еще на этапе женской консультации, страха перед родами, модой на «безопасность» кесарева сечения. В отношении врача актуальным остается повышение роли профессиональных медицинских сообществ в управлении качеством медицинской помощи наряду с уменьшением административного и судебного прессинга.

Цель исследования — определение критериев отбора женщин с рубцом на матке на вагинальные роды с целью увеличения числа родов через естественные родовые пути с положительным результатом.

Материал и методы

Проведен анализ течения родов у женщин с рубцом на матке в 2021 г. на базе Республиканского клинического перинатального центра, который является учреждением IIIA уровня оказания специализированной медицинской, в том числе высокотехнологической медицинской помощи. В центре концентрируется основной контингент беременных из группы высокого риска со всего региона. Включены все пациентки с одним кесаревым сечением, проведенным в нижнем маточном сегменте в анамнезе с гестационным возрастом более 24 недель с одноплодной беременностью. Источником информации явились обменные карты беременных, истории родов и развития новорожденных.

Были проанализированы следующие критерии: возраст беременной женщины, индекс массы тела (ИМТ), паритет, акушерско-гинекологический анамнез (интервал между беременностями, применение вспомогательных репродуктивных технологий, течение и исход предыдущих беременностей и родов, в том числе послеоперационный период), показания к проведению предыдущего кесарева сечения, после родовые и послеоперационные осложнения, наличие или отсутствие экстрагенитальной патологии, течение и особенности данных родов с рубцом на матке, применение при данных родах утеротонических лекарственных препаратов, эпидуральной анальгезии, вакуум-экстракции плода. Известные факторы риска разрыва на матке, такие как интервал между беременностями менее 12 месяцев, предполагаемый вес плода более 3600 граммов, инфекционные осложнения после предыдущих родов, были особенно выделены во время сбора информации.

Результаты

Всего за период исследования было родоразрешено 11 488 женщин, из которых в 5721 случае проведено кесарево сечение, что составило 45,5%.

В анализ включены 1124 женщины, имевшие один рубец на матке, из них 210 беременным были проведены «пробные» вагинальные роды. Положительным результатом явились роды у женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути, отрицательным считался любой исход родов, повлекший за собой материнскую и перинатальную заболеваемость и /или любой неудачный исход, связанный непосредственно с родоразрешением. Проведенный анализ показал, что из всего количества беременных женщин, которые вступили в естественные роды с рубцом на матке, в 86,8% был достигнут положительный результат, обусловленный отсутствием материнских и перинатальных осложнений при свершившихся родах *per vias naturalis*. В 26 случаях роды завершились путем проведения экстренного кесарева сечения, ввиду развития дистресса плода, слабости родовой деятельности, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, признаков несостоятельности рубца на матке и отказа рожениц от родов через естественные родовые пути в 1 периоде родов. В 2 случаях, что составило 0,9%, произошел разрыв матки по рубцу: в одном случае разрыв матки по рубцу диагностирован в начале 3 периода родов, после выделения последа, в другом — в конце 1 периода родов, что потребовало экстренного хирургического вмешательства. В обоих случаях произведены органосохраняющие операции (экстренная лапаротомия, зашивание разреза, перевязка маточных сосудов), родильницы выписаны домой вместе с новорожденными на 5 сутки.

Анализ всех случаев определил основные показания для родоразрешения женщин с рубцом на матке путем кесарева сечения в плановом порядке.

Анализ родивших женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути показал, что средний их возраст составил 31,3 года, интергенетический интервал между родами более 5 лет — в 7,8%, 3–5 лет — в 41,5%, 2–3 года — в 38,4% и 1–2 года — в 12,3%. Срок гестации 24–30 недель на момент родоразрешения был в 12,3% случаях, 30–37 недель — 13,8%, 37–40 недель — 61,5%, 40,1 недели и более — в 12,4%. В 1,5% случаях беременности наступили путем применения вспомогательных репродуктивных технологий. В 32,3% случаях женщины имели в анамнезе до настоящей беременности внутриматочные вмешательства в виду самопроизвольных и медицинских аборт. Следует отметить, что в начале родовой деятельности проводилась оценка толщины нижнего маточного сегмента с помощью ультразвука, в 26,15% она составила менее 1,5 мм с отсутствием локальной болезненности при надавливании датчиком. В табл. 2 представлены подробные показания для проведения первого кесарева сечения, в табл. 3 перечислены основные экстрагенитальные патологии, имеющиеся в данной группе рожениц. Превалирующими осложнениями текущей гестации явились плацентарные нарушения с различными степенями нарушения в системе мать-плацента-плод, что составило 52,25%, преэклампсия средней степени тяжести — в 7,4% случаев. Угроза преждевременных родов (7,08%), маловодие (7,1%), гестационная анемия (5,35%), истмико-цервикальная недостаточность (6,02%), гестационный сахарный диабет (1,6%), токсикоз 1 половины беременности (5,6%), антенатальная гибель плода (7,6%) также явились осложнениями данной гестации в группе женщин с рубцом на матке, родоразрешенных через естественные родовые пути.



Таблица 1. Показания для родоразрешения женщин с рубцом на матке путем кесарева сечения в плановом порядке

Table 1. Indications for delivery of women with a scar on the uterus via planned cesarean section

№	Наименование показания	Значение (%)
1.	Отказ женщины от родов через естественные родовые пути	30,8
2.	Истончение нижнего маточного сегмента по данным УЗ исследования (менее 1,0 мм)	27,5
3.	Отказ от преиндукции родов по общим принятым акушерским показаниям	7,4
4.	Неизвестная локализация рубца на матке	8,6
5.	Преэклампсия, гепатоз	5,0
6.	Показания смежных специалистов	5,4
7.	Дистресс плода	3,4
8.	Крупный плод	2,4
9.	Тазовое предлежание	3,5
10.	Копоральный разрез на матке	2,8
11.	Центральное предлежание плаценты	1,7
12.	Врастание плаценты	0,9
13.	Многоплодная беременность	0,4
14.	Заболевание шейки матки	0,2

Таблица 2. Показания для проведения первого кесарева сечения

Table 2. Indications for the previous cesarean section

№	Наименование показания	Значение (%)
1	Совокупность показаний (со стороны матери и плода)	24,61
2	Тазовое предлежание	23,07
3	Дистресс плода	20,1
4	Слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии	18,4
5	Преэклампсия тяжелой степени	6,15
6	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3,71
7	Клинический узкий таз	1,53
8	Переношенность, отсутствие эффекта от преиндукции	1,53
9	Лапаротомная миоектомия	0,9

Таблица 3. Экстрагенитальная патология, диагностированная в группе женщин с рубцом на матке, родоразрешенных через естественные родовые пути

Table 3. Extragenital pathology diagnosed in the group of women with a scar on the uterus who delivered via natural birth canal

№	Характер патологии	Значение (%)
1.	Заболевания глаз (миопия)	27
2.	Заболевания щитовидной железы	21,6
3.	Расстройство вегетативной нервной системы	20,2
4.	Заболевания почек (пиелонефрит)	16,2
5.	Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь)	8,1
6.	Болезни нервной системы (эпилепсия)	2,6
7.	Бронхиальная астма	2,7
8.	Антифосфолипидный синдром	1,6

До настоящих родов 17 женщин (8,01%) имели в анамнезе успешные вагинальные роды. В 100% случаях развилась спонтанная родовая деятельность. В 2,8% проводились преиндукции фепристоном. Учитывая развитие слабости родовой деятельности, в 6,15% потребовалось введение утеротонических средств (окситоцин). Предпочтительным методом обезболивания явилась эпидуральная анальгезия (21,5%). Основными осложнениями в родах явились: преждевременное и ранее излитие околоплодных вод, разрыв промежности, гипотоническое кровотечение развилось в 2,8% случаях. Основному числу женщин (94,3%) после родов с целью оценки состояния нижнего маточного сегмента проводилось ультразвуковое исследование матки, однако в 5,7% потребовалось проведение ручного обследования полости матки. Средняя кровопотеря в родах составила 426 мл. Вес новорожденных колебался от 650 до 4320 г, средний 1-минутный балл по шкале Апгар составил 7,08, а средний 5-минутный балл — 8,4.

Обсуждение

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что роды с рубцом на матке через естественные родовые пути возможны и безопасны для многих женщин с одним предыдущим кесаревым сечением в нижнем маточном сегменте при соблюдении ключевых критериев отбора на «пробные» вагинальные роды. Понимание влияния ключевых факторов на успех «пробных» вагинальных родов у женщин с рубцом на матке поможет клиницистам обеспечить научное обоснование принятого решения, что имеет важное значение для предотвращения повторного кесарева сечения. Nkwabong E. et al. в 2016 г. провели ретроспективное исследование за период 2012–2015 гг. течения и исходов родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке. Было выявлено, что вес плода более 3500 г снижает успех вагинальных родов [2], однако в наших исследованиях успешно завершились роды у женщины с весом новорожденного ребенка 4420 г.

В исследованиях Place K. et al. в 2019 г. провели ретроспективное когортное исследование 660 пациенток с кесаревым сечением в анамнезе по поводу слабости родовой деятельности, вступивших в пробные вагинальные роды в период с 2013 по 2015 гг. Было выявлено, что в данной группе женщин рост матери менее 160 см, сахарный диабет и вес плода более 4500 г являлись причиной проведения повторного кесарева сечения [3]. Женщины, имевшие вагинальные роды до (или после) первого кесарева сечения, также имели лучшие шансы (95,6 %) на успешный исход в наших наблюдениях, что было отмечено коллегами в Индии, Швеции [2, 4]. Предыдущее показание к кесареву сечению является также сильным предиктором успеха. Такие показания к первому кесареву сечению, как тазовое предлежание, дистресс плода в 1 первом периоде родов, совокупность показаний со стороны матери и плода, явились факторами, увеличивающими положительный результат per vias naturalis. Неудачная индукция родов, преэклампсия были факторами неудачной попытки «пробных» вагинальных родов. Хотя вышеперечисленные состояния могут отсутствовать при текущей гестации, показания к предыдущему кесареву сечению являются критериями идентификации кандидатов на «пробные» вагинальные роды при данной беременности. Возраст женщины более 35 лет также снижает вероятность успешных вагинальных родов, что было описано в исследованиях Eden et al. [5]. Результаты показывают, что интергенетический интервал и наличие внутриматочных вмешательств не являются ключевыми факторами, определяющих критерии отбора пациентов на естественные роды с рубцом на матке. По сравнению с индуцированными родами, развитие спонтанной родовой деятельности повышает вероятность успешных вагинальных родов, однако при незрелой шейке матки проведение преиндукции и индукции родов в указанной группе женщин не противопоказано. Индукция родов с помощью катетера Фолея, использование окситоцина могут являться фактором риска разрыва матки среди



роженниц, не имевших в анамнезе вагинальных родов [6, 7]. Ультразвуковые критерии измерения толщины в нижнем маточном сегменте не имели определенной корреляции с фактом успешного результата. Так, в 26,15% вагинальные роды произошли при толщине менее 1,0 мм, признаков несостоятельности рубца в родах в виде клинических признаков не было выявлено. По данным Клинических рекомендаций (2021), измерение толщины миометрия в нижнем маточном сегменте до начала родовой деятельности не является принципиальным и при отсутствии других признаков несостоятельности рубца не измеряется [8]. Однако в течение беременности следует проводить ультразвуковое исследование нижнего маточного сегмента, акцентируя внимание на его качественном состоянии для прогнозирования разрыва матки в 3 триместре [9].

Выводы

Основной причиной отказа от естественных родов с рубцом на матке является страх разрыва матки. Критерии отбора женщин из группы риска являются одной из важных задач, так как это позволит пациентам из группы низкого риска планировать вагинальные роды [10].

Результаты показывают, что возраст женщины менее 40 лет, показания к предыдущему кесареву сечению, такие как тазовое предлежание, дистресс-синдром плода в 1 периоде родов и отсутствие при данной гестации показаний к предыдущему кесареву сечению, наличие вагинальных родов в анамнезе, развитие спонтанной родовой деятельности, следует рассматривать как критерии, связанные с успехом «пробных» родов. В указанной группе женщин при отсутствии общепринятых показаний при последующей беременности к кесареву сечению возможно вести роды *per vias naturales* под тщательным клиническим и мониторным контролем и при готовности операционной к немедленному

оперативному родоразрешению в случае развития каких-либо осложнений в родах.

Литература

1. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Барыкина О.П. и др. Расположение рубца на матке после кесарева сечения // *Акушерство и гинекология*. — 2022. — № 2. — С. 59–64.
2. Nkwabong E., Nelson Fomulu J.N, Lionel F. et al. Trial of Labor After Cesarean Section Among Women with Unique Lower Segment Scarred Uterus and Fetal Weight >3500 g: Prognostic Factors for a Safe Vaginal Delivery // *J Obstet Gynaecol India*. — 2016. — Vol. 66 (1). — P. 202–206. DOI: 10.1007/s13224-015-0835-1
3. Place K., Kruit H., Tekay A. et al. Success of trial of labor in women with a history of previous cesarean section for failed labor induction or labor dystocia: a retrospective cohort study // *BMC Pregnancy Child birth*. — 2019. — Vol. 19 (1). — P. 176. DOI: 10.1186/s12884-019-2334-3
4. Valentin L. Prediction of scar integrity and vaginal birth after caesarean delivery // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. — 2013. — Vol. 27 (2). — P. 285–295. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.09.003
5. Eden K.B. New insights on vaginal birth after cesarean: can it be predicted? // *Obstet Gynecol*. — 2010. — Vol. 116 (4). — P. 967–981. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f2de49
6. Hautakangas T.M., Uotila J.T., Huhtala H. et al. How does uterine contractile activity affect the success of trial of labour after caesarean section, and the risk of uterine rupture? An exploratory, blinded analysis of a cohort from a randomised controlled trial // *BJOG*. — 2022. — Vol. 129 (6). — P. 976–984. DOI: 10.1111/1471-0528.17005
7. Zhang H., Liu H., Luo S. et al. Oxytocin use in trial of labor after cesarean and its relationship with risk of uterine rupture in women with one previous cesarean section: a meta-analysis of observational studies // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 11. DOI: 10.1186/s12884-020-03440-7
8. Российское общество акушеров-гинекологов. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации. — М., 2021.
9. Wang L.L., Chen J.Y., Yang H.X. et al. Correlation between uterine scar condition and uterine rupture for pregnancy women after previous cesarean section // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. — 2019. — Vol. 54 (6). — P. 375–380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.06.004
10. Rozenberg P., Sénat M.V., Deruelle P. et al. Evaluation of the usefulness of ultrasound measurement of the lower uterine segment before delivery of women with a prior cesarean delivery: a randomized trial // *Am J Obstet Gynecol*. — 2022. — Vol. 226 (2). — P. 253.e1–253.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.005

УДК 616.441-002

Г.А. ИГНАТЕНКО, Э.А. МАЙЛЯН, А.В. ДУБОВАЯ, А.А. КАЛУГА, А.Н. ГОНЧАРОВ, Е.А. СУББОТИНА
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Обоснование применения интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Контактная информация:

Майлян Эдуард Апетнакович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии
Адрес: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. тел.: +7-949-320-31-70, e-mail: eduardmailyan095@gmail.com

Цель исследования — оценить эффекты интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и гипотиреозом.

Материал и методы. Обследованы 136 женщин с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом, которые были распределены в две равноценные группы. Представители 1 группы в течение 12 месяцев получали только гормональную заместительную терапию в виде препарата левотироксина натрия, а 2-й — препарат левотироксина натрия в комплексе с сеансами интервальной гипокситерапии.

Результаты. Терапия левотироксином натрия женщин с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом сочеталась с дальнейшим ростом содержания в сыворотке крови аутоантител к тиреопероксидазе ($p < 0,001$). Комбинация же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливала сохранение уровня вышеуказанных аутоантител на более низких значениях, чем при монотерапии ($p < 0,05$). Кроме того, терапия препаратом левотироксина натрия характеризовалась увеличением потребности в лекарственном средстве ($p < 0,001$). Включение же в схему лечения гипокситерапии обеспечивало стабилизацию дозы препарата.

Выводы. С целью повышения эффективности лечения женщинам с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом целесообразно рекомендовать в комплексе с левотироксином натрия сеансы нормобарической гипокситерапии (каждые 3 месяца по 10 дней).

Ключевые слова: женщины, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гипокситерапия.

(Для цитирования: Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Дубовая А.В., Калуга А.А., Гончаров А.Н., Субботина Е.А. Обоснование применения интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 68–72)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-68-72

G.A. IGNATENKO, E.A. MAYLYAN, A.V. DUBOVAYA, A.A. KALUGA, A.N. GONCHAROV, E.A. SUBBOTINA
M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

Substantiation of interval hypoxic therapy for autoimmune thyroiditis treatment in women

Contact details:

Maylyan E.A. — MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virusology, Immunology and Allergology
Address: 16 prospekt Ilyicha, Donetsk, 283003, tel.: +7-949-320-31-70, e-mail: eduardmailyan095@gmail.com

The purpose of the study was to evaluate the effects of interval hypoxic therapy in women with autoimmune thyroiditis (AIT) and hypothyroidism.

Material and methods. 136 women with newly diagnosed AIT and hypothyroidism were examined and divided into two equal groups. The first group received hormonal replacement therapy with levothyroxine sodium for 12 months. The second group received levothyroxine sodium in combination with interval hypoxic therapy.

Results. Levothyroxine sodium therapy in women with newly diagnosed AIT and hypothyroidism was associated with a further increase in the thyroperoxidase autoantibodies blood serum content ($p < 0.001$). The combination with hypoxic therapy led to the lower autoantibodies values than levothyroxine sodium monotherapy ($p < 0.05$). In addition, therapy with levothyroxine sodium was characterized by an increased need for medications ($p < 0.001$). Hypoxic therapy supplementation in AIT provided the medication dose stabilization.

Conclusions. It is appropriate to combine levothyroxine sodium with normobaric hypoxic therapy sessions (every 3 months for 10 days) in order to improve the effectiveness of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism treatment in women.

Key words: women, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, hypoxic therapy.



(For citation: Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Dubovaya A.V., Kaluga A.A., Goncharov A.N., Subbotina E.A. Substantiation of interval hypoxic therapy for autoimmune thyroiditis treatment in women. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 68–72)

Тиреоидит Хашимото, также известный как хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), представляет собой воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), обусловленное развитием аутоиммунного ответа на антигены вышеуказанного эндокринного органа. Аутоиммунные реакции сопровождаются гибелью тироцитов и развитием прогрессирующего фиброза ткани ЩЖ с формированием стойкого гипотиреоза [1]. Центральная роль в патофизиологии АИТ отводится образованию анти-тиреоидных антител, к которым относятся антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ), а также цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих специфичностью к антигенам клеток железы [2]. Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность играет существенную роль в апоптозе фолликулярных клеток ЩЖ при АИТ [3]. Хотя считается, что вклад анти-тиреоидных аутоантител в повреждение ткани железы по сравнению с Т-клетками и цитокин-опосредованным апоптозом относительно невелик. Немаловажной является способность анти-ТПО связывать комплемент [4], а также индуцировать оксидативный стресс [5, 6].

Частота регистрации АИТ в различных странах достаточно высока и колеблется в пределах от 6 до 11% [7, 8]. В Российской Федерации распространенность АИТ достигает 3–4% населения.

Терапия синдрома гипотиреоза, в том числе при АИТ, основана на замещении функции ЩЖ с помощью препаратов тиреоидных гормонов и направлена только лишь на устранение гипотиреоза и предотвращение его долгосрочных осложнений [9]. При этом возмещение дефицита гормонов посредством заместительной терапии с сопутствующей коррекцией неврологических, иммунных нарушений при АИТ с гипотиреозом не всегда в достаточной мере обеспечивает нормализацию состояния пациентов. Более того, стандартные схемы лечения больных с АИТ не препятствуют прогрессированию заболевания. Поэтому существует объективная необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику инновационных методов лечения указанной патологии.

Одним из методов немедикаментозного лечения является интервальная гипоксическая терапия (ИГТ). Данный вид немедикаментозной терапии хорошо зарекомендовал себя как достаточно эффективное средство в комплексном лечении патологии органов дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, акушерско-гинекологической и офтальмологической патологий, ожирения, вегетососудистой дистонии, гипертонической болезни [10–12]. В результате применения гипокситерапии отмечают улучшение функциональных показателей основных систем организма, повышение неспецифического иммунитета и адаптационного потенциала [10].

Что касается использования гипокситерапии в лечении АИТ с гипотиреозом, то имеются результаты немногочисленных исследований, описывающих положительные эффекты применения данного метода воздействия на течение заболевания. Отмечают, что использование гипокситерапии стимулирует

функцию ЩЖ, увеличивает концентрацию в крови тиреоидных гормонов, снижает уровень тиреотропного гормона (ТТГ), что сопровождается улучшением клинической картины заболевания, состояния функциональной системы дыхания [13, 14]. Арсланбекова А.Ч. и соавт. [15] приводят данные о том, что использование гипокситерапии в комплексном лечении первичного гипотиреоза средней тяжести приводит к улучшению микроциркуляции, реологии крови, нормализации гормонального статуса и положительной клинической динамики заболевания.

В то же время в доступной литературе практически не отражено воздействие гипокситерапии на содержание анти-тиреоидных антител, в том числе в комплексе с динамикой уровней гормонов ЩЖ. Представляет также интерес влияние указанного метода лечения на объем заместительной гормонотерапии при АИТ.

Цель исследования — оценить эффекты интервальной гипокситерапии в лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 136 женщин 31–47 лет с впервые выявленными АИТ и гипотиреозом. На первом этапе работы пациентам в течение 6 месяцев была назначена заместительная терапия препаратом левотироксина натрия с целью устранения гипотиреоза. Индивидуально подобранная доза левотироксина, составлявшая от 25 до 150 мг в сутки, обеспечивала у всех обследованных лиц целевые уровни ТТГ от 0,23 до 3,40 мМЕ/л.

После 6-месячного курса заместительной терапии пациенты были обследованы клинически и лабораторно. На основании полученных результатов все женщины были распределены в две равноценные группы. Первая группа (основная группа I, n = 68) продолжала получать стандартную гормональную заместительную терапию препаратом левотироксина натрия еще в течение 12 месяцев. Во вторую группу вошли остальные 68 пациентов (основная группа II, n = 68), которым в дополнение к аналогичному 12-месячному курсу лечения левотироксином натрия была назначена гипокситерапия.

Контрольную группу составили 63 условно здоровые женщины аналогичного возраста, которые характеризовались отсутствием патологии со стороны щитовидной железы.

Биологическим материалом для лабораторных исследований служила сыворотка периферической крови, которую отбирали у пациентов в утренние часы натощак с помощью вакуумных систем для внутривенного забора крови. Оценку функции щитовидной железы, а также степень анти-тиреоидного аутоиммунного ответа на ее специфические антигены производили на основании количественных показателей в сыворотке крови ТТГ, свободного трийодтиронина (FT3), свободного тироксина (FT4), антител анти-ТПО и анти-ТГ. Для определения их применяли иммуноферментный анализ и соответствующие наборы реактивов производства «Алкор-Био» (РФ).

В табл. 1 представлены результаты обследования женщин контрольной группы, а также двух групп

пациентов с АИТ и гипотиреозом перед 12-месячным курсом заместительной гормонотерапии, в том числе с использованием гипокситерапии. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между группами по показателям сывороточных концентраций FT3, FT4 и ТТГ ($p > 0,05$). В то же время пациенты основных групп I и II характеризовались по сравнению со здоровыми женщинами одинаково повышенными концентрациями аутоантител к антигенам ЩЖ ($p < 0,01$), хотя между собой основные группы по вышеуказанным аутоиммунным маркерам существенно не отличались ($p > 0,05$). Кроме того, пациенты основной группы I принимали препарат левотироксина натрия в дозе, которая соответствовала аналогичному показателю в основной группе II ($p > 0,05$).

Таблица 1. Маркеры функции ЩЖ и дозировка левотироксина натрия (Me, Q1–Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом на начало исследования
Table 1. Markers of thyroid gland function and doses of levothyroxine sodium (Me, Q1–Q3) in women with AIT and hypothyroidism at the beginning of the study

Показатели	Здоровые (n = 63)	Основная группа I (n = 68)	Основная группа II (n = 68)
FT3, пмоль/л	4,69 (4,20–5,35)	4,68 (4,20–5,48)	4,75 (4,13–5,58)
FT4, пмоль/л	15,10 (13,65–17,10)	15,40 (14,00–16,95)	15,60 (14,68–16,95)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,73 (0,98–2,38)	2,00 (1,05–2,40)	1,70 (1,00–2,13)
Анти-ТПО, Ед/мл	14,8 (10,6–19,4)	219,7 (179,7–304,4) *	225,6 (186,5–289,4)*
Анти-ТГ, МЕ/мл	23,1 (16,4–29,5)	47,4 (24,1–56,0) *	42,1 (22,1–55,5)*
Доза левотироксина натрия, мг/сут	–	50,0 (50,0–62,5)	50,0 (50,0–50,0)

Примечание: здоровые — здоровые женщины; * — $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых.
Note: здоровые — healthy women; * — $p < 0.01$ compared with the group of healthy women.

Процедуру гипокситерапии назначали пациентам каждые 3 месяца по 10 дней. Использовали четырехместную установку для гипокситерапии «БИО-НОВА-204». Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли режим гипоксической терапии, а именно продолжительность дыхания гипоксической смесью с выбранной концентрацией кислорода и дыхания атмосферным воздухом. Продолжительность компонентов гипоксического цикла корректировали исходя из индивидуальной чувствительности и восприимчивости гипоксии, показателей сатурации кислорода в капиллярной крови, частоты пульса и величины артериального давления. Лечебные сеансы гипокситерапии проводили в циклично-фракционированном режиме с оптимальным режимом гипоксической стимуляции по формуле 5-5-5. По истечении 12-месячного срока под наблюдением осталось 109 пациентов, из них 51 женщина была из основной группы I, а 58 — из основной группы II.

При выполнении статистической обработки применяли пакеты программ MedStat и MedCalc® Statistical Software version 20. Рассчитывали значения медианы и первого — третьего квартилей (Q1–Q3). Множественные сравнения проводили с помощью рангового однофакторного анализа Крускала — Уоллиса и критерия Данна. Для сравнения двух связанных выборок (до лечения и через 12 месяцев терапии) использовали Т-критерий Вилкоксона.

Результаты

Обследование женщин с АИТ и гипотиреозом после 12-месячного курса терапии показало (табл. 2), что содержание в сыворотке гормонов FT3, FT4 и ТТГ оставалось на прежнем уровне и не отличалось от аналогичных показателей условно здоровых женщин ($p > 0,05$). Не претерпевала существенных изменений в динамике лечения и концентрация анти-ТГ, оставаясь достоверно повышенной ($p < 0,01$) как в основной группе I, так и в основной группе II.

Наряду с этим были зарегистрированы изменения сывороточных уровней антител анти-ТПО. Исходно повышенные ($p < 0,01$) в обеих основных группах концентрации аутоантител и после 12-месячного лечения оставались на уровне, существенно превышающем показатель здоровых лиц ($p < 0,01$). Вместе с этим следует отметить, что изолированный прием только препарата левотироксина натрия сопровождался дальнейшим ростом сывороточного содержания анти-ТПО (от 219,7 (179,7–304,4) Ед/мл до 283,0 (244,8–357,0) Ед/мл; $p < 0,001$). В группе же больных, которые дополнительно к гормонозаместительной терапии получали сеансы ИГТ, изменений уровней анти-ТПО установлено не было (до лечения 225,6 (186,5–289,4) Ед/мл, после — 215,2 (143,9–307,2) Ед/мл; $p = 0,091$). Поэтому к концу наблюдения пациенты основной группы I имели более высокие значения анти-ТПО, чем больные, составившие основную группу II ($p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие достоверной динамики концентраций ТТГ, выявили существенное увеличение потребности в препарате левотироксина натрия в группе женщин, получавших только заместительную гормонотерапию (рис. 1). В основной группе II доза препарата оставалась на том же уровне, что и до лечения ($p > 0,05$), составив 50,0 (50,0–50,0) мг/сут. В основной же группе I количество принимаемого в течение года препарата нарастало от 50,0 (50,0–62,5) до 50,0 (50,0–75,0) мг/сут ($p < 0,001$). В итоге к концу наблюдения пациенты основной группы I получали препарат левотироксина натрия в большей дозе, чем больные основной группы II

Таблица 2. Основные маркеры ЩЖ (Me, Q1–Q3) у женщин с АИТ и гипотиреозом после 12-месячного курса препаратом левотироксина натрия и гипокситерапии
Table 2. Main markers of thyroid gland (Me, Q1–Q3) in women with AIT and hypothyroidism after 12 months of treatment with levothyroxine sodium and hypoxic therapy

Показатели	Здоровые (n = 63)	Основная группа I (n = 51)	Основная группа II (n = 58)
FT3, пмоль/л	4,69 (4,20–5,35)	4,72 (3,86–5,74)	4,57 (3,75–5,44)
FT4, пмоль/л	15,10 (13,65–17,10)	15,60 (14,40–17,45)	15,70 (14,10–17,88)
ТТГ, мКМЕ/мл	1,73 (0,98–2,38)	1,99 (1,41–2,32)	1,79 (1,18–2,23)
Анти-ТПО, Ед/мл	14,8 (10,6–19,4)	283,0 (244,8–357,0)*	215,2 (143,9–307,2)*, **
Анти-ТГ, МЕ/мл	23,1 (16,4–29,5)	48,6 (32,9–61,8)*	43,0 (30,7–51,1)*
Доза левотироксина натрия, мг/сут	–	50,0 (50,0–62,5)	50,0 (50,0–50,0)

Примечание: здоровые — здоровые женщины; * — $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых; ** — $p < 0,05$ в сравнении с основной группой I.
Note: здоровые — healthy women; * — $p < 0.01$ compared with the group of healthy women; ** — $p < 0.05$ compared with the main group I.

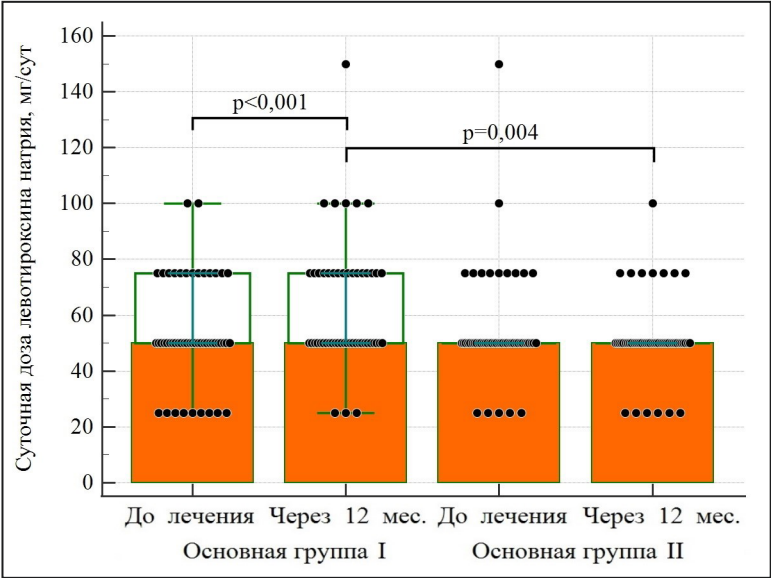


Рисунок 1. Динамика суточной дозы препарата левотироксина натрия для женщин с АИТ и гипотиреозом при приеме только препарата левотироксина натрия (основная группа I) или препарата левотироксина натрия в комплексе с гипокситерапией (основная группа II)
Figure 1. Dynamics of a daily dose of levothyroxine sodium for women with AIT and hypothyroidism in treatment with levothyroxine sodium alone (main group I) and with levothyroxine sodium and hypoxic therapy combined (main group II)

($p = 0,004$), хотя до начала дифференцированного лечения различий между двумя основными группами по дозе препарата не было.

Обсуждение

Таким образом, выполненные исследования показали, что 12-месячный прием женщинами с впервые выявленным АИТ и гипотиреозом препарата левотироксина натрия, независимо от использования гипокситерапии, характеризовался отсутствием изменений ($p > 0,05$) сывороточных концентраций гормонов FT3, FT4 и ТТГ, а также исходно повышенных уровней антител анти-ТГ.

