

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 27	№ 4	Volume 27
--------	-----	-----------

2024

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
И. И. Фомочкина

Заместитель главного редактора
А. А. Биркун

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Ю. Э. Доброхотова, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И.
Жадько, К. А. Зыков, И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, А. Н. Сулима, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова,
А. Б. Хайтович, Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного
Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского
E-mail: tmbv_ma@mail.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен 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».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне 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) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского
(протокол № 9 от 24.10.2024 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Поздеев О. К., Балобанова Н. П., Липатов В. А., Полоников А. В., Трагира И. Н., Коломиец В. М., Рагулина В. А., Сафонов Я. А., Корсакова В. Е., Гарбузова И. Э., Сидняев В. А.**
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (GSTM1) И ОСОБЕННОСТИ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....5
- Alymenko M. A., Valiev R. S., Valiev N. R., Pozdeev O. K., Balobanova N. P., Lipatov V. A., Polonikov A. V., Tragira I. N., Kolomiets V. M., Ragulina V. A., Safonov Ya. A., Korsakova V. E., Garbuzova I. E., Sidnyaev V. A.**
POLYMORPHISM OF THE GENE OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME (GSTM1) AND FEATURES OF ITS CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.....6
- Бутырский А. Г., Фомочкин И. И., Бутырская И. Б., Аметов А. У., Бобков О. В., Голомидов А. Н.**
О НАЗНАЧЕНИИ ОПИОИДОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....12
- Butyrskii A. G., Fomochkin I. I., Butyrskaya I. B., Ametov A. U., Bobkov O. V., Golomidov A. N.**
OPIOIDS APPOINTMENT AFTER SURGERY12
- Мельников В. В., Паршин Д. С., Топчиев М. А., Нурмагомедов А. Г., Топчиев А. М., Кузьмина Г. В.**
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОН У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)20
- Melnikov V. V., Parshin D. S., Topchiev M. A., Nurmagomedov A. G., Topchiev F. V., Kuzmina G. V.**
FEATURES OF THE CLINICAL SIGNS AND COMPREHENSIVE TREATMENT OF PHLEGMON IN PATIENTS AFTER SEVERE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19).....20
- Паршин Д. С., Мельников В. В., Топчиев М. А., Нурмагомедов А. Г., Михайличенко В. Ю., Топчиев А. М.**
СОСТОЯНИЕ ПАРАВУЛЬНАРНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ27
- Parshin D. S., Melnikov V. V., Topchiev M. A., Nurmagomedov A. G., Mykhaylichenko V. Yu., Topchiev A. M.**
STATE OF PARAVULAR MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH PHLEGMON AFTER SEVERE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19).....27
- Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Репинская И. Н.**
ПРОФИЛИ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ34
- Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Repinskaya I. N.**
BLOOD PRESSURE AND VASCULAR WALL RIGIDITY CHANGES IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA34

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Шатов Д. В., Захарьян Е. А. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ БЕЗ ТАХИКАРДИИ	41
Shatov D. V., Zakharyan E. A. PULMONARY EMBOLISM WITHOUT TACHYCARDIA (CLINICAL CASE)	41

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Алиева Э. Э., Гафарова М. Т., Агеева Е. С., Иванцова Н. Л., Ермачкова П. А., Кравченко А. Н., Титова М. С. ВОЗВРАТНАЯ ЛИХОРАДКА, ВЫЗВАННАЯ <i>V. MIYAMOTOI</i> : ИСТОРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА	46
Alieva E. E., Gafarova M. T., Ageeva E. S., Ivantsova N. L., Ermachkova P. A., Kravchenko A. N., Titova M. S. RECURRENT FEVER CAUSED BY <i>V. MIYAMOTOI</i> : HISTORY, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS	46
Кочетова А. А., Агеева Е. С., Шорникова О. В. ЭХИНОКОККОЗ В КРЫМУ	58
Kochetova A. A., Ageeva E. S., Shornikova O. V. ECHINOCOCCOSIS IN THE CRIMEA	58
Манухина Е. И., Манухин И. Б., Хрущ Л. В. ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ	65
Manukhina E. I., Manukhin I. B., Khrushch L. V. PROSPECTS FOR EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA	65
ТЕЗИСЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МИНИИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КРЫМУ»	73

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФЕРМЕНТА БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ (GSTM1) И ОСОБЕННОСТИ ЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Алыменко М. А.^{1,2}, Валиев Р. Ш.¹, Валиев Н. Р.¹, Поздеев О. К.¹, Балобанова Н. П.², Липатов В. А.³, Полоников А. В.³, Трагира И. Н.⁴, Коломиец В. М.³, Рагулина В. А.³, Сафонов Я. А.², Корсакова В. Е.², Гарбузова И. Э.², Сидняев В. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Казанская государственная медицинская академия - филиал Российской медицинской академии последипломного образования» (КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), 420012, ул. Муштары, 11, Казань, Россия

²Университет «Синергия», 125190, пр-т Ленинградский, 80, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Курский государственный медицинский университет», 305041, ул. К. Маркса, 3, Курск, Россия

⁴Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, 123098, ул. Гамалеи, 1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Алыменко Максим Алексеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии КГМА филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доцент кафедры общей фармакологии и биологии Университета «Синергия», e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

For correspondence: Maxim A. Alymenko, PhD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical Academy, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Information about authors:

Alymenko M. A., <http://orcid.org/0000-0001-7341-3648>

Valiev R. S., <http://orcid.org/0000-0001-8353-8655>

Valiev N. R., <http://orcid.org/0000-0002-6702-6243>

Pozdeev O. K., <http://orcid.org/0000-0002-6855-3387>

Balobanova N. P., <http://orcid.org/0000-0003-1946-1379>

Lipatov V. A., <http://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Polonikov A.V., <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>

Tragira I. N., <http://orcid.org/0000-0001-6370-779X>

Kolomiets V. M., <http://orcid.org/0009-0002-2042-4460>

Ragulina V. A., <http://orcid.org/0000-0002-9461-9255>

Safonov Ya. A., <http://orcid.org/0009-0002-5182-8660>

Korsakova V. E., <http://orcid.org/0009-0005-7976-7814>

Garbuzova I. E., <http://orcid.org/0009-0003-9460-4648>

Sidnyaev V. A., <http://orcid.org/0009-0002-5327-7794>

РЕЗЮМЕ

Туберкулез легких (ТБЛ) является мультифакториальным заболеванием, формирующимся в результате сложного взаимодействия генотипа человека и факторов внешней среды. Адаптация организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ эволюционно сформировалась на основе полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков. Скорость метаболизма ксенобиотиков зависит от генетических особенностей организма. Актуальным представляется исследование клинических особенностей течения заболевания в зависимости от генетического полиморфизма гена фермента биотрансформации ксенобиотика (GSTM1) у больных ТБЛ. Целью исследования является изучение взаимосвязи полиморфных вариантов гена фермента метаболизма биотрансформации ксенобиотика GSTM1 (E/D) с особенностями клинического течения больных ТБЛ в интенсивной фазе химиотерапии. Материал и методы. В исследование было включено 212 больных с впервые выявленным ТБЛ в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistica 26.0 и MS Excel 2013. Результаты. В ходе проведенного исследования было выявлено, что наличие определенных генотипов гена GSTM1 фермента биотрансформации ксенобиотика существенно ассоциируются с неблагоприятным течением туберкулезной инфекции. Частота различных клинических проявлений встречается в 1,5-2,0 раза чаще при впервые выявленном ТБЛ с генотипом DD гена GSTM1, по сравнению с генотипом EE данного гена. Выводы. В ходе проведенного исследования было выявлено, что пациенты с генотипом DD гена GSTM1 (E/D) имели наиболее неблагоприятное течение туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: ферменты биотрансформации ксенобиотиков, туберкулез легких, полиморфизм генов, генотип, особенности клинического течения, эффективность лечения туберкулеза легких, генетическая восприимчивость к туберкулезу легких.

POLYMORPHISM OF THE GENE OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME (GSTM1) AND FEATURES OF ITS CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Alymenko M. A.^{1,2}, Valiev R. S.¹, Valiev N. R.¹, Pozdeev O. K.¹, Balobanova N. P.², Lipatov V. A.³, Polonikov A. V.³,

Tragira I. N.⁴, Kolomiets V. M.³, Ragulina V. A.³, Safonov Ya. A.², Korsakova V. E.², Garbuzova I. E.², Sidnyaev V. A.²

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

²Synergy University, Moscow, Russia

³Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

SUMMARY

Pulmonary tuberculosis (TBL) is a multifactorial disease formed as a result of the complex interaction of the human genotype and environmental factors. The adaptation of the body to the effects of toxic exogenous and endogenous substances was evolutionarily formed on the basis of polymorphism of genes of enzymes of metabolism of xenobiotics. The metabolic rate of xenobiotics depends on the genetic characteristics of the body. It is relevant to study the clinical features of the course of the disease depending on the genetic polymorphism of the gene of the xenobiotic biotransformation enzyme (GSTM1) in TBL patients. The aim of the study is to study the relationship of polymorphic variants of the gene of the enzyme of metabolism of xenobiotic biotransformation GSTM1 (E/D) with the peculiarities of the clinical course of TBL patients in the intensive phase of chemotherapy. Material and methods. The study included 212 patients with newly diagnosed TBL aged 18 to 65 years receiving an intensive phase of chemotherapy. Statistical data processing was carried out on a personal computer using the software packages SPSS Statistica 26.0 and MS Excel 2013. Results. In the course of the study, it was revealed that the presence of certain genotypes of the GSTM1 gene of the xenobiotic biotransformation enzyme is significantly associated with an unfavorable course of tuberculosis infection. The frequency of various clinical manifestations is 1.5-2.0 times more common in newly diagnosed TBL with the DD genotype of the GSTM1 gene, compared with the genotype of ITS given gene. Conclusions. During the study, it was revealed that patients with the genotype DD of the GSTM1 (E/D) gene had the most unfavorable course of tuberculosis infection.

Key words: enzymes of xenobiotic biotransformation, pulmonary tuberculosis, gene polymorphism, genotype, clinical course features, effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis, genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis.

В настоящее время в России отмечается нарастание множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [1-6].

Туберкулез (ТБЛ) является мультифакториальным заболеванием, формирующимся в результате сложного взаимодействия генотипа человека и факторов внешней среды. Поэтому определенный круг лиц наиболее подвержен развитию туберкулезной инфекции [7-10]. Скорость метаболизма ксенобиотиков определяется полиморфизмами генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков [11; 12]. Адаптация организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ эволюционно сформировалась на основе полиморфизма генов ферментов метаболизма ксенобиотиков [13-15]. Общеизвестно, что восприимчивость к сердечно-сосудистым, атопическим, хроническим заболеваниям легких, в том числе и к ТБЛ, ассоциированы с тем или иным генотипом гена фермента биотрансформации ксенобиотиков [16; 17].

В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что определенные генотипы ферментов биотрансформации ксенобиотиков оказывают существенное влияние на восприимчивость к туберкулезу легких, а также связаны с формированием деструкции легочной ткани [18].

В этой связи представляется актуальным акцентировать внимание на аспекте клинических

особенностей течения болезни в зависимости от полиморфизма гена фермента биотрансформации ксенобиотика (GSTM1) у больных ТБЛ.

Цель исследования - изучить объективно существующую зависимость полиморфных вариантов гена фермента метаболизма биотрансформации ксенобиотика GSTM1 (E/D) со спецификой клинического течения ТБЛ в фазе интенсивного курса химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа исследования представлена 212 больными с впервые выявленным ТБЛ в возрасте от 18 до 65 лет, получающими интенсивную фазу химиотерапии. Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «ЦМД Томограф» (г. Курск).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола №04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021 года) [15; 18]. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistica 26.0 и MS Excel 2013. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидае-

мым значениям при равновесии Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов, изученных ДНК-маркеров с восприимчивостью к ТБЛ, оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI) [15; 18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа ассоциации аллельных вариантов генов ФБК с заболеванием ТБЛ в исследуемой популяции установлено, что присутствие генотипа EE гена GSTM1 в 71,4% (n=68, p<0,01) случаев у больных с впервые выявленным ТБЛ ассоциировано с нормальной температурой

тела, а наличие генотипа DD гена GSTM1 – с температурой тела выше нормы (26,0% (n=30, p<0,01)), общая слабость отмечается у пациентов с генотипом DD гена GSTM1 в 68,9% (n=80, p<0,05) случаев, а отсутствие слабости в 38,1% случаев – с генотипом DD гена GSTM1 (n=36, p<0,05), отсутствие аппетита в 25,6% случаев ассоциировано с генотипом EE гена GSTM1 (n=25, p<0,05), наличие потливости в 66,6% случаев ассоциировано с гепатитом EE гена GSTM1 (n=57, p<0,01), а отсутствие – с генотипом DD гена GSTM1 (n=72,0, p<0,01), похудание ассоциировано в 52,3% случаев с генотипом DD гена GSTM1 (n=49, p<0,05) (рис.1).

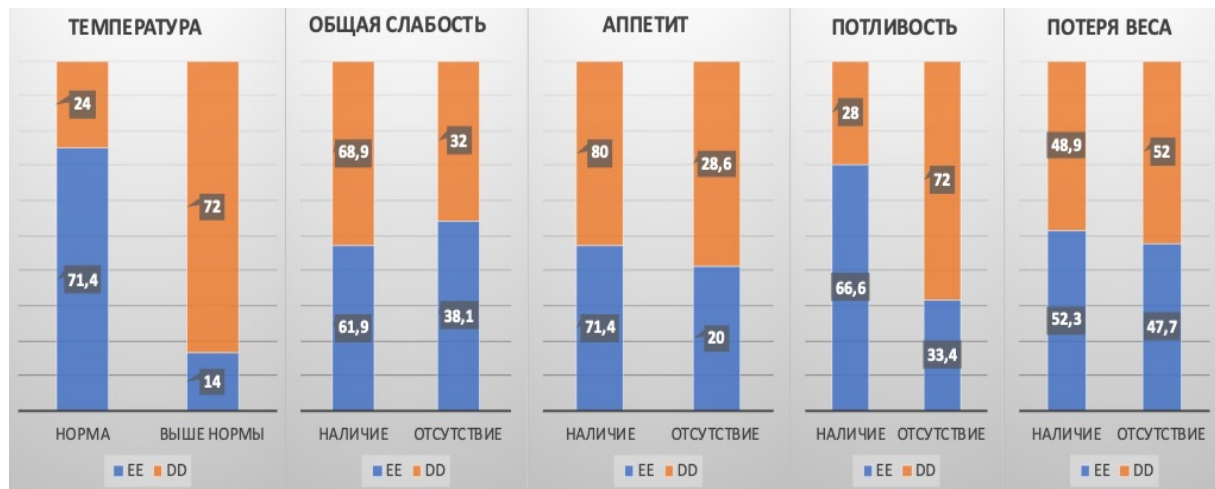


Рис. 1. Симптомы интоксикации у больных с впервые выявленным туберкулезом легких (n=212).

Примечание: общая слабость, аппетит, потеря веса: - p<0,05; температура и потливость: - p<0,01.

Fig. 1. Symptoms of intoxication in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (n=212).

Note: general weakness, appetite, weight loss: - p<0.05; fever and sweating: - p<0.01.

Респираторные нарушения в большем проценте случаев отмечались у больных с генотипом DD гена GSTM1 (рис. 2).

Так, у больных с впервые выявленным туберкулезом легких наличие одышки отмечается у 30,7% случаев с генотипом DD гена GSTM1



Рис. 2. Респираторные нарушения и объективные проявления впервые выявленного туберкулеза легких (n=212).

Примечание: одышка, кашель, слизистая мокрота: -p<0,05; кровохарканье, боли в грудной клетке, слизисто-гнойная и отсутствие мокроты: -p<0,01

Fig. 2. Respiratory disorders and objective manifestations of newly diagnosed pulmonary tuberculosis (n=212).

Note: dyspnea, cough, mucous sputum: -p<0.05; hemoptysis, chest pain, mucopurulent and no sputum: -p<0.01

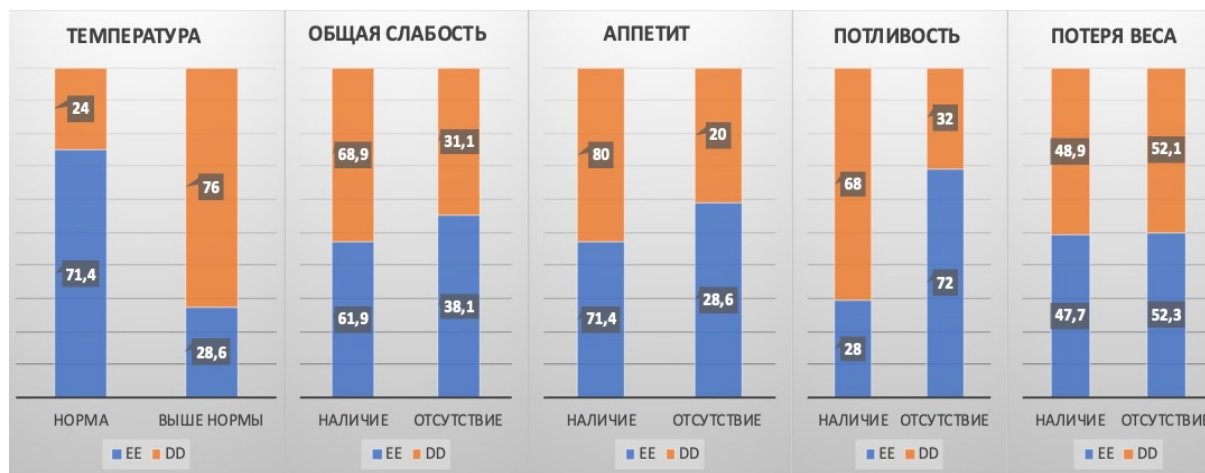


Рис. 3 Динамика симптомов интоксикации у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (n=212).