Концентрация анти-ТПО в обеих опытных группах также оставалась на уровне, существенно пре-

вышающем показатель здоровых лиц ($p < 0,01$). Однако необходимо отметить, что изолированный прием левотироксина натрия сопровождался дальнейшим ростом ($p < 0,001$) содержания аутоантител. Использование же гипокситерапии обусловило у пациентов тенденцию к снижению концентраций анти-ТПО ($p = 0,091$). Зарегистрированная нами близкая к достоверности тенденция к снижению содержания анти-ТПО на фоне гипокситерапии подтверждают немногочисленные исследования. В частности, в результате курсов интервальной гипоксии на фоне гормонотерапии у 105 детей и подростков от 6 до 16 лет с АИТ и гипотиреозом сывороточная концентрация анти-ТПО снизилась на 52% [16].

Следует указать, что в группе женщин, получавших только заместительную гормонотерапию, установлено существенное увеличение потребности в препарате левотироксина натрия ($p < 0,001$). В результате этого значения суточной дозировки препарата в данной категории обследуемых превысил ($p = 0,004$) аналогичный показатель женщин с АИТ и гипотиреозом, лечение которых включало гипокситерапию. Выявленное отсутствие нарастания дозировки левотироксина натрия в результате использования гипокситерапии находит отражение в работах других исследователей. В частности, Radziejowska M. [14] исследовала эффект применения интервальной гипоксии на 25 пациентках, страдающих хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и гипотиреозом. Автор установила, что вдыхание гипоксических газовых смесей в интервальном режиме с 12–13% кислорода в сочетании с заместительной гормонотерапией усиливает выработку гормонов ЩЖ, снижает содержание ТТГ в крови, повышает потребление кислорода, увеличивает содержание гемоглобина в крови, способствуя ликвидации анемической гипоксии, повышает работоспособность. В работе приводятся данные, что адаптация к гипоксии в процессе интервальных гипоксических тренировок в комплексной терапии первичной гипопункции щитовидной железы позволила снизить дозу L-тироксина на 30–35%. Аналогичные результаты получила Цыганова Т.Н. и соавт. [13]. Полученный авторами эффект от пониженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (12–14%) заключался в увеличении сувороточных уровней Т3, Т4 и снижении ТТГ у больных первичным гипотиреозом разной степени тяжести. В результате полученных эффектов большей части пациентам удалось снизить дозу левотироксина натрия на 25–75 мкг. В более раннем исследовании Абазова З.Х. [17] приводит данные о снижении дозы левотироксина натрия у 55% больных АИТ и гипотиреозом в результате гипокситерапии, а также о возможности отказа от заместительной гормонотерапии у 20% пациентов при условии проведения курсов интервальной гипокситерапии 1 раз в 6 месяцев.

Выводы

1. 12-месячный курс терапии левотироксинем натрия женщин с впервые выявленными АИТ и гипотиреозом сочетается с дальнейшим ростом содержания в сыворотке крови аутоантител к тиреопероксидазе ($p < 0,001$). Сочетание же левотироксина натрия с гипокситерапией обуславливает к концу лечения сохранение уровня вышеуказанных аутоантител на более низких значениях, чем при монотерапии ($p < 0,05$).

2. Терапия препаратом левотироксина натрия женщин с АИТ и гипотиреозом характеризуется увеличением потребности в лекарственном средстве в течение 12 месяцев наблюдения ($p < 0,001$). Включение в схему лечения гипокситерапии обеспечивает стабилизацию дозы препарата.

3. С целью повышения эффективности лечения женщинам с впервые выявленными аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом, наряду с назначением индивидуально подобранной дозы препарата левотироксина натрия, целесообразно рекомендовать сеансы нормобарической гипокситерапии (каждые 3 месяца по 10 дней).

Игнатенко Г.А.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Майлян Э.А.

<http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Дубовая А.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7999-8656>

Калуга А.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1489-9382>

Гончаров А.Н.

<https://orcid.org/0000-0003-3621-9648>

Субботина Е.А.

<https://orcid.org/0000-0002-4299-1477>

Литература

1. Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Кручинин Е.В. и др. Единый подход к ведению пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (литературный обзор) // Уральский медицинский журнал. — 2019. — Т. 175, № 7. — С. 110–113.
2. Mincer D.L., Jialal I. Hashimoto Thyroiditis // Электрон. текстовые дан. — StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
3. Autoimmunity from bench to bedside / J.M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R.A. Levy, R. Cervera (eds). — Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA, 2013. — 856 p.
4. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases // Front. Immunol. — 2017. — Vol. 8. — P. 521.
5. Ajjan R.A., Weetman A.P. Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding // Horm. Metab. Res. — 2015. — Vol. 47. — P. 702–710.
6. Ates I., Arikian M.F., Altay M. et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis // Arch. Physiol. Biochem. — 2018. — Vol. 124 (4). — P. 351–356.
7. Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Здоровье и образование в XXI в. — 2017. — Т. 19, № 7. — С. 33–39.
8. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis // New. Engl. J. Med. — 2016. — Vol. 335. — P. 99–107.
9. Lee S.A., Stetten N.E., Anton S.D. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis // Health Prim. Car. — 2018. — Vol. 2 (4). — P. 1–5.
10. Адамян Н.Ю., Карапетян М.А. Гипокситерапия — лечение кислородной недостаточностью // Հայաստանի բժշկագիտություն. — 2018. — Т. 58, № 3. — С. 42–49.
11. Park H.Y., Jung W.S., Kim J. et al. Changes in the Paradigm of Traditional Exercise in Obesity Therapy and Application of a New Exercise Modality: A Narrative Review Article // Iran J. Public Health. — 2019. — Vol. 48 (8). — P. 1395–1404.
12. Viscor G., Torrella J.R., Corral L. et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications // Front. Physiol. — 2018. — Vol. 9. — P. 814.
13. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончурова Т.В. Эффективность использования нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении эндокринной патологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2018. — № 5. — Публикация 3–5. — URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-5.pdf>
14. Radziejowska M. Efficiency of adaptation to hypoxic hypoxia in a course of artificial climatotherapy in correction of the hormonal status at thyroid gland hypofunction at children // J. Educ. Health Sport. — 2018. — Vol. 8 (10). — P. 347–356.
15. Арсланбекова А.Ч., Абусуев С.А., Магомедов М.А. Морфофункциональный анализ микроциркуляции после комплексного лечения с использованием интервальной гипокситерапии первичного гипотиреоза // Морфологические ведомости. — 2007. — № 3–4. — С. 85–87.
16. Абазова З.Х., Борукаева И.Х. Гипокситерапия в коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19, № 1S. — С. 49–51.
17. Абазова З.Х. Интервальная гипоксическая тренировка в лечении нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите // Вестник восстановительной медицины. — 2013. — № 1. — С. 27–31.

УДК 616.132.2-002

**М.Б. МУКАНОВА¹, Ф.Ю. КОПЫЛОВ², Р.Н. КОМАРОВ², И.И. СЕРЕБРЕННИКОВ¹, Ф.С. ГАФУРОВ³,
А.Н. ХУЗИАХМЕДОВ², Н.М. БАБАКУЛОВА², А.М. ИСМАИЛБАЕВ²**

¹Московская областная станция скорой медицинской помощи, г. Красногорск

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

³Егорьевская центральная районная больница, г. Егорьевск

Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты

Контактная информация:

Муканова Маруар Батыровна — руководитель Балашихинской подстанции

Адрес: 143400, МО, г. Красногорск, ул. Знаменская, д. 3, **тел.:** +7-926-451-04-95, **e-mail:** mmaruar@mail.ru

Цель исследования — оценка клинических аспектов течения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов со стенозом клапана аорты.

Материал и методы. Это ретроспективное одноцентровое исследование, включившее сравнение госпитальных и средне отдаленных исходов ОКС и аортального стеноза ($n = 95$, разделены на следующие группы: группа 1 — тяжелый аортальный стеноз + ОКС ($n = 39$); группа 2 — умеренный аортальный стеноз + ОКС ($n = 28$); группа 3 — ОКС без аортального порока (группа контроля, отобранная при помощи метода Propensity matching) ($n = 28$)).

Результаты. Госпитальная летальность статистически не отличалась между группами. В группе 1 отмечалась тенденция к худшей выживаемости в течение 1 года. В группах с аортальным пороком реже встречался ОКС с подъемом сегмента ST — $p = 0,0002$ и $p = 0,001$ соответственно. В группе 1 выявлено 23,1% пациентов с интактными коронарными артериями.

Выводы. Тяжелый стеноз клапана аорты в ряде случаев «мимикрирует» острый коронарный синдром, на что указывает достоверно более частое выявление интактных коронарных артерий в данной когорте. Аортальный стеноз различной степени не приводит к увеличению частоты ранних послеоперационных осложнений и 30-дневной смертности после ЧКВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, аортальный стеноз, чрескожные коронарные вмешательства, клинические исходы.

(Для цитирования: Муканова М.Б., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н., Серебренников И.И., Гафуров Ф.С., Хузиахмедов А.Н., Бабакулова Н.М., Исмаилбаев А.М. Острый коронарный синдром у пациентов со стенозом клапана аорты. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 73–78)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-73-78

**M.B. MUKANOVA¹, F.YU. KOPYLOV², R.N. KOMAROV², I.I. SEREBRENNIKOV¹, F.S. GAFUROV³,
A.N. KHUZIACHMEDOV², N.M. BABAKULOVA², A.M. ISMAILBAEV²**

¹Moscow Regional Ambulance Facility, Krasnogorsk

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

³Egoryevsk Central Regional Hospital, Egoryevsk

Acute coronary syndrome in patients with aortic valve stenosis

Contact details:

Turchina M.S. — PhD (medicine), Associate professor of the Department of Internal Diseases

Address: 95 Komsomolskaya St., Orel, Russian Federation, 302026, **tel.:** +7-926-451-04-95, **e-mail:** mmaruar@mail.ru

The purpose — to assess the acute coronary syndrome (ACS) clinical aspects in patients with aortic stenosis.

Material and methods. This is a retrospective single-center study that included comparison of hospital and midterm outcomes of ACS and aortic stenosis ($n = 95$, divided into the following groups: group 1 — severe aortic stenosis + ACS ($n = 39$); group 2 — moderate aortic stenosis + ACS ($n = 28$); group 3 — ACS without aortic stenosis (the control group selected using «Propensity matching» method) ($n = 28$)).

Results. Hospital mortality did not differ statistically between the groups. In group 1, there was a tendency to worse survival within 1 year. In groups with aortic malformation, ACS with ST segment elevation was less common — $p = 0.0002$ and $p = 0.001$, respectively. In group 1, 23.1% of patients had intact coronary arteries.

Conclusions. Severe aortic valve stenosis in some cases «mimics» acute coronary syndrome, which is indicated by significantly more frequent detection of intact coronary arteries in this cohort. Aortic stenosis of varying degrees does not lead to an increase in the frequency of early postoperative complications and 30-day mortality after PCI.

Key words: acute coronary syndrome, aortic stenosis, percutaneous coronary interventions, clinical outcomes.

(For citation: Mukanova M.B., Kopylov F.YU., Komarov R.N., Serebrennikov I.I., Gafurov F.S., Khuziakmedov A.N., Babakulova N.M., Ismailbaev A.M. Acute coronary syndrome in patients with aortic valve stenosis. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 73–78)

Стеноз аортального клапана (АС) является наиболее распространенной формой клапанных пороков сердца у пожилых людей и часто возникает в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Некоторыми авторами показано, что факторы риска АС аналогичны таковым при атеросклерозе и ИБС [1]. Распространенность ИБС в этой когорте увеличивается с возрастом, присутствуя в более чем 50% случаев у лиц старше 70 лет с АС и 65% — старше 80 лет [2]. Вместе с тем в некоторых исследованиях демонстрируется более низкая распространенность тяжелой ИБС у пациентов с АС, что породило концепцию защитного действия АС на коронарные артерии [3]. Повсеместное открытие региональных сосудистых центров в России резко увеличило количество выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром коронарном синдроме (ОКС). В свою очередь, в отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные эпидемиологии и структуре ИБС в когорте больных с АС, тактике ведения пациентов с ОКС и АС, а также оценке рисков ЧКВ в данной клинической группе. Целью данного исследования послужила оценка клинических аспектов течения острого коронарного синдрома у пациентов со стенозом клапана аорты.

Материал и методы

Представленное исследование является ретроспективным и одноцентровым и включило в себя пациентов, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром» в Региональный сосудистый центр ГБУЗ МО «Егорьевская ЦРБ» период с 2018 по 2020 гг. Пациенты ($n = 95$) были разделены на следующие группы: группа 1 — пациенты с тяжелым АС + ОКС ($n = 39$); группа 2 — пациенты с умеренным АС + ОКС ($n = 28$); группа 3 — пациенты с ОКС без аортального порока (группа контроля, отобранная из общей базы данных пациентов, поступавших с диагнозом ОКС за аналогичный период времени, при помощи метода Propensity matching с использованием программы SPSS) ($n = 28$).

Контрольные точки исследования представлены в табл. 1.

Распределение групп по возрасту, половой принадлежности и антропометрическим показателям не выявило статистически достоверной разницы между группами. Группы были сопоставимы в отношении коморбидной и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также принимаемой исходно кардиотропной терапии. Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии между группами пред-

Таблица 1. Контрольные точки исследования
Table 1. Research control points

Первичные точки	Вторичные точки
летальность в стационаре	частота развития ОКС с ST
кумулятивная выживаемость в течение 1 года	частота ОШН с отеком легких при поступлении
	частота интактных КА*
	частота многососудистого поражения КА
	частота однососудистого поражения КА
	частота острых окклюзий КА
	частота ОШН после операции*
	длительность пребывания в ОРИТ*
	длительность пребывания в стационаре
	ХСН ФК 2 и выше в течение 1 года*

Примечание: КА — коронарные артерии, ОШН — острая сердечная недостаточность, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.
Note: КА — coronary arteries, ОШН — acute heart failure, ОРИТ — intensive care unit, ХСН — chronic heart failure.



Таблица 2. Сравнение данных трансторакальной эхокардиографии
Table 2. Comparison of trans-thoracic echocardiography data

Показатели	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
ФВЛЖ (%) М (SD) (p)	50,8 (9,5) (I/III = 0,386)	56,1 (7,2) (II/I = 0,015)	52,9 (10,1) (III/II = 0,177)
КДО (мл) М (SD) (p)	119,8 (22,9) (I/III = 0,778)	110,6 (20,9) (II/I = 0,099)	118 (27,2) (III/II = 0,256)
Ср. гр. на АК (мм рт. Ст.) М (SD) (p)	56 (9,77) (I/III = 0,002)	24,6 (4,6) (II/I = 0,01)	7 (2,04) (III/II = 0,04)
S отверстия (см²) М (SD) (p)	0,7 (0,2) (I/III = 0,009)	1,53 (0,22) (II/I = 0,05)	2,03 (0,11) (III/II = 0,123)
Пиковая скорость (м/сек) М (SD) (p)	4,62 (0,45) (I/III = 0,01)	2,83 (0,41) (II/I = 0,06)	1,48 (0,17) (III/II = 0,09)
ЛГ n (%), p	25 (64,1) (I/III = 0,01)	3 (10,7) (II/I = 0,007)	6 (21,4) (III/II = 0,105)
НМК 2 + n (%), p	16 (41) (I/III = 0,287)	5 (17,9) (II/I = 0,04)	8 (28,6) (III/II = 0,342)
НАК 2 + n (%), p	7 (17,9) (I/III = 0,04)	2 (7,1) (II/I = 0,172)	1 (3,6) (III/II = 0,554)
НТК 2 + n (%), p	17 (43,6) (I/III = 0,0001)	2 (7,1) (II/I = 0,001)	0 (III/II = 0,616)

Примечание: АК — аортальный клапан, КДО — конечно-диастолический объем, ЛГ — легочная гипертензия, НАК — недостаточность аортального клапана, НМК — недостаточность митрального клапана, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, Ср. гр. — средний градиент, S — площадь отверстия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8.0, StatSoft Inc., США).

Note: АК — aortic valve, КДО — конечно-диастолический объем, ЛГ — легочная гипертензия, НАК — aortic valve failure, НМК — mitral valve failure, НТК — tricuspid valve failure, Ср. гр. — average gradient, S — area of aperture, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

The obtained data were processed by a single researcher with Statistica software (version 8.0, StatSoft Inc., USA).

ставлено в табл. 2. В группе 1, в сравнении с остальными группами, достоверно отличались как показатели, касающиеся АК, так и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), частота встречаемости легочной гипертензии (ЛГ), значимой митральной и трикуспидальной недостаточности.

Результаты

Первичные точки контроля. Госпитальная летальность статистически не отличалась между исследуемыми когортами и составила: группа 1 — 2 (5,1%) пациента, группа 2 — 1 (3,6%) пациент, группа 3 — 2 (7,1%) пациента (p = 0,557). В группе 1 причиной смерти 2 больных послужила острая сердечная недостаточность, при этом в одном случае удалось выполнить ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимой артерии, во втором — отмечалась неудачная попытка реваскуляризации со смертью пациента в рентгенооперационной. В группах 2 и 3 причиной смерти также послужила острая сердечная недостаточность, с которой пациенты исходно поступили в стационар. Показатели кумулятивной выживаемости в течение 1 года после ОКС, рассчитанные по методу Каплана — Мейера, представлены на рис. 1.

Выживаемость составила 95% для 2 и 3 групп, 87% — для группы 1. Несмотря на то, что статистически достоверной разницы между группами не выявлено — p = 0,224, в когорте ОКС + тяжелый АС отмечено 5 случаев летальности в течение 1 года после выписки по поводу ОКС. Следует отметить, что все пациенты с тяжелым АС направлялись в специализированные кардиохирургические центры для выполнения замены АК. Причиной смерти 2 пациентов послужили жизнеугрожающие аритмии, в одном случае — острое нарушение мозгового кровообращения, у двух больных — неизвестная причина. Причинами смерти двух пациентов из 2 и 3 групп послужила внезапная сердечная смерть.

Вторичные точки контроля

Анализ частоты развития ОКС с/без подъема сегмента ST представлен на рис. 2. В группах 1 и 2 превалировал ОКС без подъема сегмента ST (69,2 и 67,9% соответственно), при этом статистически достоверной разницы нами не выявлено — p = 0,905. В свою очередь, в группе ОКС без АС (группа 3) отмечалась частая встречаемость ОКС с подъемом сегмента ST — 75% (pIII/I = 0,0002, pIII/II = 0,001).

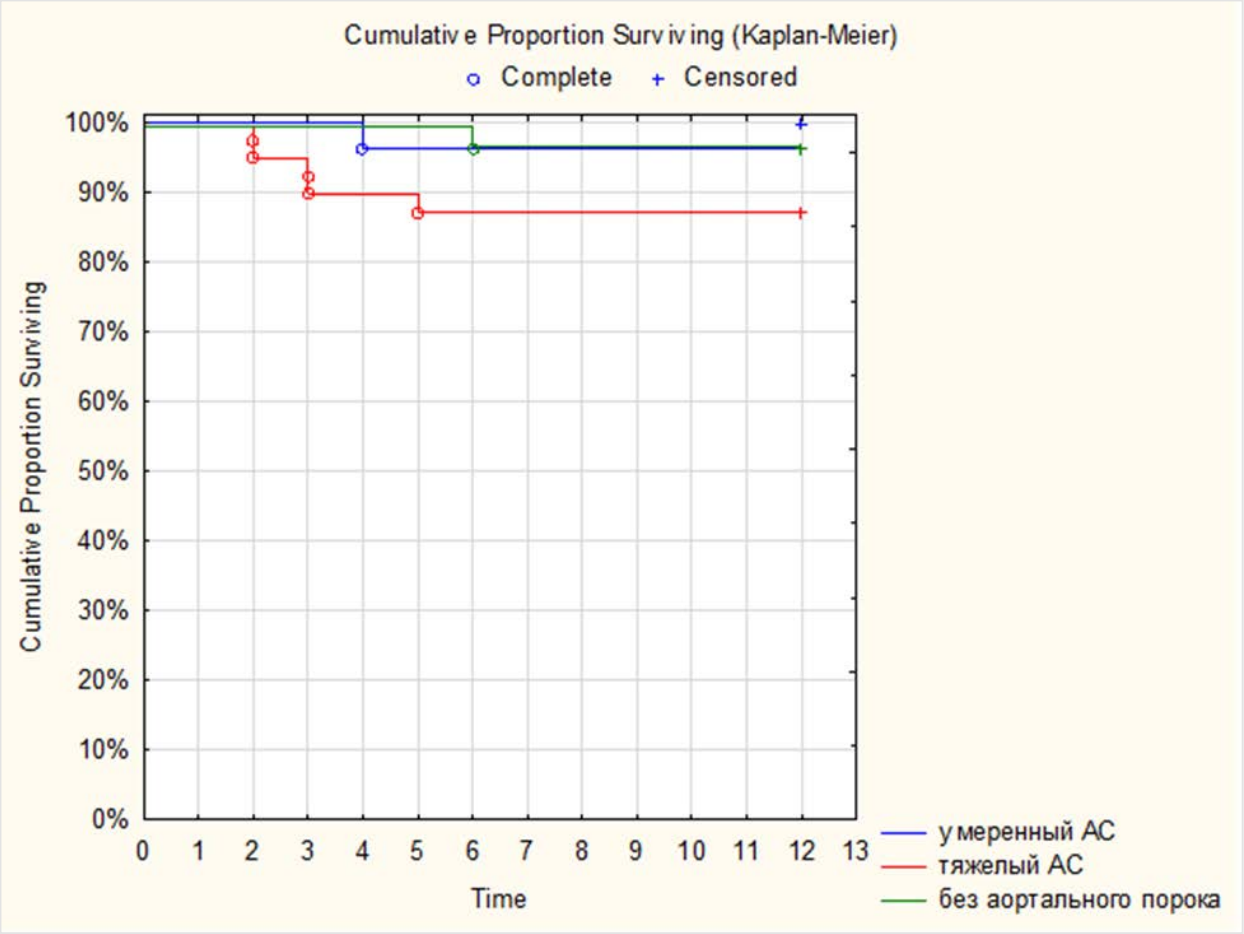


Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость в течение 1 года после ОКС
Figure 1. Cumulative survival level within 1 year after ACS

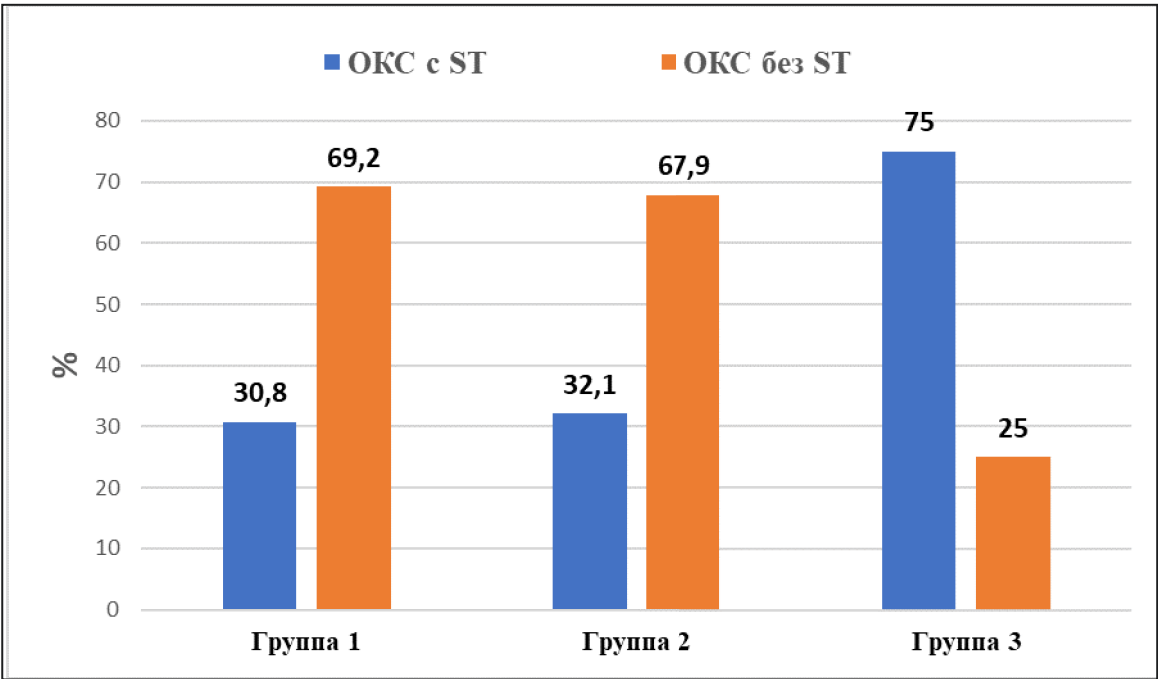


Рисунок 2. Анализ частоты развития ОКС с/без подъема сегмента ST
Figure 2. Analysis of ACS frequency with and without ST segment elevation

Таблица 3. Топография поражения коронарных артерий
Table 3. Topography of coronary arteries lesions

Показатели	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 28)	Группа 3 (n = 28)
Ствол ЛКА n (%), (p)	3 (7,7) (I/III = 0,002)	2 (7,1) (II/I = 0,932)	11 (39,3) (III/II = 0,003)
ПМЖА n (%), (p)	13 (33,3) (I/III = 0,001)	12 (42,9) (II/I = 0,431)	20 (71,4) (III/II = 0,02)
ОАп (%), (p)	11 (28,2) (I/III = 0,129)	5 (17,9) (II/I = 0,314)	13 (46,4) (III/II = 0,02)
АИп (%), (p)	1 (2,6) (I/III = 0,02)	4 (14,3) (II/I = 0,07)	6 (21,4) (III/II = 0,486)
ПКАп (%), (p)	22 (56,4) (I/III = 0,09)	21 (75) (II/I = 0,107)	10 (35,7) (III/II = 0,002)

Результаты анализа частоты развития ОЧН с отеком легких при поступлении в стационар выявили, что с отеком легких поступило 12 (30,8%) пациентов с ОКС + тяжелый АС, при этом выявлена статистически достоверная разница в сравнении с группами 2 и 3 — $p = 0,037$. При анализе результатов КАГ нами проведен подсчет количества пациентов с интактными (или со стенозами до 50%) коронарными артериями. В группе 1 таких пациентов оказалось 9 (23,1%) против 2 (7,1%) в группе 2 и 1 (3,6%) в группе 3. Статистически достоверная разница выявлена между 1 и 2, а также 1 и 3 группами — $p = 0,059$ и $p = 0,012$ соответственно. При анализе результатов КАГ нами также проведен подсчет количества пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. В группе 3 отмечалось значимо большее количество таких пациентов — 18 (64,3%) против 10 (25,6%) в группе 1 и 8 (28,6%) в группе 2 ($p_{III/I} = 0,001$, $p_{III/II} = 0,005$). В табл. 3 представлены результаты анализа топографии поражения коронарных артерий между группами. В группе без аортального порока отмечена достоверно более частая встречаемость поражения ствола ЛКА — $p_{III/I} = 0,002$, $p_{III/II} = 0,003$, ПМЖА — $p_{III/I} = 0,001$, $p_{III/II} = 0,02$, ОА (в сравнении с группой 2) — $p_{III/II} = 0,02$, АИ (в сравнении с группой 1) — $p_{III/I} = 0,02$. В свою очередь, между группой 1 и 3 отмечается тенденция к более частому поражению ПКА (в когорте с тяжелым АС), а в группе 2 достоверно частое ее поражение в сравнении с группой 3.

Анализ частоты развития острых окклюзий коронарных артерий выявил, что в группе 1 отмечалась более редкое развитие такого поражения коронарных артерий, однако тенденция к достоверности различий выявлена лишь между группами 1 и 3 — $p = 0,099$. Острая сердечная недостаточность после ЧКВ со стентированием коронарных артерий, потребовавшая инфузии кардиопрессорных препаратов, развилась у 11 (28,2%) пациентов группы 1, у 5 (17,9%) — в группе 2 и у 8 (28,6%) — в группе 3. Частота развития ОЧН после операции между группами не отличалась — $p = 0,543$. Длительность пребывания в ОРИТ не отличалась между группами и составила: 1,8 (1; 11) дней для группы, 1,6 (1; 4) — для 2 и 1,7 (1; 5) — для 3 ($p = 0,622$). Длительность пребывания пациентов в стационаре составила:

8,3 ± 3,1 дня для 1 группы, 7,6 ± 2,7 — для 2 и 6,9 ± 3,1 — для группы 3. При этом статистически достоверная разница выявлена между группами 1 и 3 — $p = 0,055$. Следует отметить, что 15 (38,5%) больным 1 группы не выполнялось ЧКВ со стентированием КА, тогда как в группе 2 таких пациентов было 7 (25%), а в группе 3 — 5 (17,9%). При этом в отношении количества неоперированных пациентов исследуемые когорты статистически не отличались ($p = 0,376$). В рамках оценки постгоспитального периода нами проведено сравнение групп в отношении пациентов, отнесенных к высокому классу ФК по NYHA, в течение 1 года после выписки. В группе 1 таких больных оказалось 28,2%, в группе 2 — 39,3% и в группе 3 — 32,1%. Относительно небольшое количество лиц, состояние которых соответствовало ФК II и выше по NYHA в группе 1, объясняем тем фактом, что все выжившие пациенты из данной когорты поступили на хирургическую замену АК в течение 1 года.

Обсуждение

Частота встречаемости АС у лиц с острым коронарным синдромом намного выше, чем в общей популяции: от 1,5 до 2,7% против < 1% соответственно [6]. Ранние исследования, демонстрирующие результаты аутопсий, показали, что у пациентов с АС, ИБС встречается реже, чем ожидалось, что породило концепцию протективного действия АС на коронарные артерии [4, 8]. Некоторые публикации иллюстрируют эту концепцию. В одном из ранних исследований среди 88 пациентов с АС лишь у 22 (34%) выявлены значимые поражения коронарных артерий [5]. Morrison и соавт. проанализировали результаты коронарографий у 239 лиц, обследованных по поводу клапанных пороков сердца за пятилетний период [6]. Значительное поражение коронарных артерий присутствовало у 85% пациентов с пороками митрального клапана и только у 33% — с заболеваниями АК. В свою очередь, между тяжестью ИБС и АС выявлена обратная связь. В исследовании специалистов из Южной Кореи продемонстрированы результаты скрининга 574 пациентов с тяжелым АС (средний возраст 65,9 ± 9,6 года), при этом лишь у 61 (10,6%) выявлено значимое поражение коронарных артерий [7]. Следует отметить, что коронарография перед ПКА рассмат-

ривалась у лиц с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска или у пациентов старше 69 лет без факторов риска. В раннем исследовании Abdulali и соавт. показано, что у лиц с АС прогрессирование гипертрофии ЛЖ приводит к увеличению диаметра ствола ЛКА, ПМЖВ и ОА, тогда как правая коронарная артерия остается неизменной [8]. Наше исследование не позволило достоверно опровергнуть или подтвердить данную гипотезу. Тем не менее мы получили ряд результатов, которые косвенно могут указывать на наличие протективного эффекта стеноза клапана аорты на коронарные артерии. Во-первых, у большей части пациентов в когорте АС отмечается более благоприятное течение ОКС (без подъема сегмента ST). Эти результаты получены при сравнении с когортой ОКС без АС (69,2 против 25%, $p = 0,0002$). В тоже время пациенты с тяжелым АС и подъемом сегмента ST продемонстрировали высокий потенциал к развитию ОН, осложненной отеком легких. Во-вторых, большая частота выявления интактных коронарных артерий у пациентов с АС, что может указывать на вероятность мимикрии клиники ОКС при отсутствии стенотического поражения КА. В-третьих, более низкая частота многососудистого поражения коронарного русла — 25,6 против 64,3% в когорте ОКС без порока ($p = 0,001$). И наконец, результаты анализа топографии поражения коронарных артерий между группами, которые полностью коррелировали с результатами Abdulali и соавт., указавших на высокий потенциал к увеличению диаметра артерий левого бассейна при неизменной ПКА [8].