Примечание: общая слабость, аппетит, потеря веса: $-p < 0,05$; температура, потливость: $-p < 0,01$.

Fig. 3 Dynamics of intoxication symptoms in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis during the intensive phase of chemotherapy (n=212).

Note: general weakness, appetite, weight loss: $-p < 0.05$; temperature, sweating: $-p < 0.01$.

(n=35, $p < 0,05$), в то время как отсутствие одышки в 72,8% случаев связано с генотипом EE данного гена (n=69, $p < 0,05$), отсутствие кашля в 10,0% процентов случаев ассоциировано с генотипом EE гена GSTM1 (n=9, $p < 0,05$), сухой кашель в 30,0% случаев ассоциирован с генотипом EE гена GSTM1 (n=29, $p < 0,01$), продуктивный кашель в 78,5% случаев ассоциирован с генотипом DD гена GSTM1 (n=78, $p < 0,05$). Наличие кровохарканья в 92,4% случаев ассоциировано с генотипом DD гена GSTM1 (n=86, $p < 0,01$), отсутствие кровохарканья – в 83,3% случаев с генотипом EE данного гена (n=76, $p < 0,01$). Болевой синдром в грудной клетке в 80,7% случаев ассоциирован с генотипом DD гена GSTM1 (n=95, $p < 0,01$), а в 16,7% - с его отсутствием у больных с генотипом EE данного

гена (n=19, $p < 0,01$). Отсутствие мокроты в 35,4% случаев ассоциировано с генотипом EE гена GSTM1 (n=34, $p < 0,01$), слизисто-гнойная мокрота в 37,9% случаев ассоциирована с генотипом DD гена GSTM1 (n=43, $p < 0,01$) (рис. 2).

Исследовав симптомы интоксикации и респираторные нарушения у больных ТБЛ на этапе поступления пациента в стационар, представлялось интересным проследить их динамику на фоне проводимого специфического лечения (рис. 3; рис. 4).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с генотипом EE гена GSTM1 в 71,4% случаев отмечается нормализация температуры тела (n=67, $p < 0,01$), в то время как, у

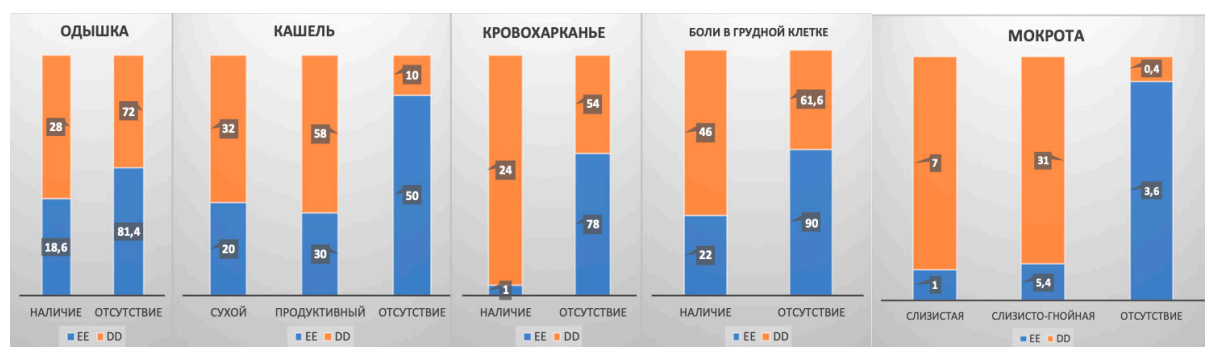


Рис. 4 Динамика респираторных нарушений и объективных проявлений впервые выявленного туберкулеза легких процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (n=212).

Примечание: $-p < 0,05$.

Fig. 4 Dynamics of respiratory disorders and objective manifestations of newly diagnosed pulmonary tuberculosis during the intensive phase of chemotherapy (n=212).

Note: $-p < 0.05$.

пациентов с генотипом DD данного гена в 24,0 (n=28, p<0,01). Наличие общей слабости, потливости, похудания отмечались у пациентов в процессе завершения интенсивной фазы химиотерапии с генотипом DD гена GSTM1 в 68,9% (n=70, p<0,05), 68,0% (n=80, p<0,05), 48,9% (n=56, p<0,05) (рис. 3).

Респираторные нарушения также в большем проценте случаев сохранялись у больных с впервые выявленным ТБЛ с генотипом DD гена GSTM1 в процессе завершения интенсивной фазы химиотерапии (рис. 4).

Наличие одышки, сухого, продуктивного кашля, наличие кровохарканья, боли в грудной клетке, наличие слизистой и слизисто-гноющей мокроты в большем проценте случаев отмечались у пациентов с генотипом DD гена GSTM1 в 28,0% (n=35, p<0,05), в 32,0% (n=37, p<0,05), 58,0% (n=80, p<0,05), в 24,0% (n=29, p<0,05), 46,0% (n=54, p<0,05), в 7,0% (n=8, p<0,05), в 31,4% случаев (n=38, p<0,05) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из предполагаемых функциональных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций генотипов с особенностями клинического течения ТБЛ в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии, может быть участие белковых продуктов соответствующих генов в метаболизме эндогенных ксенобиотиков, в том числе многочисленных медиаторов воспалительных реакций, поскольку метаболизм ксенобиотиков через глутатион-опосредованную детоксикацию играет важную роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков, в формировании резистентности к лекарственным препаратам и предотвращении поломок ДНК [15; 18].

В исследованиях было показано, что полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков определяют клинические проявления и течение obstructивных заболеваний легких профессионального и непрофессионального генеза как у лиц мужского, так и женского пола [19; 20].

Таким образом, генетически детерминированные различия в скорости деградации различных экзогенных и эндогенных веществ могут лежать в основе разных особенностей клинического течения туберкулезной инфекции, что может иметь клиническое значение при разработке программ по профилактике, раннему выявлению и лечению ТБЛ.

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного исследования было выявлено, что наличие определенных генотипов

гена GSTM1 фермента биотрансформации ксенобиотика существенно ассоциируются с неблагоприятным течением туберкулезной инфекции.

2. Генотип EE гена GSTM1 ассоциируется с наиболее благоприятным течением туберкулезной инфекции, в то время как генотип DD гена GSTM1 ассоциирован с наиболее неблагоприятным течением данной инфекции.

3. Внедрение генотипирования гена GSTM1 фермента биотрансформации ксенобиотика целесообразно внедрить в практическое здравоохранение как дополнительный маркер прогнозирования эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации (Часть 1). Туберкулез и болезни легких. 2017;95(6):8-21. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации (Часть 2). Туберкулез и болезни легких. 2017;95(7):8-16. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16.
3. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С. и др. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2017;3:5-12. doi:0.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.
4. Нечаева О. Б. Социально-значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. Туберкулез и болезни легких. 2019;11:7-17. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016 - 2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Под ред. Стерликова С. А. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2018.
6. Эргешов А. Э., Пунга В. В., Русакова Л. И., Стерликов С. А., Якимова М. А., Измайлова Т. В. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Российской Федерации. Вестник Авиценны. 2018;2-3:314-319. doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319.

7. Белушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. *Профилактическая медицина*. 2019;3:26-29. doi:10.17116/profmed20192203126.
8. Книжникова Е. В., Евсеева Г. П., Наговицына Е. Б., Супрун С. В., Лебедько О. А. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S- трансфераз (GSTS) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;75:115-125. doi:10.36604/1998-5029-2020-75-115-125.
9. Корытина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Загидуллин Ш. З., Викторова Т. В. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты. *Пульмонология*. 2013;1:25-31. doi:10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31.
10. Сеницын М. В., Калинина М. В., Белиловский Е. М. Лечение туберкулеза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92(8):86-94. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
11. Степанова Н. А., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):13-16. doi:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16.
12. Демидчик Ю. Е., Костюк С. А., Третьяк И. Ю. Механизмы клеточной химиорезистентности при раке молочной железы. Минск: Беларуская навука; 2016.
13. Костюк С. А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации. *Медицинские новости*. 2020;11:12-16. URL: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=429> (Дата обращения – 11.11.2024).
14. Невзоров В. А., Панченко Е. А., Исаева М. П. Делеционный полиморфизм генов глутатионтрансфераз T1 и M1 у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;3:47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/deletсионnyy-polimorfizm-genov-glutationtransferaz-t1-i-m1-u-patsientov-s-infarktomiokarda-i-metabolicheskim-sindromom> (Дата обращения: 11.11.2024).
15. Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Трагира И. Н., Шеенков Н. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):25-30. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30.
16. Чурносков М. И., Полякова И. С., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. *Научные ведомости Белгородского университета*. 2011;16:223-228. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-i-geneticheskie-mehanizmy-biotransformatsii-ksenobiotikov> (Дата обращения: 11.11.2024).
17. Чурносков М. И., Полякова И. С., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. *Актуальные проблемы медицины*. 2011;16(111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-i-geneticheskie-mehanizmy-biotransformatsii-ksenobiotikov> (Дата обращения: 11.11.2024).
18. Shouquan Wu, You-Juan Wang, Xiaoyan Tang, Yu Wang, Jingcan Wu, Guiyi Ji, Miaomiao Zhang, Guo Chen, Qianqian Liu, Andrew J. Sandford, Jian-Qing He. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. 2016;11(6). doi: 10.1371/journal.pone.0157478.
19. Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Полоников А. В., Голубева Т. Н., Василевская А. П., Мирошник Е. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2022;100(6):17-22. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22.
20. Горяинова Н. В., Трубникова Е. В., Иванов В. П. Клинические проявления хронической обструктивной болезни легких и их взаимосвязь с полиморфизмами генов биотрансформации ксенобиотиков. *Электронный научный журнал Курского государственного университета*. 2014;1:1-4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-proyavleniya-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-ih-vzaimosvyaz-s-polimorfizmami-genov-biotransformatsii> (Дата обращения: 11.11.2024).

REFERENCES

1. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation (Part 1). *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(6):8-21. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21. (In Russ.).
2. Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation (Part 2). *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(7):8-16. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-7-8-16. (In Russ.).

3. Galkin V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S. et al. Dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;3:5-12. doi:0.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12. (In Russ.).
4. Nechaeva O. B. Socially significant infectious diseases that pose a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019;11:7-17. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17. (In Russ.).
5. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016-2017. An analytical review of the main indicators and statistical materials. Ed. Sterlikova S. A. M.: RIO TSNIOIZ; 2018. (In Russ.).
6. Ergeshov A. E., Punga V. V., Rusakova L. I., Sterlikov S. A., Yakimova M. A., Izmailova T. V. Tuberculosis with multiple and broad drug resistance of mycobacterium tuberculosis in the Russian Federation. *Avicenna's Bulletin*. 2018;2-3:314-319. doi:10.25005/2074-0581-2018-20-2-3-314-319. (In Russ.).
7. Belushkina H. H., Chemezov A. C., Fingers M. A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Preventive medicine*. 2019;3:26-29. doi:10.17116/profmed20192203126. (In Russ.).
8. Knizhnikova E. V., Evseeva G. P., Nagovitsyna E. B., Suprun S. V., Lebedko O. A. The role of genes for biotransformation of xenobiotics of the glutathione-S-transferase family (GSTS) in the formation of predisposition to diseases of the bronchopulmonary system. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2020;75:115-125. doi:10.36604/1998-5029-2020-75-115-125. (In Russ.).
9. Korytina G. F., Akhmadishina L. Z., Zagidullin S. Z., Viktorova T. V. Analysis of genetic factors involved in the development of chronic obstructive pulmonary disease: assessment of the contribution of xenobiotic biotransformation genes and antioxidant protection. *Pulmonology*. 2013;1:25-31. doi:10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31. (In Russ.).
10. Sinitsyn M. B., Kalinina M. B., Belilovsky E. M. Tuberculosis treatment in modern conditions. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(8):86-94. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000762. (In Russ.).
11. Stepanova N. A., Galimzyanov H. M., Kantemirova B. I. Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis depending on the polymorphism of genes of the glutathione transferase system. *Journal of Infectology*. 2017;9(2):13-16. doi:10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16. (In Russ.).
12. Demidchik Yu. E., Kostyuk C. A., Tretyak I. Yu. Mechanisms of cellular chemoresistance in breast cancer. Minsk: Belarusskaya nauka; 2016. (In Russ.).
13. Kostyuk C. A. Xenobiotic biotransformation system: detoxification genes. *Medical news*. 2020;11:12-16. URL: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=429> (Accessed 11.11.2024). (In Russ.).
14. Nevzorov B. A., Panchenko E. A., Isaeva M. P. Deletion polymorphism of glutathione transferase T1 and M1 genes in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;3:47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/deletsiionnyy-polimorfizm-genov-glutationtransferaz-t1-i-m1-u-patsientov-s-infarktomiokarda-i-metabolicheskimsindromom>. (Accessed 11.11.2024). (In Russ.).
15. Alymenko M. A., Valiev R. S., Valiev N. R., Polonikov A.V., Tragira I. N., Sheenkov N. V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic and cytokine biotransformation enzymes with destruction of lung tissue in tuberculosis patients. *Tuberculosis and lung diseases*. 2022;100(8):25-30. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30. (In Russ.).
16. Churnosov M. I., Polyakova I. S., Pakhomov S. P., Orlova V. S. Molecular and genetic mechanisms of biotransformation of xenobiotics. *Scientific bulletin of Belgorod University*. 2011;16:223-228. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-i-geneticheskie-mehanizmy-biotransformatsii-ksenobiotikov>. (Accessed 11.11.2024). (In Russ.).
17. Churnosov M. I., Polyakova I. S., Pakhomov S. P., Orlova V. S. Molecular and genetic mechanisms of biotransformation of xenobiotics. *Current problems of medicine*. 2011;16(111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-i-geneticheskie-mehanizmy-biotransformatsii-ksenobiotikov>. (Accessed 11.11.2024). (In Russ.).
18. Shouquan Wu, You-Juan Wang, Xiaoyan Tang, Yu Wang, Jingcan Wu, Guiyi Ji, Miaomiao Zhang, Guo Chen, Qianqian Liu, Andrew J. Sandford, Jian-Qing He. Genetic Polymorphisms of Glutathione S-Transferase P1 (GSTP1) and the Incidence of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. 2016;11(6). doi:10.1371/journal.pone.0157478.
19. Alymenko M. A., Valiev R. S., Polonikov A.V., Golubeva T. N., Vasilevskaya A. P., Miroshnik E. V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to the incidence of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2022;100(6):17-22. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22. (In Russ.).
20. Goryainova N. V., Trubnikova E. V., Ivanov V. P. Clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease and their relationship with polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes. *Electronic scientific journal of Kursk State University*. 2014;1:1-4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-proyavleniya-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-i-ih-vzaimosvyaz-s-polimorfizmami-genov-biotransformatsii> (Accessed 11.11.2024). (In Russ.).

О НАЗНАЧЕНИИ ОPIOИДОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Бутырский А. Г.¹, Фомочкин И. И.¹, Бутырская И. Б.¹, Аметов А. У.², Бобков О. В.¹, Голомидов А. Н.²

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Симферопольская КБ СМП №6», 295043, ул. Гагарина, 15, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Ass-Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: albut@rambler.ru

Information about authors:

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Fomochkin I. I., <http://orcid.org/0000-0001-9358-7370>

Butyrskaya I. B., <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

Ametov A. U., <http://orcid.org/0000-0001-8868-5902>

Bobkov O. V., <http://orcid.org/0000-0003-3125-0136>

Golomidov A. N., <http://orcid.org/0000-0002-4067-7548>

РЕЗЮМЕ

Чрезмерное назначение опиоидов после операции способствует развитию побочных эффектов. Практика назначения может быть изменена, однако данные для руководства по надлежащему назначению опиоидов в хирургическом отделении остаются скудными. Цель – оценка факторов, связанных с потреблением опиоидов после общехирургической операции. Материал и методы. Было проведено исследование с привлечением взрослых пациентов, перенесших общехирургические операции с последующим наблюдением в течение 7 дней. Основными показателями результатов были количества назначенных и потребленных опиоидов в эквивалентах миллиграммов морфина для перорального применения. Были проведены описательный и многофакторный анализы для изучения факторов, связанных с основными показателями результатов. Результаты. В этот анализ были включены 173 пациента из ГБУЗ РК СКБ СМП №6. Для пациентов, которым были назначены опиоиды, в среднем (SD) было назначено 179 (240) эквивалентов перорального морфина в миллиграммах, однако только 81 (145) эквивалентов перорального морфина в миллиграммах были потреблены в течение первых 7 дней после операции. Риск назначения большего количества опиоидов, чем необходимо для пациентов, увеличивался, при назначении более 100 эквивалентов перорального морфина в миллиграммах, независимо от сопутствующих заболеваний пациента, объема операции и интенсивности боли. Пациентам назначалось более чем в 2 раза больше опиоидов, чем они потребляли в течение первых 7 дней после операции. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что текущие объемы опиоидов, назначаемые после операции, превышают потребности пациентов и могут потенцировать побочные эффекты без особого влияния на интенсивность боли.