Наши результаты демонстрируют, что ЧКВ по поводу ОКС у лиц с тяжелым стенозом клапана аорты может быть выполнено без увеличения показателей краткосрочной (30-дневной) летальности или послеоперационных осложнений в сравнении с пациентами с ИБС без АС. Полученные данные коррелируют с результатами исследования Goel и соавт., проанализировавших краткосрочные результаты лечения 254 пациентов с ИБС и АС, которые госпитализировались в клинику Кливленда в течение 10-летнего периода [9]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что проведение ЧКВ в когорте АС не связано с повышением риска краткосрочной смертности или процедурных осложнений. Анализ отделенных результатов показал, что в средние сроки наблюдения (3,7 лет) 29% пациентов перенесли ПКА с интервалом 15,5 месяцев после ЧКВ, а в 71% случаев проводилась одномоментная операция АКШ.

Несмотря на сопоставимость непосредственных результатов ЧКВ между группами с умеренным, тяжелым АС и без поражения клапана, анализ постгоспитального периода продемонстрировал неблагоприятные исходы у лиц с критическим аортальным стенозом. Выживаемость в этой группе составила 87 против 95% для пациентов с умеренным стенозом и без порока. Несмотря на то, что статистически достоверной разницы между группами не выявлено — $p = 0,224$, в когорте ОКС + тяжелый АС отмечено 5 случаев летальности в течение 1 года после выписки по поводу ОКС. Интересным является тот факт, что все эти пациенты перенесли ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Мы интерпретируем такие результаты особенностями логистики пациентов с АС. После выписки из сосудистого цен-

тра все больные, нуждающиеся в открытом кардиохирургическом вмешательстве, направляются в специализированные учреждения. При этом кардиохирурги рекомендуют стентированным пациентам, недавно перенесшим ОИМ, выдержать интервал в 1–1,5 месяца до открытого вмешательства. То есть существуют опасения, касающиеся безопасности кардиоплегии, реперфузионного синдрома, отмены антиагрегантов, что в конечном итоге может повлиять на исходы операции в условиях ИК.

Таким образом, продемонстрированные результаты указывают на необходимость сокращения усредненного периода между выпиской и последующей госпитализацией в кардиохирургический стационар, ввиду высокого потенциала к неблагоприятному исходу в течение 12 месяцев после ОКС у пациентов с критическим АС.

Выводы

Тяжелый стеноз клапана аорты в ряде случаев «мимикрирует» острый коронарный синдром, на что указывает достоверно более частое выявление интактных коронарных артерий в данной когорте. Аортальный стеноз различной степени не приводит к увеличению частоты ранних послеоперационных осложнений и 30-дневной смертности после ЧКВ.

Муканова М.Б.

<https://orcid.org/0000-0002-3895-0832>

Копылов Ф.Ю.

<https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Комаров Р.Н.

<https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>

Серебренников И.И.

<https://orcid.org/0000-0002-5969-2617>

Гафуров Ф.С.

<https://orcid.org/0000-0002-6226-2984>

Хузиахмедов А.Н.

<https://orcid.org/0000-0002-7606-1323>

Бабакулова Н.М.

<https://orcid.org/0000-0002-8740-9575>

Исмаилбаев А.М.

<https://orcid.org/0000-0001-8545-3276>

Литература

1. Pibarot P., Dumesnil J.G. Improving assessment of aortic stenosis // *J Am Coll Cardiol.* — 2012. — Vol. 60 (3). — P. 169–180.
2. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease // *Heart.* — 2000. — Vol. 84 (3). — P. 347–352.
3. Evora P.R., Arcêncio L., Rodrigues A.J. et al. Protective Effect of Aortic Stenosis on the Coronary Arteries. Hypothetic Considerations to an Old Enigma // *Arq Bras Cardiol.* — 2016. — Vol. 106 (4). — P. 338–341.
4. Nakib A., Lillehei C.W., Edwards J.E. The degree of coronary atherosclerosis in aortic valvular disease // *Arch Pathol.* — 1965. — Vol. 80 (5). — P. 517–520.
5. Exadactylos N., Sugrue D.D., Oakley C.M. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis // *Br Heart J.* — 1984. — Vol. 51 (2). — P. 121–124.
6. Morrison G.W., Thomas R.D., Grimmer S.F. et al. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease // *Br Heart J.* — 1980. — Vol. 44 (6). — P. 630–637.
7. Cho E.J., Park S.J., Chang S.A. et al. Incidence of coronary artery disease before valvular surgery in isolated severe aortic stenosis // *Chin Med J (Engl).* — 2014. — Vol. 127 (22). — P. 3963–3969.
8. Abdulali S.A., Baliga B.G., Clayden A.D. et al. Coronary artery luminal diameter in aortic stenosis // *Am J Cardiol.* — 1985. — Vol. 55 (4). — P. 450–453.
9. Goel SS, Agarwal S, Tuzcu EM et al. Percutaneous coronary intervention in patients with severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement // *Circulation.* — 2012. — V. 125. — № 8. — P. 1005–1013.

УДК 616.323-007.61

Е.М. ПОКРОВСКАЯ^{1,2}, С.В. ХАЛИУЛЛИНА^{2,3}, В.Н. КРАСНОЖЕН^{1,2}, Э.Ф. МАННАНОВА^{1,2}¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань³Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Перспективы использования иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом

Контактная информация:

Покровская Елена Михайловна — д.м.н., врач-оториноларинголог, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7-917-263-90-96, **e-mail:** epokrunia@inbox.ru

В статье представлены результаты исследований по применению инозина пранобекса у детей с гипертрофией глоточных миндалин 3 степени для профилактики развития рецидивов гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин в послеоперационном периоде. Обследованы 355 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом: гипертрофия глоточной миндалины 3 степени. Лабораторные методы обследования включали выявление в смыве со слизистой носоглотки ДНК лимфотропных герпесвирусов (EBV, CMV, HHV-6) методом ПЦР. В результате проведенных исследований выявлено, что включение инозина пранобекса в состав комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом с верифицированной герпесвирусной инфекцией клинически эффективно и способствует снижению риска развития рецидива гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин.

Ключевые слова: аденоидит, гипертрофия миндалин, герпесвирусы, дети.

(Для цитирования: Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Красножен В.Н., Маннанова Э.Ф. Перспективы использования иммуностимулирующих средств с неспецифической противовирусной активностью в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 79–84)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-79-84

Е.М. POKROVSKAYA^{1,2}, S.V. KHALIULLINA³, V.N. KRASNOZHEN^{1,2}, E.F. MANNANOVA^{1,2}¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Kazan (Volga) Federal University, Kazan³Kazan State Medical University, Kazan

Prospects for using immunostimulating agents with nonspecific antiviral activity in the complex treatment of children with chronic adenoiditis

Contact details:

Pokrovskaya E.M. — MD, otolaryngologist, Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology**Address:** 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-937-835-73-93, **e-mail:** savinaliana091286@mail.ru

The article presents the results of studies on using inosine pranobex in children with pharyngeal tonsils hypertrophy of the 3rd degree after surgical intervention to prevent the development of pharyngeal tonsillitis relapses and compensatory hypertrophy of palatine tonsils in the postoperative period. 355 children aged 3 to 7 years old with a diagnosis of pharyngeal tonsil hypertrophy of the 3rd degree were examined. Laboratory methods of examination included qualitative studies to detect DNA of lymphotropic herpesviruses (EBV, CMV, HHV-6) in flushes from the nasopharyngeal mucosa. As a result of the conducted research, it was revealed that the inclusion of inosine pranobex in the complex treatment of children with chronic adenoiditis with verified herpesvirus infection is clinically effective and helps to reduce the risk of recurrence of pharyngeal tonsil hypertrophy and compensatory palatine tonsil hypertrophy.

Key words: adenoiditis, tonsil hypertrophy, herpesviruses, children.

(For citation: Pokrovskaya E.M., Khaliullina S.V., Krasnozhen V.N., Mannanova E.F. Prospects for using immunostimulating agents with nonspecific antiviral activity in the complex treatment of children with chronic adenoiditis. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 78–84)

Сокращения:

ГВ — герпесвирусы
ГМ — глоточная миндалина
EBV — вирус Эпштейна — Барра
CMV — цитомегаловирус
HHV-6 — вирус герпеса человека 6 типа

Abbreviations:

ГВ — herpesviruses
ГМ — pharyngeal tonsil
EBV — Epstein-Barr virus
CMV — cytomegalovirus
HHV-6 — human herpes virus 6

Несмотря на неоспоримые преимущества применяемой в последние десятилетия эндоскопической аденотомии, больные хроническим аденоидитом периодически сталкиваются с необходимостью повторного хирургического лечения.

Рассматривая различные факторы риска повторной гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин, ряд авторов объясняет это «гиперреактивностью» лимфоидной ткани глотки у детей до 5 лет [1, 2]. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном на 10 948 пациентах, перенесших аденотомию, было обнаружено, что 1,5% детей нуждались в повторной операции по поводу рецидива гипертрофии глоточной миндалины, причем у детей до 5 лет реоперация выполнялась в 2,5 раза чаще [3]. Важно, что в качестве фактора риска возникновения рецидива у детей рассматривается отягощенный аллергологический анамнез [4, 5].

Исследованиями последних лет доказана значимость лимфотропных герпесвирусов в развитии гипертрофии глоточной миндалины у часто болеющих детей [6–8]. Появились работы, демонстрирующие угнетение механизмов апоптоза лимфоцитов лимфотропными герпесвирусами. Следствием этого является выраженная гипертрофия глоточной и небных миндалин, лимфатических узлов и развитие хронического воспалительного процесса в пораженных тканях [9–11]. Этот факт позволяет предположить, что одной из наиболее значимых причин возникновения рецидивов гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин после перенесенных аденотонзиллотомий является персистенция на слизистой и в лимфоидных образованиях носоглотки герпесвирусов. В этой связи весьма актуальной является необходимость поиска новых методов профилактики рецидивов гипертрофии глоточной миндалины, включающих назначение специфической терапии. Среди множества лекарственных средств с противовирусной активностью большой интерес представляет препарат инозин пранобекс, обладающий не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием. Его противовирусный эффект связан с подавлением синтеза вирусных белков [12], а иммунокорректирующая активность — со стимуляцией продукции антител, цитокинов, интерферона, повышением функциональной активности макрофагов, нейтрофилов и естественных киллеров [13–16].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность применения инозина пранобекса в составе комплексного лечения детей с гипертрофией глоточных миндалин 3 степени для профилактики развития рецидивов гипертрофии глоточной миндалин и компенсаторной гипертрофии небных миндалин в послеоперационном периоде.

Материал и методы

На базе медицинского центра «Здоровье семьи» (г. Казань) в период с 2018 по 2022 гг. было проведено открытое сравнительное проспективное исследование, включавшее клинико-лабораторное обследование 355 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом: хронический аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины 3 степени — 211 человек; хронический аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины 3 степени в сочетании с гипертрофией небных миндалин 2 степени — 55 человек; хронический аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины 3 степени, гипертрофия небных миндалин 3 степени — 89 человек. Всем детям была выполнена эндоскопическая поднаркозная аденотомия или аденотонзиллотомия с применением радиохирургии и шейвера. Структура выполненных операций представлена на рис. 1. Средний срок наблюдения за детьми составил 1 год, начиная с момента хирургического вмешательства.

Обследование детей проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям 2021 г. [17] и включало оценку общего соматического статуса, стандартное исследование ЛОР-органов. Степень гипертрофии глоточной миндалины выявляли путем эндоскопического исследования носоглотки.

Лабораторные методы обследования включали качественное определение в смыве со слизистой носоглотки ДНК лимфотропных герпесвирусов (Эпштейна — Барра вируса, (EBV), цитомегаловируса (CMV), вируса герпеса человека 6 типа (HHV-6)) методом полимеразной цепной реакции на приборе ДТ-96 (НПФ «ДНК-Технология»). Для этого использовали тест-систему «РеалБест» (ЗАО «Вектор-Бест»). Взятие материала для обследования детей по поводу инфицирования герпесвирусами осуществляли интраоперационно и со слизистой носоглотки через год после проведенной этиотропной терапии.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида лечения. Основной группе (102 ребенка) по показаниям было проведено хирургическое вмешательство в сочетании с консервативной этиотропной терапией. У всех детей этой группы была выделена ДНК герпесвирусов (EBV, CMV, HHV-6) при обследовании методом ПЦР. Все 102 ребенка в послеоперационном периоде получили инозин пранобекс в соответствии с инструкцией к препарату (2 курса по 7–10 дней с 8-дневным интервалом в рекомендуемых дозах 50 мг/кг в 3–4 приема).

В группу контроля было включено 253 пациента, которым была выполнена адено- или аденотонзиллотомия без назначения этиотропной терапии, несмотря на положительные результаты определения ДНК EBV, CMV, HHV-6 методом ПЦР у 187 человек.

Результаты проведенного лечения оценивали через год по следующим критериям: наличие или отсутствие рецидива гипертрофии глоточной миндалины или компенсаторной гипертрофии небных миндалин, среднее число острых респираторных заболеваний, анализ динамики показателей вирусологического обследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 8. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро — Уилка. Нормальное распределение констатировали при $p > 0,05$. В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции определяли медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), рядом указывали абсолютные значения, отражающие количество пациентов с наблюдаемым признаком и общее количество пациентов в группе (n/N). При сравнении групп между собой использовали критерии Манна — Уитни и хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

ДНК герпесвирусов в смыве из носоглотки у 289 из 355 обследованных (81,4%). Наиболее часто со слизистой глоточной миндалины в моно- и микст-

вариациях выделяли ДНК EBV, его верифицировали у 29%, 103/355 в моно-варианте и у 15,5%, 55/355 в сочетании с другими герпесвирусами. Данные приведены в табл. 1.

Важно отметить, что среди случаев положительных результатов ПЦР обследования у детей с выраженной гипертрофией небных миндалин преобладали микстовые варианты инфицирования. По-видимому, воздействие нескольких герпесвирусов потенцирует отрицательный эффект воздействия на слизистые и прилегающие к ним лимфоидные ткани, усугубляя в них гипертрофические процессы (рис. 2).

Через год после проведенного лечения при проведении фарингоскопии и эндоскопического исследования полости носа и носоглотки были выявлены следующие особенности.

Из 355 детей, подвергнутых оперативному вмешательству, рецидивы гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторная гипертрофия небных миндалин были выявлены у 8,2%, 29/355 обследованных: 28 детей из группы контроля (11,1%, 28/253), не получавших этиотропную терапию, и 1 ребенок (0,9%, 1/102) из основной группы, $p = 0,002$ (рис. 3).

Из 29 человек у 89,7%, 26/29 были выявлены положительные результаты при определении ДНК герпесвирусов. Среди верифицированных возбудителей в вариантах моно- и микст-инфекции доминировал EBV, его обнаружили на слизистой носоглотки у 24 пациентов (82,8%) (табл. 2).

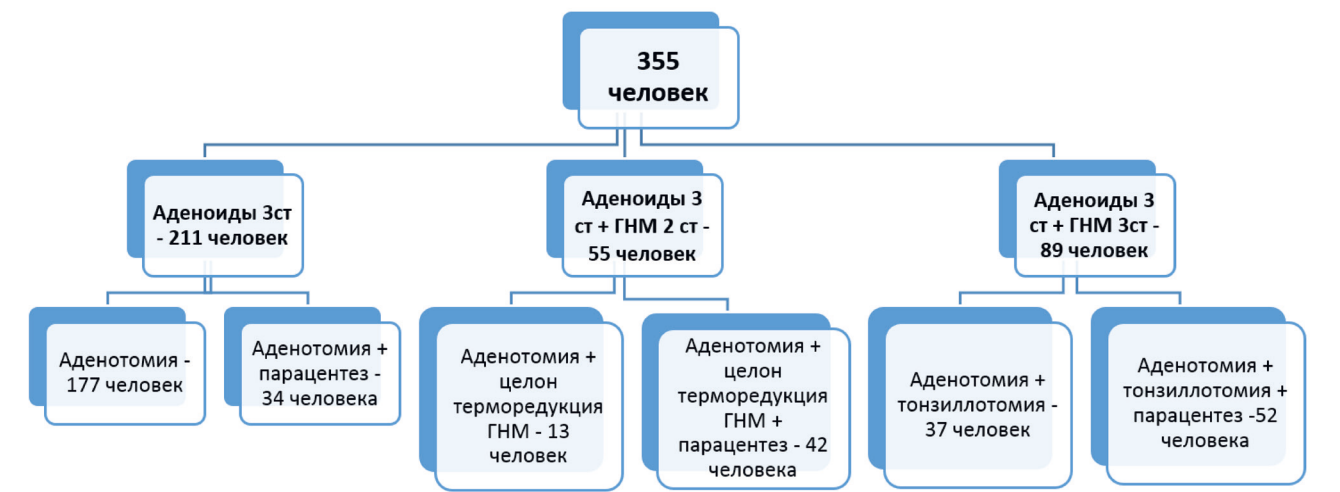


Рисунок 1. Структура оперативных вмешательств
Figure 1. Structure of surgical interventions

Таблица 1. Частота выделения ДНК EBV, CMV, HHV-6 и их сочетаний из носоглотки обследованных детей, N = 355

Table 1. Frequency of isolation of EBV, CMV, HHV-6 DNA and their combinations from the nasopharynx of the children studied, N = 355

Результат ПЦР	ДНК отр.	EBV +	CMV +	HHV-6 +	микст-
абс. знач. (доля в %)	66 (18,6%)	103 (29%)	23(6,5%)	30 (8,4%)	133 (37,5%)

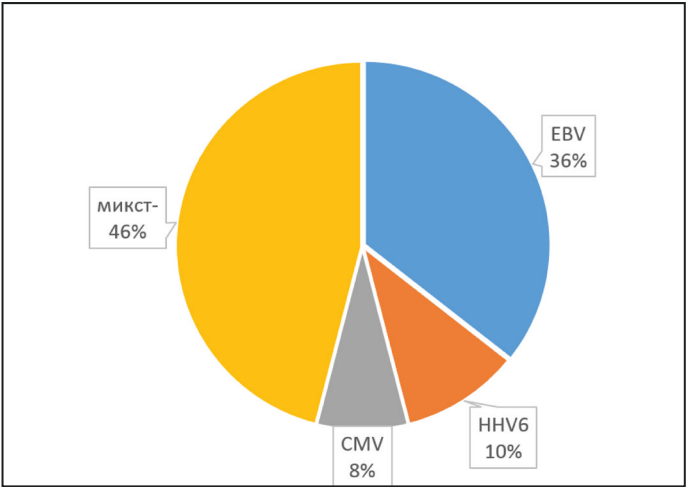


Рисунок 2. Варианты инфицирования герпесвирусами пациентов (представлена структура только случаев положительных результатов молекулярно-генетического обследования, N = 289)
Figure 2. Variants of infection with herpesviruses in patients (only the structure of cases of positive results of molecular genetic testing is shown, N = 289)



Рисунок 3. Частота рецидивов у детей, оперированных по поводу гипертрофии аденоидной миндалины в зависимости от вида лечения
Figure 3. Frequency of relapses in children operated on for hypertrophy of the adenoid tonsil, depending on the type of treatment

Таблица 2. Частота выделения ДНК EBV, CMV, HHV-6 и их сочетания из носоглотки детей с рецидивами ГГМ и ГНМ, N = 29
Table 2. Frequency of isolation of EBV, CMV, HHV-6 DNA and their combinations from the nasopharynx of the children with recurrent pharyngeal tonsil hypertrophy and palatine tonsil hypertrophy, N = 29

Результат ПЦР	ДНК отр.	EBV +	CMV +	HHV-6 +	микст-
абс. знач. (доля в %)	5 (17,2%)	19 (65,6%)	0	0	5 (17,2%)

Через год после применения курсового лечения инозином пранобексом у всех пациентов, его получавших, оценивали частоту случаев выделения ДНК лимфотропных герпесвирусов в смыве из носоглотки (табл. 3). Результаты обследования показали, что частота выявления маркеров активности герпесвирусов в основной группе после лечения составила 23,5% (24/102).

Кроме того, оценивали динамику среднего числа острых респираторных заболеваний до и через год после проведенного лечения (табл. 4).

Сравнение количества перенесенных острых респираторных заболеваний показало, что до начала лечения пациенты обеих групп имели примерно равную частоту острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение предыдущего года. При анализе средней частоты эпизодов ОРЗ через год после проведенного лечения (табл. 4) выявлено, что в обеих группах детей после лечения отмечалось статистически значимое снижение этого показателя. Таким образом, проведенный анализ результатов лечения хронического аденоидита показал, что

наиболее благоприятные результаты получены в 1 группе.

Выводы

Исходя из полученных данных, можно с уверенностью утверждать, что одной из ведущих причин рецидивов аденоидных вегетаций и гипертрофии небных миндалин после эндоскопической аденотомии / аденотонзиллотомии является персистенция вирусов EBV, CMV, HHV-6, включение препарата инозин пранобекс в состав комплексного лечения детей с хроническим аденоидитом клинически эффективно и способствует снижению риска развития рецидива гипертрофии глоточной миндалины и компенсаторной гипертрофии небных миндалин. Особенно актуальным это становится сейчас, в период пандемии COVID-19, когда реактивация герпесвирусов, связанная с иммунной дисрегуляцией, вызванной SARS-CoV-2, рассматривается как одна из причин развития постковидного синдрома [18]. Очевидно, что таких пациентов будет регистрироваться значительно больше.

Таблица 3. Частота выделения ДНК герпесвирусов (EBV, CMV, HHV-6) у пациентов, получавших этиотропную терапию, N = 102

Table 3. Frequency of isolation of herpesvirus (EBV, CMV, HHV-6) DNA in patients receiving etiotropic therapy, N = 102

Результат ПЦР	ДНК «-» после лечения	ДНК«+» после лечения
абс. знач. (доля в %)	78 (76,5%)	24 (23,5%)

Таблица 4. Динамика среднего количества перенесенных острых респираторных заболеваний до и после проведенного лечения

Table 4. Dynamics of the average number of acute respiratory diseases before and after treatment

Группа	Количество перенесенных ОРЗ в год		p*
	До лечения	После лечения	
1 (n=102)	Me 5 (МКР 5–6)	Me 2 (МКР 2–3)	< 0,001
2 (n=253)	Me 5 (МКР 5–6)	Me 3 (МКР 2–4)	< 0,001

Таким образом, перспективным направлением в профилактике рецидивов гипертрофии глоточной и небных миндалин после их хирургического удаления у детей с персистенцией на слизистой носоглотки лимфотропных герпесвирусов является одновременное назначение этиотропной противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Покровская Е.М.
<https://orcid.org/0000-0001-9437-4895>
Халиуллина С.В.
<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>
Красножен В.Н.
<https://orcid.org/0000-0002-1564-7726>
Маннанова Э.Ф.
<https://orcid.org/0000-0002-6085-1275>

Литература

1. Гаршина Е.В. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической аденоидэктомии и «стандартной» аденотомии: автореф. дис. ... к-та мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 20 с.

2. Гаврилик О.С., Кутьева А.С. К вопросу о рецидивах аденоидов // Молодежь, наука, медицина: тезисы 66-й Всероссийской Межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. — Тверь, 2020. — С. 41.

3. Duval M.A., Chung J.C., Vaccani J.P. Acase-control study of repeated adenoidectomy in children // JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 2013. — Vol. 139 (1). — P. 32–36.

4. Гербер В.Х. Аденоидные разрастания у детей раннего возраста — очаг инфекции и сенсibilизации организма: матер. меж. обл. конф. оториноларингологов Сибири и выездн. сессии МНИИ уха, горла и носа. — М., 1970. — С. 130–132.

5. Ивойлов А.Ю. Рецидивирующие аденоиды и аденоидиты у детей: автореф. дис. ... канд мед. наук. — М., 1989. — 19 с.

6. Коробкина А.Г. Состояние мукозального и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей с маркерами цитомегаловирусной и Эпштейн-Барра вирусной инфекцией и их прогностическая значимость: автореферат дис. ...канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2009. — 26 с.

7. Козлова С.Н., Коробкина А.Г. Аденоидные вегетации как проблема хронической цитомегаловирусной и Эпштейн-Барра вирусной инфекций и новые технологии в иммунореабилитации часто болеющих детей // International journal on immunorehabilitation. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 211.

8. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Красножен В.Н., Маннанова Э.Ф. Клинико-патогенетическое значение сочетанного инфицирования носоглотки детей золотистым стафилококком и лимфотропными герпесвирусами // Российская ринология. — 2022. — Т. 30, № 4. — С. 243–248.

9. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E. et al. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. — 2012. — Vol. 22 (1). — P. 32–37.

10. Штыров А.А. Дашкевич А.М., Стегний В.А., Чекан В.Л. Инфицированность латентными вирусами детей с аденоидно-тонзиллярной патологией // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2012. — № 2. — С. 126–127.

11. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю. и др. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа // Архивъ внутренней медицины. — 2016. — № 1. — С. 13–19.

12. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: Спецлит, 2006. — 303 с.

13. Бадалянц Э.Е. Клинико-иммунологическая характеристика

респираторных инфекций у часто болеющих детей и эффективность иммунокорригирующей терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2009. — 24 с.

14. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ханова Н.И. и др. Применение изопринозина (инозин пранобекс) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. — М., 2010. — 19 с.

15. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 35–41.

16. Эрман Е.С. Оценка клинико-эпидемической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющих детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 24 с.

17. Клинические рекомендации «Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин» (утвержденные МЗ РФ), 2021. — URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/662>

18. Zubchenko S., Kril I., Nadizhko O., Matsyura O., Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study // Rheumatol Int. — 2022. — Vol. 42 (9). — P. 1523–1530. DOI: 10.1007/s00296-022-05146-9

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ВРАЧИ ЗАПРЕЩАЮТ ПУСКАТЬ ДОМАШНИХ КОШЕК В КРОВАТЬ*



Люди, имеющие привычку спать с кошкой, рискуют своим здоровьем. Медики говорят о том, что кошки обычно являются переносчиками глистных инвазий, стригущего лишая, хламидиоза, токсоплазмоза, сальмонеллеза, туберкулеза, туляремии. Поэтому при общении с кошкой необходимо соблюдать дистанцию, и спать с ней категорически запрещено.

Многочисленные исследования показали: кошки – носители паразита *Toxoplasma gondii*. Он опасен для детей и взрослых с ослабленным иммунитетом. К примеру, сотрудники Копенгагенской университетской больницы доказали, что паразит повышает риск развития шизофрении на

50%. Этот вывод ученые сделали после анализа состояния примерно 80 000 человек. Из них около 2500 человек имели психические расстройства.

Между тем, кошки официально признаны «лечебными животными». Кошки и, в частности, их урчание позитивно влияют на человека. Они успокаивают нервы, помогают нормализовать давление, повысившееся из-за сильных переживаний. Также было установлено, что урчание котов влияет на скорость заживления у человека различных травм, избавляет от стресса и одышки.

Источник: meddaily.ru

* Мнение авторов не совпадает с мнением дизайнера



ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616.127

Д.В. КОЛЧИН, В.И. РУЗОВ, Л.Н. САВОНЕНКОВА

Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

Взаимосвязь структурно-функционального состояния миокарда с активностью сосудисто-эндотелиального фактора роста и воспалительной реакцией крови при туберкулезе легких

Контактная информация:**Колчин Дмитрий Владимирович** — аспирант кафедры факультетской терапии**Адрес:** 432000, г. Ульяновск, ул. Кузнецова, д. 26, **тел.:** +7-927-813-62-63, **e-mail:** Kolchin-dmit@rambler

Учитывая противоречивые данные литературы и их неоднозначность по частоте встречаемости и влиянию клинической формы туберкулеза легких на структурно-функциональное состояние сердца, была проведена эхокардиографическая оценка параметров сердца у пациентов с туберкулезом легких и ее связь с сосудисто-эндотелиальным фактором роста VEGF-A.

Цель исследования — оценить связь структурно-функционального состояния миокарда с концентрацией VEGF в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом легких.

Материал и методы. В исследование включено 77 пациентов с впервые выявленным диагнозом туберкулеза легких. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1 группу составили пациенты с инфильтративной формой ($n = 42$), 2-ю — с диссеминированной формой ($n = 20$), 3-ю — пациенты с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких ($n = 15$). Контрольную группу составили 10 добровольцев. Проведена эхокардиография в В-режиме и оценка концентрации VEGF методом ИФА.

Результаты. Выявлены более высокие значения длины ПЖ, площади ЛП и ПП и среднее давление в ЛА у пациентов с фиброзно-кавернозной формой, что обусловлено гипертрофией правых отделов сердца, на что указывают более высокие значения толщины стенок ПЖ — 4,12 против 3,70 мм — пациентов контрольной группы. Высокая концентрация VEGF-A в сыворотке крови сопряжена с более высокими параметрами лейкоцитов СОЭ и количеством тромбоцитов, что свидетельствует о более выраженной системной воспалительной реакции именно при инфильтративной форме туберкулеза легких.

Выводы. Туберкулез легких сопровождается структурно-функциональным ремоделированием правых и левых отделов сердца, выраженность которых ассоциирована с клинической формой заболевания. Инфильтративная форма туберкулеза легких ассоциирована с достоверно более высокими значениями провоспалительного ангиогенного цитокина VEGF-A, по сравнению с другими клиническими формами туберкулеза и контрольной группой.

Ключевые слова: туберкулез, эхокардиография, системное воспаление, сердце, VEGF.

(Для цитирования: Колчин Д.В., Рузов В.И., Савоненкова Л.Н. Взаимосвязь структурно-функционального состояния миокарда с активностью сосудисто-эндотелиального фактора роста и воспалительной реакцией крови при туберкулезе легких. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 85–90)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-2-85-90

D.V. KOLCHIN, V.I. RUZOV, L.N. SAVONENKOVA

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

Interrelation between the structural-functional condition of myocardium and the activity of vascular-endothelial growth factor and blood inflammatory reaction in patients with pulmonary tuberculosis

Contact details:

Kolchin D.V. — postgraduate student of the Department of Faculty Therapy

Address: 26 Kuznetsova St., Ulyanovsk, Russian Federation, 432000, **tel.:** +7-927-813-62-63, **e-mail:** Kolchin-dmit@rambler.ru

Taking into account the conflicting literature data on the frequency of the clinical form of pulmonary tuberculosis and its impact on the structural and functional state of the heart, an echocardiographic assessment of heart parameters was carried out in patients with pulmonary tuberculosis and its relationship with the vascular endothelial growth factor VEGF-A.

The purpose — to evaluate the relationship between the structural and functional state of the myocardium and the concentration of VEGF in the blood serum in patients with pulmonary tuberculosis.

Material and methods. The study included 77 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. During the study, the patients were randomized into 3 groups: group 1 — patients with an infiltrative form ($n = 42$), group 2 — patients with a disseminated form ($n = 20$), group 3 — patients with fibrous-cavernous form of pulmonary tuberculosis ($n = 15$). The control group consisted of 10 volunteers. B-mode echocardiography was performed and VEGF concentration was assessed by ELISA.

Results. Higher values of RV length, LA area and RA area, and mean LA pressure were found in patients with fibrous-cavernous form, which is due to hypertrophy of the right heart, as indicated by higher values of wall thickness RV — 4.12 mm vs 3.70 in patients of the control group. A high concentration of VEGF-A in the blood serum is associated with higher parameters of erythrocyte sedimentation rate and platelet count, which may indicate a more pronounced systemic inflammatory response in the infiltrative form of pulmonary tuberculosis.

Conclusion. Pulmonary tuberculosis is accompanied by structural and functional remodeling of the right and left parts of the heart, the severity of which is associated with the clinical form of the disease. The infiltrative form of pulmonary tuberculosis is associated with significantly higher values of the pro-inflammatory angiogenic cytokine VEGF-A compared to other clinical forms of tuberculosis and the control group.

Key words: tuberculosis, echocardiography, systemic inflammation, heart, VEGF.

(For citation: Kolchin D.V., Ruzov V.I., Savonenkova L.N. Interrelation between the structural-functional condition of myocardium and the activity of vascular-endothelial growth factor and blood inflammatory reaction in patients with pulmonary tuberculosis. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 85–90)

На сегодняшний день, несмотря на успехи развития фтизиатрии, туберкулез по-прежнему продолжает оставаться одним из самых социально значимых заболеваний не только для отечественного здравоохранения, но и для мирового здравоохранения в целом. Каждый год во всем мире регистрируется до 10 млн новых случаев заболевания туберкулезом, из которых ТБ с МЛУ — 490 тыс. человек, и почти каждый второй из них в последующем умирает. Так, на сегодняшний день общее число больных туберкулезом достигает 50–60 млн человек, из них 15–20 млн являются бактериовыделителями [1].

Туберкулез представляет угрозу для всего человечества. Во всем мире от этого заболевания умирает больше больных, чем от всех инфекционных и паразитарных болезней вместе взятых. Вот почему еще в апреле 1993 г. ВОЗ объявила, что туберкулез в настоящее время является «глобальной чрезвычайной ситуацией». Каждый год только в развивающихся странах умирает от туберкулеза и его осложнений 1,5 млн взрослого населения и примерно 300 тыс. детей. Среди инфекционных заболеваний туберкулез, как причина смерти, по-прежнему занимает одно из первых мест [2].

Одним из осложнений длительно протекающего туберкулеза легких являются структурно-функциональные нарушения правого и левого отделов сердца, которые манифестируются сердечной недостаточностью.

Структурные изменения миокарда правого желудочка в виде ее гипертрофии, по различным данным, наблюдаются в 4–75% случаев от общего числа умерших, инфицированных туберкулезом, что очевидно связано с различным подходом патологоанатомов к понятию самого легочного сердца (ЛС), техникой исследования и разнообразным составом секционного материала. Структурные изменения миокарда сопровождают нарушения общей, центральной и внутрисердечной гемодинамики, сократительной активности ЛЖ, а в более чем в половине случаев гипертрофии ПЖ у больных туберкулезом отмечают содружественную гипертрофию ЛЖ. Одним из механизмов структурных изменений миокарда является посткапиллярная гипертензия малого круга кровообращения (МКК), которая зачастую свидетельствует о вовлечении ЛЖ в патологический процесс. Ряд ученых объясняют этот факт тем, что происходит сдавливание ЛЖ увеличенным ПЖ, другие авторы утверждают, что в основе лежит нарушение сократительной функции межжелудочковой перегородки (МЖП) и повышение внутригрудного давления (ВГД) [3, 4].

В последнее время неуклонно растет интерес к изучению новых сывороточных маркеров, способных характеризовать структурное состояние миокарда, в том числе и у пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы [5]. Открытый в 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A играет немаловажное значение не только в ангиогенезе при онкологических заболеваниях, но и обладает значимой физиологической ролью в организме человека, которая напрямую зависит от концентрации VEGF-A в сыворотке крови [6].

В последние годы отмечается повышенный интерес к VEGF для оценки структурного состояния миокарда, который характеризует рост и пролиферацию сосудистого эндотелия, а его экспрессия может ослаблять некроз кардиомиоцитов и замедлять ре-

моделирование сердца. Учитывая высокий уровень экспрессии VEGF на фибробластах, тромбоцитах и кардиомиоцитах, данный биомаркер имеет важное патогенетическое и диагностическое значение при дисфункции миокарда, возникающей в том числе и у пациентов с туберкулезом легких. В ряде работ показано, что наличие сниженной (менее 50%) фракции выброса и кардиомегалии (КДО больше 100 мл/м²), а также нарушение дистального русла сочетается с более низкими уровнями содержания VEGF [7], противоположной точки зрения придерживаются другие авторы, которые утверждают, что у больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих сниженную ФВ, выявляют статистически значимое повышение концентрации уровня VEGF, которое свидетельствует о проявлении системного иммунного воспаления, отражающего активность воспалительного процесса [8].

На сегодняшний день имеются противоречивые и немногочисленные исследования структурно-функционального состояния правых и левых отделов сердца у больных туберкулезом легких. Более того, не выявлена взаимосвязь клинической формы туберкулеза легких с концентрацией VEGF в сыворотке крови при имеющейся дисфункции правого и левого желудочков, которая требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — выявить связь структурно-функциональных изменений миокарда с активностью сосудисто-эндотелиального фактора роста и воспалительной реакцией крови при туберкулезе легких.

Материал и методы

В исследование включено 77 пациентов с впервые выявленным диагнозом туберкулеза легких, находящихся на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1 группу составили пациенты с инфильтративной формой ($n = 42$), 2-ю — с диссеминированной формой ($n = 20$), 3-ю — пациенты с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких ($n = 15$). Средний возраст пациентов составил $44,2 \pm 5,3$ лет и не имел статистически значимых различий между группами. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. Средний возраст контрольной группы составил $42,4 \pm 2,3$ года.

Всем пациентам, включенным в исследование с впервые выявленным туберкулезом легких, проводилась противотуберкулезная химиотерапия с учетом их переносимости и чувствительности к микобактериям в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 от 23.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ». Рентгенография легких проводилась на аппарате «Уникорд МТ» в прямой и боковых проекциях.

Эхокардиографию с оценкой параметров правых и левых отделов сердца выполняли всем пациентам по единому протоколу на ультразвуковом аппарате Samsung HX-70S с секторным датчиком преобразователя 1,5–4 МГц.

Анализировались параметры, полученные при длинноосевом парастернальном доступе в В-режиме: конечно диастолический диаметр правого желудочка (КДР ПЖ), конечно диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечно систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщина свободной

стенки правого желудочка (ТССПЖ), конечно систолический (КСР ПЖ) правого желудочка, конечно диастолическая площадь (КДП ПЖ), конечно систолическая площадь (КСП ПЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), ударный объем левого желудочка (УО), площадь правого предсердия (ПП площадь), площадь левого предсердия (ЛП площадь), среднее давление в легочной артерии (ср. ДЛА.) по методу Kitabatake A., 1983 г. [9].

Оценка систолической функции левого желудочка состояла из оценки параметров фракции укорочения (ФУ %) и фракции выброса левого желудочка (ФВ %), полученной по формуле Симпсона.

Для оценки выраженности воспалительной реакции периферической крови всем пациентам проводились исследования СОЭ, лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов на гемоанализаторе XP-300 Sysmex.

Концентрация VEGF в сыворотке крови оценивалась с использованием набора реактивов Вектор-Бест (Новосибирск) (чувствительность — 10 пг/мл, диапазон измерений — 0–2000 пг/мл) на иммуноферментном анализаторе Infinite F50 (Австрия).

Критерии включения в исследование: пациенты с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких, находящиеся на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере. Все пациенты подписывали информационное согласие на обследование согласно Хельсинкской декларации. Критерии исключения: пациенты с онкологическими заболеваниями, острыми и хроническими формами ИБС, АГ, ХОБЛ, анемия различного генеза, пациенты старше 75 лет. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ STATISTICA 10 и Microsoft Excel. Показатели представлены данными среднего значения стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для

сравнения двух показателей использовались непараметрический критерий Манна — Уитни и его модификация — U-тест. В случае распределения близкого к нормальному для сравнения двух выборок использовали также критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе сравнительной оценки структурно-функциональных параметров правых отделов сердца между группами пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких (табл. 1) установлено, что у пациентов с фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких наблюдаются достоверные структурно-функциональные нарушения параметров ПЖ и ПП, КДП ПЖ и КСП ПЖ линейно-объемных показателей правых отделов сердца, по сравнению с контрольной группой. Выявлены более высокие значения длины ПЖ, площади ПП и среднее давление в ЛА у пациентов с фиброзно-кавернозной формой, что обусловлено гипертрофией правых отделов сердца, на это указывает более высокое значение толщины стенок — 4,12 против 3,70 мм пациентов контрольной группы. Второй причиной более выраженных структурных изменений миокарда является возможная объемная перегрузка, на что указывают более высокие показатели среднего давления в ЛА и толщины НПВ.

У пациентов с диссеминированной и инфильтративной формой туберкулеза легких статистически значимых различий по структурно-функциональным параметрам правых отделов сердца по сравнению с контрольной группой не выявлено ($p < 0,05$), за исключением среднего давления в легочной артерии $20,22 \pm 5,53$ против $15,69 \pm 4,38$, которое оказалось достоверно более высоким у пациентов

Таблица 1. Эхокардиографические параметры правых отделов сердца у пациентов с различными формами туберкулеза легких в сравнении с контрольной группой
Table 1. Echocardiographic parameters of the right heart in patients with various forms of pulmonary tuberculosis in comparison with the control group

Параметры ед.	Пациенты 1 группы, n = 42	Пациенты 2 группы, n = 20	Пациенты 3 группы, n = 15	Контрольная группа n = 10
ПЖ КДП	16,45 (4,24)	17,46 (3,25)**	18,83 (3,47)*	16,31 (2,52)
ПЖ КСП	9,71 (2,15)	9,66 (1,47)**	10,84 (2,48)*	8,37 (1,58)
ПЖ длина, мм	63,03 (1,13)	63,08 (5,45)	68,32 (3,57)*	63,32 (2,44)
ПЖ попер. верх., мм	25,67 (3,81)	25,00 (2,60)	28,82 (3,77)*	24,81 (2,76)
ПЖ попер. нижн.	26,48 (5,15)	26,23 (4,42)	29,25 (6,46)*	26,59 (5,31)
ПП площадь	1120,48 (232,66)	1130,2 (176,07)	1284,15 (274,42)*	1076,48 (183,75)
ПЖ толщ. стенки, мм	3,85 (0,55)	3,90 (0,56)	4,12 (0,75)*	3,70 (0,43)
Сред. давл. в ЛА, мм рт. ст.	15,86 (3,38)	20,22 (5,53)**	21,15 (5,32)*	15,69 (4,38)
Тол. НПВ	17,55 (2,03)	17,06 (1,62)	18,12 (3,25)	17,65 (2,34)

Примечание: различия между группами сравнения считались статистически значимыми при $p < 0,05$: * — различия статистически значимы между 3 группой и контрольной; ** — различия достоверны между 2 группой и контрольной.
Note: differences between comparison groups were statistically significant at $p < 0.05$: * — differences were statistically significant between group 3 and control group; ** — differences were statistically significant between group 2 and control group.

с диссеминированной формой туберкулеза ($p > 0,05$). Отсутствие достоверных различий структурно-функциональных параметров между пациентами диссеминированной и инфильтративной формой легочного туберкулеза косвенно свидетельствует об отсутствии функциональных различий в работе правых отделов сердца при данных формах заболевания.

Сравнительная оценка структурных параметров левых отделов сердца у пациентов с туберкулезом легких, независимо от клинической формы заболевания, характеризовалась более высокими по сравнению с контрольной группой значениями КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, МЖП, ТЗСЛЖ (табл. 2). При оценке структурно-функциональных параметров левого сердца между группами пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких были выявлены достоверно более низкие показатели ударного объема (УО) у пациентов с диссеминированной и фиброзно-кавернозной формой туберкулеза по отношению к пациентам, имеющим инфильтративную форму легочного туберкулеза. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП) оказалась также достоверно большей у пациентов с фиброзно-кавернозной, диссеминированной формой туберкулеза легких, по сравнению с инфильтративной формой. Наибольшее снижение фракции выброса (ФВ) наблюдалось при фиброзно-кавернозной форме туберкулеза легких как в сравнении с контрольной группой, так и у пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами, что согласуется с данными других авторов [10, 11].

Сопоставление сывороточных концентраций VEGF-A у пациентов с различными клиническими формами туберкулеза показало его максимальное значение при инфильтративной и фиброзно-кавернозной формах (табл. 3).

Высокая концентрация VEGF-A в сыворотке крови сопряжена с более высокими параметрами лейкоцитов СОЭ и количеством тромбоцитов, что может свидетельствовать о более выраженной системной воспалительной реакции именно при инфильтративной форме туберкулеза легких. Повышение уровня VEGF-A у пациентов с инфильтративной формой туберкулеза легких может быть связано с более высоким содержанием тромбоцитов и моноцитов в периферической крови, поскольку моноциты и тромбоциты являются резервуаром сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF-A, который принимает участие в воспалительном ответе [12, 13].

Более низкие концентрации VEGF-A у пациентов с диссеминированной и фиброзно-кавернозной формой туберкулеза по отношению к инфильтративной форме, напротив, сопровождалась более низкой воспалительной реакцией периферической крови. Высокие значения VEGF-A сопряжены с выраженностью системной воспалительной реакции, что подтверждает имеющиеся литературные данные о значении VEGF-A как провоспалительного ангиогенного цитокина [14].

Выводы

Структурно-функциональные изменения сердца при туберкулезе легких у пациентов без сопутствующей кардиальной патологии характеризуются увеличением линейно-объемных параметров как правого, так и левого отделов сердца в виде увеличения ПЖ и ПП, КДП ПЖ и КСП ПЖ, которые ассоциированы с кинической формой заболевания и наиболее выражены при фиброзно-кавернозной форме легочного туберкулеза. Инфильтративная форма туберкулеза легких сопровождается более высокими значениями провоспалительного ангиогенного цитокина VEGF-A и воспалительной реакцией крови

Таблица 2. Эхокардиографические параметры левых отделов сердца у пациентов с туберкулезом легких
Table 2. Echocardiographic parameters of the left heart in patients with pulmonary tuberculosis

Параметры ед.	Пациенты 1 группы, n = 42	Пациенты 2 группы, n = 20	Пациенты 3 группы, n = 15	Контрольная группа n = 10
КДР ЛЖ, мм	46,65 (4,64)***	47,07 (4,83)*	46,13 (4,01)*	44,32 (3,62)
КСР ЛЖ, мм	31,46 (4,93)	32,27 (4,92)	32,63 (4,83)	31,54 (4,75)
МЖП, мм	10,34 (1,24)	10,73 (1,55)**	11,63 (1,22)*	8,69 (1,73)
ТЗСЛЖ, мм	10,54 (1,34)	11,25 (1,47)	11,37 (1,21) *	9,15 (1,27)
УО ЛЖ, мл	67,32 (16,53)	64,53 (13,95)**	62,25 (9,31)*	77,62 (7,94)
ФВ ЛЖ, %	62,22 (4,87)	61,27 (6,26)**	60,05 (7,91)*	65,36 (2,58)
ФУ ЛЖ, %	30,71 (3,78)	31,80 (7,88)	34,12 (5,33)	34,78 (3,81)
АОРТА, мм	29,01 (2,93)	30,47 (3,70)	29,87 (4,27)	28,79 (2,94)
ЛП площадь	1367,39 (149,56)	1416,33 (167,50)**	1494,75 (163,06) *	1326 (154,78)

Примечание: различия между группами сравнения считались статистически значимыми при $p < 0,05$: * — различия достоверны между 3 группой и контрольной; ** — различия достоверны между 2 группой и контрольной.

Note: differences between comparison groups were statistically significant at $p < 0.05$: * — differences were statistically significant between group 3 and control group; ** — differences were statistically significant between group 2 and control group.

Таблица 3. Показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с туберкулезом легких
Table 3. Values of vascular endothelial growth factor (VEGF) and markers of systemic inflammatory response in patients with pulmonary tuberculosis

Параметры ед.	Пациенты 1 группы, n = 42	Пациенты 2 группы, n = 20	Пациенты 3 группы, n = 15	Контрольная группа n = 10
VEGF-A,	46,65 (4,64)***	47,07 (4,83)*	46,13 (4,01)*	44,32 (3,62)
пг/мл	391,43 (241,0)*	274,50 (158,30)**	345,00 (181,52)***	183,4 (162,54)
Le	12,62 (3,25)*	7,72 (3,42)**	9,56 (2,96)***	5,32 (1,48)
СОЭ	32,37 (16,26)*	27,06 (10,19)**	24,84 (8,64)***	4,31 (3,27)
TR	318,22 (20,17)*	227,5 (34,27)**	290 (32,74)***	215,439 (26,52)
Mon	6,92 (4,11)*	6,33 (3,56)**	6,87 (3,18)***	3,56 (1,63)

Примечание: различия между группами сравнения считались статистически значимыми при $p < 0,05$: * — различия достоверны между 1 группой и контрольной; ** — различия достоверны между 2 группой и контрольной; *** — различия достоверны между 2 группой и контрольной.
Note: differences between comparison groups were statistically significant at $p < 0.05$: * — differences were statistically significant between group 1 and control group; ** — differences were statistically significant between group 2 and control group; *** — differences were statistically significant between group 3 and control group.

по сравнению с другими клиническими формами туберкулеза и контрольной группой. Сопряженность более высоких значений лейкоцитоза и СОЭ с уровнем провоспалительного VEGF-A свидетельствуют о более выраженной системной воспалительной реакции организма при инфильтративной форме туберкулеза по сравнению с диссеминированной и фиброзно-кавернозной формами.

Колчин Д.В.
<https://orcid.org/0000-0002-6226-1025>
Рузов В.И.
<https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>
Савоненкова Л.Н.
<https://orcid.org/0000-0002-9728-1034>

Литература

1. Global tuberculosis report 2022. — Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 GO.
2. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний: учебное пособие // Российская акад. естествознания. — М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с.
3. Филонова Л.А Роль нарушений взаимоотношения в работе правого и левого желудочков в патогенезе хронического легочного сердца у больных туберкулезом легких: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Чита, 2005.
4. Hawken M.P., Nunn S., Gathua R., Brindle P., Godfrey-Faussett W., Githi J., Odhiambo B., Batchelor C., Gilks J. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 332–337.
5. Oltmanns K.M., Gehring H., Rudolf S., Schultes B., Hackenberg C., Schweiger U., Born J., Fehm H.L., Peters Achim. Acute hypoxia decreases plasma VEGF concentration in healthy humans // American

Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. — 2006. — Vol. 290 (3). — P. E434–E439.
6. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 1248–1250.
7. Полякова Э.С. Клиническая оценка ангиогенеза и маркеров сердечной недостаточности у больных ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
8. Садикова Р.И. Клинико-иммунологические и генетические предикторы эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2020.
9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // European Heart Journal: Cardiovascular Imaging. — 2015. — Vol. 16 (3). — P. 233–270.
10. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J. et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction // Circulation. — 2018. — Vol. 13. — P. 1796–1810.
11. Louw E., Baines N., Maarmen G., Osman M., Sigwadhi L., Irusen E., Koegelenberg C., Doubell A., Nathan S., Channick R., Allwood B. The prevalence of pulmonary hypertension after successful tuberculosis treatment in a community sample of adult patients // Pulm Circ. — 2023. — Vol. 13. — P. e12184. DOI: 10.1002/pul2.12184
12. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Український кардіологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 86–95.
13. Italiano J.E., Richardson J.L., Patel-Hett S., Battinelli E., Zaslavsky A., Short S. et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 1227–1233. DOI: 10.1182/blood-2007-09-113837
14. Walshe T.E., Dole V.S., Maharaj A. et al. Inhibition of VEGF or TGF signaling activates endothelium and increases leucocyte rolling // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — Vol. 29. — P. 1185–1192.

УДК 616.34:578.834.11

Л.М. КУПКЕНОВА¹, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА^{1,2}, Н.Г. ШАМСУТДИНОВА¹, А.Х. ОДИНЦОВА², Д.Г. ИСХАКОВА³,
М.И. ЧЕРКАШИНА², Н.А. ЧЕРЕМИНА²

¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

²Республиканская клиническая больница, г. Казань

³Городская больница № 7, г. Казань

Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (по данным функционально-лучевых исследований легких и ЭхоКГ)

Контактная информация

Купкенова Люция Минкадировна — аспирант кафедры госпитальной терапии

Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, корп. А, тел.: +7-917-901-14-98, e-mail: lkupkenova@mail.ru

Цель исследования — оценить наличие и течение постковидного синдрома, поражение легких и сердечно-сосудистой системы, а также течение ВЗК в постковидном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены 36 пациентов с диагнозами «болезнь Крона (БК)» и «язвенный колит (ЯК)», перенесшие COVID-19 с поражением легких. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома нами применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19 на сроке 3, 6, 9 и 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Всем пациентам на сроке 12 месяцев после перенесенного COVID-19 были проведены оценка функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ ОГК).

Результаты. Жалобы, характерные для постковидного синдрома, чаще и дольше встречались у пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН). При оценке ФВД и ЭхоКГ были выявлены незначительные изменения, в группе пациентов с ДН изменения были более выраженными. При анализе показателей РКТ ОГК через 12 месяцев было выявлено, что только в группе пациентов с ДН во время COVID-19 были выявлены изменения. Максимальное количество пациентов, находящихся в обострении ВЗК, было отмечено через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Выводы. По результатам ФВД, ЭхоКГ, РКТ ОГК и опросника, используемого в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19, было выявлено, что постковидный синдром тяжелее и дольше протекал у пациентов с перенесенным поражением легких и ДН.

Ключевые слова: ВЗК, постковидный синдром, COVID-19.

(Для цитирования: Купкенова Л.М., Абдулганиева Д.И., Шамсутдинова Н.Г., Одинцова А.Х., Исхакова Д.Г., Черкашина М.И., Черемина Н.А. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (по данным функционально-лучевых исследований легких и ЭхоКГ). Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 91–98)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-91-98

L.M. KUPKENOVA¹, D.I. ABDULGANIEVA^{1,2}, N.G. SHAMSUTDINOVA¹, A.KH. ODINTSOVA², D.G. ISKHAKOVA³,
M.I. CHERKASHINA², N.A. CHEREMINA²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republic Clinical Hospital, Kazan

³City Hospital No. 7, Kazan

Long-term consequences of COVID-19 in patients with inflammatory intestine diseases (by the data of functional-radiology examinations of lungs and EchoKG)

Contact details:

Kupkenova L.M. — post-graduate student of the Department of Hospital Therapy

Address: 138A Orenburgskiy trakt, Kazan, Russian Federation, 420064, **tel.:** +7-917-901-14-98, **e-mail:** lkupkenova@mail.ru

The purpose — to assess the presence and course of post-COVID syndrome, damage to the lungs and cardiovascular system, as well as the course of IBD in the post-COVID period.

Material and methods. The study included 36 patients diagnosed with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) who had COVID-19 with lung damage. To identify the clinical symptoms characteristic of the post-COVID syndrome, we used a questionnaire as part of an in-depth medical examination for citizens who had had COVID-19 3, 6, 9 and 12 months before. All patients, 12 months after having COVID-19, underwent an assessment of the respiratory function (RF), echocardiography, and X-ray computed tomography of the chest organs (CT scan of the chest).

Results. Complaints characteristic of post-COVID syndrome occurred more often and longer in patients with respiratory distress (RD). When assessing the respiratory function and echocardiography, minor changes were detected; in the group of patients with RD, the changes were more pronounced. When analyzing the parameters of the CT scan of the chest after 12 months, changes were detected only in the group of patients with RD during COVID-19. The maximum number of patients in exacerbation of IBD was noted 3-6 months after COVID-19.

Conclusions. According to the results of respiratory function, echocardiography, CT scan and the questionnaire used as part of the in-depth medical examination of patients after COVID-19, it was found that the post-COVID syndrome was more severe and lasted longer in patients with lung damage and RD during COVID-19.

Key words: IBD, post-COVID syndrome, COVID-19.

(For citation: Kupkenova L.M., Abduganieva D.I., Shamsutdinova N.G., Odintsova A.Kh., Iskhakova D.G., Cherkashina M.I., Chere-mina N.A. Long-term consequences of COVID-19 in patients with inflammatory intestine diseases (by the data of functional-radiology examinations of lungs and EchoKG). Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 91-98)

Пандемия COVID-19 затронула десятки миллионов людей по всему миру. Известно, что тяжесть течения COVID-19 может варьировать от легкой до тяжелой. Поражение легких вирусом SARS-CoV-2 при тяжелом течении COVID-19 может способствовать образованию необратимых изменений в легочной паренхиме, в том числе рубцовой ткани, то есть развитию фиброза [1].

По данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки (РКТ ОГК) через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у 13% пациентов сохраняются фиброзоподобные изменения (включая ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок), у 12% пациентов — в виде остаточного «матового стекла», у остальных пациентов наблюдалось полное разрешение изменений в паренхиме легких. Факторами риска остаточных изменений в легких в постковидном периоде были возраст старше 50 лет, лимфопения и тяжелое течение COVID-19 / острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [2]. Остается неясным, насколько обратимы эти изменения и есть ли возможность их дальнейшего прогнозирования. При этом частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, у пациентов после госпитализации по поводу среднетяжелого и тяжелого COVID-19 составляет до 80% на сроке 3 месяцев после перенесенной инфекции, среди которых преобладают признаки поражения органов дыхания и сосудов [3]. Рестриктивные и обструктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 встречались у 41% пациентов с пневмонией в острый COVID-19. Сравнивая легочную функцию пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН) и без нее, исследователями не было выявлено значимой разницы в показателях функции внешнего дыхания (ФВД) [4].

Исследование Панченко Д.И. и соавт. (2022) показало, что поражение сердечно-сосудистой системы по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 было вы-

явлено у 58% пациентов с тяжелым течением инфекции [5].

Известно, что высокие уровни экспрессии АПФ2 в эпителиальных клетках кишечника и SARS-CoV-2 увеличивают частоту тяжелого течения COVID-19 и летального исхода у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Таким образом, возможно, течение постковидного синдрома у пациентов с ВЗК, перенесших COVID-19 с пневмонией, может иметь свои особенности [6, 7]. В исследовании Salvatori S. и соавт. (2021) [8] у 40% пациентов с ВЗК развился постковидный синдром, но в доступной литературе ограничены данные, оценивающие частоту постковидного синдрома в зависимости от наличия поражения легких, а также степень поражения легких и сердца в постковидном периоде у пациентов с ВЗК.

Имеются единичные работы по изучению течения ВЗК в постковидном периоде, они охватывают кратковременный период наблюдения — до 17,5 недель [9, 10]. По результатам этих исследований через 2 месяца после заражения COVID-19 примерно у 3,5–10% пациентов наблюдался рецидив ВЗК вне зависимости от перенесенного вируса, а через 17,5 недель — у 2,1%. Рецидивы при язвенном колите (ЯК) не были связаны с изменением терапии и тяжестью COVID-19. Однако рецидивы при болезни Крона (БК) были связаны с тяжелым течением COVID-19, БК и лечением устекинумабом [9].

Цель исследования — оценить наличие и течение постковидного синдрома, поражение легких и сердечно-сосудистой системы, а также течение ВЗК в постковидном периоде.

Материал и методы

В исследование включены 36 пациентов с диагнозами БК и ЯК, перенесшие COVID-19 с поражением легких, наблюдавшиеся в двух временных инфекционных госпиталях г. Казани (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» и ГАУЗ «ГКБ № 7») с апреля 2020 г. по февраль 2022 г.



Исследование получило одобрение Локального этического комитета при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из Протокола № 5 от 24.05.2022). Все пациенты подписывали информированное согласие.

Всем пациентам был проведен сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование. Степень активности БК определяли путем расчета индекса активности БК Беста — CDAI (Crohn's disease activity index) [11]. Степень активности ЯК оценивалась согласно клиническим критериям Truelove — Witts [12].

Для выявления изменений в легких, характерных для COVID-19, применялась РКТ ОГК, показанием для проведения РКТ ОГК были признаки ДН ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22) [13].

Оценка наличия постковидного синдрома проводилась в динамике через 3, 6, 9 и 12 месяцев после перенесенной инфекции. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19 [14]. Всем пациентам на сроке 12 месяцев после перенесенного COVID-19 были проведены ФВД, ЭхоКГ, РКТ ОГК. Для визуализации легких применялся компьютерный томограф Philips Ingenuity 64. Анализ КТ производился с помощью программного обеспечения на основе искусственного интеллекта (ИИ-сервисы) компании RADLogics Inc. ИИ-сервисы добавляли информацию об объеме поражений, характере изменений для каждого легкого и категорию по шкале КТ 0–4.

Для сравнительного анализа постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, были определены 2 группы: 1 группа — с ДН (при наличии клинических и инструментальных признаков ДН ($SpO_2 < 95\%$, ЧДД > 22 /мин)) [13], 2 группа — без ДН.

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics Data Editor version 23. Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 .

Корреляционный анализ проводился путем расчета коэффициента непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена. Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Работа выполнялась в рамках Гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3)

Результаты

В исследование были включены 26 (72,2%) пациентов с ЯК и 10 (27,8%) пациентов с БК, из которых: мужчин — 22 (61,1%), женщин — 14 (38,9%). Средний возраст пациентов составил $49,1 \pm 15,1$ лет. Средняя продолжительность симптомов ВЗК на момент включения пациентов в исследование составила 5,7 [2,2; 7] лет. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями были избыточная масса тела и ожирение — 17 (47,2%), гастрит — 14 (38,9%), гипертоническая болезнь — 9 (25%), анемия — 7 (19,4%).

Среди пациентов, включенных в исследование, перенесших COVID-19 с поражением легких и ДН было 17 (47,2%), без ДН — 19 (52,8%) (табл. 1).

У 1 (3,3%) пациента в группе с ДН в острый COVID-19 курение в анамнезе.

При проведении КТ в период COVID-19 было показано, что стадия КТ-1 была у 21 пациента (51,2%), КТ-2 — 7 (17,1%), КТ-3 — 2 (4,9%), КТ-4 — 6 (14,6%). Шесть пациентов проходили лечение в отделении интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких с последующим летальным исходом.

При анализе РКТ ОГК в острый период COVID-19 было выявлено, что все показатели, характеризующие степень поражения легких были повышены, при этом такие показатели, как коэффициент матового стекла, объем обнаружений, количество срезов, на которых обнаружены патологии у пациентов с ДН, достигали достоверного увеличения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВЗК и COVID-19 в зависимости от наличия ДН
Table 1. Characteristic of patients with IBD and COVID-19 depending on the presence of RD

Характеристика пациентов		ДН0, (n = 19)	ДН+, (n = 17)
пол	мужчины	10 (52,6%)	12 (70,6%)
	женщины	9 (47,4%)	5 (29,4%)
БК		4 (21,1%)	6 (35,3%)
ЯК		15 (78,9%)	11 (64,7%)
Возраст, лет		47,6 [36,5; 58,5]	50,8 [36,8; 61]
Продолжительность симптомов ВЗК, лет		6,9 [3; 8]	4,8[1,5; 6]
Обострение ВЗК		15 (78,9%)	15 (88,2%)
ИМТ (индекс массы тела), кг/м ²		25,8 [22,1; 30,1]	24,5 [22,2; 27,4]
Сопутствующие заболевания		16 (84,2%)	11 (64,7%)
ГКС (глюкокортикостероиды)		2 (10,5%)	11 (64,7%)*
ГИБП (генно-инженерные биологические препараты)		4 (21,1%)	2 (11,8%)

Примечание: * — $p < 0,05$.
Note: * — $p < 0.05$.

Таблица 2. Показатели РКТ ОГК у пациентов с ВЗК в зависимости от наличия ДН
Table 2. Indicators of CT scan in patients with IBD depending on the presence of RD

Показатели РКТ	КТ+ (n = 36)	ДН0 (n = 19)	ДН+ (n = 17)
Коэффициент матового стекла, %	72,5 ± 27,3	33,3 [31,8; 57,5]	84,4 [72,3; 97,9]*
Коэффициент уплотнений, %	32,8 ± 27,0	19,7 [4,9; 27,3]	52,1 [40; 66,7]
Общий процент поражения обоих легких, %	11,8 ± 13,9	6,7 [1,9; 11,3]	13,2 ± 4,3
Процентное соотношение положительных срезов к общему количеству срезов, %	38,7 [19,5; 59,5]	34 [25; 42]	49,5 [42; 55]
Периферийные обнаружения, %	79,2 ± 26,1	70,8 [67,4; 85,9]	88,7 [82,2;98,7]
Общий % поражения легких по типу матового стекла, %	7,2 ± 9,0	4,6 [2,2; 8,1]	7,8 [5,8; 10,2]
Общий % консолидации в легких, %	3,9 ± 6,4	2,7 [0,8; 4,8]	6,5 ± 6,0
Объем обнаружений, см³	506,3 ± 627,3	73,6 [48,1; 123,7]	580,3 ± 651,6*
Количество срезов, на которых обнаружены патологии, n	89,1 [23,25; 150]	25 [16; 83]	226,3 ± 492,4*

Примечание: * — $p < 0,05$.
Note: * — $p < 0.05$.