Ключевые слова: хирургия, хирургическая операция, послеоперационная боль, обезболивание, опиоиды

OPIOIDS APPOINTMENT AFTER SURGERY

Butyrskii A. G.¹, Fomochkin I. I.¹, Butyrskaya I. B.¹, Ametov A. U.², Bobkov O. V.¹, Golomidov A. N.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Simferopol Municipal Emergency Hospital No. 6, Simferopol, Russia

SUMMARY

Excessive opiate prescribing after surgery contributes to the occurrence of side effects. Prescribing practices can be changed, but data to guide appropriate opiate prescribing in the surgical department remain scarce. Goal: To evaluate factors associated with opiate consumption after general surgery. Material and methods. A study was conducted involving adult patients undergoing general surgery with a 7-day follow-up. The primary outcome measures were the amounts of opiates prescribed and consumed in oral morphine milligram equivalents. Descriptive and multivariate analyses were conducted to examine factors associated with the primary outcome measures. Results. This analysis included 173 patients from the Simferopol Emergency Medical Clinical Hospital No. 6. For patients prescribed opioids, a mean (SD) of 179 (240) oral morphine milligram equivalents were prescribed, but only 81 (145) oral morphine milligram equivalents were consumed during the first 7 postoperative days. The risk of prescribing more opioids than patients needed was increased when prescribing more than 100 oral morphine milligram equivalents, regardless of patient comorbidities, surgical volume, and pain intensity.

Patients were prescribed more than double amount of opioids they consumed during the first 7 postoperative days. Conclusion. These findings suggest that current opioid prescribing volumes postoperatively exceed patient needs and may potentiate adverse effects without much effect on pain intensity.

Key words: surgery, surgical intervention, postoperative pain, analgesia, opiates

Распространенность опиоидной зависимости оценивается как 510 на 100 000 населения с самой высокой распространенностью в США, на Ближнем Востоке и в Восточной Азии [1]. Это привело к примерно 110 тысячам смертей от передозировки опиоидов во всем мире в 2017 году [1]. Назначение опиоидов после хирургического вмешательства является значительным фактором глобального опиоидного кризиса [2], а чрезмерное назначение представляет собой постоянный источник неправильного использования, побочных эффектов, злоупотребления и зависимости [3].

Опиоидная анальгезия, хотя и назначается обычно для лечения умеренной/сильной послеоперационной боли, имеет значительный вредоносный потенциал [4]. Систематический обзор рандомизированных исследований показал, что назначение опиоидов после небольших плановых операций не снижает интенсивность боли, но увеличивает частоту нежелательных явлений (рвота, запоры) [5]. На фоне понимания вклада чрезмерного назначения опиоидов в текущую ситуацию нужны серьезные аргументы для назначения таких препаратов после операции [6-9]. С позиции назначения хирургии являются второй по частоте категорией врачей, назначающей опиоиды, и важной целевой группой для улучшения практики обезболивания [2].

Цель работы: оценка факторов, связанных с потреблением опиоидов после хирургической операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ выполнен в рамках глобального исследования Opioid Prescriptions and Usage After Surgery (OPERAS), которое было направлено на оценку практики назначения опиоидов у пациентов после операции, а также на выявление факторов, связанных с повышенным потреблением опиоидов. Анализ основывался на опубликованном протоколе [10].

Проспективные данные собирались из стационарных историй болезни и стандартизированных интервью с пациентами через 7 дней после операции с 4 апреля по 4 сентября 2022 г. Публикация была одобрена Комитетом по биоэтике при ФГА-ОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского (протокол №11 от 21.11.2024 г).

Критерии включения: возраст старше 18 лет, плановая либо экстренная операция (холецистэктомия, аппендэктомия, пластика паховой грыжи, резекция толстой кишки, высокая ампутация

нижней конечности). Критерии исключения: медикаментозное лечение опиоидной зависимости метадонем или иными препаратами; перевод в реабилитационные службы, другую больницу для паллиативного ухода; мультивисцеральные резекции; повторные операции. Первичным результатом была доля потребленных в течение 7 дней после операции из назначенных опиоидов (в наших условиях – промедол, омнопон, трамадол) [11; 12]. Также собирались данные о пациенте (возраст, пол, курение/вейпинг, употребление алкоголя, ИМТ, физическое состояние по ASA); сопутствующих заболеваниях; деталях операции (показания, хирургический доступ, срочность); назначении обезболивания (тип анальгетика, доза); осложнениях; потребности в дополнительной анальгезии. Данные о дозах опиоидов были преобразованы в эквиваленты миллиграммов перорального морфина для учета эффективности различных препаратов и возможности сравнения с учетом существующих рекомендаций [13]. Побочные эффекты опиоидов определялись как наличие одного и более из следующих: тошнота/рвота; сонливость; зуд; головокружение; запор. Интенсивность боли определялась при личной беседе или по телефону через 7 дней, если больной уже был выписан. Пациентов просили сообщать, как часто они испытывали сильную (по шкале от 0 до 100) боль после операции (0 – ни разу, а 100 – все время).

Статистический анализ проводился с помощью R версии 4.2.0 с использованием пакетов tidyverse, rms и finalfit. Описательная статистика использовалась для сравнения характеристик пациентов и переменных, основанных на том, были ли назначены пациентам опиоиды в эквивалентах миллиграммов морфина в первые 7 дней с использованием теста χ^2 для категориальных переменных и теста Краскела-Уоллиса для непрерывных переменных. Риск негативных эффектов, связанных с опиоидами, был смоделирован с использованием биномиальной логистической регрессии и независимых переменных. Были выполнены анализы чувствительности для различных пороговых значений избыточного назначения, включая назначенное количество эквивалента перорального морфина в миллиграммах, превышающее 25%, 50% и 100% от потребленного количества эквивалента перорального морфина в миллиграммах. После этого было построено многофакторное отношение шансов с поправкой на риск для избыточного назначения в зависи-

мости от количества эквивалентов перорального морфина в миллиграммах и интенсивности боли в первые 7 дней после операции. Критерий p был установлен на уровне 5% для определения статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были собраны данные у 173 пациентов (97 из них – женщины (56,1%), медиана возраста (межквартильный размах (МКР) (диапазон) 50 (34–64 (18–96) лет; таблица 1). Сравнение дру-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (значения даны в формате медиана (МКР (диапазон) или в абсолютных числах (процентах)

Table 1. Patients' baseline characteristics (values are median (IQR (range) or number (proportion)).

Показатель	Категория	Назначение опиоидов		Всего n = 173
		нет, n = 121	да, n = 52	
Возраст; г		48 (33–64 (18–96))	52 (37–66 (18–93))	50 (34–64 (18–96))
Пол (Ж:М)		65 (53,7%):56 (46,3%)	27 (51,9%):25 (48,1%)	92 (56,2%):81 (43,8%)
Физическое состояние по шкале ASA	1–2	104 (86,0%)	42 (80,8%)	146 (84,4%)
	3–4	17 (14,0%)	10 (19,2%)	27 (15,6%)
ИМТ; кг/м ²	<18.5	3 (2,5%)	1 (1,9%)	4 (2,3%)
	18.5–24.9	39 (32,2%)	18 (34,6%)	57 (32,9%)
	25–30	49 (40,5%)	17 (32,7%)	66 (38,2%)
	31–40	27 (22,3%)	15 (28,9%)	42 (24,3%)
	> 40	3 (2,5%)	1 (1,9%)	4 (2,3%)
ИМ/СН		6 (4,9%)	3 (5,8%)	9 (5,2%)
ЗПС*		3 (2,4%)	1 (1,9%)	4 (2,3%)
Инсульт/ТИА*		2 (1,6%)	1 (1,9%)	3 (1,7%)
ЯБ*		2 (1,6%)	1 (1,9%)	3 (1,7%)
СД*		16 (13,2%)	8 (15,4%)	24 (13,9%)
ХБП*		2 (1,6%)	2 (3,8%)	4 (2,3%)
Болезнь печени		1 (1,6%)	1 (1,9%)	2 (1,2%)
ЗНО*		9 (7,4%)	6 (11,5%)	15 (8,7%)
Курение, в т.ч. вейпинг	Курит	24 (19,9%)	8 (15,4%)	32 (18,5%)
	Не курит более 12 месяцев	3 (2,4%)	1 (1,9%)	4 (2,3%)
	Не курит менее 12 месяцев	13 (10,8%)	12 (23,3%)	25 (14,5%)
	Никогда не курил	81 (66,9%)	31 (59,6%)	112 (64,7%)
Алкоголь; ед*/нед	0	4 (3,3%)	3 (5,8%)	7 (4,0%)
	1–5	98 (81,0%)	29 (55,8%)	127 (73,4%)
	6–10	18 (14,9%)	18 (34,6%)	36 (20,9%)
	≥ 11	1 (0,8%)	2 (3,8%)	3 (1,7%)

Примечание: ASA – American Society of Anesthesiologists, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ЗПС – заболевание периферических сосудов, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЯБ – язвенная болезнь, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ЗНО – злокачественное новообразование, единица алкоголя – 40 мл крепкого алкоголя, стакан вина или бутылка пива

гих демографических факторов (пол, показания и др.) показало идентичность групп. Группы были сформированы из пациентов, которым назначались опиоиды в послеоперационном периоде и которым опиоиды не назначались. В общей сложности 52 пациентам (30,1%) было назначено опиоидное обезболивание (таблица 1). Пациенты наблюдались в течение 7 (6–8 (5–15) дней.

Пациенты, получавшие опиоиды, как правило, были старше ($p < 0,05$); имели более высокий физический статус по ASA ($p < 0,05$); имели повышенный ИМТ ($p < 0,05$); имели сопутствующие

онкологические заболевания ($p < 0,05$); имели ХБП ($p = 0,05$); курили на момент операции ($p < 0,05$); и потребляли более 6 единиц алкоголя в неделю ($p < 0,05$) (таблица 1). После корректировки риска возраст ($\beta = -0,30$, 95% ДИ 0,57–0,03, $p = 0,04$) и общее количество перорального эквивалента морфина в миллиграммах к 7-м суткам ($\beta = 0,16$ (95% ДИ 0,10–0,21), $p < 0,05$) были связаны с повышенным количеством потребленных опиоидов. При различных операциях количество опиоидов также было различным (таблица 2).

Таблица 2. Распределение пациентов по типу операции (в процентах).

Table 2. Patients stratified by surgical procedure (values are proportion).

Тип операции	Назначение опиоидов	
	нет	да
	n = 121	n = 52
Аппендэктомия	69,2%	30,8%
Холецистэктомия	73,1%	26,9%
Колоректальные резекции	38,5%	61,5%
Паховые грыжесечения	76,9%	23,1%
Высокие ампутации нижней конечности	26,9%	73,1%

Для пациентов, которым были назначены опиоиды, как правило, характерными были более длительная операция (медиана (МКР (диапазон) 98 (66–135 (18–250)) мин против 80 (55–120 (5–90)) мин, $p < 0,05$); большее число осложнений (отсутствие осложнений 1025 (78,2%) против 2450 (82,8%), $p < 0,05$). При этом пациенты имели схожую продолжительность пребывания в больнице (2 (1–3 (0–18) дня против 2 (1–3 (0–92) дней, $p = 0,698$). В первые 7 дней после операции пациенты, которым были назначены опиоиды, больше времени испытывали сильную боль (медиана (МКР (диапазон)) NRS 20 (5–40 (0–100)) против 10 (0–30 (0–100)), $p < 0,05$; таблица 3).

Из пациентов, которым были назначены опиоиды, в 37% случаев были назначены слабительные, а в 23% случаев – противорвотные средства.

Медиана (МКР(диапазон) количества назначенных опиоидов в эквивалентах миллиграммов перорального морфина составила 100 (60–200 (1–2550)). В первые 7 дней количество опиоидов, потребленных в миллиграммовом эквиваленте перорального морфина, составило 40 (7,5–100 (0–2000)) и было значительно ниже назначенных количеств. Среднее соотношение количества миллиграммовых эквивалентов перорального морфина, прогнозируемого к потреблению, по сравнению с тем, что было назначено, составило 2,22 (95%ДИ 2,13–2,30). Тенденция назначения

большого количества опиоидов, чем необходимо в первые дни после операции, очевидна (рис. 1). Увеличение количества назначенных опиоидов было связано с линейным увеличением риска побочных эффектов опиоидов.

Наблюдалось резкое увеличение риска возникновения у пациентов побочных эффектов, связанных с увеличением потребления опиоидов. При дозах, превышающих 50 пероральных эквивалентов морфина в миллиграммах, риск побочных эффектов был примерно в три раза выше, чем при дозах менее 10 пероральных эквивалентов морфина в миллиграммах. После корректировки риска интенсивность боли ($\beta = 0,19$ (95% ДИ 0,10–0,27), $p < 0,05$) и общее количество назначенных опиоидов ($\beta = 0,33$ (95% ДИ 0,31–0,34), $p < 0,05$) были независимо и положительно связаны с повышенным потреблением опиоидов. Только 2 (1,7%) пациента потребляли больше опиоидов, чем им было изначально прописано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование наблюдения показывает, что опиоиды часто назначались в дозах, превышающих те, что нужны пациентам после операции. Назначение большого количества опиоидов связано с более высоким риском побочных эффектов. Большее количество назначаемых опиоидов связано с повышенным потреблением опиоидов па-

Таблица 3. Хирургические факторы и результаты обезболивания по назначению опиоидов. Значения даны в процентах или в формате медиана (МКР (диапазон)).

Table 3. Surgical factors and analgesic outcomes by opiate prescription. Values are number (proportion) or median (IQR (range)).

Показатель	Категория	Назначение опиоидов		всего n = 173
		нет	да	
		n = 121	n = 52	
Показания	Доброкачественное	91,7%	90,7%	91,3%
	Злокачественное	8,3%	9,3%	8,7%
Срочность	Плановое	70,9%	62,4%	68,3%
	Ургентное	29,1%	37,6%	31,7%
Вид операции	Аппендэктомия	17,6%	18,4%	17,9%
	Холецистэктомия	29,7%	26,4%	28,7%
	Колоректальные резекции	9,1%	9,3%	9,2%
	Паховые грыжесечения	14,9%	10,4%	13,5%
	Высокие ампутации нижней конечности	28,7%	35,5%	30,7%
Интенсивность боли*		10 (0–30 [0–100])	20 (5–4 [0–100])	10 (1–30 [0–100])
Длительность операции; мин		80 (55–120 [5–900])	98 (66–135 [18–1150])	87 (60–120 [5–1150])
Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo	1	12,8%	16,6%	14,0%
	2	3,6%	3,6%	3,6%
	3/4	0,8%	1,5%	1,0%
	нет	82,8%	78,2%	81,4%
Длительность пребывания в стационаре; дни		6 (1–8 [0–22])	11 (1–15 [0–18])	8 (1–14 [0–22])

Примечание. * Время, проведенное с ощущением сильной боли по шкале от 0 (не было) до 100 (постоянно).



Рис. 1. Среднее значение и стандартная ошибка среднего для пероральных эквивалентов морфина в миллиграммах опиоидов, назначенных после операции (темно-голубой) и употребленных в первые 7 дней после операции (светло-голубой), стратифицированные по типу хирургической операции (n = 173).

Fig. 1. Mean and standard error of the mean for oral morphine milligram equivalents of opioids prescribed after surgery (dark blue) and consumed during the first 7 days after surgery (light blue) stratified by surgical procedure (n = 173).

циентами, даже после корректировки на тяжесть боли. Это говорит о необходимости изменений в практике назначения анальгетиков после операции.

Избыточное назначение опиоидов описано во многих хирургических специальностях [3; 7-9; 15]. Следует заметить, что хирургические пациенты получают опиоиды значительно реже, чем гинекологические, урологические или ортопедические/травматологические [14]. Наши данные подтверждают данные литературы, показывающие, что избыточные объемы опиоидов назначаются после операции во всем мире [6; 8; 15]. Мы обнаружили, что реально в течение 7 дней после операции потребляется менее 50% назначенных опиоидов. Эти результаты аналогичны результатам систематического обзора, который показал, что были потреблены только 29-58% назначенных опиоидов [7].