В дальнейшем при проспективном наблюдении 30 пациентов после перенесенного COVID-19 на 3 месяце было выявлено, что у всех, перенесших пневмонию, встречались жалобы, характерные для постковидного синдрома, у пациентов без ДН — в 90,9% случаев. К 6 месяцу частота жалоб, характерных для постковидного синдрома, сохранялась, а у пациентов без ДН немного увеличилась и достигла 94,7%. Тенденция к снижению частоты жалоб, характерных для постковидного синдрома, была отмечена к 9 месяцу, к 12 месяцу тенденция сохранялась. Таким образом, пациенты с ДН чаще и дольше предъявляли жалобы, характерные для постковидного синдрома (рис. 1).

Через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 была проведена оценка ФВД и ЭхоКГ у пациентов с ВЗК. Было выявлено, что в обеих группах пациентов показатели ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 сек) и ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) были в пределах нормы, но в обеих группах отмечали тенденцию к снижению показателей ФЖЕЛ, при этом в группе пациентов с ДН нарушения были более выраженными. Количество пациентов со сниженным ФЖЕЛ составило 23 (76,7%) (табл. 3).

При анализе данных проведенного РКТ ОГК через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 было выявлено, что у 8 (26,7%) пациентов с ДН сохранялись изменения в паренхиме легких. При сравнении показателей с данными в острый COVID-19 было показано, что они значительно уменьшились: объем обнаружений (580,3 ± 651,6 против 20,3 [12; 27], $p < 0,05$), количество срезов, на которых обнаружены патологии (226,3 ± 492,4 против 23,5 [18; 26], $p < 0,05$), процентное соотношение положительных срезов к общему количеству (49,5 [42; 55] против 22,4 [12; 35,5], $p < 0,05$), периферийные обнаружения (88,7 [82,2; 98,7] против 13,7 [10; 17], $p < 0,05$) (рис. 2).

Анализ связи между результатами спирометрии и клиническими характеристиками пациентов (возраст, пол, коморбидность и др.), активностью ВЗК во время и после COVID-19, показателями РКТ ОГК во время и после COVID-19, жалобами, характерными для постковидного синдрома, не показал корреляционной связи. Таким образом, в исследовании не было обнаружено факторов, влияющих на снижение ФЖЕЛ в постковидном периоде у пациентов с ВЗК.

Таблица 3. Показатели ФВД у пациентов с ВЗК, перенесших COVID-19 с поражением легких в зависимости от наличия ДН
Table 3. Indicators of RF in patients with IBD after COVID-19 with lung damage depending on the presence of RD

Параметры ФВД	ДН0, (n = 19)	ДН+, (n = 11)
ОФВ1	100,5 [95,9;112,1]	92,4 [80,9;104,5]
ФЖЕЛ	83,6 [80,5;91,6]	77,4 [66,7;89,0]
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,9 [0,9;1,0]	0,9 [0,9;1,0]

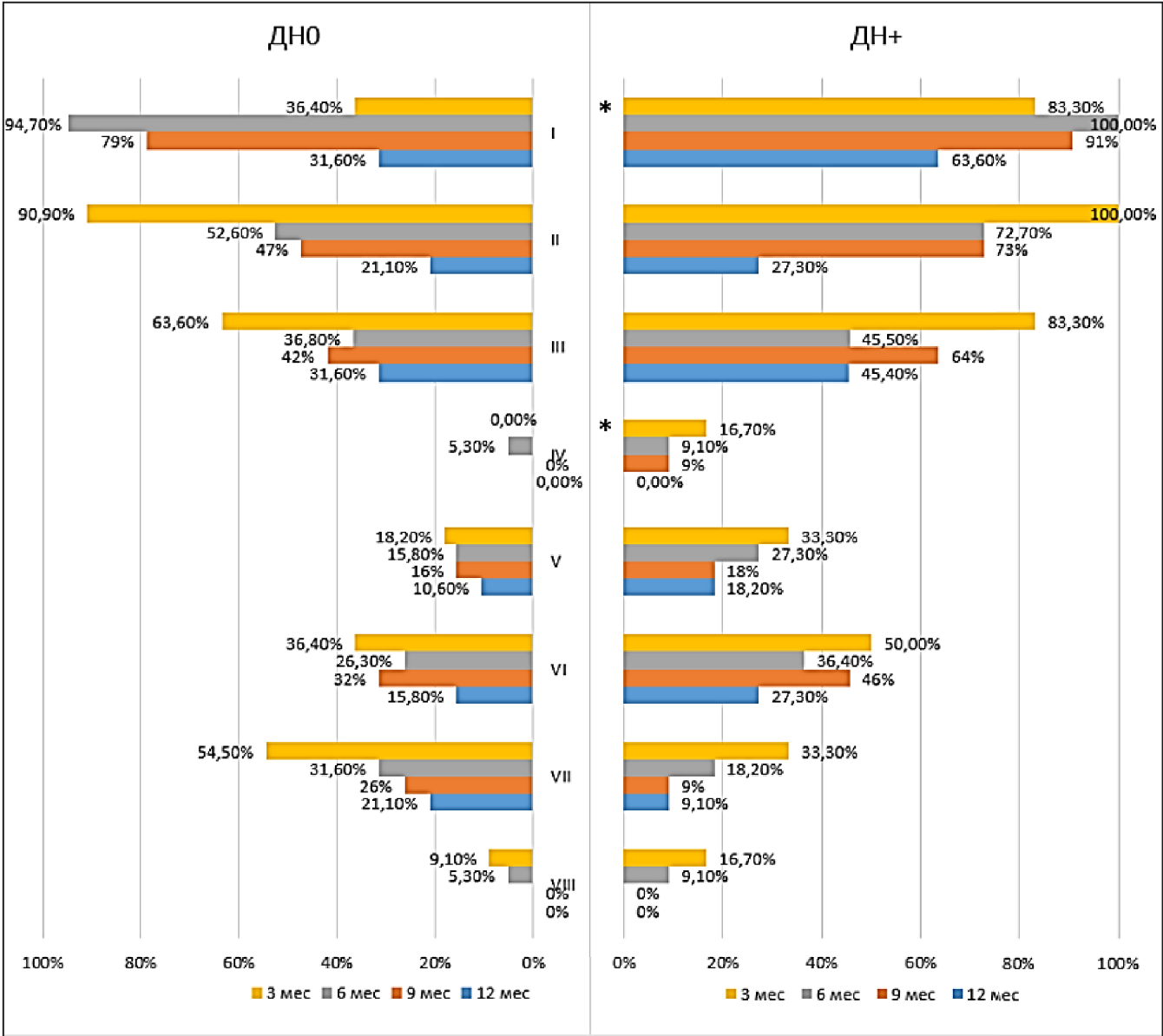


Рисунок 1. Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с ВЗК, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН. * — $p < 0,05$. I — одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель. II — боли в груди и/или сердцебиение, отеки нижних конечностей. III — усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дисавтономия, и/или когнитивные нарушения. IV — нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19. V — выпадение волос или появление кожной сыпи. VI — боль в суставах. VII — потеря вкуса и/или обоняния. VIII — сохранение повышенной температуры с момента выздоровления

Figure 1. Frequency of manifestations of post-COVID syndrome in patients with IBD after COVID-19 with lung damage depending on the presence of RD. * — $p < 0.05$. I — short breathing and reduced exercise tolerance and/or chronic cough. II — chest pain and/or palpitation, and/or edema of lower extremities. III — fatigue and/or muscle pain, and/or headache, and/or dysautonomy, and/or cognitive deterioration. IV — unstable course of diabetes mellitus (early stable) or detection of diabetes mellitus after COVID-19. V — hair loss or skin rash. VI — pain in the joints. VII — loss of taste and/or olfaction. VIII — perseverance of high temperature after recovery from COVID-19

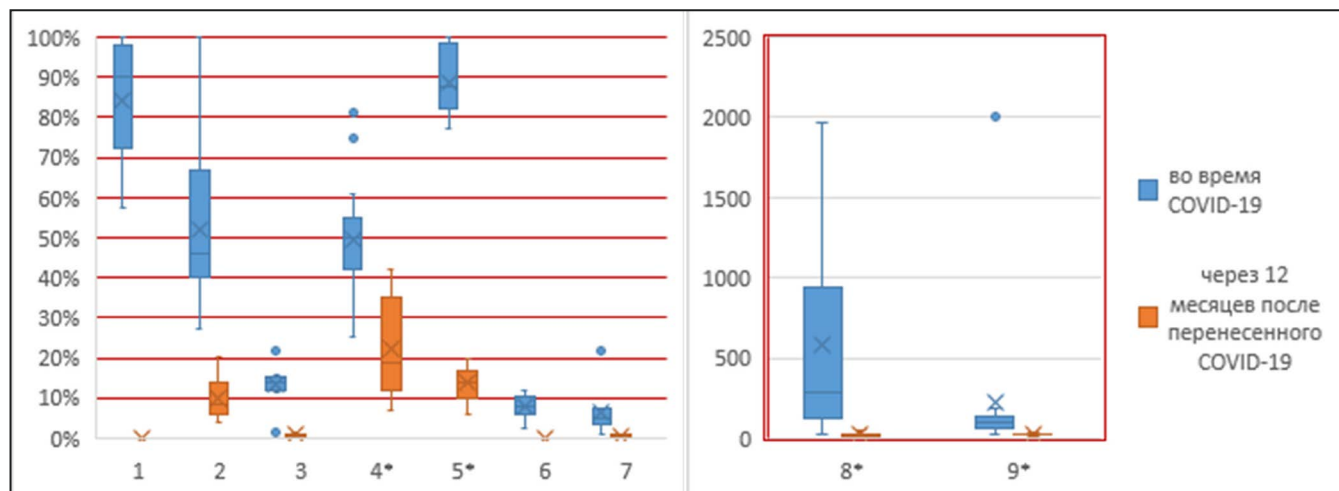


Рисунок 2. Показатели РКТ ОГК во время COVID-19 и через 12 месяцев у пациентов с ВЗК с ДН. * — $p < 0,05$. 1 — коэффициент матового стекла (%), 2 — коэффициент уплотнений (%), 3 — общий процент поражения обоих легких (%), 4 — процентное соотношение положительных срезов к общему количеству срезов (%), 5 — периферийные обнаружения (%), 6 — общий % поражения легких по типу матового стекла, 7 — общий % консолидации в легких, 8 — объем обнаружений, см³, 9 — количество срезов, на которых обнаружены патологии, n

Figure 2. Indicators of CT scan during COVID-19 and 12 months after COVID-19 in patients with IBD with RD. * — $p < 0.05$, 1 — frosted glass coefficient (%), 2 — compaction coefficient (%), 3 — total percentage of both lungs damage (%), 4 — percentage ratio of positive sections to the total number of sections (%), 5 — peripheral disclosures (%), 6 — total percentage of lung damage of frosted glass type, 7 — total percentage of consolidation in lungs, 8 — volume of disclosures, cm³, 9 — number of sections with detected pathologies, n

При оценке результатов ЭхоКГ было обнаружено, что в обеих группах пациентов были повышены такие показатели, как индекс массы миокарда левого желудочка и размер левого предсердия, остальные показатели были в норме (табл. 4).

При оценке активности течения ВЗК в дебюте COVID-19 у пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено, что в обеих группах были в обострении ЯК и БК, в группе с ДН количество пациентов с обострением ВЗК было больше (15 из 17 и 15 из 19, $p > 0,05$). Количество пациентов с обострением БК и ЯК вне зависимости от наличия ДН сохранялось к 3 и 6 месяцу, затем к 9 месяцу отмечалась тенденция к снижению количества обострений, сохраняющаяся до 12 месяца наблюдения. Различий в течении ВЗК в группах в зависимости от наличия ДН не было. К 12 месяцу после перенесенного COVID-19 было отмечено снижение на 13,3% пациентов с обострением ВЗК (рис. 3).

Анализируя 4 группы, в зависимости от течения ВЗК в дебюте COVID-19 и через 12 месяцев после перенесенного COVID-19, было выявлено, что в группе с ДН у всех пациентов с ремиссией ВЗК в дебюте COVID-19 появились симптомы, характерные для обострения ВЗК. Среди пациентов без ДН у 66,7% сохранялось обострение ВЗК, а 33,3% отметили ремиссию, но ни один пациент не сохранил ремиссию. Среди пациентов без ДН в период острого COVID-19 1 (25%) человек сохранил ремиссию. Остальные показатели были сопоставимы с данными пациентов с ДН.

Обсуждение

В результате проведенного исследования было показано, что жалобы, характерные для постковидного синдрома, встречались у 94,1% пациентов с ВЗК с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, что чаще при сопоставлении с данными частоты

постковидного синдрома в популяции пациентов с пневмонией без ВЗК — 80% [3].

В исследовании Attauabi M. и соавт. (2022) около 42% пациентов с ВЗК сообщали о жалобах, характерных для постковидного синдрома, в течение 4 месяцев после перенесенного COVID-19. Также сообщалось, что постковидный синдром возникал одинаково часто как у пациентов с БК, так и с ЯК, не было выявлено связи между проявлениями постковидного синдрома и возрастом или наличием сопутствующих заболеваний [9]. В рамках исследования с участием пациентов с ВЗК и КТ-верифицированных поражением легких проявления постковидного синдрома чаще и дольше встречались у пациентов с развитием ДН, чем без нее (100 против 90,9%). Наиболее частыми на 3 месяце после перенесенного COVID-19 были жалобы, характерные для поражения органов грудной клетки и сердечно-сосудистой системы.

Известно, что развитие тяжелого COVID-19 связано в том числе с нарушением барьерной функции в кишечнике вследствие проникновения вируса SARS-CoV2 [15]. Вирус SARS-CoV2 усиливает высвобождение зонулина, что, в свою очередь, повышает проницаемость плотных межклеточных контактов и приводит к большей микробной транслокации. Эта микробная транслокация вызывает воспаление, которое способствует прогрессированию COVID-19. Таким образом, поражение кишечника может способствовать прогрессированию COVID-19 через ось кишечник-легкие с тяжелым течением, особенно у пациентов с ВЗК [16]. Это объясняет высокую частоту жалоб со стороны ЖКТ в общей популяции при инфицировании COVID-19 [15], возможно более частое развитие постковидного синдрома.

При оценке результатов ЭхоКГ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 было обнаружено, что в обеих группах выявлены незначительные из-

Таблица 4. Показатели ЭхоКГ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов с ВЗК, перенесших COVID-19 с поражением легких, в зависимости от наличия ДН
Table 4. Indicators of CT scan 12 months after COVID-19 in patients with IBD who suffered COVID-19 with lung damage depending on the presence of RD

Показатели ЭхоКГ	ДН0, (n = 19)	ДН+, (n = 11)	норма
КДР ЛЖ	47,4 [46; 53]	49,3 [45; 54]	37–55
КСР ЛЖ	32 [29; 34]	31 [29; 34]	26–37
Толщина задней стенки ЛЖ	0,89 [0,8; 0,95]	0,88 [0,85; 0,96]	0,8–1,1
Толщина МЖП	0,97 [0,83; 1,07]	0,96 [0,9; 1,03]	0,9–1,0
ММЛЖ	212,2 [161,6; 253,1]	199,0 [166,3; 229,8]	66–224
ИММЛЖ	113,4 [91,7; 133,9]	106,9 [90,6; 118,6]	71–92
ПП (размеры)	4,0 [2,5; 3,0]	4,0 [2,6; 2,9]	2,3–4,6
ПЖ (размер в базальном отделе)	2,4 [2,2; 2,7]	2,4 [2,3; 2,6]	2–3
ЛП (размеры)	3,8 [3,4; 4,1]	3,8 [3,3; 4,1]	2–3,6
ФВ	63,5 [63; 67]	66 [65; 66]	55–70
Скорость диастолического потока в митральном клапане	1,1 [0,76; 1,46]	1,0 [0,63; 1,4]	0,6–1,3
Скорость диастолического потока в трикуспидальном клапане	1,2 [0,9; 1,38]	1,0 [0,8; 1,31]	0,3–0,7
СДЛА	23,6 [20; 27]	23,3 [22; 25]	14–20

Примечание: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, диаметр ЛП — диаметр левого предсердия, ФВ — фракция выброса, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Note: КДР ЛЖ — end-diastolic dimension of the left ventricle, КСР ЛЖ — end-systolic dimension of the left ventricle, МЖП — interventricular septum, ММЛЖ — mass of myocardium of the left ventricle, ИММЛЖ — index of the mass of myocardium of the left ventricle, ПЖ — right ventricle, диаметр ЛП — diameter of the left atrium, ФВ — ejection fraction, СДЛА — systolic pulmonary artery pressure.

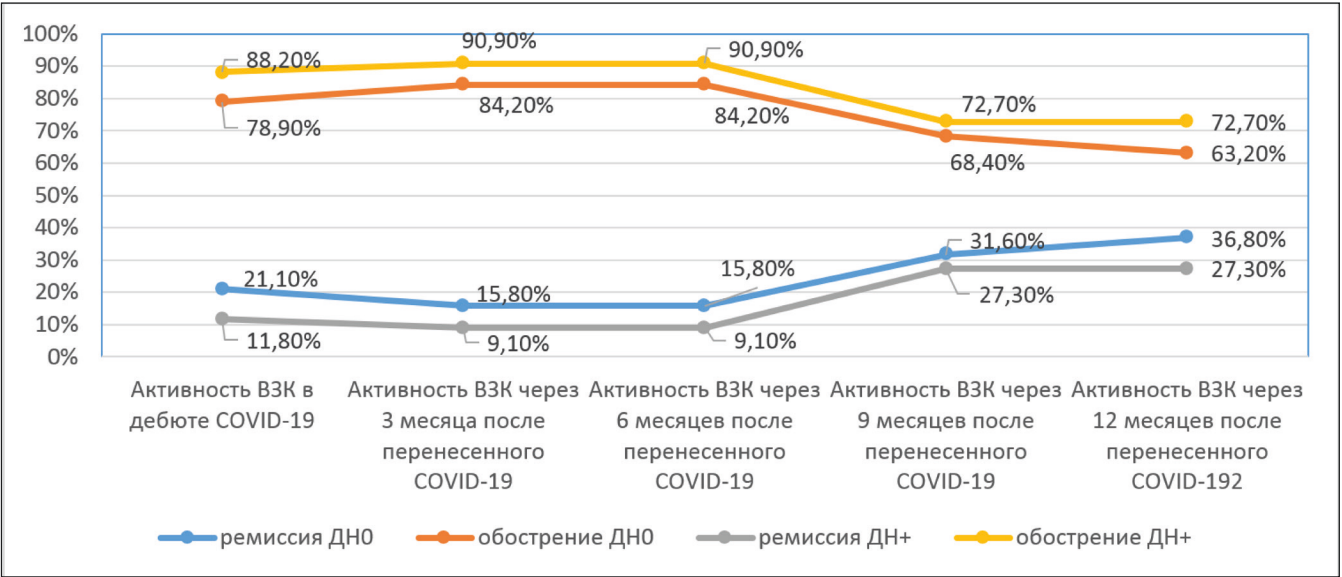


Рисунок 3. Активность заболевания ВЗК в дебюте COVID-19 и после COVID-19 у пациентов, перенесших COVID-19 с пневмонией, в зависимости от наличия ДН
Figure 3. Activity of IBD at the COVID-19 onset and after COVID-19 in patients who suffered COVID-19 with pneumonia depending on the presence of RD

менения (повышен индекс массы миокарда левого желудочка и увеличен размер левого предсердия), вне зависимости от тяжести ДН в период острого COVID-19. Анализируя данные спирометрии, выявили, что у пациентов с ВЗК чаще встречались изменения воФВД (снижение ФЖЕЛ), при сравнении с общей популяцией [4]. При этом показатель ФЖЕЛ был снижен в обеих группах пациентов, но в группе пациентов с ДН нарушения были более выраженными. Причиной снижения ФЖЕЛ может быть уменьшение растяжимости легочной ткани (фиброз, застойная сердечная недостаточность) [17]. При изучении показателей РКТ ОГК через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 выявили, что только в группе пациентов с ДН у 8 (26,7%) пациентов были изменения, что сопоставимо по данным исследования в общей популяции Pan F. и соавт. (2022) [2].

Был проведен детальный анализ течения ВЗК в изучаемом периоде, оказалось, что максимальное количество пациентов, находящихся в обострении ВЗК, встречалось через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19. Тенденция к снижению количества пациентов с обострением отмечалась к 9 месяцу. Различий в течении ВЗК в группах в зависимости от наличия ДН выявлено не было. К 12 месяцу после перенесенного COVID-19 было отмечено снижение на 13,3% пациентов с обострением ВЗК.

При дальнейшем анализе динамики течения ВЗК в дебюте COVID-19 и через 12 месяцев было показано, что среди пациентов с ДН у 100% с ремиссией ВЗК в дебюте COVID-19 наблюдалось обострение ВЗК в постковидном периоде. При этом у 66,7% пациентов с активным течением ВЗК в дебюте COVID-19 наблюдалась активность и в постковидном периоде. Среди пациентов без ДН в период острого COVID-19 1 (25%) человек сохранил ремиссию. Остальные показатели были сопоставимы с данными пациентов с ДН. В аналогичном исследовании Rosa I. и соавт. (2023) с пациентами с ВЗК вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 было выявлено, что в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у 34,0% пациентов с ремиссией ВЗК в дебюте COVID-19 наблюдалось обострение ВЗК в постковидном периоде, у 43,3% пациентов с обострением ВЗК в дебюте COVID-19 сохранялось и в постковидном периоде. А у 56,7% пациентов, наоборот, был переход активного течения ВЗК в ремиссию [18]. Таким образом, среди пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, чаще встречалось обострение ВЗК и сохранение активности в постковидном периоде.

Выводы

Результаты исследования показали, что жалобы, характерные для постковидного синдрома чаще и дольше встречались у пациентов с ДН. При оценке ФВД и ЭХОКГ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 были выявлены незначительные изменения, в группе пациентов с ДН изменения были более выраженными. При анализе показателей РКТ ОГК через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 было выявлено, что только в группе пациентов с перенесенным поражением легких и ДН во время COVID-19 были выявлены изменения. Таким образом, течение постковидного синдрома и ВЗК на протяжении 12 месяцев наблюдения было хуже у пациентов с ДН. Максимальное количество пациентов, находящихся в обострении ВЗК, было

отмечено через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19. Тенденция к снижению количества пациентов в ремиссии была отмечена к 9 месяцу. Среди пациентов с ДН, вызванной вирусом SARS-CoV-2, чаще встречалось обострение ВЗК и сохранение активности ВЗК в постковидном периоде.

Литература

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* — 2021. — Vol. 27 (4). — P. 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
2. Pan F., Yang L., Liang B., Ye T., Li L., Li L., Liu D., Wang J. et al. Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19 // *Radiology.* — 2022. — Vol. 302 (3). — P. 709–719. DOI: 10.1148/radiol.2021211199
3. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Зими́на Т.А., Степанова И.И., Кудрявцева Н.А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // *Лечащий врач.* — 2022. — Vol. 3 (25). — P. 80–86. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.013
4. Liao T., Meng D., Xiong L., Wu S., Yang L., Wang S., Zhou M., He X. et al. Long-Term Effects of COVID-19 on Health Care Workers 1-Year Post-Discharge in Wuhan // *Infect Dis Ther.* — 2022. — Vol. 11 (1). — P. 145–163. DOI: 10.1007/s40121-021-00553-0
5. Панченко Д.И., Канорский С.Г., Быстров А.О., Мойсова Д.Л., Горюхин В.Н., Ио́нов А.Ю. Клинические и эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара // *Современные проблемы науки и образования.* — 2022. — № 2. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31633> (дата обращения: 17.03.2023)
6. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // *Гены и клетки.* — 2020. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-koronavirusnoy-bolezni-vyzvannoy-sars-cov-2> (дата обращения: 12.03.2023)
7. Chen L., Hu K., Cheng C., Hu Q., Zhang L., An T., Guo Y., Chen S., Duan G. Risk of adverse outcomes in inflammatory bowel disease patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int J Colorectal Dis.* — 2022. — Vol. 37 (11). — P. 2277–2289. DOI: 10.1007/s00384-022-04265-w
8. Salvatori S., Baldassarre F., Mossa M., Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases // *J Clin Med.* — 2021. — Vol. 10 (23). — P. 5575. DOI: 10.3390/jcm10235575
9. Attaubi M., Dahlerup J.F., Poulsen A., Hansen M.R. et al. Outcomes and Long-Term Effects of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases — A Danish Prospective Population-Based Cohort Study with Individual-Level Data // *J Crohns Colitis.* — 2022. — Vol. 16 (5). — P. 757–767. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab192
10. Wetwittayakhleng P., Albader F., Golovics P.A., Hahn G.D. et al. Clinical Outcomes of COVID-19 and Impact on Disease Course in Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Can J Gastroenterol Hepatol.* — 2021. — 2021. — P. 7591141. DOI: 10.1155/2021/7591141
11. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study // *Gastroenterology.* — 1976. — Vol. 70 (3). — P. 439–444.
12. Truelove S.C. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial // *British Medical Journal.* — 1954. — Vol. 2. — P. 375–378.
13. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 16 (18.08.2022).
14. Приказ МЗ РФ от 1.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке» (зарегистрирован 7.07.2021 № 64157).
15. Bustamante S., Yau Y., Boys V., Chang J., Paramsothy S. et al. Tryptophan Metabolism 'Hub' Gene Expression Associates with Increased Inflammation and Severe Disease Outcomes in COVID-19 Infection and Inflammatory Bowel Disease // *Int J Mol Sci.* — 2022. — Vol. 23 (23). — P. 14776. DOI: 10.3390/ijms232314776
16. Giron L.B., Dweep H., Yin X., Wang H., Damra M., Goldman A.R. et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients // *Front Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 686240. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686240
17. Черняк А.В., Савушкина О.И. Спирометрическое исследование в клинической практике // *Бюл. физ. и пат. дых.* — 2020. — № 77. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/spirometricheskoe-issledovanie-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 19.03.2023)
18. Rosa I., Conti C., Zito L., Efthymakis K., Neri M., Porcelli P. Has the COVID-19 Pandemic Worsened Health-Related Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease? A Longitudinal Disease Activity-Controlled Study // *Int J Environ Res Public Health.* — 2023. — Vol. 20 (2). — P. 1103. DOI: 10.3390/ijerph20021103

УДК 616.12-008.331.1

С.Д. МАЯНСКАЯ¹, Ф.Р. ГУМЕРОВ¹, И.А. ГРЕБЕНКИНА²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск

Сравнительная оценка показателей суточного мониторинга в динамике лечения фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов

Контактная информация:

Маянская Светлана Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

Данное исследование направлено на изучение суточного профиля АД при лечении наиболее распространенными в реальной клинической практике фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов.

Цель исследования — провести сравнительную оценку динамики суточного профиля АД у пациентов с артериальной гипертензией II–III степени при приеме ФК амлодипина или гидрохлортиазида с лозартаном для оптимального подхода к их персонализированному использованию в реальной клинической практике.

Материал и методы. 60 пациентам рандомизированным способом назначались фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. 1 группа получала лозартан с амлодипином, 2-я — лозартан с гидрохлортиазидом. С помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) оценивались показатели до начала и через 3 месяца лечения.

Результаты. В 1 группе на протяжении трех месяцев лечения наблюдалось статистически значимое снижение практически всех показателей СМАД, за исключением ночной вариабельности диастолического АД (ДАД) и его минимальных дневных значений, степени ночного снижения систолического АД (САД), а также скорости утреннего подъема САД и ДАД. Во 2 группе также снижались средние САД, ДАД и индекс времени, тогда как показатели ночной вариабельности, степень ночного снижения АД и величина и скорость утреннего повышения САД и ДАД практически не менялись в ходе лечения. При сравнении двух групп статистически значимая разница была получена по снижению средних дневных САД и ДАД, величины утреннего подъема САД, а также его максимальной величины в течение дня.

Выводы. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения, однако, можно предположить, что в выборе той или иной комбинации целесообразно учитывать особенности показателей СМАД, в том числе степени снижения ночного АД, а также величины и скорости его утреннего подъема.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, лозартан с амлодипином, лозартан с гидрохлортиазидом, суточное мониторирование артериального давления.

(Для цитирования: Маянская С.Д., Гумеров Ф.Р., Гребенкина И.А. Сравнительная оценка показателей суточного мониторинга в динамике лечения фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов. Т. 21, № 2, С. 99–106)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-99-106

S.D. MAYANSKAYA¹, F.R. GUMEROV¹, I.A. GREBENKINA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Comparative evaluation of daily monitoring indicators in the dynamics of treatment with fixed combinations of antihypertensive drugs

Contact details:

Mayanskaya S.D. — MD, Professor of the Department of Hospital Therapy**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-316-99-66, **e-mail:** Smayanskaya@mail.ru

This study is aimed at studying the daily profile of blood pressure in the treatment with the most common fixed combinations of antihypertensive drugs in actual clinical practice.

The purpose — to conduct a comparative assessment of the dynamics of the daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension of II–III degree when taking fixed combinations of amlodipine or hydrochlorothiazide with losartan for the optimal approach to their personalized use in actual clinical practice.

Material and methods. Fixed combinations of antihypertensive drugs were randomly assigned to 60 patients. Group 1 received losartan with amlodipine, group 2 received losartan with hydrochlorothiazide. By ambulatory monitoring of blood pressure (ABPM), indicators were evaluated before and after 3 months of treatment.

Results. In group 1, during three months of treatment, there was a statistically significant decrease in almost all indicators of ABPM, except the nighttime variability of diastolic blood pressure (DBP) and its minimum daily values, the degree of nighttime decrease in systolic blood pressure (SBP), as well as the rate of morning rise in SBP and DBP. In group 2, mean SBP, DBP, and time index also decreased, while nocturnal variability, the degree of nocturnal BP decrease, and the magnitude and speed of the morning increase in SBP and DBP remained virtually unchanged during treatment. When comparing the two groups, a statistically significant difference was obtained for the decrease in the average daily SBP and DBP, the magnitude of the morning rise in SBP, as well as its maximum value during the day.

Conclusion. The results obtained require further study, however, it can be assumed that in choosing one or another combination, it is advisable to take into account the characteristics of ABPM indicators, including the degree of decrease in nighttime blood pressure, as well as the magnitude and speed of its morning rise.

Key words: arterial hypertension, fixed combinations, losartan with amlodipine, losartan with hydrochlorothiazide, ambulatory blood pressure monitoring.

(For citation: Mayanskaya S.D., Gumerov F.R., Grebenkina I.A. Comparative evaluation of daily monitoring indicators in the dynamics of treatment with fixed combinations of antihypertensive drugs. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 99–106)

Как известно, около 30–40% взрослого населения нашей планеты имеют повышенное артериальное давление (АД). независимо от уровня экономического состояния страны. При этом в результате увеличения пациентов с метаболическим синдромом в 2025 г. прогнозируют увеличение популяции, страдающей артериальной гипертензией (АГ) на 15–20%, что в среднем может достигнуть около 1.5 млрд человек [1].

В соответствии с реальной клинической практикой, для достижения оптимального контроля АД большинству пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) требуется двойная или тройная комбинация антигипертензивных препаратов (АГП). Данные ретроспективного анализа 1966–2008 гг., включавшего 42 исследования с применением различных схем антигипертензивной терапии, показали, что комбинация двух любых АГП примерно в 5 раз эффективнее снижает АД, чем монотерапия с постепенным увеличением дозы [2].

Так, в исследовании SHEP потребность в назначении комбинированной антигипертензивной терапии возникла у 45% пациентов, в исследовании ALLHAT — у 62%, в исследовании INVEST — у 80% соответственно. В исследовании LIFE лишь 11% пациентов к завершению исследования получали монотерапию лозартаном. В исследовании ASCOT 9 из 10 пациентов, достигших целевых значений АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.), принимали двойную или тройную свободную комбинацию АГП. В исследовании HOT для снижения ДАД до 90 мм рт. ст. комбинированная терапия потребовалась 63%, а для достижения ДАД ≤ 80 мм рт. ст. — 74% пациентам [3]. В связи с этим в седьмом отчете объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД (JNC VII) признается, что пациентам с АГ потребуется два или более гипотензивных препарата для достижения целевого уровня АД. При этом у пациентов с АД выше целевого на 20/10 мм рт. ст. или систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуют использовать именно

фиксированные комбинации (ФК) в качестве начальной терапии артериальной гипертензии.