При послеоперационном назначении опиоидов стандарты клинической помощи указывают на пациент-ориентированный подход, ограничивая продолжительность назначения опиоидов для острой боли семью днями препаратами короткого действия [13]. Это согласуется с недавно опубликованным международным междисциплинарным консенсусом о профилактике вреда опиоидов у взрослых хирургических пациентов [16]. Было обнаружено, что продолжительность назначения опиоидного анальгетика сильнее связана с неправильным использованием в раннем послеоперационном периоде, чем дозировка, при этом каждое повторное назначение опиоидного анальгетика в течение недели приводит к увеличению потребления опиоидов пациентами на 20% [17].

Управление болью после операции должно включать постоянный контроль со стороны врача, хорошо подготовленного к такой функции [13]. Кроме того, основанные на существующих рекомендациях стратегии оптимизации анальгезии после операции должны включать использование неопиоидной анальгезии в качестве первой линии и использование мультимодальной анальгезии [16]. Мы обнаружили, что парацетамол назначался совместно с опиоидами почти в 80% случаев, другие нестероидные анальгетики назначались совместно только в 40% случаев. Вызывает беспокойство тот факт, что 10% пациентов, которым не требовались опиоиды по объему операции, они все-таки были назначены. Как считают некоторые авторы, это свидетельствует о догматичности практики обезболивания, обусловленной привычкой и нуждающейся в переменах [9]. Показано, что ключевой фигурой избыточного назначения опиоидов является врач, поскольку количество потребляемых опиоидов зависит от назначенного количества [6].

Существует несколько ограничений в нашем исследовании, которые требуют интерпретации. Элементы субъективности неизбежны в данных, сообщаемых пациентами, хотя мы и стремились оптимизировать их с помощью короткого 7-дневного периода наблюдения, которое является клинически оптимальным [11; 12]. Мы не изучали долгосрочные клинические результаты, выходящие за рамки интенсивности боли в раннем послеоперационном периоде.

Наши результаты имеют значение для клинической практики, подчеркивая важность надлежащего назначения опиоидов. Как предполагают R. Howard, et al., подобные исследования могут определять «нормы потребления», тем самым помогая разрабатывать рекомендации для широкого использования, которые затем можно было бы распространять через профессиональные организации для совершенствования клинической практики [6]. Обучение начинающих врачей принципам медикаментозной терапии также представляет собой ключевой момент для влияния на будущую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение опиоидов после операции является общей проблемой со значительными последствиями для пациентов. Наши данные показывают, что после операции пациентам назначается вдвое больше опиоидов, чем они потребляют, подвергая их риску побочных эффектов. Индивидуальное назначение опиоидов остается важным, поскольку излишнее назначение опиоидов приводит к увеличению их потребления пациентами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Degenhardt L., Grebely J., Stone J., et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019;394:1560-1579. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32229-9.
2. Levy B., Paulozzi L., Mack K. A., Jones C. M. Trends in opioid analgesic-prescribing rates by specialty, U.S., 2007–2012. *Am J Prev Med.* 2015;49:409-413. doi:10.1016/j.amepre.2015.02.020.
3. Shadbolt C., Abbott J. H., Camacho X., et al. The surgeon's role in the opioid crisis: a narrative review and call to action. *Front Surg.* 2020;7:4. doi:10.3389/fsurg.2020.00004.
4. Gan T. J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention.

J Pain Res 2017;10:2287-2298. doi:10.2147/jpr.s144066.

5. Fiore JF Jr, El-Kefraoui C, Chay M-A, et al. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2280-2293. doi:10.1016/s0140-6736(22)00582-7.

6. Howard R., Fry B., Gunaseelan V., et al. Association of opioid prescribing with opioid consumption after surgery in Michigan. *JAMA Surg*. 2019; 154: e184234. doi:10.1001/jamasurg.2018.4234.

7. Bicket M. C., Long J. J., Pronovost P. J., Alexander G. C., Wu C. L. Prescription opioid analgesics commonly unused after surgery: a systematic review. *JAMA Surg* 2017;152:1066-1071. doi:10.1001/jamasurg.2017.0831.

8. Kaafarani H. M. A., Han K., El Moheb M., et al. Opioids after surgery in the United States versus the rest of the world: the international patterns of opioid prescribing (iPOP) multicenter study. *Ann Surg*. 2020;272:879-886. doi:10.1097/sla.0000000000004225.

9. Ladha K. S., Neuman M. D., Broms G., et al. Opioid prescribing after surgery in the United States, Canada, and Sweden. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1910734. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10734.

10. TASMAN Collaborative Project Management Group. Opioid Prescriptions and usage After Surgery (OPERAS): protocol for a prospective multicentre observational cohort study of opioid use after surgery. *BMJ Open*. 2022;12:e063577. doi:10.1136/bmjopen-2022-063577.

11. Robert Bree Collaborative and Washington State Agency Medical Director's Group. Prescribing opioids for postoperative pain - supplemental guidance. 2018. URL:<https://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/FinalSupBreeAMDGPostopPain091318wcover.pdf>. (Accessed October 2023).

12. Faculty of Pain Medicine. Surgery and opioids: best practice guidelines 2021. 2021. URL: https://fpm.ac.uk/sites/fpm/files/documents/2021-03/surgery-and-opioids2021_4.pdf (Accessed October 2023).

13. Australian and New Zealand College of Anaesthesia. Opioid dose equivalence calculation table 2021. 2021. URL:[https://www.anzca.edu.au/getattachment/6892fb13-47fc-446b-a7a2-11cdfef1c9902/PS01\(PM\)-\(Appendix\)-Opioid-Dose-Equivalence-Calculation-Table](https://www.anzca.edu.au/getattachment/6892fb13-47fc-446b-a7a2-11cdfef1c9902/PS01(PM)-(Appendix)-Opioid-Dose-Equivalence-Calculation-Table). (Accessed 20.09.2024).

14. TASMAN Collaborative Patterns of opioid use after surgical discharge: a multicentre, prospective cohort study in 25 countries. *Anesthesia*. September 2024;79(9):924-936. doi:10.1111/anae.16297.

15. Hill M. V., McMahon M. L., Stucke R. S., Barth R. J. Jr. Wide variation and excessive dosage of opioid prescriptions for common general surgical procedures. *Ann Surg*. 2017;265:709-714. doi:10.1097/sla.0000000000001993.

16. Levy N., Quinlan J., El-Boghdady K., et al. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia*. 2021;76:520-536. doi:10.1111/anae.15262.

17. Brat G. A., Agniel D., Beam A., et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *Br Med J*. 2018;360:j5790. doi:10.1136/bmj.j5790.

REFERENCES

1. Degenhardt L., Grebely J., Stone J., et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet* 2019;394:1560-1579. doi: 10.1016/s0140-6736(19)32229-9.

2. Levy B., Paulozzi L., Mack K. A., Jones C. M. Trends in opioid analgesic-prescribing rates by specialty, U.S., 2007–2012. *Am J Prev Med*. 2015;49:409-413. doi:10.1016/j.amepre.2015.02.020.

3. Shadbolt C., Abbott J. H., Camacho X., et al. The surgeon's role in the opioid crisis: a narrative review and call to action. *Front Surg*. 2020;7:4. doi:10.3389/fsurg.2020.00004.

4. Gan T. J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res* 2017;10:2287-2298. doi:10.2147/jpr.s144066.

5. Fiore JF Jr, El-Kefraoui C, Chay M-A, et al. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2280-2293. doi:10.1016/s0140-6736(22)00582-7.

6. Howard R., Fry B., Gunaseelan V., et al. Association of opioid prescribing with opioid consumption after surgery in Michigan. *JAMA Surg*. 2019; 154: e184234. doi:10.1001/jamasurg.2018.4234.

7. Bicket M. C., Long J. J., Pronovost P. J., Alexander G. C., Wu C. L. Prescription opioid analgesics commonly unused after surgery: a systematic review. *JAMA Surg* 2017;152:1066-1071. doi:10.1001/jamasurg.2017.0831.

8. Kaafarani H. M. A., Han K., El Moheb M., et al. Opioids after surgery in the United States versus the rest of the world: the international patterns of opioid prescribing (iPOP) multicenter study. *Ann Surg*. 2020;272:879-886. doi:10.1097/sla.0000000000004225.

9. Ladha K. S., Neuman M. D., Broms G., et al. Opioid prescribing after surgery in the United States, Canada, and Sweden. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1910734. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10734.
10. TASMAn Collaborative Project Management Group. Opioid Prescriptions and usage After Surgery (OPERAS): protocol for a prospective multicentre observational cohort study of opioid use after surgery. *BMJ Open*. 2022;12:e063577. doi:10.1136/bmjopen-2022-063577.
11. Robert Bree Collaborative and Washington State Agency Medical Director's Group. Prescribing opioids for postoperative pain - supplemental guidance. 2018. URL:<https://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/FinalSupBreeAMDGPostopPain091318wcover.pdf>. (Accessed October 2023).
12. Faculty of Pain Medicine. Surgery and opioids: best practice guidelines 2021. 2021. URL:https://fpm.ac.uk/sites/fpm/files/documents/2021-03/surgery-and-opioids2021_4.pdf. (Accessed October 2023).
13. Australian and New Zealand College of Anaesthesia. Opioid dose equivalence calculation table 2021. 2021. URL:[https://www.anzca.edu.au/getattachment/6892fb13-47fc-446b-a7a2-11cdfelc9902/PS01\(PM\)-\(Appendix\)-Opioid-Dose-Equivalence-Calculation-Table](https://www.anzca.edu.au/getattachment/6892fb13-47fc-446b-a7a2-11cdfelc9902/PS01(PM)-(Appendix)-Opioid-Dose-Equivalence-Calculation-Table). (Accessed 20.09.2024).
14. TASMAn Collaborative Patterns of opioid use after surgical discharge: a multicentre, prospective cohort study in 25 countries. *Anesthesia*. September 2024;79(9):924-936. doi:10.1111/anae.16297.
15. Hill M. V., McMahon M. L., Stucke R. S., Barth R. J. Jr. Wide variation and excessive dosage of opioid prescriptions for common general surgical procedures. *Ann Surg*. 2017;265:709-714. doi:10.1097/sla.0000000000001993.
16. Levy N., Quinlan J., El-Boghdadly K., et al. An international multidisciplinary consensus statement on the prevention of opioid-related harm in adult surgical patients. *Anaesthesia*. 2021;76:520-536. doi:10.1111/anae.15262.
17. Brat G. A., Agniel D., Beam A., et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *Br Med J*. 2018;360:j5790. doi:10.1136/bmj.j5790.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЛЕГМОН У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Мельников В. В.^{1,2}, Паршин Д. С.^{1,2}, Топчиев М. А.^{1,2}, Нурмагомедов А. Г.^{1,2}, Топчиев А. М.¹, Кузьмина Г. В.²

¹ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», 414026, ул. Хибинская, 2, Астрахань, Россия

Для переписки: Паршин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Melnikov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-5567-0285>

Parshin D. S., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Topchiev M. A., <http://orcid.org/0000-0002-9162-7831>

Nurmagomedov A. G., <http://orcid.org/0000-0003-4813-2961>

Topchiev A. M., <https://orcid.org/0000-0001-8402-1009>

Kuzmina G. V., <http://orcid.org/000-003-1284-5820>

РЕЗЮМЕ

Цель: улучшение результатов комплексного лечения флегмон у пациентов после тяжелой коронавирусной инфекции (ТКИ) COVID-19 с применением лимфотропной антибиотико-, иммунно- и локальной терапии оксидом азота. Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование за период 2020-2023 гг. В общем пролечено 60 больных. Они были разделены на две равные (по 30 человек) группы – основную и сравнения. Основу лечения в обеих группах составили принципы традиционного подхода к лечению гнойных процессов согласно фазам раневого процесса. В основной группе лечение дополнялось лимфотропной антибиотико- и иммунотерапией, а также местной терапией оксидом азота. Проведены микробиологические, иммунологические и биохимические исследования. Результаты. В обеих группах в 33,2% высевалась микст-инфекция. На 5-е сутки микст-инфекция в группе сравнения составила – 44,7%, в основной – 9,3% ($p \leq 0,05$). В группе сравнения антибиотикорезистентность составила – 36,2%, в основной группе – 8,0% ($p \leq 0,05$). На 5-7-е сутки лечения отмечено достоверное снижение среднего количества баллов по шкале АРАСНЕ II, а также прокальцитонина ($p \leq 0,05$). Показатели фагоцитарной активности в основной группе также нормализовались на 5-7-е сутки лечения. Выводы. У пациентов с флегмонами после ТКИ формируется раневая патобиота, особенностями которой является полимикробный характер и антибиотикорезистентность. Комплексное лечение с местным воздействием потока экзогенного оксида азота в сочетании с лимфотропной антибиотико- и иммунотерапией патогенетически обосновано, позволяет сократить сроки лечения и летальность у больных с флегмонами, перенесших ТКИ.

Ключевые слова: постковидный синдром, флегмона, лимфатическая терапия, экзогенный оксид азота, рекомбинантный интерлейкин 2, раневая микрофлора

FEATURES OF THE CLINICAL SIGNS AND COMPREHENSIVE TREATMENT OF PHLEGMON IN PATIENTS AFTER SEVERE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Melnikov V. V.^{1,2}, Parshin D. S.¹, Topchiev M. A.¹, Nurmagomedov A. G.¹, Topchiev F. V.¹, Kuzmina G. V.²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Kirov City Clinical Hospital No. 3, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Gaol: to improve the results of comprehensive treatment of phlegmon in patients after severe coronavirus infection COVID-19 using lymphotropic antibiotic, immunotherapy and nitric oxide therapy. Material and methods. We conducted a single-center retrospective study in the period 2020-2024. 60 patients were treated, and divided into two equal (30 each) groups - the main group and the comparison group. In the main group, treatment was supplemented by lymphotropic antibiotic therapy and immunotherapy, as well as local nitric oxide therapy. Microbiological, immunological and biochemical studies were performed. Results. In both groups, mixed infection was found in 33.2%. On day 5, mixed infection reached 44.7% in the comparison group, and 9.3% in the main group ($p \leq 0.05$). In the comparison group, antibiotic resistance was 36.2%, in the main group – 8.0% ($p \leq 0.05$). On days 5-7 of treatment, we noted a reliable decrease in the average APACHE II points, as well as procalcitonin levels ($p \leq 0.05$). Phagocytic activity indicators in the main group normalized on days 5-7 of treatment. Conclusions. Patients with phlegmon after severe COVID-19 have a wound microflora which is characterized by a polymicrobial content and antibiotic resistance. A decrease in phagocytic activity of the blood is one of the manifestations of secondary immunodeficiency in patients with phlegmon after severe COVID-19. Complex treatment with local exposure to the exogenous nitric oxide flow in combination with lymphotropic antibiotic

therapy and immunotherapy is pathogenetically justified, it allows to reduce the treatment time and mortality in patients with phlegmon after severe COVID-19.

Key words: post-COVID syndrome, phlegmon, lymphatic therapy, exogenous nitric oxide, recombinant interleukin 2, wound microflora

SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, в основном связан с поражением легких, однако по-прежнему все больше доказательств того, что этот вирус может поражать многие органы, включая сердце и эндотелиальные клетки сосудов, и вызывать нарушения гемостаза, микроциркуляцию центральной нервной системы, почек и желудочно-кишечного тракта, что может влиять на течение многих заболеваний и их прогноз [1-3].

Для описания долгосрочных последствий COVID-19 используются различные альтернативные термины, в том числе «длительный COVID-19», «пост-COVID-синдром», «синдром хронического COVID», «поздние последствия COVID-19», «длительный COVID-синдром», «постострая инфекция COVID-19» и «COVID long-haulers» [4; 5]. Симптомы могут проявляться по отдельности или в различных комбинациях, часто перекрываясь, и могут быть преходящими, постоянными или меняющимися с течением времени, влияя на любую систему организма. Хотя постковидный синдром (ПКС) признан медицинским сообществом и вошел в МКБ-10, в настоящее время не существует общепринятого четкого определения этого состояния [6; 7].

Частота возникновения ПКС варьирует от 2% до 87% и зависит в основном от возраста, степени тяжести заболевания и преморбидного фона. Долгосрочные последствия, по данным популяционных когортных исследований, отмечены у более 32% переболевших тяжелой коронавирусной инфекцией (ТКИ) и в 6% случаях заканчиваются летальным исходом [8; 9].

Многочисленные исследования показали, что у пациентов с COVID-19 как острой фазе, так и фазе выздоровления наблюдаются выраженные изменения в микробиоте, особенно в микробиоте кишечника [10].

При пандемии COVID-19 отмечается увеличение числа послеоперационных осложнений, характеризующихся тяжелым клиническим течением [11], образованием спонтанных гематом [12], острых флебитов, тромбозов магистральных сосудов конечностей [13-15], расстройством в системе микролимфоциркуляторного русла, нагноением операционных ран с развитием генерализованных форм гнойной инфекции [16].

Оказалось, что SARS-CoV-2 является мощным триггером, запускающим механизм патологического воздействия на макроорганизм, который проявляется в долгосрочных последствиях

ТКИ, например, в тяжелой форме клинического течения острой гнойной хирургической инфекции мягких тканей [17; 18]. Научная информация по диагностике, особенностям клинического течения и результатам комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний у этой группы больных представлена в небольшом количестве и не систематизирована.

Цель: улучшить результаты комплексного лечения флегмон у больных, перенесших тяжелую коронавирусную инфекцию COVID-19, с использованием лимфотропной антибиотикотерапии, иммунной терапии и локальной терапии оксидом азота (NO-терапии).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование за период 2020-2024 гг. Все больные проходили лечение в отделении гнойной хирургии клиники общей хирургии Астраханского ГМУ (ГБУЗ АО ГКБ №3). Имеется положительное решение локального этического комитета (протокол №23 от 25.03. 2020).

Критерии включения: флегмона туловища и конечностей, предшествующая госпитализация в течение 12 месяцев по поводу ТКИ в соответствии с критериями [19].

Критерии исключения: флегмона головы и шеи, септический шок, злокачественные опухоли, декомпенсированная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, ОНМК и др.).

Объект исследования – 60 больных, разделенные на две равные (по 30) группы – основную и сравнения. Группы были сравнимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, диагнозу и хирургическому лечению. Возраст колебался от 36 до 66 лет, в среднем составил $55,8 \pm 5,2$ лет.

Основу лечения составили традиционные подходы к лечению флегмон. В основной группе лечение дополнялось проведением лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии. Лимфотропное введение являлась дополнением системной эмпирической, а в последующем целенаправленной интервальной антибиотикотерапии (цефепим 1,0 с интервалом 48 часов). В качестве лимфотропного вещества применялась лидаза (32 ЕД). Лимфотропные инъекции проводились в области тыльной поверхности кисти или стопы (в зависимости от локализации очага). Иммунная терапия проводилась лимфотропным введением рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®; НПК

БИОТЕХ ООО, Россия) в дозе 500 мкг (500 000 МЕ), который применялся на 1, 3 и 5 сутки лечения. Кроме того, в основной группе раневые поверхности обрабатывались потоком эндогенного оксида азота (ЭОА) аппаратом «Плазон» (Россия). NO-терапия проводилась ежедневно в течение 10 минут с расстояния 15 см и концентрацией ЭОА от сопла 450-480 ppm (parts per million) в режиме функционирования «коагулятор-стимулятор». В группе сравнения лечение проводилось по стандартным методикам.

Возбудители выделяли и идентифицировали с помощью анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Устойчивость к антибиотикам изучали методом диффузии в агар. Все исследования проводились согласно рекомендациям Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний «Определение антимикробной чувствительности» с использованием дисково-диффузионного метода EUCAST, которые опубликованы и находятся в свободном доступе. Всего было взято 178 культур бактерий и выделено 340 изолятов.

Динамика состояния больных оценивалась с использованием шкалы APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Дополнительно изучали биохимические и цитологические показатели крови: С-реактивный белок (СРБ), количество активных фагоцитов (КАФ), агонитарное число (ФЧ), процент фагоцитоза (ПФ), прокальцитонин крови. Сроки исследования: 0-1, 5-7 и 12-14 сутки лечения.

Полученные данные представлены как среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05. Статистический анализ проводили с использованием программы «Статистика» v.6.0., MS Excel 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный микробный пейзаж в обеих группах имел свои особенности. Всего выделено 12 возбудителей, которые в 58,4% случаев присутствовали в виде моноинфекции, в 33,2% – смешанная инфекция, в 8,4% - отсутствие роста флоры. Моноинфекция в 78,6% случаев была представлена факультативными анаэробами *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. виды *Citrobacter*, виды *Acinetobacter*.

Таким образом, уже к началу лечения у трети больных отмечалась микст-инфекция. На 5-е сутки количество микст-инфекции было статистически выше в группе сравнения - 44,7%, в отличие

от основной группы, где микробные ассоциации выявлялись лишь в 9,3% культур ($p < 0,05$). Ассоциации были представлены следующими комбинациями *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella* spp. - 32,3%, *Staphylococcus aureus*+*Escherichia coli* – 14,2%, *Staphylococcus aureus*+*Citrobacter* – 10,4%, *Staphylococcus aureus*+*Pseudomonas aeruginosa* – 6,1%. В основной группе чаще всего встречалась микст-инфекция в виде ассоциации *Staphylococcus aureus*+*Acinetobacter* – 23,3%, *Staphylococcus aureus*+*Citrobacter* – 11,2%.

Исходная антибиотикорезистентность в обеих группах была сопоставима и составила 7,9% в основной группе и 8,2% в группе сравнения ($p \geq 0,05$). На 5-е сутки в группе сравнения выявлено статистически большее количество антибиотикорезистентных изолятов – 36,2%. При этом в 5 случаях отмечена панлекарственная устойчивость. В основной группе количество резистентных штаммов практически не изменилось - 8,0% ($p < 0,05$). В основной группе случаев метициллин- и ванкомицин-резистентных штаммов *S. aureus* не зарегистрировано.

Исходные показатели тяжести состояния больных (APACHE II, прокальцитонин и СРБ) и обеих группах исследования демонстрировали готовность к септической эволюции и признаки полиорганной недостаточности. Вторичный иммунодефицит проявлял себя в обеих группах снижением фагоцитарной активности крови по всем мониторируемым показателям.

На 5-7-е сутки лечения в основной группе удалось снизить риск развития общей гнойной инфекции, что подтверждалось достоверным снижением среднего количества баллов по системе APACHE II, а также прокальцитонина ($p \leq 0,05$). Значения СРБ оставались высокими на всех этапах лечения в обеих группах. Показатели фагоцитарной активности в основной группе вернулись к нормальным значениям на 5-7-й день лечения ($p < 0,05$). В то же время в группе сравнения повышение фагоцитарной активности произошло только на 12-14-е сутки. (таб. 1)

Летальность в группе сравнения оказалась более чем в 2 раза выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Способность микробиома человека влиять на функционирование различных систем организма предполагает три пути, соединяющие наши различные органы: ось кишечник-легкие, кишечник-мозг и кишечник-кожа [19; 20]. Результаты метагеномного секвенирования показали, что несколько микробиомов которые были у тяжелых пациентов с COVID-19 сопровождалась повышенными маркерами системного воспаления, включая тропные к *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter*

Таблица 1. Показатели эффективности лечения.
Table 1. Treatment effectiveness indicators.

Показатель	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=30)		
	Исходн.	5-7-е сутки	12-14-е сутки	Исходн.	5-7-е сутки	12-14-е сутки
APACHE II (баллы)	18,1±1,4	10,8±0,4*	6,9±0,2	17,6±0,4	15,8±0,4	10,9±0,2
СРБ (N-до 5,0 у.е.)	123±19	55±5	8±2*	118±19	65±5	21±2*
Прокальцитонин (N-0,020-0,046 ng/ml)	2,747±0,068	0,412±0,042*	0,045±0,040	2,857±0,068	0,212±0,042	0,345±0,040
КАФ (N-2,5-2,9 в 1 мм ²)	1,22±0,41	2,76±0,12*	2,36±0,22	1,34±0,41	1,76±0,12	1,36±0,22
ФЧ (N-4,0-10,0)	2,12±0,10	5,06±0,22*	7,22±1,85	1,92±0,10	3,06±0,22	5,24±1,85
ПФ (65-95%)	42,8±4,8	69,6±4,4*	72,5±1,56	44,8±4,3	39,6±4,4	52,5±1,56
Средний койко-день (дни)	18,7±1,4			25,8±1,8*		
Летальность (абс.)	2			5		

Примечание: * – достоверность изменений значений при $p \leq 0,05$ в разных группах.

spp. Исходная *ti*x-инфекция, и высокий процент антибиотикорезистентности выявленный в данном исследовании согласуется с мировыми данными. Отчасти причиной этого вероятно можно считать нерациональную антибиотикотерапию и полипрагмазию при лечении ТКИ COVID-19 [21].

Исследования показали, что количество В- и Т-клеток, особенно естественных клеток-киллеров, было ниже у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Помимо низкого уровня лимфоцитов, также сообщалось об атрофии лимфоидных органов. Напротив, моноциты и макрофаги в острый период гиперактивны, что доказывает повышение провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α [22]. Проведенное исследование показало снижение фагоцитарной активности крови у больных перенесших ТКИ COVID-19. Следует предположить, что нарушения иммунитета имеют фазный характер, многогранны и зависят от множества факторов, которые требуют дальнейшего изучения [23; 24].

Таким образом, исследование доказало, что применение традиционных, рутинных методик лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (флегмон) после ТКИ оказалось малоэффективным по сравнению с предлагаемым нами методом. Включение в алгоритм

активной хирургической тактики, применения лимфатической антибиотико- и иммунотерапии, а также местной терапии ЭОА, позволяет подавить активность раневой микробиоты, локализовать гнойный процесс в пределах поврежденных тканей, уменьшить риск возникновения полимикробной инфекции и устойчивых раневых штаммов, к 5-м суткам, оказать иммуностимулирующее воздействие и в результате снизить сроки лечения и летальность.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с флегмонами после ТКИ формируется раневой патобиом, особенностями которого является полимикробный характер и антибиотикорезистентность.

2. Комплексное лечение с местным воздействием потоком экзогенного оксида азота в сочетании с лимфотропной антибиотико- и иммунотерапией патогенетически обосновано, позволяет сократить сроки лечения и летальность у больных с флегмонами, перенесших тяжелый COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Duloquin G., Pommier T., Georges M., Giroud M., Guenancia C., Béjot Y., Laurent G., Rabec C. Is COVID-19 Infection a Multiorganism Disease? Focus on Extrapulmonary Involvement of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5):1397. doi: 10.3390/jcm13051397.
2. Boulos M., Bassal T., Layyous A., Basheer M., Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID*. 2022;2(11):1609-1624. doi:10.3390/covid2110116.
3. Blanco-Melo D., Nillson-Paynt B. E., Liu W. C. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045. doi:10.16/j.cell.2020.02.026.
4. Batiha G. E., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Welson N. N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022;19(1):158. doi:10.1186/s12985-022-01891-2.
5. Klitzman R. L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth*. 2020;20(11):4-6. doi:10.1080/15265161.2020.1820755.
6. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky T., Graham M. S., Penfold R. S., Bowyer R. C., Pujol J. C., Klaser K., Antonelli M., Canas L. S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S, Davies R., Nguyen L. H., Drew D. A., Astley C. M., Joshi A. D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E. L., Menni C., Williams F. M. K., Franks P. W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. J. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
7. Assiri A. M., Alamaa T., Elenezi F., Alsagheir A., Alzubaidi L., Tieyeh I., Alhomod A. S., Gaffas E. M., Amer S. A. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus*. 2024;16(1):e52827. doi:10.7759/cureus.52827.
8. Lund L. C., Hallas J., Nielsen H., Koch A., Mogensen S. H., Brun N. C., Christiansen C. F., Thomsen R. W., Pottgård A. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1373-1382. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
10. Parshin D. S., Topchiev M. A., Mikhailichenko V. Yu., Kupriyanov A.V., Alibekov R.S. Pathobiome transformation and features of enteral insufficiency in patients with peritonitis during the COVID-19 pandemic. *Archiv EuroMedica*. 2022;12(5):11. doi:10.35630/2199-885X/2022/12/5.11.
11. Глушков Н. И., Фадеева Э. А., Горский А. Г., Иванов М. А., Каменская А. Е. Острая ишемия конечностей у больных COVID-19. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;16(3):267-271. doi:10.17116/kardio202316031267.
12. Лестева Н. А., Рыбаков Г. Ю., Данилов И. Н., Ковалев А. А., Кондратьев А. Н. Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022;18(1):23-30. doi:10.15360/1813-9779-2022-1-23-30.
13. Бутырский А. Г., Михайличенко В. Ю., Голомидов А. Н., Хилько С. С., Бобков О. В., Алиев А. С., Румянцева М. И., Бутырская И. Б. Коронавирусная инфекция и риск послеоперационных венозных тромбозно-эмболических событий у хирургических больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;6:55-61. doi:10.17116/hirurgia202206155.
14. Линец Ю. П., Артюхов С. В., Казанцев А. Н., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е., Рошковская Л. В. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(4):24-29. doi: 10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29.
15. Казанцев А. Н., Девликамова А. А., Дмитриева И. О., Коротких А. В., Артюхов С. В., Заркуа Н. Э., Черных К. П., Багдавадзе Г. Ш. Артериальные тромбозы: смена парадигмы в эру COVID-19 (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2022;181(1):112-116. doi:10.24884/0042-4625-2022-181-1-112-116.
16. Власов А. П., Маркин О. В., Щапов В. В., Ситдииков И. И., Захаров А. А., Шиндаков В. Г., Бабикер М. О. Особенности процесса репарации тканей при ургентной хирургической абдоминальной патологии в сочетании с COVID-19. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2022;181(4):36-42. doi:10.24884/0042-4625-2022-181-4-36-42.
17. Мельников В. В., Гололобов А. М. Лечение вторичных гнойных ран после срединных лапаротомий у больных сахарным диабетом второго типа в условиях COVID-19. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(2):55-61. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-3-55-61.
18. Багателья З. А., Бедин В. В., Чеченин Г. М., Эминов М. З., Колотильщиков А. А., Горбанев С. В., Волощенко Л. Н. Абсцессы печени у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Не-*

отложенная медицинская помощь». 2024;13(1):72-78. doi:10.23934/2223-9022-2024-13-1-72-78.

19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации Минздрава России (версия 18 от 26.10.2023). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf. (Дата обращения 02.09.2024).

20. Raj S.T., Bruce A.W., Anbalagan M., Srinivasan H., Chinnappan S., Rajagopal M., Khanna K., Chandramoorthy H.C., Mani R. R. COVID-19 influenced gut dysbiosis, postacute sequelae, immune regulation, and therapeutic regimens. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024;14:1384939. doi: 10.3389/fcimb.2024.1384939.

21. Паршин Д. С. Изменения энтерального патобиома и особенности острой кишечной недостаточности у больных перитонитом на фоне пандемии COVID-19. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 4:27. doi:10.17513/spno.31986.

22. Беляев А. Н., Полькина И. С. Особенности течения гнойно-некротических поражений у больных с COVID-19. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021;3:19-26. doi:10.34014/2227-1848-2021-3-19

23. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5.

24. Сомова Л. М., Коцюрбий Е. А., Дробот Е. И. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2021;10(1):11-20. doi: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20.

REFERENCES

1. Duloquin G., Pommier T., Georges M., Giroud M., Guenancia C., Béjot Y., Laurent G., Rabec C. Is COVID-19 Infection a Multiorganism Disease? Focus on Extrapulmonary Involvement of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(5):1397. doi:10.3390/jcm13051397

2. Boulous M., Bassal T., Layyous A., Basheer M., Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID.* 2022;2(11):1609-1624. doi:10.3390/covid2110116

3. Blanco-Melo D., Nillson-Paynt B. E., Liu W. C. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036-1045. doi:10.16/j.cell.2020.02.026.

4. Batiha G. E., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Welson N. N. Pathophysiology of

Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virologia.* 2022;19(1):158. doi:10.1186/s12985-022-01891-2.

5. Klitzman R. L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth.* 2020;20(11):4-6. doi:10.1080/15265161.2020.1820755.

6. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky T., Graham M. S., Penfold R. S., Bowyer R. C., Pujol J. C., Klaser K., Antonelli M., Canas L. S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S, Davies R., Nguyen L. H., Drew D. A., Astley C. M., Joshi A. D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M. F., Duncan E. L., Menni C., Williams F. M. K., Franks P. W., Chan A. T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. J. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.

7. Assiri A. M., Alamaa T., Elenezi F., Alsagheir A., Alzubaidi L., Tiejeh I., Alhomod A. S., Gaffas E. M., Amer S.A. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus.* 2024;16(1):e52827. doi:10.7759/cureus.52827.

8. Lund L. C., Hallas J., Nielsen H., Koch A., Mogensen S. H., Brun N. C., Christiansen C. F., Thomsen R. W., Pottegård A. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1373-1382. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5

9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

10. Parshin D. S., Topchiev M. A., Mikhailichenko V. Yu., Kupriyanov A.V., Alibekov R.S. Pathobiome transformation and features of enteral insufficiency in patients with peritonitis during the COVID-19 pandemic. *Archiv EuroMedica.* 2022;12(5):11. doi:10.35630/2199-885X/2022/12/5.11.

11. Glushkov N. I., Fadeeva E. A., Gorsky A. G., Ivanov M. A., Kamenskaya A. E. Acute limb ischemia in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2023;16(3):267-271. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio20231603126.

12. Lesteva N. A., Rybakov G. Yu., Danilov I. N., Kovalev A. A., Kondratyev A. N. Spontaneous intramuscular hematomas in patients with severe COVID-19 (clinical observation). *General reanimatology.* 2022;18(1):23-30. (In Russ.). doi:10.15360/1813-9779-2022-1-23-30.