История применения ФК АГП — длительная и разнообразная. Однако, в отличие от свободных комбинаций, суточный антигипертензивный эффект ФК до недавнего времени не был так же хорошо изучен. В 2007 г. в The American Journal of Medicine был опубликован крупный метаанализ «Комбинации с фиксированными дозами способствуют режиму лечения», где авторы провели анализ исследований базы данных MEDLINE за 1966–2005 гг. Согласно этому метаанализу, в 9 исследованиях (20 242 пациента) в течение $13,1 \pm 8,6$ месяцев лечения ФК АГП АД снижалось АД на 24% эффективнее, чем при монотерапии [4–6].

Важным в предыстории широкого применения ФК АГП явилось обстоятельство низкой приверженности пациентов с АГ к лечению двойными, тройными и более свободными комбинациями. Безусловно, это обстоятельство также послужило важным триггером включения ФК в современные рекомендации.

В целом, ФК, основанная на препаратах с разными механизмами действия, обладает аддитивным эффектом и хорошей переносимостью. Все исследования ФК АГП, проводимые в настоящее время, подчеркивают не только их возрастающую роль в рутинной практике, но и потенциально долгосрочную пользу раннего начала приема двух АГП, начиная с АГ II степени.

Несмотря на это, врачи по-прежнему упорно начинают АГТ именно с монотерапии или свободных комбинаций, игнорируя феномен «ускользания» эффективности, синергизм воздействия на разные механизмы АГ одновременно и возможность использования малых, более безопасных доз в ФК, мотивируя это сложностями подбора необходимых препаратов и их титрации. Вероятно, это также связано с недостаточным количеством исследований их влияния на динамику АД.

В связи с этим предпринято данное исследование, направленное на изучение суточного профиля АД

при лечении наиболее распространенными в реальной клинической практике ФК АГП.

Цель исследования — провести сравнительную оценку динамики суточного профиля АД у пациентов с АГ II–III степени при приеме ФК АГП амлодипина или гидрохлортиазида с лозартаном для оптимального подхода к их персонифицированному использованию в реальной клинической практике.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ГБ 2–3 ст., принимающие монотерапию АГП. Критерии исключения: острые воспалительные заболевания; беременность или период лактации; предшествующий прием фиксированных комбинаций; декомпенсация сахарного диабета; подагра и повышение уровня мочевой кислоты; наличие онкологических заболеваний; острое нарушение мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; хроническая болезнь почек 3–4 ст.; нарушения ритма сердца (кроме желудочковых или наджелудочковых экстрасистол); тяжелые заболевания печени.

Все пациенты методом рандомизации были разделены на две группы. В 1 группу вошли пациенты (средний возраст $57,43 \pm 15,69$ лет, 16 мужчин и 14 женщин), получавшие ФК лозартана с амлодипином (ЛА) в дозах: 50/5 мг (16 человек), 100/5 мг (12 человек), 100/10 мг (2 человека). В ходе исследования 3 пациента перешли с дозировки 50/5 на 100/5 мг, один пациент — с 50/5 на 100/10 мг, а два — с 100/5 на 100/10 мг. В 2 группу вошли пациенты (средний возраст $60,9 \pm 11,31$ лет, 9 мужчин, 21 женщина), принимавшие ФК лозартана с гидрохлортиазидом (ЛГ) в дозах: 50/12,5 мг (25 человек), 100/12,5 мг (4 человека), 100/25 мг (1 человек). В ходе исследования один пациент перешел с дозировки 50/12,5 на 100/12,5 мг и еще один — с 50/12,5 на 100/25 мг. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из данной таблицы, обе группы обследуемых были сопоставимы. Всем пациентам

двукратно проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД): во время первого визита, до назначения ФК, через 3 месяца лечения ФК АГП. С помощью программы VPLAB оценивались следующие показатели СМАД: среднее значение САД (срСАД), индекс времени САД (ивСАД), среднее значение ДАД (срДАД), вариабельность САД (варСАД), индекс времени ДАД (ивДАД), вариабельность ДАД (варДАД). Данные показатели оценивались и в дневное (д), и в ночное (н) время. Но помимо них были изучены и остальные показатели СМАД: скорость утреннего подъема САД (супСАД), среднее пульсовое АД (спАД), скорость утреннего подъема ДАД (супДАД), степень ночного снижения САД (снсСАД), степень ночного снижения ДАД (снсДАД), величина утреннего подъема САД (вупСАД), величина утреннего подъема ДАД (вупДАД). Также оценивались максимальные и минимальные значения САД и ДАД за весь день (о), за день (д) и за ночь (н).

Полученные результаты были обработаны при помощи пакета программ STATISTICA 10, методом непараметрической и параметрической статистики. При сравнении количественных показателей в связанных группах было выявлено ненормальное распределение, использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения показателей использовали критерий Манна — Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для непараметрической оценки групп использовался критерий χ^2 .

Результаты

Динамика показателей СМАД в группе пациентов, получавших ФК лозартана с амлодипином, отражена в табл. 2. Согласно полученным данным, у пациентов, получавших ФК лозартана с амлодипином, на протяжении 3 месяцев лечения наблюдалось статистически значимое снижение практически всех показателей СМАД, за исключением ночной вариабельности ДАД и его минимальных дневных значений, степени ночного снижения САД, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах
Table 1. Comparative characteristics of patients in groups

Характеристика	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	p
Возраст (лет)	57,43 + 15,69	60,9 + 11,31	> 0,05
Мужчины	16 (53%)	9 (30%)	0,116
Женщины	14 (47%)	21 (70%)	
2 стадия ГБ	22 (73%)	17 (57%)	0,279
3 стадия ГБ	8 (27%)	13 (43%)	
СД 2 типа	4 (13%)	10 (33%)	0,127
пОНМК	1 (3%)	0 (0%)	0,729
ИБС: СН ФК 2	3 (10%)	6 (20%)	
ХБП С 3	3 (10%)	1 (3%)	0,605
ХОБЛ	1 (3%)	1 (3%)	1,0

Таблица 2. Динамика показателей СМАД в группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию лозартана с амлодипином

Table 2. Dynamics of ABPM indicators in the group of patients receiving a fixed combination of losartan with amlodipine

Показатели	1 визит n = 30		2 визит n = 30		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
срСАД днем (мм рт. ст.)	141	136–151	125	120–132	0,001
срДАД днем (мм рт. ст.)	86	78–93	79	70–85	0,001
ивСАД днем (%)	50	34–78	29	14–38	0,001
ивДАД днем (%)	29	7–58	15	4–38	0,002
варСАД днем (мм рт. ст.)	14	12–16	11	9–14	0,001
варДАД днем (мм рт. ст.)	10	8–13	8	6–11	0,009
срСАД ночью (мм рт. ст.)	131	124–138	120	112–130	0,001
срДАД ночью (мм рт. ст.)	77	72–84	70	68–76	0,001
ивСАД ночью (%)	68	40–90	45	20–64	0,003
ивДАД ночью (%)	60	32–86	44	18–57	0,003
варСАД ночью (мм рт. ст.)	12	10–13	10	6–12	0,006
варДАД ночью (мм рт. ст.)	8	7–10	8	6–10	0,147
спАД (мм рт. ст.)	55	48–63	50	46–55	0,001
снсСАД (%)	10	3–13	7	0–10	0,080
снсДАД (%)	12	5–13	6	4–12	0,029
вупАД (мм рт. ст.)	50	36–63	39	25–46	0,001
вупДАД (мм рт. ст.)	34	25–42	29	22–36	0,011
супСАД (мм рт. ст.)	12	3–30	8	3–26	0,345
супДАД (мм рт. ст.)	8	2–18	4	2–18	0,248
максСАД общее (мм рт. ст.)	181	172–194	158	150–168	0,001
максДАД общее (мм рт. ст.)	115	106–133	102	95–117	0,001
минСАД общее (мм рт. ст.)	107	101–120	100	98–106	0,003
минДАД общее (мм рт. ст.)	58	56–66	56	50–61	0,004
максСАД днем (мм рт. ст.)	181	172–194	157	146–168	0,001
максДАД днем (мм рт. ст.)	115	104–131	102	95–115	0,001
минСАД днем (мм рт. ст.)	114	105–126	106	100–110	0,001
минДАД днем (мм рт. ст.)	63	57–71	62	55–68	0,075
максСАД ночью (мм рт. ст.)	154	143–160	134	129–152	0,001
максДАД ночью 1 (мм рт. ст.)	92	85–102	88	80–90	0,001
минСАД ночью (мм рт. ст.)	111	104–123	104	99–110	0,002
минДАД ночью (мм рт. ст.)	62	57–72	58	52–64	0,002

Примечание: Me — медиана показателей; Q1–Q3 — верхний и нижний квартили; $p < 0,05$ — статистически значимые различия показателей между двумя визитами (критерий Уилкоксона).Note: Me — median of indicators; Q1–Q3 — upper and lower quartile; $p < 0.05$ — statistically significant differences of indicators between two visits (Wilcoxon test).

Таблица 3. Динамика показателей СМАД в группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию лозартана с гидрохлортиазидом
Table 3. Dynamics of ABPM indicators in the group of patients receiving a fixed combination of losartan with hydrochlorothiazide

Показатели	1 визит n = 30		2 визит n = 30		P
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
срСАД днем (мм рт. ст.)	142	136-151	133	128-138	0,001
срДАД днем (мм рт. ст.)	87	80-90	82	77-86	0,001
ивСАД днем (%)	56	35-80	34	20-50	0,001
ивДАД днем (%)	29	13-51	16	8-35	0,001
варСАД днем (мм рт. ст.)	14	12-18	13	10-15	0,019
варДАД днем (мм рт. ст.)	10	8-13	10	7-12	0,346
срСАД ночью (мм рт. ст.)	135	128-145	127	118-131	0,002
срДАД ночью (мм рт. ст.)	76	70-85	74	69-78	0,007
ивСАД ночью (%)	77	45-99	51	26-78	0,006
ивДАД ночью (%)	46	24-89	33	12-69	0,027
варСАД ночью (мм рт. ст.)	12	10-14	12	9-13	0,256
варДАД ночью (мм рт. ст.)	8	7-10	8	5-10	0,356
спАД (мм рт. ст.)	59	52-68	54	49-61	0,001
снсСАД (%)	6	2-13	5	2-9	0,174
снсДАД (%)	10	6-18	8	5-17	0,902
вупАД (мм рт. ст.)	48	38-65	52	32-66	0,934
вупДАД (мм рт. ст.)	39	25-50	34	20-42	0,323
супСАД (мм рт. ст.)	10	4-31	10	3-28	0,316
супДАД (мм рт. ст.)	14	2-32	11	3-19	0,173
максСАД общее (мм рт. ст.)	178	172-204	172	161-180	0,001
максДАД общее (мм рт. ст.)	112	104-128	104	99-132	0,178
минСАД общее (мм рт. ст.)	112	103-116	104	99-109	0,004
минДАД общее (мм рт. ст.)	58	53-62	56	51-60	0,230
максСАД днем (мм рт. ст.)	178	172-204	170	161-180	0,001
максДАД днем (мм рт. ст.)	112	104-128	104	99-132	0,181
минСАД днем (мм рт. ст.)	116	110-120	109	102-112	0,002
минДАД днем (мм рт. ст.)	63	58-71	60	54-65	0,284
максСАД ночью (мм рт. ст.)	162	148-170	145	134-162	0,010
максДАД ночью 1 (мм рт. ст.)	92	85-100	88	81-95	0,029
минСАД ночью (мм рт. ст.)	116	107-126	108	100-112	0,002
минДАД ночью (мм рт. ст.)	62	58-72	60	55-67	0,031

Примечание: Me — медиана показателей; Q1-Q3 — верхний и нижний квартили; $p < 0,05$ — статистически значимые различия показателей между двумя визитами (критерий Уилкоксона).
Note: Me — median of indicators; Q1-Q3 — upper and lower quartile; $p < 0.05$ — statistically significant differences of indicators between two visits (Wilcoxon test).

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей СМАД между двумя группами, получавшими фиксированные комбинации лозартана с амлодипином и лозартана с гидрохлортиазидом

Table 4. Comparative evaluation of ABPM indicators between the groups of patients receiving a fixed combination of losartan with amlodipine and of losartan with hydrochlorothiazide

Показатели	1 группа (n = 30) Δ (% от исходного)	2 группа (n = 30) Δ (% от исходного)	U-Критерий Манна — Уитни
срСАД днем (мм рт. ст.)	17 (12%)	12 (8%)	308,5 (p < 0,05)
срДАД днем (мм рт. ст.)	8 (9%)	4 (5%)	284 (p < 0,01)
ивСАД днем (%)	26 (48%)	19 (33%)	361 (p > 0,05)
ивДАД днем (%)	15 (41%)	13 (38%)	422,5 (p > 0,05)
варСАД днем (мм рт. ст.)	4 (27%)	1 (7%)	365,5 (p > 0,05)
варДАД днем (мм рт. ст.)	1 (10%)	1 (9%)	356 (p > 0,05)
срСАД ночью (мм рт. ст.)	11 (8%)	9 (7%)	414,5 (p > 0,05)
срДАД ночью (мм рт. ст.)	6 (8%)	5 (6%)	426,5 (p > 0,05)
ивСАД ночью (%)	20 (31%)	15 (22%)	406 (p > 0,05)
ивДАД ночью (%)	17 (29%)	11 (22%)	419 (p > 0,05)
варСАД ночью (мм рт. ст.)	2 (17%)	0 (0%)	354 (p > 0,05)
варДАД ночью (мм рт. ст.)	1 (11%)	1 (11%)	420 (p > 0,05)
спАД (мм рт. ст.)	6 (11%)	6 (10%)	429,5 (p > 0,05)
снсСАД (%)	2 (25%)	2 (29%)	436 (p > 0,05)
снсДАД (%)	3 (30%)	0 (%)	350,5 (p > 0,05)
вупАД (мм рт. ст.)	11 (22%)	-3 (-6%)	277,5 (p < 0,01)
вупДАД (мм рт. ст.)	6 (17%)	5 (13%)	380,5 (p > 0,05)
супСАД (мм рт. ст.)	3 (14%)	6 (22%)	426 (p > 0,05)
супДАД (мм рт. ст.)	7 (37%)	11 (42%)	437,5 (p > 0,05)
максСАД общее (мм рт. ст.)	25 (14%)	13 (7%)	256,5 (p < 0,01)
максДАД общее (мм рт. ст.)	12 (10%)	5 (4%)	385 (p > 0,05)
минСАД общее (мм рт. ст.)	8 (7%)	6 (5%)	424 (p > 0,05)
минДАД общее (мм рт. ст.)	5 (8%)	2 (3%)	372 (p > 0,05)
максСАД днем (мм рт. ст.)	25 (14%)	13 (7%)	251 (p < 0,01)
максДАД днем (мм рт. ст.)	12 (10%)	5 (4%)	367,5 (p > 0,05)
минСАД днем (мм рт. ст.)	9 (8%)	7 (6%)	435 (p > 0,05)
минДАД днем (мм рт. ст.)	4 (6%)	1 (2%)	398 (p > 0,05)
максСАД ночью (мм рт. ст.)	16 (10%)	10 (6%)	369,5 (p > 0,05)
максДАД ночью (мм рт. ст.)	8 (8%)	5 (5%)	378 (p > 0,05)
минСАД ночью (мм рт. ст.)	8 (7%)	10 (8%)	447 (p > 0,05)
минДАД ночью (мм рт. ст.)	6 (9%)	5 (8%)	400,5 (p > 0,05)

Примечание: Δ — разница между показателями, полученными при 1 и 2 визите; p < 0,05 — статистически значимые различия, полученные при сравнении двух разниц между группами с использованием U критерия Манна — Уитни.

Note: Δ — difference of indicators obtained during the 1st and 2nd visits; p < 0.05 — statistically significant differences obtained when comparing two differences between the groups using U criterion of Mann — Whitney.

Анализ 3-месячной динамики показателей СМАД в группе, получавшей ФК лозартана с гидрохлортиазидом, показал более противоречивые результаты (табл. 3). И хотя средние цифры САД и ДАД, а также индекс времени достоверно снижались, показатели ночной вариабельности, как и степень ночного снижения АД, а также величина и скорость утреннего повышения САД и ДАД, практически не менялись в ходе лечения.

После анализа динамики показателей СМАД в группах был проведен сравнительный анализ изменений между двумя группами (табл. 4). Для этого мы рассчитали разницу средних показателей между визитами в группах и сравнили степень их снижения в зависимости от лечения разными ФК АГП. Статистически значимая разница была получена по снижению средних дневных САД и ДАД, вупСАД, а также его максимальной величины в течение дня. По остальным показателям также наблюдалось более значительное снижение в группе пациентов, принимавших ЛА, однако статистической достоверности достигнуто не было.

Обсуждение

В настоящих рекомендациях по диагностике и лечению АГ основное место уделяют четырем классам АГП. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов и тиазидовые диуретики. Именно эти классы в настоящее время составляют большинство ФК АГП [7]. К преимуществам ФК можно отнести: потенцирование антигипертензивного эффекта, простоту назначения и процесса титрования дозы, уменьшение частоты побочных эффектов, увеличение приверженности пациентов к лечению и уменьшение стоимости.

Лозартан, как известно, один из первых БРА, появившихся в России. ФК, в состав которых входит лозартан, являются самыми популярными на рынке лекарственных средств по соотношению цены и качества. Это обстоятельство и побудило исследовать именно комбинации АГП с лозартаном. Несмотря на широко распространенное применение ФК в реальной клинической практике, сравнительные исследования по их влиянию на различные показатели СМАД в литературе практически не встречаются, а подход к выбору этих препаратов носит в основном эмпирический характер. Предпринятая попытка провести такое сравнительное исследование показала, что 3-месячный гипотензивный эффект ФК лозартана с амлодипином после монотерапии АГП был статистически значимо более заметным, чем при лечении лозартаном с гидрохлортиазидом. При этом группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени ГБ и сопутствующим заболеваниям.

Интересно, что в проведенном исследовании статистически значимая разница между группами была получена не только по показателям дневных САД и ДАД, но и величине утреннего подъема САД, а также его максимальной величины в течение дня. Прогностическое значение величины утреннего подъема артериального давления (вупАД) как важнейшего показателя СМАД было доказано в шести основных исследованиях. В них была продемонстрирована взаимосвязь между вупАД и поражением органов мишеней [8]. Так, у пациентов с высокой вупАД чаще выявлялись гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции; удлинение интервала QT на ЭКГ; признаки атероскле-

роза брахиоцефальных артерий с высоким уровнем маркеров воспаления; утолщение каротидного комплекса интима-медиа; признаки бессимптомной цереброваскулярной болезни, а также микроальбуминурия [9]. Tissot A.C. et al. в 2008 г. также изучили взаимосвязь вупАД с признаками поражения крупных и мелких артерий. Авторы выявили, что в утренний период активируется именно ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с ГБ, между тем у здоровых людей выявляют эндотелиальную дисфункцию, приводящую к уменьшению способности сосудов к дилатации. Данное исследование помогло понять, что ранние стадии ремоделирования мелких артерий количественно возрастают с увеличением вупАД. [10]. В проведенном исследовании лечение ФК ЛА статистически значимо уменьшало вупСАД, по сравнению с ФК ЛГ. При этом необходимо помнить, что на воспроизводимость вупАД чаще всего влияют два фактора: вариабельность физической активности и разное время пробуждения. Для более точной оценки данного показателя требуется минимизация воздействия этих двух факторов [11]. Возможно, что чем больше удастся снизить вупАД, тем медленнее развивается ПОМ. Однако данное утверждение требует более длительного динамического наблюдения.

Так или иначе, согласно исследованию, обе ФК АГП влияли на основные показатели СМАД, достоверно их снижая. При этом степень ночного снижения САД показала себя как довольно ригидный параметр, а величина и скорость утреннего подъема АД уменьшались преимущественно в группе пациентов, получавших ЛА. Данное обстоятельство позволяет предположить, что пациентам с недостаточным снижением ночного АД и его повышением в утренние часы предпочтительно назначение именно этой комбинации АГП.

Выводы

Таким образом, в ходе исследования все пациенты отмечали улучшение самочувствия на фоне приема обеих групп фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Также практически все основные показатели СМАД снижались через 3 месяца после приема обеих ФК. Однако в группе пациентов, получавших лозартан + амлодипин, эти изменения были более выражены. Также наблюдалась достоверная разница между обеими группами по таким показателям, как дневные САД и ДАД, величина утреннего подъема САД. В сторону снижения данных параметров, преобладающих в группе пациентов, получавших лозартан с амлодипином. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения, однако, исходя из полученных данных, можно предположить, что в выборе той или иной комбинации целесообразно учитывать особенности показателей СМАД, в том числе степени снижения ночного АД, а также величины и скорости его утреннего подъема.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Маянская С.Д.

<https://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

Гумеров Ф.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-2329-1416>

Гребенкина И.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5563-2983>

Литература

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. — 2005. — 365 (9455). — P. 217-223.
2. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // *BMJ*. — 2003. — 326 (7404). — P. 1427-1431.
3. Архипов М.И., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А. [и др.]. Новые Российские рекомендации по АГ — приоритет комбинированной терапии. Информационное письмо / // Системные гипертензии. — 2011. — № 3. — С.58-61.
4. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension // *Manag Care*. — 2000. — №9(9 Suppl). — P. 2-6.
5. Bangalore S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis// *Am J Med*. — 2007. — №120. — P.713-719
6. Taylor A.A., Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy // *Congest Heart Fail*. — 2003. — 9(6). — P. 324-332.
7. Максимов М.Л. Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией// *РМЖ*. — 2014. — №6. — P. 423.
8. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. Evidence and perspectives // *Hypertension*. — 2010. — 56 (5). — P. 765-773.
9. Marfella R. et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque; role of ubiquitin-proteasome activity// *Hypertension*. — 2007. — 49(4). — P. 784-791.
10. Tissot A.C. et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind randomized, placebo-controlled phase IIa study// *Lancet*. — 2008. — 371(9615). — P. 821-827.
11. Kario K., Swartz J.E., Pickering T.G. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation // *Hypertension*. — 1999. — 34(4 Pt 1). — P. 685-691.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ**МЕДИКИ: БОЙТЕСЬ «ПЕРЕДОЗИРОВКИ» МОЛОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ**

Взрослым врачи рекомендуют в день потреблять в среднем 200 граммов молочных продуктов. Комментирует заведующая отделением профилактики факторов риска Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ Дарья Халтурина: «Молочные продукты – это прежде всего пища для младенцев, источник множества полезных веществ для развития организма. Так заложено природой».

Употребление молочных продуктов регулярно и в умеренных количествах ассоциировано с заметным снижением смертности от всех причин. В среднем оптимальным количеством считается 200 граммов в день, а после употребления 400 граммов эффект перестает быть положительным. Ферментированные молочные продукты (йогурты, кефиры, творог, сыр) более полезны, чем молоко в чистом виде, потому что не у всех людей есть гены, позволяющие хорошо переносить лактозу.

Пожилым людям молоко в чистом виде вообще не рекомендовано. Только в переработанной форме. Профилактике саркопении (возрастного атрофического изменения скелетной мускулатуры, приводящего к постепенной потере мышечной массы и силы) могут способствовать содержащиеся в молочных продуктах белки, витамин D, кальций, масляная кислота. При отказе от молочных продуктов стоит убедиться, что организм восполняет йод, витамин D из других источников".

Источник: meddaily.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 591.147.1

И.З. ГАЛИЕВ², С.В. ЗИНЧЕНКО¹, Е.Ю. МИНГАЛИМОВА²¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

Интраоперационная идентификации паращитовидных желез у пациента с третичным гиперпаратиреозом (клинический случай)

Контактная информация:**Галиев Ильфат Зульфатович** — старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии**Адрес:** 420088, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29, **тел.:** +7-951-063-31-78, **e-mail:** galiev-i-1990@mail.ru

Проблема диагностики и лечения вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена. Вопросы удаления с последующей аутологичной трансплантацией паращитовидных желез связаны для специалистов с рядом затруднений: малый размер (менее чем 6 x 3 x 1,5 мм) и схожесть с окружающими тканями. В данной работе показана эффективность применения производных 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для флуоресцентной визуализации гиперплазированных и аденоматозно трансформированных паращитовидных желез у пациентки с третичным гиперпаратиреозом. Визуализация паращитовидных желез до оперативного лечения не была проведена в полном объеме по причине тяжести состояния пациентки и наличия противопоказаний для проведения йодконтрастных исследований.

Ключевые слова: третичный гиперпаратиреоз, флуоресцентная диагностика, паращитовидная железа, паратиреоидэктомия.

(Для цитирования: Галиев И.З., Зинченко С.В., Мингалимова Е.Ю. Интраоперационная идентификации паращитовидных желез у пациента с третичным гиперпаратиреозом (клинический случай). Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 107–109)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-107-109

I.Z. GALIEV², S.V. ZINCHENKO¹, E.YU. MINGALIMOVA²¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan²Republic Clinical Oncology Dispensary, Kazan

Intraoperative identification of the parathyroid glands in a patient with tertiary hyperparathyroidism (clinical case)

Contact details:**Galiev I.Z.** — Senior Lecturer of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology**Address:** 29 Sibirskiy tract, Kazan, Russian Federation, 420088, **tel.:** +7-951-063-31-78, **e-mail:** galiev-i-1990@mail.ru

The problem of diagnosing and treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism has not lost its relevance to date. Radical removal of transformed parathyroid glands with simultaneous free replantation of the unchanged part ensures the restoration of phosphorus-calcium metabolism. The issues of removal with subsequent autologous transplantation of parathyroid glands are associated with a number of difficulties for specialists: small size (less than 6 x 3 x 1.5 mm) and similarity with surrounding tissues.

This paper shows the effectiveness of the use of 5 ALA derivatives for fluorescent imaging of hyperplastic and adenomatous transformed parathyroid glands in a patient with tertiary hyperparathyroidism. Visualization of the parathyroid glands before surgical treatment was not carried out in full due to the severity of the patient's condition and the presence of contraindications for iodine contrast studies.

Key words: *tertiary hyperparathyroidism, fluorescent diagnostics, parathyroid gland, parathyroidectomy.*

(For citation: Galiev I.Z., Zinchenko S.V., Mingalimova E.Yu. Intraoperative identification of the parathyroid glands in a patient with tertiary hyperparathyroidism (clinical case). Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 107–109)

Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Хроническая гиперфункция паращитовидных желез, обусловленная автономно функционирующими опухолями при первичном гиперпаратиреозе и викарной гиперплазией с последующей автономизацией и опухолевой трансформацией паращитовидных желез (ПЩЖ) при вторичном и третичном гиперпаратиреозе (ГПТ), у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, является одной из важнейших проблем клинической нефрологии и эндокринологии. Полное и радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена [1].

Существует множество способов дооперационной визуализации паращитовидных желез (ПЩЖ). Широко известны способы визуализации ПЩЖ путем проведения ультразвукового исследования. Однако, как отмечают Е.В. Эпштейн и С.И. Матяшук (2004), проблема визуализации паращитовидных желез при ультразвуковом исследовании заключается даже не в их малых размерах, а в том, что нет никакой разницы в эхогенности щитовидной железы и паращитовидных желез [2]. В Клиническом руководстве по ультразвуковой диагностике под ред. В.В. Митькова (2005) также указывается на невозможность визуализации нормальной околощитовидной железы даже высокочастотными датчиками в связи с малыми размерами и экоструктурой, не отличающейся от экоструктуры щитовидной железы [3]. Способ интраоперационного гамма-сканирования с радиофармпрепаратом технетрилом не позволяет визуализировать ПЩЖ в 29% случаев при первичных операциях и в 56% — при повторных вмешательствах [4]. Предложена методика визуализации ПЩЖ с использованием внутривенной инфузии раствора метиленового синего в предоперационном периоде с развитием синего окрашивания ПЩЖ [5, 6]. Однако известно, что его использование может приводить к развитию острых неврологических нарушений после операции [7, 8], вследствие чего этот метод также является недостаточно эффективным и небезопасным для интраоперационной визуализации паращитовидных желез.

Способ, описанный в изобретении РФ по патенту № 2458689 (Чиссов В.И. с соавт., 2012), предлагает интраоперационную идентификацию паращитовидных желез, включающую пероральное введение раствора 5-аминолевулиновой кислоты до начала операции и проведение ее при облучении операционного поля поляризованным синим светом, также не лишен ряда недостатков [9]. В нашем патенте «Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом» указано, что для адекватной паратиреоидэктомии не требуются высокие дозы препарата, поскольку 5-аминолевулиновая кисло-

та способна накапливаться в любых тканях с повышенным метаболизмом, коими являются гиперплазированные и аденоматозно трансформированные паращитовидные железы. Кроме того, точное соблюдение временного интервала в 120 мин после введения 5-аминолевулиновой кислоты в целях создания более яркого «свечения» тканей с повышенным метаболизмом и короткий интервал сохранения визуальной оптической концентрации не способствуют прецизионности проводимого хирургического вмешательства [10].

Клинический случай

Пациентка А, 49 лет, находится с 2014 г. на программном гемодиализе в связи с хронической почечной недостаточностью. С первых сеансов отмечены высокие показатели уровня паратгормона (ПТГ) на уровне 1500–2000 пг/мл. Получала мимпару — 80 мг длительно. Под наблюдением эндокринологов и хирургов МСЧ КФУ с 2021 г. Все попытки визуализации ПЩЖ и их ортотопической локализации либо дистопии не привели к однозначным результатам. Сцинтиграфия с технетрилом — данных об аденоме ПЩЖ нет, дистопии нет. УЗИ ПЩЖ — визуализируются по задней поверхности схожие по структуре с ПЩЖ образования 8 x 5 мм слева и 5 x 6 мм — справа. РКТ органов шеи, средостения и ОГК проведена без контрастирования из-за ХБП. В динамике уровень паратгормона не снижался. Учитывая сложившуюся ситуацию, после объяснения пациентке и с ее информированного согласия было принято решение об оперативном лечении с применением аласенса (производное 5-АЛК (аминолевулиновой кислоты)) для интраоперационной визуализации ПЩЖ.

При обращении общее состояние относительно удовлетворительное, жалобы на слабость, утомляемость, частые переломы костей. Введен аласенс из расчета 1,5 г per os, за 2,5 ч до операции.

Результаты

В условиях общей анестезии разрезом кожи по Кохеру послойно обнажена ЩЖ, мобилизована левая доля. В УФ свете длиной волны 395–400 нм выполнена визуализация предполагаемой локализации ПЩЖ, выявлено образование 15 x 10 x 8 мм алого цвета (накопленный в ПЩЖ аласенс в свете этой длины волны флуоресцирует алым светом) у нижнего полюса левой доли щитовидной железы, окружающие ткани темно-фиолетового цвета (рис. 1). Образование удалено, при дальнейшей ревизии в дневном и поляризованном свете выявлена левая верхняя паращитовидная железа 5 x 5 x 4 мм. Аналогичные манипуляции выполнены справа, визуализированы 3-я и 4-я ПЩЖ — 6 x 7 x 8 мм и 5 x 5 x 6 мм, удалены (рис. 2, 3). Часть левой верхней ПЩЖ (макроскопически наименее измененная) аутоотрансплантирована в правую плечелучевую мышцу. Для удобства выявления локализации при рентгенографии (возможное развитие аденомы ПЩЖ) вместе с ПЩЖ в мышцу внедрена металлическая скоба.



Рисунок 1. Мобилизованная левая доля щитовидной железы с флуоресцирующей ПЩЖ
Figure 1. Mobilized left lobe of thyroid gland with fluorescent parathyroid gland

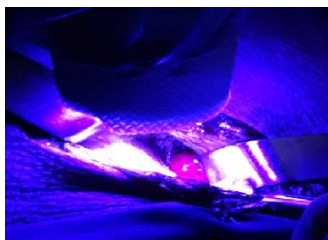


Рисунок 2. Мобилизованная правая доля щитовидной железы с флуоресцирующей ПЩЖ
Figure 2. Mobilized right lobe of thyroid gland with fluorescent parathyroid gland

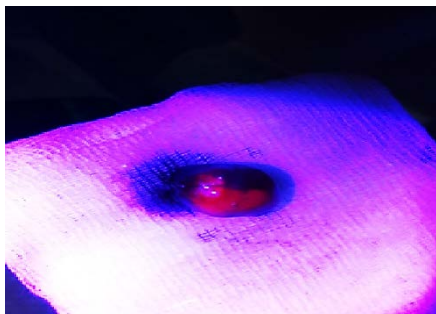


Рисунок 3. Правая паращитовидная железа продолжает флуоресцировать после удаления
Figure 3. The right thyroid gland continues fluorescing after removal

Послеоперационный период протекал без особенностей, в период нахождения в отделении получала гемодиализ. На следующий день после операции показатели кальция крови — 1,6 ммоль/л, ионизированного кальция крови — 0,8 ммоль/л, контроль ПТГ на 2 сутки — 3 пг/мл. Гистологическое заключение — светлоклеточные аденомы ПЩЖ. На 4 сутки пациентка выписана для амбулаторного лечения с рекомендациями контроля ПТГ через 2 недели.

Через 2 недели: ПТГ — 20 пг/мл, Са общий — 1,7 ммоль/л, Са ионизированный — 0,9 ммоль/л.

Нормализация уровня ПТГ свидетельствует о функционировании аутоотрансплантированной ПЩЖ.

Выводы

Описанный клинический случай демонстрирует сложности, которые регулярно встречаются в клинической практике хирургов, занимающихся проблемами диагностики и лечения вторичного и третичного ГПТ.

Таким образом, выполнение радикальных операций у пациентов с ВГПТ, ТГПТ следует выполнять при совершенно четком и согласованном представлении о:

- характере консервативной терапии, ее эффективности и продолжительности;
- показателях уровней ПТГ, кальция и фосфора крови;
- локализации как минимум 4-х ПЩЖ, подтвержденных СГ, УЗИ, РКТ при необходимости;
- локализации дистопированной ПЩЖ, определяющей оперативный доступ.

При наличии всей этой информации, имеющей однозначную трактовку, можно планировать оперативное лечение пациентов после совместного обсуждения с нефрологами и эндокринологами о характере послеоперационного лечения. Нормализация уровня ПТГ в послеоперационном периоде свидетельствует о эффективности аутоотрансплантации ПЩЖ, что в дальнейшем дает возможность отменить заместительную терапию препаратами кальция.

Литература

1. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report // *Bio Nano Sci.* — 2020. — P. 807–810. Doi: 10.1007/s12668-020-00749-7
2. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. — 2 изд. — Киев, 2004. — 382 с.
3. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М., 2005. — Т. 4. — С. 120.
4. Norman J. Minimally Invasive Radio guided Para thyroidectomy: An Endocrine Surgeon's Perspective // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39. — P. 15–24.
5. Klopfer P., Moe R.E. Demonstration of parathyroids during surgery in dog with preliminary reports of results in some clinical cases // *Surgery.* — 1966. — Vol. 59. — P. 1101.
6. Sweet G., Standiford S. Methylene-blue — associated encephalopathy // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204 (3). — P. 454–458.
7. Kuriloff D.B., Sanbom K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2004. — Vol. 131 (5). — P. 616–622.
8. Bradley K.W., Cameron A.J.D., Rhea L. et al. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review // *Canadian J. Anest.* — 2008. — Vol. 55. — P. 36–41.
9. Чиссов В.И., Решетов И.В., Голубцов А.К., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., Крехно О.П., Кирпа Е.А. Способ интраоперационного определения паращитовидных желез. — № 2458689; заявл. 28.03.2011; опубл. 20.08.2012, Бюл. № 21.
10. Зинченко С.В., Галиев И.З., Минабутдинов Р.М., Алиев И.Г., Биялов А.И., Вахитова Р.Ш. Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом для адекватной паратиреоидэктомии. — № 2019142608; заявл. 28.03.2011; опубл. 23.06.2020, Бюл. № 18.

УДК 16.74-009.51

Л.Б. НОВИКОВА, А.П. АКОПЯН, К.М. ШАРАПОВА, Р.Ф. ЛАТЫПОВА, Н.М. ФАЙЗУЛЛИНА
Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

Миотубулярная X-сцепленная миопатия. Клинический случай

Контактная информация

Шарапова Карина Маратовна — к.м.н., доцент кафедры неврологии ИДПО

Адрес: г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 41, тел.: +7-987-035-33-59, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия — редкое наследственное заболевание с первичным поражением мышц и клиническими проявлениями врожденной миопатии. Представлено описание клинического случая миотубулярной миопатии у мальчика, который наблюдался с возраста 2 месяцев до 2 лет и 5 месяцев в психоневрологическом отделении № 1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы г. Уфы. Заболевание проявлялось мышечной слабостью, гипотонией, дыхательной недостаточностью, вялым тетрапарезом, бульбарными нарушениями, необходимостью ИВЛ и потребностью в зондовом питании.

Ключевые слова: дети, миотубулярная миопатия, X-сцепленный рецессивный тип наследования, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность.

(Для цитирования: Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф., Файзуллина Н.М. Миотубулярная X-сцепленная миопатия. Клинический случай. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 110–114)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-110-114

L.B. NOVIKOVA, A.P. AKOPIAN, K.M. SHARAPOVA, R.F. LATYPOVA, N.M. FAIZULLINA
Bashkir State Medical University, Ufa

Myotubular X-linked myopathy. Clinical case

Contact details:

Sharapova K.M. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Neurology

Address: 3 Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008, tel.: +7-987-035-33-59, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Myotubular (centronuclear) myopathy is a rare hereditary disease with primary muscle damage and clinical manifestations of congenital myopathy. The article describes a clinical case of myotubular myopathy in a boy who was observed by us from the age of 2 months to 2 years 5 months at Psychoneurological Department No. 1 of the Children's Center for Psychoneurology and Epileptology of the Republican Children's Clinical Hospital in Ufa. The disease was manifested by muscle weakness, hypotension, respiratory failure, peripheral tetraparesis, bulbar disorders, the need for artificial lung ventilation and tube feeding.

Key words: children, myotubular myopathy, X-linked recessive inheritance, muscular hypotension, respiratory failure.

(For citation: Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F., Faizullina N.M. Myotubular X-linked myopathy. Clinical case. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 110–114)

Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия — редкое наследственное заболевание с первичным поражением мышц и клиническими проявлениями врожденной миопатии. Характерные патологические изменения мышц находят при биопсии в виде многочисленных центрально расположенных ядер. Термин «миотубулярная миопатия» был предложен Spiro A.J., Shy G.M. и Gonatas N.K. в 1966 г. [1]. Авторы впервые описали патологическое состояние у подростка с диффузной мышечной слабостью, преимущественной заинтересованностью лицевых и глазодвигательных мышц. При исследовании биоптата мышц этого пациента их волокна были изменены в виде мышечных трубочек (миотубул), напоминающих мышцы плода. Хотя точная природа и этиология необычных миофибрилл, идентифицированных Spiro A.J., остаются неясными, терминология сохранилась. Другие авторы показали, что при миопатии этого типа мышечные волокна по строению отличаются от миотубул плодов, и поэтому предлагали называть «центронуклеарная миопатия» по гистологическому признаку, то есть по расположению мышечных ядер в центральной части мышечных волокон [2].

В 1985 г. Heckmatt, Sewry, Hodes и Dubowitz наблюдали еще 8 пациентов с более подробным описанием центронуклеарной миопатии, а также суммировали все случаи с аналогичными результатами биопсии, известные на тот момент [3]. Авторы выделили тяжелую форму заболевания с диффузной ранней мышечной слабостью, дыхательной недостаточностью и преждевременной смертью, которая соответствовала X-сцепленному типу наследования, и разделили центронуклеарную миопатию на 3 формы: аутосомно-доминантную, аутосомно-рецессивную и X-сцепленную формы, назвав последнюю X-сцепленной миотубулярной миопатией [3]. Мутация в гене миотубуларина (MTM1) как причина X-сцепленной миотубулярной миопатии была описана в 1996 г., а в дальнейшем было найдено более 400 различных вариантов мутаций этого гена [4, 5]. С 2003 г. название «миотубулярная миопатия» (ММ) используется у пациентов с X-сцепленным рецессивным типом наследования [6], а за аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типами наследования закрепилось название «центронуклеарная миопатия». Заболеваемость тяжелой X-сцепленной формой составляет около 1 на 50 тыс. новорожденных мужского пола [7, 8].

В диагностике ММ имеет значение биопсия мышц с иммуногистохимическим исследованием, которую проводят уже при рождении ребенка, наличие моноклональных антител к миотубуларину, а также данные анализа ДНК [2, 9, 10]. При электромиографии у больных с миотубулярной и центронуклеарной миопатиями выявляется первично-мышечный характер поражения, однако изменения в мышцах могут отсутствовать. У пациентов с взрослой (поздней) формой заболевания аутосомно-доминантным типом наследования отмечается умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы в крови.

Типичным проявлением X-сцепленной формы является диффузная мышечная слабость и гипотония, проявляющиеся в неонатальном периоде, стойкая дыхательная недостаточность с необходимостью различных форм респираторной поддержки или трахеостомы. Пациенты нуждаются в зондовом питании [8, 11]. В зависимости от объема требуе-

мой дыхательной поддержки выделяют легкую (15–29%), среднюю (6–16%) или тяжелую (55–79%) формы заболевания [7, 11]. При тяжелой форме заболевания в 85% случаев наблюдают летальный исход [8]. Наряду с первоочередным поражением скелетных мышц при ранних формах ММ наблюдаются другие признаки заболевания, к которым относятся хроническая прогрессирующая офтальмоплегия, пелиоз печени, характеризующийся наличием множественных лакун с геморрагическим содержанием [7, 8, 12, 13]. Больные часто имеют марфаноподобное телосложение: узкое удлинненное лицо, высокий рост, удлинненные руки и ноги.

Значительная часть (от 25 до 50%) пациентов умирает на первом году жизни [14]. Имеется выраженное нарушение двигательной функции; дети редко овладевают навыком ходьбы, сохраняется тяжелая гипотония. Почти 80% нуждаются в искусственной вентиляции легких и зондовом питании, а также в инвалидной коляске для передвижения [8]. У пациентов сохраняется высокий риск преждевременной смерти (около 10% в год) обычно от респираторных осложнений, и лишь небольшое количество больных с классическими проявлениями доживает до зрелого возраста. При более легком течении заболевания (до 20% всех случаев) пациенты обычно передвигаются самостоятельно, не нуждаются в искусственной вентиляции легких, хотя с течением времени у них может развиваться ночная гиповентиляция и потребность в BiPAP [7, 8].

В настоящее время не существует специфического лечения для любой из форм данной миопатии, лечение основывается на междисциплинарном подходе и является поддерживающим [10]. Тем не менее несколько терапевтических стратегий, включая генную терапию, заместительную ферментную терапию, ингибирование PIK3C2B, в доклинических исследованиях показали обнадеживающие результаты [8, 15].

Приводим описание клинического случая миотубулярной миопатии у мальчика, который наблюдался авторами с возраста 2 месяцев до 2 лет и 5 месяцев в психоневрологическом отделении (ПНО) № 1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) г. Уфы.

Ребенок родился в срок на 39,2 неделе в акушерском отделении ГБУЗ РКБ им. Куватова г. Уфы 27.08.2020. Масса тела рождения — 2980 граммов, рост — 50 см, окружность головы — 35 см, окружность груди — 33 см. Шкала Апгар — 4/6/7 баллов. Из акушерского анамнеза матери: проживает в г. Сибай, ребенок от 2 беременности, 2 родов. 1 ребенок умер в возрасте 5 месяцев с врожденными пороками развития (аномалия Денди — Уокера, микроцефалический синдром, бульбарный синдром, вялая тетраплегия). Вторая беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, многоводия, хронической внутриутробной гипоксии плода, анемии I степени при наличии сопутствующих заболеваний: ожирение I степени, врожденная тромбофилия, миома матки, кольпит.

Состояние ребенка при рождении тяжелое. С первой минуты дыхание нерегулярное, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через маску увлажненной кислородно-воздушной смесью, установка назоглоточного зонда. Спонтанное дыхание с 5 мин, в связи с нарастанием дыхательной недостаточности

была проведена интубация трахеи эндотрахеальной трубкой (ЭТТ) № 3,5, перевод на ИВЛ. С рождения кашлевой и глоточный рефлексы не определяли. В ротоглотке скапливалось значительное количество аспирата, что требовало частой санации ротовой полости.

Через 3 дня пациент переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ), но в связи нарастанием дыхательной недостаточности, развитием респираторного ацидоза вновь переведен на ИВЛ. Дальнейшее ухудшение состояния ребенка потребовало его перевода в отделение анестезиологии и реанимации № 2 (ОАР-2) ГБУЗ РДКБ г. Уфы, куда он поступил по линии санитарной авиации 08.09.2020 в возрасте 2 месяцев и находился до 30.10.2020.

Состояние при поступлении в реанимацию стабильно тяжелое, по шкале pSOFA — 5 баллов. Уровень сознания по шкале Glasgow — 12 баллов, сопор. Дыхание аппаратное (ИВЛ). Питание энтеральное. Поза лягушки. Реакция на осмотр снижена. Глаза открывает. Кожа бледно-розовая, влажная, конечности теплые, тургор мягких тканей сохранен, подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, пастозность лица. Большой родничок размером 0,5 x 0,5 см, запавающий, не напряжен, не пульсирует. Швы черепа на стыке. Кефалогематома в теменно-затылочной области справа. Слизистое отделяемое из верхних дыхательных путей и эндотрахеальной трубки в большом количестве. Аускультативно с обеих сторон дыхание ослабленное. Гемодинамика стабильная. Сердечные тоны ритмичные приглушены. Язык влажный. При пальпации живот мягкий безболезненный. Зрачки узкие, равные D = S, фотореакция живая. Определяется гипертонус нижних конечностей, гипотонус верхних конечностей. Рефлексы новорожденных угнетены. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтая.

Установлен диагноз: врожденная пневмония неуточненная, острое течение, тяжелая форма. Дыхательная недостаточность 2 степени. Церебральная ишемия тяжелой степени. Кефалогематома правой теменной области.

Состояние в динамике оставалось тяжелым. У ребенка с первых дней жизни наблюдалось нарушение развития, мышечная слабость, вялость, нарушение глотания, нарастающая дыхательная недостаточность с периодами десатурации до 85%, респираторный ацидоз. Проводилась респираторная, инфузионная, антибактериальная терапия. Предпринимались попытки экстубации (10, 12, 19 и 23.09.2020), которые были безуспешны.

В связи с тяжелым состоянием ребенка и с целью определения диагностического алгоритма 23.09.20 и 07.10.2020. была проведена телеконсультация с ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (СПбГПМУ). Рекомендовано провести КТ легких и сердца с контрастированием, для исключения наследственной патологии — секвенирование митохондриального генома и клиническое секвенирование экзона. Материал отправлен в лабораторию «Геномед» (Москва). В результате КТ легких обнаружена аномалия развития бронхов — трахеальный бронх верхней доли правого легкого.

Короткие периоды спонтанного дыхания (6–8 дней) с подачей увлажненного кислорода через лицевую маску сменялись ухудшением состояния с развитием длительного апноэ, брадикардией, аспираци-

ей грудным молоком, что требовало перевода на ИВЛ. Стабильное состояние ребенка при спонтанном дыхании с кислородной поддержкой позволило 30.10.20 осуществить перевод в ПНО № 1 ДЦПНИЭ, где он находился на стационарном лечении до 25.11.20.

Повторно на стационарное лечение в это отделение пациент поступил в возрасте 1 года 6 месяцев 18.03.2021 и был выписан 28.04.2021. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, окружность головы — 41,0 см, большой родничок: размер — 0,1 x 0,1 см, на уровне костей свода черепа, не напряжен, не пульсирует. Крик отсутствует. Глаза открывает, лицо симметричное. Зрачки равные, фотореакция сохранена. Двусторонняя гипотония. Сухожильные рефлексы не вызываются. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. При вертикализации опоры снижена. Голову не держит. Менингеальные знаки отрицательные. Познательно-ориентировочная деятельность грубо снижена.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований

Биохимические анализы крови: креатинфосфокиназа — 112 Ед/л (допустимое значение до 210 Ед/л), аспартатаминотрансфераза — 380 Ед/л (референсное значение 0–59), аланинаминотрансфераза — 661 Ед/л (референсное значение 0–41).

Результаты медико-генетического анализа (г. Москва): кариотип — 46 XY; тандемная масс-спектрометрия: содержание аминокислот, ацилкарнитин и сукцинилациетона в крови в пределах референсных значений, данных о наследственной аминокислотопатии, органической ацидурии и дефектов митохондриального бета-окисления не выявлено. Анализ мочи на ацидурию в пределах референсных значений. Результат анализа на спинную амиотрофию отрицательный. Клиническое секвенирование экзона: мутация в гене MTM1 (c.142_143delGA) — Myotubular myopathy, X-linked (310400), XLR (X-сцепленная форма MM).

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки: субсегментарный ателектаз средней доли правого легкого. (Почасовое мониторирование электрокардиографии (по Холтеру): синусовый ритм с ЧСС от 73 до 201 уд/мин с эпизодами суправентрикулярной миграции водителя ритма, местами выраженная аритмия; регистрируются суправентрикулярные экстрасистолы с полной и неполной компенсаторной паузой. Эхокардиография: открытое овальное окно. Бронхоскопия: бронхотомия правых и левых отделов трахеобронхиального дерева; картина диффузного катарального бронхита. Электроэнцефалография (ЭЭГ): без эпилептических паттернов. МРТ головного мозга: признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, кефалогематома теменной области. На МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга патологических изменений не выявлено. Электронейромиография: нарушение проводимости по nn. tibialis peroneus, nn. medianus dextr/sin) аксонального типа, спонтанная активность не зарегистрирована.

Заключение генетика: миотубулярная миопатия, X-сцепленный вариант, вялый выраженный тетрапарез, бульбарный синдром, дыхательные нарушения.

Заключение ортопеда: сгибательные контрактуры коленных суставов, дисфункция мышц спины.

Учитывая данные анамнеза, клинико-неврологические, лабораторно-инструментальные показатели выставлен диагноз: миотубулярная миопатия, X-сцепленная форма, вялый выраженный тетрапарез, псевдобульбарно-бульбарный синдром тяжелой степени. Осложнения: дыхательная недостаточность II степени. Кислородозависимый. Сопутствующий диагноз: бронхолегочная дисплазия доношенных детей, классическая, тяжелой степени. Врожденный порок развития легких: бронхомаляция правых и левых отделов трахеобронхиального дерева. Открытое овальное окно. Гипоксическимохимическое поражение ЦНС, поздний восстановительный период. Сгибательные контрактуры коленных суставов. Дисфункция мышц спины.

Перед выпиской из стационара проведен консилиум специалистов, предложено продолжить симптоматическую и нейрометаболическую терапию. Учитывая патогенез основного заболевания, наличие признаков поражения респираторной системы в структуре основной патологии, в целях профилактики развития воспалительных заболеваний и ателектаза легочной ткани показано использование интенсивной респираторной терапии с применением НИВЛ, откашливателя, мешка Амбу, в том числе с обучением мамы для использования НИВЛ и вспомогательного медицинского оборудования в домашних условиях.

В дальнейшем ребенок наблюдался по месту жительства в г. Сибее, повторное стационарное лечение в ПНО № 1 ГБУЗ РДКБ на паллиативной койке с 24.08.22 по 08.09.22.

Последний осмотр ребенка 16.01.23. в возрасте 2 года и 5 месяцев. Состояние ребенка стабильно тяжелое. Пониженное питание. Кожа бледная. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Грудная клетка воронкообразная, симметричная, умеренное втяжение грудной клетки, умеренное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, умеренное западение уступчивых мест грудной клетки. Слизистое отделяемое из ВДП. Аускультативно в легких ослабленное дыхание, хрипов нет. Показатели гемодинамики стабильные. Тоны сердца ритмичные ясные, пульс на а. radialis ритмичный, удовлетворительно наполненный. Язык влажный. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий. Печень выступает из-под реберной дуги на 1–3 см. Селезенка не пальпируется. Функция тазовых органов не нарушена. Сгибательные контрактуры коленных суставов.

Неврологический статус: сознание ясное. Познательно-ориентировочная деятельность грубо снижена. Речь отсутствует. Голосовая активность в виде вскрикиваний. Глаза открывает, фиксирует взор, слежение за предметом недостаточное. Зрачки равные, фотореакция сохранена. Умеренный двусторонний птоз. Гипомимия. Глотание нарушено. Кормление зондовое. Голову не держит, не сидит, не стоит, самостоятельно не ходит. Общая двигательная активность в виде хаотичных движений руками и ногами, самостоятельно переворачивается на бок, сидит при усаживании с поддержкой. Общая мышечная гипотония. Сила мышц конечностей снижена до 2–3 баллов. Сухожильные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет.

В домашних условиях ребенок постоянно находится на НИВЛ, используется откашливатель.

Выводы

В представленном клиническом случае дано описание редкого заболевания — X-сцепленного варианта ММ у новорожденного ребенка. По литературным данным, различают 3 формы заболевания: неонатальная, ранняя форма грудного и раннего детского возраста, поздняя форма, которая дебютирует в возрасте 10–30 лет [16]. В клиническом наблюдении представлена неонатальная форма, которая проявляется с рождения ребенка признаками мышечной слабости, гипотонии, дыхательной недостаточности, вялым тетрапарезом, бульбарными нарушениями, необходимостью ИВЛ и потребностью в зондовом питании. Все эти патологические симптомы наблюдались у нашего пациента на протяжении всего периода курации с 2 месяцев до 2 лет и 5 месяцев и соответствовали тяжелой форме заболевания с ранней мышечной слабостью и X-сцепленным типом наследования, которую описали в 1985 г. Heckmatt, Sewry, Hodes и Dubowitz [3]. На протяжении двухлетнего наблюдения неврологические проявления заболевания углублялись, появились признаки отставания физического и умственного развития, ограничение двигательной активности. Респираторный синдром наряду с мышечной слабостью и гипотонией являлись ведущими в клинической картине у пациента, что соответствует классическим описаниям ранних форм ММ. Несмотря на характерные клинические проявления, врачи столкнулись с диагностическими затруднениями и только медико-генетическое исследование позволило выявить причину заболевания — мутация в гене миотубуларина (MTM1), характерная для X-сцепленного варианта ММ.

Представленное клиническое наблюдение обосновывает необходимость проводить медико-генетическое консультирование в каждом тяжелом случае неонатальной гипотонии у детей для исключения врожденных миопатий. Мутационный анализ гена миотубуларина (MTM1) в настоящее время доступен в диагностическом поиске. В перспективе планируют проводить исследование недавно идентифицированных мутаций в генах белка динамина-2 и белка амфифизина-2, связанных с доминантными и рецессивными формами центронуклеарной миопатии.

Литература

1. Spiro A.J., Shy G.M., Gonatas N.K. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy // Arch. Neurol. — Chicago, 1966. — Vol. 14. — P. 1–14.
2. Romero N. Centronuclear myopathy: A widening concept // Neuromuscul. Disord. — 2010. — Vol. 20. — P. 223–228.
3. Heckmatt J.Z., Sewry C.A., Hodes D., Dubowitz V. Congenital centronuclear (myotubular) myopathy. A clinical, pathological and genetic study in eight children // Brain. — 1985. — Vol. 108. — P. 941–964.
4. Laporte J., Hu L.J., Kretz C., Mandel J.L., Kioschis P., Coy J.F. et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast // Nat Genet. — 1996. — Vol. 13. — P. 175–182.
5. Biancalana V., Beggs A.H., Das S., Jungbluth H., Kress W., Nishino I. et al. Clinical utility gene card for: centronuclear and myotubular myopathies // Eur J Hum Genet. — 2012. — Vol. 20.
6. Kaplan J.-G., Hamroun D. The 2013 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders // Neuromuscul. Disord. — 2012. — Vol. 22. — P. 1108–1135.
7. Annoussamy M., Lilien C., Gidaro T., Gargaun E., Chê V., Schara U., Gangfuß A., D'Amico A., Dowling J.J., Darras B.T., Daron A., Hernandez A., de Lattre C., Arnal J.M., Mayer M., Cuisset J.M., Vuille-rot C., Fontaine S., Bellance R., Biancalana V., Buj-Bello A., Hogrel J.Y., Landy H., Servais L. X-linked myotubular myopathy: A prospective international natural history study // Neurology. — 2019. — Vol. 92 (16). — P. e1852–e1867. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007319

9. Lawlor M.W., Beggs A.H., Buj-Bello A., Childers M.K., Dowling J.J., James E.S. et al. Skeletal muscle pathology in X-linked myotubular myopathy: review with cross-species comparisons // *J Neuropathol Exp Neurol.* — 2016. — Vol. 75. — P. 102–110.

10. Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Врожденные миопатии. Обзор клинико-генетических и морфологических особенностей отдельных форм // *Неврологический журнал.* — 2018. — № 23 (1). — С. 9–15. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-1-9-15

11. Gangfuss A., Schmitt D., Roos A., Braun F., Annoussamy M., Servais L., Schara-Schmidt U. Diagnosing X-linked Myotubular Myopathy — A German 20-year Follow Up Experience // *J Neuromuscul Dis.* — 2021. — Vol. 8 (1). — P. 79–90. DOI: 10.3233/JND-200539

12. Gómez-Oca R., Cowling B.S., Laporte J. Common Pathogenic Mechanisms in Centronuclear and Myotubular Myopathies and Latest Treatment Advances // *Int J Mol Sci.* — 2021 Oct 21. — Vol. 22 (21). — P. 11377. DOI: 10.3390/ijms22111377

13. Motoki T., Fukuda M., Nakano T., Matsukage S., Fukui A., Akiyoshi S. et al. Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: a case report // *Neuromuscul Disord.* — 2013. — Vol. 23. — P. 917–921.

14. Beggs A.H., Byrne B.J., De Chastonay S., Haselkorn T., Hughes I., James E.S. et al. A multicenter, retrospective medical record review of X-linked myotubular myopathy: the recens study // *Muscle Nerve.* — 2018. — Vol. 57. — P. 550–560.

15. Lloyd A., Aggio D., Slocomb T.L., Lee J., Beggs A.H., Bilder D.A. Estimation of the Quality-of-Life Impact of X-Linked Myotubular Myopathy // *J Neuromuscul Dis.* — 2021. — Vol. 8 (6). — P. 1047–1061. DOI: 10.3233/JND-210686

16. Тинсли Р. Харрисон Внутренние болезни. Книга 7. Нервные болезни. Практика. — М., 2006. — 3007 с.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

УЧЕНЫЕ РАССКАЗАЛИ, КАКИЕ ВИТАМИННЫЕ ДОБАВКИ НЕЛЬЗЯ СОЧЕТАТЬ



БАДы с витамином D нередко идут вместе с кальцием в составе. Также многие предпочитают сочетать прием витамина и кальция, полагая, что это произведет более сильный эффект на кости. Но недавние исследования Университета Западной Виргинии доказали исключительную опасность такого сочетания.

Оно, как оказалось, повышает риск инсульта на 17%. Это доказало исследование, в котором приняли участие более 500 000 человек. Известно: витамин D и кальций необходимы человеку для укрепления костей. Но уче-

ные советуют поддерживать их концентрацию в организме продуктами питания. БАДы небезопасны, ведь они способствуют образованию атеросклеротических бляшек в сосудах.

Ученые советуют обращаться к БАДам только в случае доказанного острого дефицита одного из веществ и по назначению врача. Сердечникам же следует внимательно следить за своим состоянием. Во всех других случаях, когда требуется просто профилактика, использовать таблетки не стоит.

Источник: meddaily.ru



УДК 578.834.11

А.М. САБИТОВА¹, И.В. СИТДИКОВА², В.А. АНОХИН¹, Г.Р. ФАТКУЛЛИНА¹, Г.Р. КАМАСHEVA¹, В.М. ТИМАСHEVA²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Детская городская поликлиника № 11, г. Казань

Клинический случай комбинированного постковидного синдрома у ребенка

Контактная информация:**Сабитова Альфия Махмутовна** — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7-904-678-94-60, e-mail: sabitova00@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция у детей протекает существенно легче, чем у взрослых, но проблему в педиатрической практике стали составлять болезненные процессы, объединенные общим понятием «постковидных состояний», включающих мультисистемный воспалительный синдром (МСВС), ассоциированный с COVID-19, а также комплекс достаточно разных по проявлениям болезненных процессов, объединенных дословно понятием постострых последствий инфекции SARS-CoV-2. Самостоятельную группу составляют так называемые долгосрочные последствия лечения или госпитализации COVID-19. В статье описывается клинический случай комбинированного постковидного синдрома, в виде МСВС, ассоциированного с COVID-19, у ребенка 10 лет с последующим развитием у него постострых последствий инфекции в виде длительно рецидивирующих уртикарных элементов сыпи, имитирующих реакции, подобные сывороточной болезни, и хроническую крапивницу.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, дети, клиническое течение.

(Для цитирования: Сабитова А.М., Ситдикова И.В., Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., Камашева Г.Р., Тимашева В.М. Клинический случай комбинированного постковидного синдрома у ребенка. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 115–120)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-115-120

A.M. SABITOVA¹, I.V. SITDIKOVA², V.A. ANOKHIN¹, G.R. FATKULLINA¹, G.R. KAMASHEVA¹, V.M. TIMASHEVA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Children's City Polyclinic No. 11, Kazan

Clinical case of combined post-COVID syndrome in a child

Contact details:**Sabitova A.M.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Pediatric Infections**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-904-678-94-60, e-mail: sabitova00@mail.ru

Despite the fact that the new coronavirus infection in children proceeds much milder than in adults, the pediatric practice is facing a problem associated with the general concept of «post-COVID conditions», including Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19 and a complex of disease processes with various manifestations, united by the concept of postacute consequences of treatment or hospitalization for SARS-CoV-2 infection (PASC). The article describes a clinical case of combined post-COVID syndrome, in the form of a MIS-C and the subsequent development of PASC in the form of long-term recurrent urticarial rash elements in a 10-year-old child, simulating reactions similar to serum sickness and chronic urticaria.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, post-COVID syndrome, children, clinical course.

(For citation: Sabitova A.M., Sitdikova I.V., Anokhin V.A., Fatkullina G.R., Kamasheva G.R., Timasheva V.M. Clinical case of combined post-COVID syndrome in a child. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 115–120)

Общемировая практика последних 3 лет показала, что новая коронавирусная инфекция у детей протекает существенно легче, чем у взрослых [1, 2]. Большую проблему в педиатрической практике стали составлять болезненные процессы, объединенные общим понятием постковидных состояний. Было предложено несколько вариантов описания и классификаций такого рода состояний. Сюда включались: мультисистемный воспалительный (MCBC), ассоциированный с COVID-19, а также комплекс разных по своим проявлениям болезненных процессов, объединенных дословно понятием пост-острых последствий инфекции SARS-CoV-2 (post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Упомянутый PASC, помимо этого, именуется в публикациях как длительный COVID (long-COVID), long-haul COVID, post-acute COVID-19, long-term effects of COVID, chronic COVID [3–5].