13. Butyrskii A. G., Mikhaylichenko V. Yu., Golomidov A. N., Khilko S. S., Bobkov O. V., Aliev A. S., Rumyantseva M. I., Butyrskaya I. B. Coronavirus infection and risk of postoperative venous thromboembolic events. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;6:55–61. (In Russ.). doi:10.17116/hirurgia202206155
14. Linets Yu. P., Artyukhov S. V., Kazantsev A. N., Zaitseva T. E., Chikin A. E., Roshkovskaya L. V. Thromboses in the structure of surgical complications covid-19. *Emergency medical care*. 2020;21(4):24-29. (In Russ.). doi:10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29
15. Kazantsev A. N., Devlikamova A. A., Dmitrieva I. O., Korotkikh A. V., Artyukhov S. V., Zarkua N. E., Chernykh K. P., Bagdavazde G. Sh. Arterial thromboses: change of paradigm in the era of COVID-19 (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(1):112-116. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625-2022-181-1-112-116
16. Vlasov A. P., Markin O. V., Shchapov V. V., Sitdikov I. I., Zakharov A. A., Shindakov V. G., Babiker M. O. Features of the tissue repair process in urgent surgical abdominal pathology in combination with COVID-19. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(4):36-42. (In Russ.). doi:10.24884/0042-4625-2022-181-4-36-42.
17. Melnikov V. V., Gololobov A. M. Treatment of secondary septic wounds after median laparotomies in patients with type 2 diabetes mellitus under COVID 19 conditions. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2022;25(2):61-66. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2022-25-2-61-66.
18. Bagatelia Z. A., Bedin V. V., Chechenin G. M., Eminov M. Z., Kolotilshchikov A. A., Gorbanev S. V., Voloschenko L. N. Liver Abscesses in Patients Who Have Had a New Coronavirus Infection. *Sklifosovsky journal of Emergency medical care*. 2024;13(1):72-78. (In Russ.). doi:10.23934/2223-9022-2024-13-1-72-78.
19. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia (version 18 of 10/26/2023). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf. (Accessed 09/02/2024).
20. Raj S. T., Bruce A. W., Anbalagan M., Srinivasan H., Chinnappan S., Rajagopal M., Khanna K., Chandramoorthy H. C., Mani R. R. COVID-19 influenced gut dysbiosis, postacute sequelae, immune regulation, and therapeutic regimens. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2024;14:1384939. doi: 10.3389/fcimb.2024.1384939.
21. Parshin D. S. Changes in the enteral pathobiome and features of acute intestinal failure in patients with peritonitis against the background of the COVID-19 pandemic. *Modern problems of science and education*. 2022;4:27. (In Russ.). doi:10.17513/spno.31986.
22. Belyaev A. N., Polkina I. S. Features of the course of purulent-necrotic lesions in patients with COVID-19. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2021;3:19-26. (In Russ.). doi:10.34014/2227-1848-2021-3-19-26.
23. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5.
24. Somova L. M., Kotsyurbiy E. A., Drobot E. I., Lyapun I. N., Shchelkanov M. Yu. Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). *Clin. exp. morphology*. 2021;10(1):11-20. (In Russ.). doi:10.31088/CEM2021.10.1.11-20.

СОСТОЯНИЕ ПАРАВУЛЬНАРНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Паршин Д. С.¹, Мельников В. В.¹, Топчиев М. А.¹, Нурмагомедов А. Г.¹, Михайличенко В. Ю.²,
Топчиев А. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия.

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для переписки: Паршин Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, MD, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Parshin D. S., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Melnikov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-5567-0285>

Topchiev M. A., <http://orcid.org/0000-0002-9162-7831>

Nurmagomedov A. G., <http://orcid.org/0000-0003-4813-2961>

Mukhaylichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Topchiev A. M., <https://orcid.org/0000-0001-8402-1009>

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение особенностей паравульнарной микроциркуляции у пациентов с флегмонами после тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19. Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование за период 2020-2024 гг. Обследовано 60 больных, которые были разделены на две равные (по 30 человек) группы – основную (после тяжелого COVID-19) и сравнения (без перенесенного COVID). Микроциркуляцию исследовали аппаратом ЛАЗМА-МЦ-1. Изучали комплекс параметров микроциркуляции: процент микроциркуляции, среднее квадратическое отклонение, коэффициент вариации, нейрогенный и миогенный тонус, процент шунтирования и индекс эффективности микроциркуляции. Основным статистическим методом был тест ранговой корреляции Спирмена. Результаты. Паравульнарная микроциркуляция на момент поступления в основную группу имела выраженные нарушения, которые проявлялись повышением пре- и посткапиллярного сопротивления, снижением нейрогенного и миогенного тонуса капилляров, а также нарушениями тканевой перфузии со снижением индекса эффективности микроциркуляции. На 5-е сутки процент микроциркуляции был статистически выше в группе сравнения ($r=0,70$ при $p<0,05$). На 5-е сутки в группе сравнения нейрогенный тонус и миогенный тонус, а также, как следствие, индекс эффективности микроциркуляции пришли к нормальным значениям ($p<0,05$). В то же время в основной группе сохранялись выраженные расстройства микроциркуляции и по-прежнему низкий нейрогенный и миогенный тонус капилляров. Выводы. Нарушения паравульнарной микроциркуляции, в виде повышения пре- и посткапиллярного сопротивления, снижении нейро- и миогенного тонуса капилляров являются характерными для больных с флегмонами после перенесенного тяжелого COVID-19. Комплексное лечение больных с флегмонами после перенесенного тяжелого COVID-19 необходимо дополнять средствами и методами, направленными на улучшение микрокровообращения.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, флегмона, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

STATE OF PARAVULAR MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH PHLEGMON AFTER SEVERE CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Parshin D. S.¹, Melnikov V. V.¹, Topchiev M. A.¹, Nurmagomedov A. G.¹, Mukhaylichenko V. Yu.², Topchiev A. M.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The goal: to study the features of paravular microcirculation in patients with phlegmon after severe coronavirus infection COVID-19. Material and methods. A retrospective study was conducted during 2020-2024. 60 patients were included and divided into two equal (30 each) groups - the main one after severe COVID-19 and the comparison (without previous COVID). Microcirculation was studied using the LAZMA-MC device. A set of microcirculation parameters was studied: microcirculation percentage, standard deviation, variation coefficient, neurogenic and myogenic tone, shunt percentage, and microcirculation efficiency index. The main statistical method was the Spearman rank correlation test. Results. Paravular microcirculation at the time of admission

in the main group had pronounced disorders, which were manifested by an increase in pre- and postcapillary resistance, a decrease in neurogenic and myogenic tone of capillaries, as well as tissue perfusion disorders with a decrease in the microcirculation efficiency index ($p \geq 0.05$). On day 5, the percentage of microcirculation was statistically higher in the comparison group ($r = 0.70$ at $p \leq 0.05$). On day 5, in the comparison group, neurogenic tone and myogenic tone, as well as, as a consequence, the microcirculation efficiency index, came to normal values ($p \leq 0.05$). At the same time, in the main group, severe microcirculation disorders remained and neurogenic and myogenic tone of the capillaries remained low. Conclusions. Disturbances in paravascular microcirculation as increased pre- and postcapillary resistance, decreased neuro- and myogenic tone of the capillaries are characteristic of patients with phlegmon after severe COVID-19. Complex treatment of patients with phlegmon after severe COVID-19 should be supplemented with means and methods aimed at improving microcirculation.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, phlegmon, microcirculation, laser Doppler flowmetry

Заболевание COVID-19 является мультисистемным заболеванием, отчасти обусловленным повреждением сосудистого эндотелия, которое оно вызывает. Продолжительные негативные эффекты и долгосрочные последствия могут сохраняться после заражения, влияя на возвращение пациентов к работе и качество жизни [1-3]. Некоторые исследования предполагают, что симптомы длительного COVID - 19 могут быть вызваны стойкой эндотелиальной дисфункцией. Фактически, заражение эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 связано с изменениями в морфологии клеток их апоптозом и могут сохраняться в течение нескольких недель и месяцев после острой инфекции [4-6].

Двумя основными детерминантами основной функции микроциркуляции по транспортировке кислорода являются конвекция (например, поток эритроцитов, переносящих кислород) и диффузия (например, расстояние, которое кислород должен пройти от эритроцита к клетке). Для количественной оценки функционального состояния микроциркуляции используются параметры, связанные с конвективной (например, скоростью потока эритроцитов) и диффузионной (например, функциональной плотностью капилляров) способностью микроциркуляции. В последнее время наиболее перспективным методом оценки гемодинамики является метод доплеровской лазерной флоуметрии [7-9].

Преыдушие исследования широко продемонстрировали выраженную гетерогенность микроциркуляторного кровотока у пациентов с сепсисом, при этом наличие окклюзированных капилляров, прилегающих к перфузируемым капиллярам, вызывает микроциркуляторное шунтирование. Микрососудистые нарушения при COVID-19 количественно определялись по снижению плотности сосудов, расширению аваскулярной зоны, снижению плотности капилляров и проценту снижения перфузируемых сосудов [10]. Это вызванное COVID-19 увеличение способности микроциркуляции извлекать кислород было приписано увеличению функциональной плотно-

сти капилляров и капиллярного гематокрита. Но адаптивный ответ может быть нарушен во время гиперергической реакции из-за вызванных воспалением изменений эндотелия и гликокаликса, сопутствующего прокоагулянтного состояния, присоединения гнойной инфекции [11].

Таким образом, изучение микрососудистых и эндотелиальных нарушений может сыграть принципиальную роль в объяснении патофизиологических механизмов клинического течения заболеваний, в том числе хирургической инфекции, на фоне пост-COVID-синдрома и для разработки новых методов лечения пациентов. Повреждение эндотелия, по-видимому, является ключевым патофизиологическим фактором, приводящим пациентов к полиорганной недостаточности и даже смерти [12-14].

Цель: изучение особенностей параваскулярной микроциркуляции у пациентов с флегмонами после тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено за период 2020-2024 гг. Все пациенты находились на лечении в отделении гнойной хирургии клиники общей хирургии Астраханского государственного медицинского университета. (ГБУЗ АО ГКБ №3). Исследование проведено в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), а так же соблюдены все формальные этические принципы. Имеется положительное решение локального этического комитета (протокол №23 от 25.03.2020).

Критерии включения: флегмона туловища и конечностей; в основную группу – предшествующая госпитализация в течение 12 месяцев по поводу тяжелой коронавирусной инфекции в со-

ответствии с критериями, изложенными в методических рекомендациях [15], и в группу сравнения – при отсутствии коронавирусной инфекции в анамнезе.

Критерии исключения: флегмона головы и шеи, декомпенсированный шок, злокачественные опухоли, декомпенсированная коморбидная патология.

Паравульнарную микроциркуляцию изучали с помощью анализатора микрокровотока и микролимфотока ЛАЗМА МЦ-1 (Россия). Для объективизации данных сканирование кровотока проводили из 4 точек, датчик устанавливали на кожу на расстоянии 1 см от края послеоперационной раны. Периоды исследования: 0-1 и 5-й день лечения. Изучали процент микроциркуляции (ПМ; п.е.), который является функцией концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их средней скорости; стандартное отклонение (СКО; б, п.е.), т.е. средние колебания перфузии относительно среднего значения ПМ, характеризующие временную изменчивость перфузии и отражающие среднюю изменчивость кровотока во всех диапазонах частот, а также коэффициент вариации (Кв; %), соотносящие вариабельность перфузии со средней перфузией в зоне зондирования, т.е. свидетельствующие о вазомоторной активности сосудов. Кроме того, в результате вейвлет-преобразования изучали нейрогенный тонус (НТ; п.е.), миогенный тонус (МТ; п.е.), процент шунтирования (ПС; п.е.) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ; п.е.), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИЭМ} = \text{AmaxLF}/\text{AmaxCF} + \text{AmaxHF},$$

где Amax – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока; CF – пульсовые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

Полученные результаты сравнивали с референтными значениями микроциркуляции, полученными у здоровых добровольцев (n=15). Полученные данные представлены как среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, а также с использованием метода Вилкоксона-Манна-Уитни. Распределение данных было аномальным, поэтому для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сравниваемых основных количественных показателей в исследуемых группах рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным или менее 0,05. Тип распределения оценивался с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистический анализ

проводился с использованием программы «Статистика» v.6.0., MS Excel 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было пролечено 60 пациентов, разделенных на две равные (по 30 человек) группы – основную (после тяжелого течения COVID-19) и группу сравнения. Всем пациентам проведено экстренное хирургическое вмешательство. Группы были сопоставимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, диагнозу и лечению. Возраст колебался от 32 до 78 лет, в среднем $59 \pm 3,2$ года.

На момент поступления в основную группу имелись выраженные нарушения, которые проявлялись повышением пре- и посткапиллярного сопротивления, снижением нейрогенного и миогенного тонуса капилляров, а также нарушениями тканевой перфузии со снижением ИЭМ ($p \geq 0,05$).

Через 5 дней отмечено увеличение ПМ в группе сравнения – прямая корреляция с высокой сильной связью ($r=0,70$ при $p < 0,05$) (рис. 1).

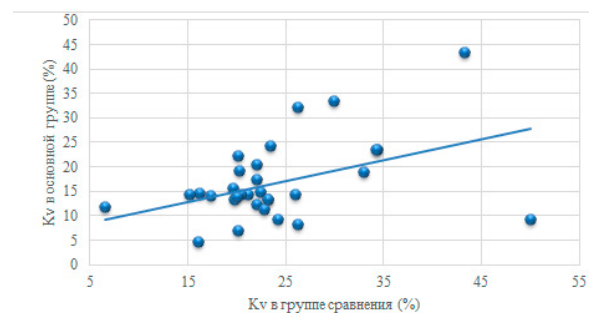


Рис. 1. Корреляционная связь по параметру «процент микроциркуляции» (ПМ) в группах исследования на 5 сутки лечения ($r=0,70$ при $p \leq 0,05$)

Fig. 1. Correlation relationship for the parameter “percentage of microcirculation” (PM) in the study groups on the 5th day of treatment ($r=0.70$ at $p \leq 0.05$)

При изучении связи по показателю Кв были получены данные, свидетельствующие об умеренной прямой корреляции в исследуемых группах ($r=0,63$ при $p < 0,05$) (рис. 2).

Изучение корреляционной связи по показателю СКО в исследуемых группах выявило прямую связь с умеренной силой связи ($r=0,53$ при $p < 0,05$) (рис. 3).

На фоне проводимого лечения на 5-е сутки в группе сравнения НТ, МТ и как следствие ИЭМ приходили к нормальным значениям ($p \leq 0,05$). В то же время в основной группе сохранялись выраженные расстройства микроциркуляции и по-прежнему низкий нейрогенный и миогенный тонус капилляров (таб. 1).

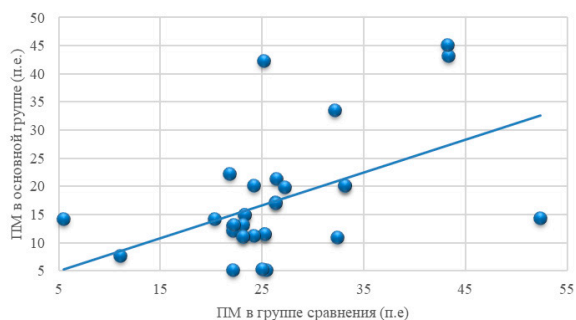


Рис. 2. Корреляционная зависимость показателя «коэффициент вариации» (K_v) в исследуемых группах на 5-й день лечения ($r=0,63$ при $p<0,05$)

Fig. 2. Correlation relationship for the parameter “coefficient of variation” (K_v) in the study groups on the 5th day of treatment ($r=0.63$ at $p\leq 0.05$)

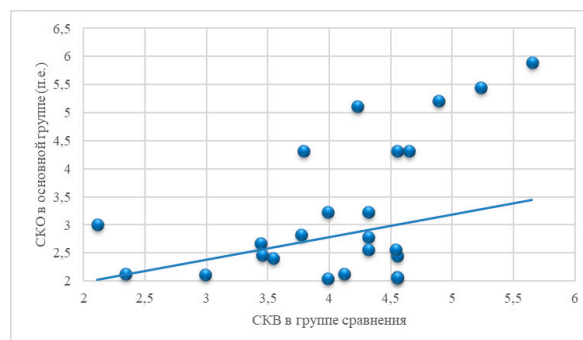


Рис. 3. Корреляционная зависимость показателя SKO в исследуемых группах на 5-й день лечения ($r=0,53$ при $p<0,05$)

Fig. 3. Correlation relationship according to the parameter “standard deviation” (SD) in the study groups on the 5th day of treatment ($r=0.53$ at $p\leq 0.05$)

Таблица 1. Показатели паравульнарной микроциркуляции ($M\pm m$; %).
Table 1. Indicators of paravulnar microcirculation ($M\pm m$; %).