Самостоятельную группу составляют так называемые долгосрочные последствия лечения или госпитализации COVID-19, аналогичные тем, что наблюдают после других тяжелых инфекций, леченых в условиях стационара. MCBC у детей и подростков представляет собой пока еще малоизученную полиорганную патологию, развивающуюся обычно спустя несколько недель после впервые выявленной коронавирусной инфекции. В настоящее время он диагностируется согласно критериям, предложенным CDC и ВОЗ [6, 7]. В его основе лежат клиничко-лабораторные показатели системной воспалительной реакции, в первую очередь со стороны внутренних органов. Несмотря на тяжесть развернутых проявлений синдрома, ближайший прогноз обычно благоприятный: у большинства детей наблюдается полное клиническое выздоровление, хотя есть и единичные сообщения о нечастых рецидивах и осложнениях [7]. PASC определяется и описывается менее точно, включает в себя стойкие или новые клинические проявления, наблюдаемые у лиц, ранее инфицированных SARS-CoV-2, и «необъяснимые» иным, альтернативным диагнозом [8]. Чаще всего это комплекс жалоб, ассоциированных с астеновегетативными проявлениями периода реконвалесценции: стойкая головная боль, повышенная утомляемость, нарушение сна, затруднение концентрации внимания, боли в животе, миалгии или артралгии. Боль в груди, приступы тахипноэ, боли в желудке и диарея, учащенное сердцебиение, поражение кожи также рассматриваются как возможные симптомы long-COVID [9, 10]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о сродстве ряда структур кератиноцитов с вирусом SARS-CoV-2, что объясняет высокую частоту и полиморфность дерматологических проявлений при данной инфекции как в острый период заболевания, так и при развитии постковидного синдрома [11].

Данный клинический случай представляет собой результат длительного наблюдения ребенка с MCBC с патологическими симптомами, которые предположительно связаны с COVID-19. Наблюдение проводилось амбулаторно, начиная с этапа первичной диагностики и в течение 20 месяцев после выписки из стационара.

Мальчик, 10 лет, заболел остро 16.03.2021 с появления интенсивных болей в животе и жидкого стула на фоне нормальной температуры. На 2 день болезни появилась сыпь и отечность области стоп. В этот же день мама ребенка обратилась

за медицинской помощью в приемный покой многопрофильного детского стационара, где пациент был осмотрен детским хирургом и педиатром. С диагнозом «вирусная экзантема, афтозный стоматит» пациент был направлен на амбулаторное лечение. В течение 2 дней дома принимал ацикловир, супрастин, проводилось орошение ротоглотки раствором мирамистина.

На 3 день болезни у ребенка повысилась температура до 38,8 °С. Сыпь распространилась на голени обеих ног, а на следующий день — на кожу рук. Появились интенсивные боли в ногах, усиливающиеся при ходьбе. Пациент был осмотрен врачом-инфекционистом детской поликлиники по месту жительства.

При осмотре состояние описывалось как тяжелое за счет интоксикации, обильной сыпи и болевого синдрома. Сыпь обильная пятнисто-папулезная, на стопах сливающаяся в поля эритемы с багрово-синюшным оттенком, кисти и стопы отечны (рис. 1). Отмечена гиперемия слизистых ротоглотки, увеличение тонзиллярных лимфоузлов до 1,5–2 см, при пальпации болезненность в проекции коленных суставов, без отеков и заметной гиперемии кожи, систолический шум на верхушке при аускультации сердца.

В анамнезе прямых указаний на перенесенную коронавирусную инфекцию или контакты с инфекционными больными не было. За 2 недели до настоящего заболевания ребенок перенес легкую форму ОРВИ с явлениями ринита без повышения температуры.

На основании клинических данных был установлен предварительный диагноз «Кавасаки-подобный синдром?», и ребенок был направлен на стационарное лечение в Детскую республиканскую клиническую больницу РТ, где находился до 19 дня болезни (19.03.21 — 03.04.21)

В анамнезе жизни ребенка отмечались частые ОРВИ (4–6 раз в год), перенесенные бронхиты с обструктивным синдромом в возрасте 1 года и 9 лет. Аллергологический анамнез включал атопический дерматит, младенческая форма с месячного возраста, аллергический ринит в 3 года, ангиоотек лица в 2020 г. Наследственность: аллергический дерматит у отца.

В табл. 1 и 2 представлены результаты обследования ребенка в стационаре. В клинических анализах крови: нарастающий в динамике лейкоцитоз и нейтрофилез, ускорение СОЭ, явный рост числа тромбоцитов.

В биохимических анализах крови — маркеры воспаления: повышение уровня СРБ с последующей тенденцией к снижению и высокий показатель ферритина (табл. 2). В коагулограмме значительное повышение уровня D-димера. Уровни общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, прокальцитонина, NT-proBNP, AntiCCP, С3 и С4 компонентов комплемента были в пределах нормы. Несмотря на то, что в анамнезе не было указания на перенесенную коронавирусную инфекцию, в крови обнаружены IgG к антигенам SARS-CoV-2. Также были выявлены IgG к ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6.

В стационаре больному дважды проводилась эхокардиография, расширения коронарных артерий не обнаружено. При УЗИ в проекции верхнего полюса правой почки обнаружено округлое анэхогенное образование 16,5 x 14 мм. Установлен диагноз: мультисистемный воспалительный синдром с кожным



Рисунок 1. Ребенок, 10 лет. Поражение кожи кистей и стоп (4 день болезни)
Figure 1. A 10 year-old child. Lesion of skin on hands and feet (4th day of the disease)

суставным синдромами, ассоциированный с COVID-19. Киста правой почки.

Лечение, проведенное в стационаре, включало: глюкокортикоиды, иммуноглобулин нормальный человеческий. Начато лечение ацетилсалициловой кислотой с рекомендацией продолжить в амбулаторных условиях. Из стационара ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. При выписке у него отмечалось шелушение кожи в области стоп.

Через 2 дня после выписки из стационара (06.04.21, 21 день болезни) у ребенка вновь повысилась температура до 37,5 °С и появилась уртикарная сыпь на руках и ногах, сопровождавшаяся зудом, возобновились артралгии и миалгии. На 25 день болезни (11.04.21) температура достигла 39 °С, сыпь распространилась на кожу груди и спины. Подобные эпизоды фебрильной лихорадки и появления сыпи повторялись дважды — 18.04.21 и 21.04.21.

Учитывая повторение ранее имевшихся клинических симптомов и сохраняющиеся лабораторные признаки воспаления, предположили рецидив мультисистемного воспалительного синдрома. Пациент был направлен на повторное стационарное лечение. Однако в госпитализации ему было отказано. После неоднократных консультаций кардиолога и аллерголога установлен диагноз острой, а затем и хронической крапивницы, к лечению добавлен нимесулид и антигистаминные препараты (лоратадин и дезлоратадин в течение 20 дней). На фоне терапии состояние ребенка постепенно улучшалось.

С 22.04.21 (36 день болезни) сохранялась субфебрильная температура (37,3–37,5 оС), на фоне которой практически ежедневно появлялась сыпь, а также отмечался один эпизод отека век правого глаза. При осмотре 26.04.21 педиатр отметил приглушенность сердечных тонов, и ребенок был направлен на консультацию кардиоревматолога. С 30.04.21 наступила стойкая нормализация температуры. Но у ребенка сохранялась сыпь разной степени выраженности и распространенности, которая «угасала» в течение суток и вновь ежедневно появлялась, чаще вечером, и уже не сопровождалась зудом. Артралгии и миалгии купировались 07.05.21 (на 50 день болезни).

В клинических анализах крови (табл. 3) до 78 дня болезни сохранялся лейкоцитоз, сопровождавшийся нейтрофильным сдвигом лейкоформулы влево. С 02.07.21 появилась эозинофилия (12–13%).

В биохимических анализах крови (табл. 4) до 61 дня болезни сохранялся повышенный уровень ферритина, хотя и значительно менее выраженный, чем при выписке из стационара, с последующим снижением до нормы. Уровень Д-димера нормализовался на 55 день от начала заболевания.

На рентгенограмме грудной клетки (27.04.2021) легочной рисунок был усилен и деформирован в прикорневой зоне справа. Очаговых, инфильтративных изменений не определялось.

В связи с наличием описанной выше симптоматики, ребенок в течение 2 месяцев находился на домашнем обучении и не посещал спортивную секцию. Летом мальчик был направлен на санаторно-курортное лечение. Со слов мамы, в летние месяцы сыпь появлялась не чаще 2 раз в неделю на ограни-

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови
Table 1. Dynamics of general blood test indicators

Показатели	19.03.21	24.03.21	29.03.21	02.04.21
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,38	4,73	4,10	4,79
Гемоглобин, г/л	123	127	111	129
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	14,0	17,16	22,9	25,4
Нейтрофилы, %	74,9	81,0	87,1	71,9
Эозинофилы, %	8,5	1,1	0,2	0,5
Лимфоциты, %	16,6	12,2	9,2	21,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	210	318	387	430
СОЭ, мм/ч	–	–	23	–

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализов крови и коагулограммы
Table 2. Dynamics of indicators of biochemical blood tests and coagulogram

Показатели	22.03.21	30.03.21
СРБ, мг/дл (норма < 0,5)	3,62	1,08
Ферритин, нг/мл (норма 6–400)	1590	–
ЛДГ, Ед/л (норма < 295)	324	–
ПТИ, % (норма 75–115)	77,1	112,0
МНО (норма 0,95–1,35)	1,17	0,97
АЧТВ, сек (норма 21,1–36,5)	28,5	27,9
Фибриноген, г/л (норма 2–4)	4,5	3,0
D-димер, мкг/л (норма < 500)	1511	–



Рисунок 2. Ребенок, 10 лет. Сыпь на коже правого бедра (178 день болезни)
Figure 2. A 10-year-old child. Rush on the skin of the right hip (178th day of the disease)

ниченных участках тела (бедрах и ягодицах) и не сопровождалась зудом.

При лабораторном обследовании в этот период отмечалось повышение уровня IgE до 463,76 МЕ/мл (07.07.21) и были обнаружены антитела к эхинококкам, антитела к антигенам лямблий, аскарид, токсокар, описторхов, трихинелл не обнаружены. При повторном ИФА (23.11.21) IgG к антигенам эхинококков не были выявлены.

Мама вновь обратилась в поликлинику 29.10.21 с жалобами на ежедневное появление у ребенка сыпи на коже правого бедра и на периодическое появление одышки, свистящего дыхания и кашля при физической нагрузке на уроках физкультуры с сентября 2021 г.

При осмотре на коже правого бедра отмечалась уртикарная сыпь (рис. 2), в легких — жесткое ды-

хание, единичные сухие свистящие хрипы с обеих сторон, одышки в покое не наблюдалось. Ребенку были назначены ингаляции с ипратропия бромидом, фенотеролом и будесонидом 2 раза в день (5 дней) и дезлоратадин. После проведенного лечения симптомы поражения респираторной системы купировались, но сыпь сохранялась.

На ЭКГ 17.11.21 отмечалась синусовая брадикардия с ЧСС 52–90 уд/мин. СА-блокада 2 степени, 1 тип, вертикальное положение ЭОС. Эхокардиография, выполненная 29.11.21, не выявила патологии.

В течение последующего года состояние ребенка было удовлетворительным, но периодически отмечалось появление сыпи на коже бедра, не сопровождавшееся зудом и не нарушавшее самочувствие ребенка. Пациент наблюдался кардиологом, диагностировалась АВ блокада 1 степени. При эхокардиографии (14.09.22) обнаружены ПМК с минимальной регургитацией и ЛХЛЖ. При диспансерном осмотре у педиатра (15.11.22) состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет, сыпь, со слов мамы, не появлялась уже в течение 4 месяцев, анализы крови нормализовались.

С чем можно связать столь необычную картину произошедшего? По анализу динамики симптомов, сроках и характере их появления, складывалось впечатление о трансформации МСБС в редко регистрируемый симптомокомплекс реакции подобной сывороточной болезни (SSLR). Клиническая картина SSLR сходна с таковой при классической сывороточной болезни [12]. Для нее характерно внезапное появление кожной сыпи, поражение суставов и лихорадка, которым предшествует прием лекарственных средств. По мнению некоторых исследователей, причинами SSLR могут быть также вирусы гепатитов В и С, Эпштейн — Барра [13]. Однако вирус SARS-CoV-2 в научных публикациях как триггер SSLR не упоминается. Возвращаясь к последовательности описания событий, видим, что первый опыт лечения МСБС включал применение внутривенного иммуноглобулина и ацетилсалициловой кислоты, которые потенциально могут вызывать данную патологию. Если следовать существующей на сегодня практике постановки диагноза, нельзя было исключить вариант постковидного состояния,

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови
Table 3. Dynamics of general blood test indicators

Показатели	19.03.21	24.03.21	29.03.21	02.04.21
Показатели	08.04.21	17.05.21	2.07.21	2.11.22
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,34	4,39	–	5,70
Гематокрит, %	43,7	34,5	–	–
Гемоглобин, г/л	140	112	129	150
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	21,5	15,0	11,5	7,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6	13	1	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	71	65	53	43
Эозинофилы, %	2	4	13	3
Моноциты, %	–	–	–	6
Лимфоциты, %	19	16	29	44
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	269	253	277	242
СОЭ, мм/ч	18	10	5	3

Таблица 4. Динамика показателей биохимического анализа крови и коагулограммы
Table 4. Dynamics of indicators of biochemical blood tests and coagulogram

Показатели	12.05.21	18.05.21	07.07.21	13.11.21	02.11.22
СРБ, мг/дл (норма < 0,5)	–	0,48	0,14	–	–
Ферритин, мкг/л (норма 6–400)	–	658,7	–	58,2	–
ПТИ, % (норма 75–115)	78,0	–	–	77,0	95,8
МНО (норма 0,95–1,35)	1,17	–	–	1,18	1,00
АЧТВ, сек(норма 21,1–36,5)	38,3	–	–	34,9	34,8
Фибриноген, г/л (норма 2–4)	5,1	–	–	3,1	2,6
D-димер, мкг/л(норма < 500)	385	–	–	–	269

включающего MCBC и развившейся на фоне его лечения реакции, подобной сывороточной болезни. Однако волнообразный характер уртикарных высыпаний на протяжении последующих 20 месяцев амбулаторного наблюдения, хорошо контролируемый антигистаминными препаратами, прежде всего характерный для хронической крапивницы, в том числе вирус-индуцированной, не позволил нам выставить больному SSLR как окончательный диагноз. Подобное сочетание MCBC с PASC было описано в ранее опубликованном сообщении о ребенке с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, у которого после выздоровления развился синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита [14]. Было бы неверно пытаться в настоящей статье давать объяснение патогенезу сложившейся столь необычной симптоматики постинфекционного процесса. Нет для этого убедительных данных ни у нас, ни в работах, ранее опубликованных другими исследователями. Но очевидно главное: накопление информации по этой

проблеме в конечном итоге приведет к разъяснению разных сторон такого рода явлений и, возможно, к их предупреждению у больных коронавирусной инфекцией.

Сабитова А.М.
<https://orcid.org/0000-0001-9394-5879>
Ситдикова И.В.
<https://orcid.org/0009-0004-7686-4830>
Анохин В.А.
<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>
Фаткуллина Г.Р.
<https://orcid.org/0000-0002-1362-0183>
Камашева Г.Р.
<https://orcid.org/0000-0002-6811-4966>
Тимашева В.М.
<https://orcid.org/0009-0001-7237-2992>

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Грант № 2/22-1 от 01.08.2022).

Литература

1. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* — 2020. — Vol. 109. — P. 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270
2. Cavallo F., Rossi N., Chiarelli F. Novel coronavirus infection and children // *Acta Biomed.* — 2020. — Vol. 91 (2). — P. 172–176. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9586
3. Gupta M., Gupta N., Esang M. Long COVID in Children and Adolescents // *Prim Care Companion CNS Disord.* — 2022. — Vol. 24 (2). — P. 21. DOI: 10.4088/PCC.21r03218
4. Zimmermann P., Pittet LF, Curtis N. The challenge of studying long COVID: an updated review // *Pediatr Infect Dis J.* — 2022. — Vol. 41 (5). — P. 424–426. DOI: 10.1093/INF.0000000000003502
5. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. — URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-c...>
6. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», версия 2 (03.07.2020). МЗ РФ. — URL: https://static0.rosmirzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf
7. Patel J.M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2022. — Vol. 22 (5). — P. 53–60. DOI: 10.1007/s11882-022-01031-4
8. Esposito S., Principi N., Azzari C. et al. Italian intersociety consensus on management of long COVID in children // *Ital J Pediatr.* — 2022. — Vol. 48 (1). — P. 42. DOI: 10.1186/s13052-022-01233-6
9. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М. и др. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 // *Педиатрия. Consilium Medicum.* — 2022. — № 1. — С. 8–14. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201515
10. Malone L.A., Morrow A., Chen Y. et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents // *PM R.* — 2022. — Vol. 14 (10). — P. 1241–1269. DOI: 10.1002/pmrj.12890
11. Zhu R., Shi Y., Tan Y., Xiao R. ACE2 expression on the keratinocytes and SARS-CoV-2 percutaneous transmission: are they related? // *J. Invest. Dermatol.* — 2021. — Vol. 141 (1). — P. 197–198. DOI: 10.1016/j.jid.2020.09.019
12. Del Pozzo-Magaña B.R., Abuzgaia A., Murray B. et al. Pediatric serum sickness-like reaction: A 10-year retrospective cohort study // *Pediatric Child Health.* — 2021. — Vol. 26 (7). — P. 428–435. DOI: 10.1093/pch/pxab003
13. Иванчиков В.В., Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Кузьмина А.Д. Реакция по типу сывороточной болезни, ассоциированная с вирусом Эпштейна — Барра: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* — 2022. — № 21 (5). — С. 391–399. DOI: 10.15690/vsp.v21i5.2455
14. Mohta A., Mehta R.D., Ghiya B.C. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to COVID-19 With Urticarial Vasculitis — A Double Whammy! // *Indian Pediatr.* — 2021. — Vol. 58 (9). — P. 894–895. DOI: 10.1007/s13312-021-2317-0

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ВОЗ ИЗМЕНИЛА РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 ДЛЯ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА



Всемирная организация здравоохранения изменила свои рекомендации по вакцинации против COVID-19. Теперь группам высокого риска нужно делать бустер через 6 или 12 месяцев после последней ревакцинации в зависимости от возраста и состояния иммунодефицита.

Речь идет о пожилых людях, а также о молодежи со значительными факторами риска.

ВОЗ также определила группу, включающую здоровых детей и подростков, как группу «низкого приоритета» и призвала страны учитывать такие факторы, как бремя заболевания, прежде чем рекомендовать вакцинацию этой

группы. По рекомендациям ВОЗ, дополнительные ревакцинации против COVID-19, кроме начальной серии — две прививки и бустер — больше не нужны людям со «средним риском».

Источник: mignews.com

УДК 578.834.11:616.348-002

С.С. ЯШИН, Е.Д. МАКАРОВА, М.А. ДАНИЕЛЯН

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

Клинический случай псевдомембранозного колита у пациента с постковидным синдромом

Контактная информация:

Яшин Сергей Сергеевич — старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: +7-927-739-42-10, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

У пациентов с COVID-19 чаще всего наблюдаются тяжелые респираторные заболевания, а также известно, что около 19% пациентов с COVID-19 проявляют желудочно-кишечные расстройства.

Чрезмерное использование антибактериальных препаратов увеличивает риск изменений микробиоты, появление диареи и инфекции *Clostridioides difficile* (CDI). Инфекция *Clostridium difficile* (CDI) — тяжелое инфекционное заболевание толстой кишки, вызываемое облигатным анаэробным организмом, высвобождающим два основных экзотоксина: токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB), которые вызывают симптомы CDI, а именно, повреждение кишечника и воспаление слизистой оболочки, что приводит к серьезному осложнению — псевдомембранозному колиту. Данное заболевание с трудом поддается лечению и может вызывать рецидив. Именно поэтому в настоящее время делается упор на профилактику данного заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит, антибиотик-ассоциированный колит.

(Для цитирования: Яшин С.С., Макарова Е.Д., Даниелян М.А. Клинический случай псевдомембранозного колита у пациента с постковидным синдромом. Практическая медицина. 2023. Т. 21, № 2, С. 121–123)

DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-121-123

S.S. YASHIN, E.D. MAKAROVA, M.A. DANIELIAN

Samara State Medical University, Samara

Clinical case of pseudomembranous colitis in a patient with post-COVID syndrome

Contact details:

Yashin S.S. — Senior Lecturer of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology

Address: 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099, +7-927-739-42-10, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

Patients with COVID-19 most often have severe respiratory diseases, while about 19% of patients with COVID-19 exhibit gastrointestinal disorders.

Excessive use of antibacterial drugs increases the risk of changes in the microbiota, the appearance of diarrhea and infection with *Clostridioides difficile* (CDI). *Clostridium difficile* infection (CDI) is a severe infectious disease of the colon caused by an obligate anaerobic organism releasing two main exotoxins: toxin A (TcdA) and toxin B (TcdB), which cause CDI symptoms: intestinal damage and inflammation of the mucous membrane, which leads to a serious complication — pseudomembranous colitis. This disease is difficult to treat and may cause a relapse. That is why emphasis is currently being put on the prevention of this disease.

Key words: COVID-19, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, antibiotic-associated colitis.

(For citation: Yashin S.S., Makarova E.D., Danielian M.A. Clinical case of pseudomembranous colitis in a patient with post-COVID syndrome. Practical medicine. 2023. Vol. 21, № 2, P. 121–123)

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) — это респираторная инфекция, вызываемая недавно выявленным бета-коронавирусом, известным как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1].

У пациентов с COVID-19 могут наблюдаться различные клинические проявления, в большинстве случаев возникают лихорадка, боль в горле, кашель, усталость, одышка, выделение мокроты, миалгия, утомляемость и головная боль.

В настоящее время для лечения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, используются противовирусные лекарственные средства, препараты, блокирующие избыточную иммунную реакцию, антикоагулянты, а также симптоматические препараты. Дополнительно назначается антибиотикотерапия для предотвращения возникновения бактериальных осложнений. Чрезмерное использование противомикробных препаратов у пациентов с COVID-19 увеличивает риск изменений микробиоты, диареи, связанной с антибиотиками, и инфекции *Clostridioides difficile* (CDI). Таким образом, вовлечение желудочно-кишечного тракта в COVID-19 заслуживает внимания клиницистов и исследователей [2].

Инфекция *Clostridium difficile*

Инфекция *Clostridium difficile* (CDI) — тяжелое инфекционное заболевание толстой кишки, вызываемое облигатным анаэробным организмом, высвобождающим два основных глюкозилирующих экзотоксина: токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB), которые вызывают повреждение кишечника и воспаление слизистой оболочки, дезагрегацию актинового цитоскелета, активацию каспаз и повреждение клеток кишечника за счет инактивации ГТФаз семейства Rho (Rho, Rac и Cdc42) [3]. Имеются данные, что длительное применение таких антибиотиков, как клиндамицин, цефалоспорины, пенициллин и фторхинолоны, влияют на биомассу, состав и функцию микробиоты кишечника. Тем самым снижается резистентность к колонизации условно-патогенных микроорганизмов *Cl. difficile*, что способствует развитию CDI.

Псевдомембранозный колит

Наиболее тяжелой формой антибиотик-ассоциированного колита является псевдомембранозный колит (ПМК). Это острое воспалительное заболевание кишечника, которое является вариантом тяжелого течения антибиотик-ассоциированного колита. Этиологическим фактором ПМК является *Clostridium difficile* — грамположительная, спорообразующая и анаэробная бактерия, ее размножение происходит во время антибактериальной терапии, которая способствует уменьшению нормальной защитной микрофлоры кишечника [4].

Факторы риска для развития псевдомембранозного колита

1. Преклонный возраст. Наиболее часто встречающимся фактором риска развития CDI является пожилой возраст. В исследовании вероятность CDI составила 25,0% среди лиц в возрасте от 0 до 17 лет, 27,1% — в возрасте 18 до 64 и 58,4% — среди лиц старше 65 лет.

2. Применение антибиотиков. Применение антибиотиков изменяет местную кишечную микробиоту и впоследствии создает среду, в которой у пациентов легко индуцируется CDI. Микробиота кишеч-

ника, измененная антибиотиками, также влияет на состав желчных кислот в толстой кишке, тем самым способствуя росту *Cl. difficile*.

3. Подавление желудочной секреции. Подавление кислотности желудочного сока связано с развитием CDI. Средства, подавляющие кислотность желудочного сока, широко используются для профилактики стрессовых язв или лечения заболеваний, связанных с желудочной кислотой. Потеря кислотности может ослабить защитные механизмы против CDI.

4. Гипервирулентные штаммы. Повышенная частота рецидивов наблюдалась среди пациентов, инфицированных гипервирулентным штаммом *Cl. difficile* (NAP1/BI/027). Этот штамм продуцирует сравнительно большее количество токсинов А и В.

5. Другие факторы риска CDI включают тяжелое основное заболевание и/или почечную недостаточность, историю предыдущей CDI, длительное пребывание в больнице и отсутствие адаптивных иммунных реакций на токсины А и В.

Клинический случай

В лечебное учреждение была госпитализирована пациентка, 55 лет, в тяжелом состоянии. Из анамнеза известно, что за две недели до настоящей госпитализации пациентка проходила стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19, лабораторно подтвержденной методом ПЦР. Получала антибиотикотерапию амоксициллином / клавуланатом в дозировке 0,875/0,125 г в комбинации с азитромицином в дозировке 0,5 г в течение 21 дня. После выписки отмечала остаточные явления в виде одышки при умеренной физической нагрузке. За два дня до настоящей госпитализации появились жалобы на боли в животе, частый жидкий стул с большим количеством слизи.

При поступлении жалобы на боли в животе. Острая хирургическая патология исключена. Проведено обследование в полном объеме. В первый день госпитализации пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с нарастающими явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на проводимое лечение, на 17 день госпитализации отмечается остановка дыхания и сердечной деятельности, реанимационные мероприятия безуспешны. Констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: хронический неинфекционный недифференцированный энтероколит, тяжелое течение. Постковидный синдром.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа, инсулинозависимый. Хронический панкреатит с экскреторной и секреторной недостаточностью. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.

При патологоанатомическом исследовании толстого кишечника обнаружены мембранозные наложения, очаги кровоизлияний, с мелкими разрастаниями, единичными мелкими язвенными дефектами, находящиеся преимущественно в области слепой кишки (рис. 1).

При гистологическом исследовании ткани толстого кишечника обнаружены очаговые кровоизлияния, некроз эпителия кишки, наличие псевдомембран, рыхло прилегающих к стенке и построенных из слизи и фибрина с полиморфноклеточной инфильтрацией (рис. 2).



Рисунок 1. Макропрепарат. Участок толстой кишки

Figure 1. Macropreparation. A section of colon

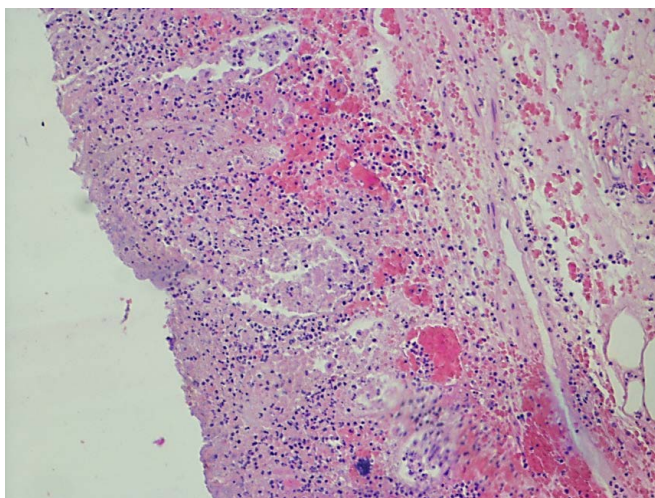


Рисунок 2. Стенка толстой кишки с кровоизлияниями, воспалительной инфильтрацией, поверхностным некрозом. Окраска: гематоксилин и эозин, x 200

Figure 2. A colon wall with hematomas, inflammatory infiltration, surface necrosis, Coloring: hematoxylin and eosin, x 200

Заключительный патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: неинфекционный антибиотико-ассоциированный псевдомембранозный колит.

Фоновое заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелое течение, вирус идентифицирован. Госпитализация (11.02.2022 — 22.02.2022).

Осложнения основного заболевания: острая почечная недостаточность (гистологически — некротический нефроз, мочевины 10 ммоль/л, креатинин

145 мкмоль/л). Внутримозговое кровоизлияние субарахноидальное (в области теменной доли правого полушария головного мозга на участке 5 x 5 см). Последствия внутримозговых кровоизлияний (в области ствола головного мозга, гемисфер мозжечка, давностью более 14 суток). Трофические изменения нижних конечностей. Экхимозы передней грудной стенки.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа (по данным истории болезни). Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический калькулезный холецистит. Сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагноза: совпадают.

Заключительный клинический и патологоанатомический диагнозы совпадают по основному заболеванию. Непосредственная причина смерти — острая почечная недостаточность.

Обсуждение

Вышеописанный клинический случай действительно является показательным, так как использование антибиотиков широкого спектра действия во время пандемии COVID-19 вызвало повышение риска развития клостридиальной инфекции и псевдомембранозного колита. Особенное внимание стоит уделить людям пожилого возраста, переживших инфекцию SARS-CoV-2, которые могут быть более восприимчивы к болезням и новым инфекциям, с дополнительным риском воздействия антибиотиков и приобретения CDI. Именно поэтому в настоящее время необходимо делать упор на профилактику данных заболеваний: правильное употребление и назначение антибиотиков, объяснение схемы лечения пациентам, контроль за отпуском антибактериальных препаратов, а также соблюдение правил гигиены медицинскими работниками и регулярную дезинфекцию.

Яшин С.С.

<https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>

Макарова Е.Д.

<https://orcid.org/-0009-1607-0947>

Даниелян М.А.

<https://orcid.org/0009-0004-3945-9000>

Литература

1. Spigaglia P. COVID-19 and Clostridioides difficile infection (CDI): Possible implications for elderly patients // Anaerobe. — 2020. — Vol. 64. — P. 102233. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233
2. Neurath M.F. COVID-19 and immunomodulation in IBD // Gut. — 2020. — Vol. 69 (7). — P. 1335–1342. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321269
3. Naderpour Z., Saeedi M. A primer on COVID-19 for clinicians: clinical manifestation and natural course // Adv J Emerg Med. — 2020. — Vol. 44. — P. e62. DOI: 10.22114/ajem.v4i2s.418
4. Shirani K., Sheikhabaei E., Torkpour Z., et al. A Narrative Review of COVID-19: The New Pandemic Disease // Iran J Med Sci. — 2020. — Vol. 45 (4). — P. 233–249. DOI: 10.30476/ijms.2020.85869.1549
5. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158 (6). — P. 1831–1833. — P. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
6. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // Mil Med Res. — 2020. — Vol. 7 (1). — P. 11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015, 01.02.2022 и 29.03.2023)

- электронная версия на сайте научной библиотеки (www.elibrary.ru);
- архивная версия журнала — www.pmarchive.ru;
- сайт редакции — www.mfv.ru

Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.

Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — malts@mail.ru.

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны.

Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.

Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30–35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.

Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, переводом на английский язык, определением DOI и УДК, версткой, согласованием изменений в статье по результатам рецензирования) и типографскими расходами. Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

Наименование получателя платежа: ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

Номер счета получателя платежа: 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ

г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 30101810600000000603

Наименование платежа: издательские услуги

Платательщик: ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата. После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267–60–96 или по электронной почте dir@mfv.ru с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



Статистический анализ

I. Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

II. Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию–производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

III. Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые рекомендуется представлять в формате M (SD), а не $M \pm SD$. Т.е., например, не $5,2 \pm 3,2$, а 5,2 (3,2). При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25–го и 75–го перцентилей в формате (Me(Q1;Q3)). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

Стандартную ошибку среднего (m) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.

IV. В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения p с двумя знаками после запятой (например, $p = 0,03$ или 0,22) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается $p < 0,001$. Это наименьшее значение p, которое требуется указывать.

V. В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

VI. Согласно "ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t–критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием U–критерия Манна–Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений M(SD). Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили (Me [Q1;Q3]). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи–квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.



Пример оформления статьи

И.И. ИВАНОВА¹, А.А. ПЕТРОВ²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

²Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Контактная информация:

Иванова Ирина Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Резюме:

Цель работы ...

Материал и методы...

Результаты...

Заключение (выводы)...

Ключевые слова: эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

I.I. IVANOVA¹, A.A. PETROV²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

Acute and chronic disorders of cerebral circulation

Contact:

Ivanova I.I. — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

Address: 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

Summary:

The objective ...

Materials and methods ...

Results: ...

Conclusion ...

Key words: epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

Основной текст статьи.....

Указать ORCID всех авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

Мы будем рады сотрудничать с Вами!

С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»