Группы	Показатели	Референсные значения (n=15)	Исходные	5-е сутки лечения
Основная (n=30)	НТ (п.е)	0,61±0,07	0,31±0,02	0,41±0,05
	МТ (п.е)	0,58±0,03	0,18±0,07	0,26±0,01
	ПШ (п.е)	1,11±0,04	1,28±0,07	1,14±0,04
	ИЭМ (y.е)	1,18±0,04	0,38±0,11	0,58±0,10
Сравнения (n=30)	НТ (п.е)	0,61±0,07	0,28±0,03	0,58±0,03*
	МТ (п.е)	0,58±0,03	0,24±0,05	0,61±0,03*
	ПШ (п.е)	1,17±0,08	1,34±0,06	1,14±0,07
	ИЭМ (y.е)	1,24±0,05	0,34±0,12	1,62±0,09*

Примечание: * – достоверность изменений значений при $p\leq 0,05$ между исходными данными и данными на 5-е сутки лечения

При анализе результатов лечения у 5 пациентов основной группы диагностирован сепсис, в группе сравнения случаев сепсиса не было. Средняя длительность лечения в основной группе составила $22,3\pm 1,8$, в группе сравнения - $14,4\pm 1,3$ ($p<0,05$). Смерть в основной группе зарегистрирована у 3 больных, в группе сравнения - у 1 больного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все большее число клинических исследований свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 помимо острой фазы заболевания может приводить к продолжительным негативным последствиям в микроциркуляторном русле [16; 17].

Стоит отметить, что изменения паттернов колебаний периферического кровотока в постковидной фазе до сих пор детально не изучены. Миогенные колебания играют важную роль в

процессе доставки кислорода к биологическим тканям. Снижение миогенных колебаний приводит к увеличению динамического сопротивления микрососудов и, как следствие, к снижению питательного кровотока. В сочетании с наблюдаемым снижением нейрогенной регуляторной активности это изменение может указывать на активацию шунтирующих путей кровотока [18; 19]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что высокая температура может угнетать вазомотию, поэтому выявленное в нашем исследовании снижение миогенной активности может быть следствием высокой температуры тела пациентов с флегмонами в острый период заболевания.

Интересным наблюдением проведенного исследования стало изменение амплитуды эндотелиальных колебаний в постковидной фазе и динамика этих изменений. В группе пациентов, после COVID-19 в амплитудно-частотном спек-

тре доплеровского сигнала отмечено увеличение амплитуды нейрогенных колебаний. Снижение нейрогенного тонуса приводит к расширению артериол и, следовательно, амплитуда сердечных колебаний существенно увеличивается. Размер просвета артериовенозных анастомозов кожи регулируется исключительно нейрогенными механизмами, поэтому можно предположить, что они также расширяются на фоне снижения нейрогенного тонуса. Все это приводит к артериовенозному шунтированию крови, минуя капиллярное русло, что объясняет значительное уменьшение количества функционирующих капилляров, снижение перфузии и переполнения вен за счет сброса артериальной крови, что в свою очередь приводит к расширению венул формируя порочный круг и способствует септической эволюции.

В заключении следует отметить, что несмотря на огромное количество статей посвященных COVID-19 опубликованных в последние годы, исследований по анализу паравульнарной микроциркуляции при постковидном синдроме, в мировой литературе нам не встретилось. В то же время полученные в данном исследовании данные свидетельствуют о выраженных расстройствах микроциркуляции, которые несомненно требуют коррекции стандартной терапии. Настоящее исследование проводилось на небольшой группе пациентов, поэтому актуально проведение дальнейших изысканий на более широкой популяции.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения паравульнарной микроциркуляции в виде повышения пре- и посткапиллярного сопротивления, снижения нейро- и миогенного тонуса капилляров являются характерными для больных с флегмонами после перенесенного тяжелого COVID-19.

2. Комплексное лечение больных с флегмонами после перенесенного тяжелого COVID-19 необходимо дополнять средствами, направленными на улучшение микроциркуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulous M., Bassal T., Layyous A., Basheer M., Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID*. 2022;2(11):1609-1624. doi:10.3390/covid2110116.

2. Blanco-Melo D., Nillson-Paynt B. E., Liu W. C. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045. doi:10.16/j.cell.2020.02.026.

3. Batiha G. E., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Welson N. N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022;19(1):158. doi: 10.1186/s12985-022-01891-2.

4. Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature*. 2022;605(7909):206-206. doi:10.1038/d41586-022-01245-6.

5. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdesslem S., Abid L. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:745758. doi: 10.3389/fevm.2021.745758.

6. Duloquin G., Pommier T., Georges M., Giroud M., Guenancia C., Béjot Y., Laurent G., Rabec C. Is COVID-19 Infection a Multiorgan Disease? Focus on Extrapulmonary Involvement of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5):1397. doi:10.3390/jcm13051397.

7. Duranteau J., De Backer D., Donadello K., et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023 May 16;27(1):190. doi:10.1186/s13054-023-04474-x.

8. Паршин Д. С., Топчиев М. А. Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2020;9(3):410-416. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416.

9. Parshin D. S., Topchiev M. A., Kupriyanov A. V., Aliyev M., Abdullaev A., Goryaeva O. Is it possible to Predict postoperative abdominal complications by laser Doppler flowmetry? *Archiv EuroMedica*. 2021;11(6):81-84. doi:10.35630/2199-885X/2021/11/6.19.

10. Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capecchi P.L., Gnasso A., Lo Presti R., Marcocchia A., Rossi M., Caimi G. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front. Physiol*. 2020;11:747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.

11. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14726. doi:10.14814/phy2.14726

12. Klitzman R. L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth*. 2020;20(11):4-6. doi:10.1080/15265161.2020.1820755.

13. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky T., Graham M. S., Penfold R. S., Bowyer R. C., Pujol J. C., Klaser K., Antonelli M., Canas L. S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L. H., Drew D. A., Astley C. M., Joshi A. D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E. L., Menni C., Williams F. M. K., Franks P. W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. J. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
14. Assiri A. M., Alamaa T., Elenezi F., Alsagheir A., Alzubaidi L., Tleyjeh I., Alhomod A. S., Gaffas E. M., Amer S. A. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus.* 2024;16(1):e52827. doi:10.7759/cureus.52827.
15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации Минздрава России (версия 18 от 26.10.2023). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf. (Дата обращения 02.09.2024).
16. Беляев А. Н., Полькина И. С. Особенности течения гнойно-некротических поражений у больных с COVID-19. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021;3:19-26. doi:10.34014/2227-1848-2021-3-19-26.
17. Karakasis P., Nasoufidou A., Sagris M., Fragakis N., Tsioufis K. Vascular Alterations Following COVID-19 Infection: A Comprehensive Literature Review. *Life.* 2024;14(5):545. doi:10.3390/life14050545.
18. Мышкина Е. В., Бабушкин И. Е. Исследование состояния микроциркуляции у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (covid-19) в процессе медицинской реабилитации. *Scientist.* 2023;2(24):137-139. URL: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/88-90.pdf>. (Дата обращения 20.09.2024).
19. Zharkikh E. V., Loktionova Y. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Y., Dunaev A. V. Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):920. doi:10.3390/diagnostics13050920.
3. Batiha G. E., Al-Kuraishy H. M., Al-Gareeb A. I., Welson N. N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology.* 2022;19(1):158. doi:10.1186/s12985-022-01891-2.
4. Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature.* 2022;605(7909):206-206. doi:10.1038/d41586-022-01245-6.
5. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdesslem S., Abid L. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:745758. doi:10.3389/fcvm.2021.745758.
6. Duloquin G., Pommier T., Georges M., Giroud M., Guenancia C., Béjot Y., Laurent G., Rabec C. Is COVID-19 Infection a Multiorganic Disease? Focus on Extrapulmonary Involvement of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(5):1397. doi:10.3390/jcm13051397.
7. Duranteau, J., De Backer, D., Donadello, K. et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care.* 2023;27, 190. doi:10.1186/s13054-023-04474-xAdam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature.* 2022;605(7909):206-206. doi:10.1038/d41586-022-01245-6.
8. Parshin D. S., Topchiyev M. A. Peritoneal Laser Doppler Flowmetry in Predicting and Diagnosing Tertiary Peritonitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2020;9(3):410-416. (in Russ.). doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416
9. Parshin D. S., Topchiev M. A., Kupriyanov A. V., Aliyev M., Abdullaev A., Goryaeva O. Is it possible to Predict postoperative abdominal complications by laser Doppler flowmetry? *Archiv EuroMedica.* 2021;11(6):81-84. doi:10.35630/2199-885X/2021/11/6.19.
10. Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capecchi P.L., Gnasso A., Lo Presti R., Marcoccia A., Rossi M., Caimi G. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front. Physiol.* 2020;11:747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
11. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation.

REFERENCES

1. Boulous M., Bassal T., Layyous A., Basheer M., Assy N. Inflammation in COVID-19: A Risk for Superinfections. *COVID.* 2022;2(11):1609-1624. doi:10.3390/covid2110116.
2. Blanco-Melo D., Nillson-Paynt B. E., Liu W. C. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036-1045. doi:10.16/j.cell.2020.02.026.

Physiol Rep. 2021;9(3):e14726. doi:10.14814/phy2.14726.

12. Klitzman R. L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome». *Am J Bioeth.* 2020;20(11):4-6. doi: 10.1080/15265161.2020.1820755.

13. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky T., Graham M. S., Penfold R. S., Bowyer R. C., Pujol J. C., Klaser K., Antonelli M., Canas L. S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S, Davies R., Nguyen L. H., Drew D. A., Astley C. M., Joshi A. D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E. L., Menni C., Williams F. M. K., Franks P. W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. J. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.

14. Assiri A. M., Alamaa T., Elenezi F., Alsaqheir A., Alzubaidi L., Tleyjeh I., Alhomod A. S., Gaffas E. M., Amer S. A. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus.* 2024;16(1):e52827. doi:10.7759/cureus.52827.

15. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. URL:[https://static-0.minzdrav.](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf)

[gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf). (Accessed 09/02/2024).

16. Belyaev A. N., Polkina I. S. Features of the course of purulent-necrotic lesions in patients with COVID-19. *Ulyanovsk medical and biological journal.* 2021;3:19-26. (In Russ.). doi:10.34014/2227-1848-2021-3-19-26.

17. Karakasis P., Nasoufidou A., Sagris M., Fragakis N., Tsioufis K. Vascular Alterations Following COVID-19 Infection: A Comprehensive Literature Review. *Life.* 2024;14(5):545. doi:10.3390/life14050545.

18. Myshkina E. V., Babushkin I. E. Study of the state of microcirculation in patients after suffering a new coronavirus infection (covid-19) in the process of medical rehabilitation. *Scientist.* 2023;2(24):137-139. (In Russ.). URL:<https://thescientist.ru/wp-content/uploads/88-90.pdf>. (Accessed 20.08.2024).

19. Zharkikh E. V., Loktionova Y. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Y., Dunaev A. V. Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):920. doi:10.3390/diagnostics13050920.

ПРОФИЛИ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Усеинова Р. Х.¹, Белоглазов В. А.¹, Яцков И. А.¹, Репинская И. Н.^{1,2}

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко»

Для корреспонденции: Усеинова Реан Хайриевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: rean98@mail.ru

For correspondence: Useinova Rean Khairievna, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: rean98@mail.ru

Information about authors:

Useinova R. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Repinskaya I. N., <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

РЕЗЮМЕ

Вопрос своевременного выявления поражения органов-мишеней при сахарном диабете 1 типа (СД1), а также мультиморбидных проявлений его осложнений и их рациональной терапии является крайне актуальным ввиду того, что сахарный диабет 1 типа чаще наблюдается у пациентов молодого возраста. Цель исследования: определение основных типов нарушений циркадной variability артериального давления (АД), а также изменений гемодинамических показателей и параметров сосудистого ремоделирования у больных СД1. Материал и методы. В исследование было включено 25 пациентов с СД1. Всем пациентам было проведено мониторирование систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в течение 24 часов с определением основных показателей циркадной variability АД, а также показатели скорости пульсовой волны (СПВ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), динамической вязкости, индекса отражения и аугментации. Результаты. В результате анализа изменения АД в течение суток у пациентов с СД1 было определено, что несмотря на нормальные значения среднеинтегральных САД и ДАД в дневные и ночные часы (76%, 76%, 68%, 60% соответственно), САД в большей степени (48%) имело тенденцию к недостаточному снижению в ночные часы, в то время как изменение ДАД (36%) преимущественно носило характер пикового ночного повышения (найт-пикер). Variability САД в большей степени была повышена в дневные часы, а variability ДАД – в ночные; медиана максимального САД в течение суток составила 145,5 (137,75; 178,25) мм рт.ст., максимального ДАД – 96,5 (91,75; 113,25) мм рт.ст., а минимального САД и ДАД – 92 (85,75; 105,25) мм рт.ст. и 54 (46; 59,75) мм рт.ст. соответственно. Заключение. Изменения параметров циркадной variability АД указывают на высокую частоту ночной гипертензии, что является неблагоприятным прогностическим признаком развития поражения органов-мишеней СД 1, что определено должно стать одной из ключевых целей для модификации терапевтического подхода к ведению данной категории больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, сосудистое ремоделирование.

BLOOD PRESSURE AND VASCULAR WALL RIGIDITY CHANGES IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Useinova R. Kh.¹, Beloglazov V. A.¹, Yatskov I. A.¹, Repinskaya I. N.^{1,2}

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²State Budgetary Healthcare Institution «Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko»

SUMMARY

The issue of timely detection of target organ damage in type 1 diabetes mellitus (DM1), as well as multimorbid manifestations of its complications and their rational therapy is extremely relevant due to the fact that type 1 diabetes mellitus is more often observed in young patients. The aim of the study was to determine the main types of disorders of circadian variability of blood pressure (BP), as well as changes in hemodynamic parameters and parameters of vascular remodeling in patients with DM1. Material and methods. 25 patients with DM1 were included in the study. All patients were monitored for blood pressure for 24 hours with the determination of the main indicators of circadian variability of blood pressure, as well as indicators of pulse wave velocity, total peripheral vascular resistance, dynamic viscosity, reflection index and augmentation. Results. As a result of the analysis of changes in blood pressure during the day in patients with DM1, it was determined

that despite the normal values of the average integral SBP and DBP during the daytime and night hours (76%, 76%, 68%, 60% accordingly), SBP to a greater extent (48%) tended to decrease insufficiently at night, while the change in DBP (36%) was mainly in the nature of a peak overnight increase (night peak). The variability of SBP was increased to a greater extent during daytime hours, and the variability of DBP – at night; the median of the maximum SBP during the day was 145.5 (137.75; 178.25) mmHg, the maximum DBP is 96.5 (91.75; 113.25) mmHg, and the minimum SBP and DBP are 92 (85.75; 105.25) mmHg and 54 (46; 59.75) mmHg, respectively. Conclusion. Changes in the parameters of circadian variability of blood pressure indicate a high incidence of nocturnal hypertension, which is an unfavorable prognostic sign of the development of lesions of target organs of DM1, which should definitely become one of the key goals for modifying the therapeutic approach to the management of this category of patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus, arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure, vascular remodeling.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является аутоиммунным заболеванием, которое приводит к разрушению бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин [1; 3]. Существует неоднородность метаболических, генетических и иммуногенетических характеристик СД1, а также возрастные различия, требующие индивидуального подхода к каждому пациенту. На сегодняшний день вопрос своевременной диагностики и лечения артериальной гипертензии остается серьезной клинической проблемой. По сравнению с общей популяцией населения, артериальная гипертензия у данной группы пациентов встречается чаще и является более злокачественной, что связано с повышенным риском микро- и макроангиопатии, а также смерти от сердечно-сосудистых причин у молодых людей [4]. В связи с этим существует необходимость в оптимизации диагностической стратегии ведения данной группы больных, а также фокусе на ранней превенции поражения сердечно-сосудистой системы с помощью своевременного выявления циркадных изменений артериального давления (АД) и морфофункциональных параметров ремоделирования сосудистой стенки, зачастую не имеющих никаких клинических проявлений, и, соответственно, остающихся без внимания клиницистов и в перспективе потенциально жизнеспасующего терапевтического вмешательства.

Целью исследования являлось изучение распространенности артериальной гипертензии среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа, определение основных типов нарушений циркадной variability АД, а также изменений гемодинамических показателей и параметров сосудистого ремоделирования у больных СД1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование было включено 25 пациентов, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» с диагнозом сахарного диабета 1 типа, а также 15 человек, составляющих контрольную

группу, по возрастному и гендерному распределению соответствующую исследуемой группе. Всем пациентам, находящимся в стационаре, было проведено мониторирование артериального давления в течение 24 часов с помощью комбинированного суточного носимого регистрирующего монитора электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД) МЭКГ-ДП-НС-01м «ДМС передовые технологии, Россия» с определением среднеинтегрального систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные и ночные часы, variability САД и ДАД в дневное и ночное время, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД, гипертонического индекса времени для САД и ДАД, минимального и максимального значений САД и ДАД в течение суток, профиля суточного изменения АД, а также показатели скорости пульсовой волны (СПВ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), динамической вязкости, индекса отражения и аугментации. Анализ и интерпретация данных, полученных в результате суточного мониторирования АД, проводились с помощью программного обеспечения «ДМС Комплекс-Союз». Исследования проводились с соблюдением правил Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Протокол исследования №5 одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, 12 апреля 2024 г. В случае подписания информированного добровольного согласия в исследование включались пациенты с верифицированным диагнозом СД 1 старше 18 лет. Критериями исключения явились: отказ пациента на любом из этапов исследования, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, ограничивающих прогноз и снижающих ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года, наличие инфекционных заболеваний в период обострения, онкологических заболеваний, противоопухолевая терапия, период беременности или лактации. Данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все

изучаемые показатели были проверены на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. При нормальном распределении для обработки данных для сравнения групп использовали T-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. Статисти-

чески значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) (Q1; Q3), где Q1 – 25-й, Q3 – 75-й процентиль.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние всех пациентов, поступивших на лечение в эндокринологическое отделение ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» оценивалось как удовлетворительное. В результате оценки параметров суточного мониторирования АД были получены данные, представленные в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Среднеинтегральные показатели САД и ДАД в течение суток у пациентов с СД 1 типа.
Table 1. The average integral indices of SBP and DBP during the day in patients with type 1 diabetes mellitus.

Параметр	Значение $M \pm m$
Среднеинтегральное САД в дневные часы, мм рт.ст.	120,9 \pm 1,82
Среднеинтегральное ДАД в дневные часы, мм рт.ст.	75,23 \pm 0,74
Среднеинтегральное САД в ночные часы, мм рт.ст.	120,84 \pm 1,8
Среднеинтегральное ДАД в ночные часы, мм рт.ст.	73,5 \pm 0,63
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	12,12 \pm 0,34
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	13,58 \pm 0,54
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./час	98,57 \pm 2,52
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./час	97,58 \pm 3,98
Вариабельность САД в дневные часы, мм рт.ст.	3,35 \pm 0,31
Вариабельность ДАД в дневные часы, мм рт.ст.	2,26 \pm 0,67
Максимальное САД, мм рт.ст.	158,83 \pm 1,24
Минимальное САД, мм рт.ст.	93,67 \pm 0,96
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	101,14 \pm 0,89
Минимальное ДАД, мм рт.ст.	53,9 \pm 0,21

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, $M \pm m$ – среднее арифметическое, ошибка репрезентативности.

В результате анализа изменения АД в течение суток у пациентов с СД 1 типа было определено, что несмотря на нормальные значения среднеинтегральных САД и ДАД в дневные и ночные часы (76%, 76%, 68%, 60% соответственно), САД исследуемой группы в большей степени (48%) имело тенденцию к недостаточному снижению в ночные часы (нон-диппер), в то время как изменение ДАД преимущественно (36%) носило характер пикового ночного повышения (найт-пикер). Вариабельность САД у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой в большей степени была достоверно ($p < 0,05$) повышена в дневные часы, а вариабельность ДАД ($p < 0,05$) – в ночные; медиана максимального САД в течение

суток составила 145,5 (137,75; 178,25) мм рт.ст., максимального ДАД – 96,5 (91,75; 113,2) мм рт.ст., а минимального САД и ДАД – 92 (85,75; 105,25) мм рт.ст. и 54 (46; 59,75) мм рт.ст. соответственно.

Абсолютно у всех пациентов с СД 1 наблюдалось достоверное повышение скорости пульсовой волны (СПВ), у 88% больных выявлено достоверное повышение индекса ригидности сосудистой стенки (ASI) и у 60% пациентов определено повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Для СПВ медиана значений составила 12,9 (12,4; 14,4) м/с, для индекса ригидности сосудистой стенки – 158,75 (153,4; 176,4), индекса отражения и аугментации – 105,8 (104,75; 106,4) и 5,35 (4,1; 7,025) % соответствен-

Таблица 2. Медиана показателей артериального давления в течение суток у пациентов с СД 1 типа.
Table 2. Median blood pressure during the day in patients with type 1 diabetes mellitus.

Показатель	Исследуемая группа Me (Q1; Q3)	Контрольная группа Me (Q1; Q3)	p
Среднеинтегральное САД в дневные часы, мм рт.ст.	119,8 (111,1; 127,43)	112,0 (108,2; 122,4)	p<0,05
Среднеинтегральное САД в ночные часы, мм рт.ст.	113,7 (101,48; 131,73)	108,6 (92,1; 117,1)	p<0,05
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	22,5 (7,68; 41,5]	19 (12,2; 20,3)	p<0,05
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./час	4,85 (1,75; 8,63)	2,9 (2,1; 6,4)	p<0,05
Вариабельность САД в дневные часы, мм рт.ст.	13,5 (10,65; 18,1)	14,4 (9; 15,2)	p>0,05
Вариабельность ДАД в дневные часы, мм рт.ст.	9,3 (8,15; 11,53)	8,2 (5,5; 12,8)	p>0,05
Максимальное САД в течение суток, мм рт.ст.	145,5 (137,75; 178,25)	134 (129,3; 138,1)	p<0,05
Среднеинтегральное ДАД в дневные часы, мм рт.ст.	75,6 (68,5; 82,23)	69,2 (68,3; 79,3)	p<0,05
Среднеинтегральное ДАД в ночные часы, мм рт.ст.	69,6 (60,85; 83,33)	62 (61,1; 63,3)	p<0,05
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	29 (-15; 34)	11,2 (14,9; 19,3)	p<0,05
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./час	5,1 (-2,75; 6,38)	3,9 (-3,2; 5,8)	p>0,05
Вариабельность САД в ночные часы, мм рт.ст.	10,75 (8,25; 17,1)	11,2 (7,1; 14,9)	p<0,05
Вариабельность ДАД в ночные часы, мм рт.ст.	8,7 (7,1; 10,78)	6,4 (5,2; 9,8)	p<0,05
Максимальное ДАД в течение суток, мм рт.ст.	96,5 (91,75; 113,25)	81 (64,3; 85)	p<0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. В таблице приведены количественные величины, различия представлены в виде медианы (Me) и квартилей, где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.

но; медиана ОПСС составила 2622 (2434; 3242,75) дин*с/см⁵, а динамической вязкости – 0,0235 (0,019; 0,026) дин*с/см².

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования показали, что аутоиммунные обменные нарушения не только напрямую воздействуют на метаболизм, но и предрасполагают к гипертензии, ригидности сосудов и связанным с ними сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. В работе Кобалава Ж.Д. и соавт., где был обследован 81 пациент с сахарным диабетом 1 типа, частота АГ на основании клинического измерения и СМАД составила 44,5% (36 пациентов), а среди профилей изменения АД

у пациентов со всеми фенотипами изменения АД, преобладали нон-дипперы (16,6%) и найт-пикеры (16,6%) [2]. В исследовании Klinkert С. и соавт. распространенность нарушения циркадного профиля АД по типу нон-диппер была достоверно выше в группе пожилых людей, у пациентов с хронической болезнью почек, у лиц с положительным резус-фактором и сахарным диабетом [3]. По результатам некоторых исследований, у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (n = 2105) распространенность паттерна нон-диппер составила около 49% для систолического АД и 17,5% для диастолического АД [4].

Между тем, чрезмерная жесткость артерий и нарушение вазорелаксации, в свою очередь, спо-

Таблица 3. Некоторые показатели гемодинамики и ригидности сосудистой стенки у пациентов с СД 1 типа.**Table 3. Some indicators of hemodynamics and vascular wall rigidity in patients with type 1 diabetes.**

Показатель	Исследуемая группа (Q1; Q3)	Контрольная группа (Q1; Q3)	p
Скорость пульсовой волны, м/с	12,9 (12,4; 14,4)	7,4 (5,6; 9,3)	p<0,05
Индекс отражения, %	105,8 (104,75; 106,4)	99 (94; 103,3)	p>0,05
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин*с/см ⁵	2622 (2434; 3242,75)	1986 (1898,8; 2431,4)	p<0,05
Индекс ригидности артерий (ASI)	158,8 (153,4; 176,4)	133,0 (109,9; 151,3)	p<0,05
Индекс аугментации, %	5,35 (4,1; 7,03)	4,21 (3,0; 5,16)	p>0,05
Динамическая вязкость, дин*с/см ²	0,0235 (0,019; 0,026)	0,0138 (0,016; 0,023)	p>0,05

Примечание: в таблице приведены количественные величины, различия представлены в виде медианы (Me) и квартилей, где Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль.

способствуют ухудшению течения заболевания и значительному повышению риска развития сердечно-сосудистой патологии. Тенденция развития сердечно-сосудистых заболеваний у некоторых пациентов с СД 1, несмотря на адекватный контроль традиционных факторов риска иллюстрирует, что общий риск сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен не только общеизвестными факторами, такими как малоподвижный образ жизни, дислипидемия, курение и другие [5]. Поскольку рутинный скрининг сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов с СД 1 в настоящее время применяется крайне редко, существует потребность в выделении альтернативных предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [6], из которых особый интерес представляет именно жесткость артерий, представляющая собой «интегративную меру» комплексной оценки риска, т.к. является отражением и других патологических процессов, таких как низкоинтенсивное воспаление или окислительный стресс [7]. Было обнаружено, что жесткость артерий повышена у пациентов с СД 1 по сравнению со здоровыми людьми того же возраста независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8,9]. Не менее важным является то, что скорость пульсовой волны (СРПВ) – золотой стандарт измерения артериальной жесткости [10], показала важную независимую прогностическую ценность в развитии кардиоваскулярной патологии и смертности от сердечно-сосудистых причин [11]. У пациентов с СД 1 аортальная СРПВ была связана с наличием микро- и макрососудистых заболеваний [12], а более позднее проспективное исследование предположило прогностическую роль СРПВ для сердечно-сосудистых событий и смертности [13].

Морфофункциональные особенности сосудистого ремоделирования и параметров гемодинамики у пациентов с СД 1 типа изучались в ряде исследований: в некоторых отмечены более высокие значения индекса аугментации среди пациентов с СД [14], в других получены противоречивые данные [15]. Показано, что несмотря на нормальный средний уровень СРПВ, у пациентов со скрытой АГ по сравнению с истинной нормотонией отмечалось ее достоверное повышение. Сдвиг показателей сосудистого ремоделирования у пациентов со скрытой АГ может отражать ранние патофизиологические изменения артериального русла и, вероятно, способствует повышению сердечно-сосудистого риска.

Клинико-инструментальное обследование пациентов с СД 1 типа зачастую ограничивается рутинными общеклиническими исследованиями и контролем гликемии, и фокус внимания лечащих врачей смещается на метаболический контроль диабета. По нашему мнению, ведение данной группы пациентов, в частности, пациентов молодого возраста, нуждается в оптимизации, в первую очередь, с помощью введения дополнительных инструментально-диагностических методов обследования. Ввиду молодого возраста больных и недостаточности всестороннего, комплексного обследования поражения органов мишеней, в частности, сердца и сосудов, в данной категории пациентов возможна недооценка сердечно-сосудистого риска и связанные с этим несовершенства подобранной терапии, которая должна носить персонализированный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД 1, не получающих антигипертензивную терапию, в настоящем исследовании установлена высокая частота изменения АД

по типу нон-диппинга и повышения АД в ночные часы. Показатели гемодинамики и артериальной жесткости, в свою очередь, были достоверно повышены у большинства исследуемых, что является потенциально неблагоприятным прогностическим фактором повышения сердечно-сосудистого риска у данной группы пациентов. Изменения параметров циркадной variability АД указывают на высокую частоту изолированной ночной гипертензии, что является крайне неблагоприятным прогностическим признаком развития и прогрессирования поражения органов-мишеней СД 1, что определенно должно стать одной из ключевых целей для модификации терапевтического подхода к ведению данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Kheriji N., Dakhlaoui T., Kamoun Rebai W., et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus and hypertension in North East Tunisia calling for efficient and effective actions. *Sci Rep.* 2023;13:e12706. doi:10.1038/s41598-023-39197-0.
- Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А., Сафарова А. Ф., Петросян А. Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3729. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3729.
- Dost A., Klinkert C., Kapellen T., Lemmer A., Naeke A., Grabert M., et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:e7205. doi:10.2337/dc07-0824.
- James S., Perry L., Lowe J., et al. Blood pressure in adolescents and young adults with type 1 diabetes: data from the Australasian Diabetes Data Network registry. *Acta Diabetol.* 2023;60:797-803. doi:10.1007/s00592-023-02057-4.
- Helleputte S., Van Bortel L., Verbeke F., et al. Arterial stiffness in patients with type 1 diabetes and its comparison to cardiovascular risk evaluation tools. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:97-110. doi:10.1186/s12933-022-01537-1.
- Schofield J., Ho J., Soran H. Cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2019;10:773-89. doi:10.1007/s13300-019-0612-8.
- Verges B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: A review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab.* 2020;46:442-9. doi:10.1016/j.diabet.2020.09.001.
- Heier M., Stensaeth K. H., Brunborg C., Seljeflot I., Margeirsdottir H. D., Hanssen K. F., Dahl-Jorgensen K. Increased arterial stiffness in childhood onset diabetes: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging.* 2018;19:694-700. doi:10.1093/ehjci/jex178.
- Zoppini G., Bergamini C., Trombetta M., Sabbagh L., Dauriz M., Mantovani A., Targher G., Fossa I., Rinaldi E., Bonora E. Increased aortic stiffness index in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease compared to controls. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:e1109-15. doi:10.1007/s40618-019-01032-7.
- Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J. K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F. S., Protogerou A. D., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30:445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- Zhong Q., Hu M. J., Cui Y. J., Liang L., Zhou M. M., Yang Y. W., Huang F. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2018;69:617-29. doi:10.1177/0003319717742544.
- Theilade S., Lajer M., Persson F., Joergensen C., Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:715-21. doi:10.2337/dc12-0850.
- Tougaard N. H., Theilade S., Winther S. A., Tofte N., Ahluwalia T. S., Hansen T. W., Rossing P., Fridodt-Moller M. Carotid-femoral pulse wave velocity as a risk marker for development of complications in type 1 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:12. doi:10.1161/JAHA.120.017165.
- Lithovius R., Groop P. H., Finn Diane Study Group. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;197:e110564. doi:10.1016/j.diabres.2023.110564.
- Zajec A., Trebušak Podkrajšek K., Tesovnik T., et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel).* 2022;13:706. doi:10.3390/genes13040706.

REFERENCES

- Kheriji N., Dakhlaoui T., Kamoun Rebai W. et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus and hypertension in North East Tunisia calling for efficient and effective actions. *Sci Rep.* 2023;13:e12706. doi:10.1038/s41598-023-39197-0.
- Kobalava Zh. D., Startseva Yu. V., Troitskaya E. A., Safarova A. F., Petrosyan A. E. Blood

- pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:e3729. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3729.
3. Dost A., Klinkert C., Kapellen T., Lemmer A., Naeke A., Grabert M., et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:e7205. doi:10.2337/dc07-0824.
 4. James S., Perry L., Lowe J., et al. Blood pressure in adolescents and young adults with type 1 diabetes: data from the Australasian Diabetes Data Network registry. *Acta Diabetol*. 2023;60:797-803. doi:10.1007/s00592-023-02057-4.
 5. Helleputte S., Van Bortel L., Verbeke F., et al. Arterial stiffness in patients with type 1 diabetes and its comparison to cardiovascular risk evaluation tools. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:97-110. doi:10.1186/s12933-022-01537-1.
 6. Schofield J., Ho J., Soran H. Cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2019;10:773-89. doi:10.1007/s13300-019-0612-8.
 7. Verges B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: A review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab*. 2020;46:442-9. doi:10.1016/j.diabet.2020.09.001.
 8. Heier M., Stensaeth K. H., Brunborg C., Seljeflot I., Margeirsdottir H. D., Hanssen K. F., Dahl-Jorgensen K. Increased arterial stiffness in childhood onset diabetes: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2018;19:694-700. doi:10.1093/ehjci/jex178.
 9. Zoppini G., Bergamini C., Trombetta M., Sabbagh L., Dauriz M., Mantovani A., Targher G., Fossa I., Rinaldi E., Bonora E. Increased aortic stiffness index in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease compared to controls. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:e1109-15. doi:10.1007/s40618-019-01032-7.
 10. Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J. K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F. S., Protogerou A. D., et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
 11. Zhong Q., Hu M. J., Cui Y. J., Liang L., Zhou M. M., Yang Y. W., Huang F. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2018;69:617-29. doi:10.1177/0003319717742544.
 12. Theilade S., Lajer M., Persson F., Joergensen C., Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:715-21. doi:10.2337/dc12-0850.
 13. Tougaard N. H., Theilade S., Winther S. A., Tofte N., Ahluwalia T. S., Hansen T. W., Rossing P., Fridmodt-Moller M. Carotid-femoral pulse wave velocity as a risk marker for development of complications in type 1 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:12. doi:10.1161/JAHA.120.017165.
 14. Lithovius R., Groop P. H., Finn Diane Study Group. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;197:e110564. doi:10.1016/j.diabres.2023.110564.
 15. Zajec A., Trebušak Podkrajšek K., Tesovnik T., et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel)*. 2022;13:706. doi:10.3390/genes13040706.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ БЕЗ ТАХИКАРДИИ

Шатов Д. В., Захарьян Е. А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Шатов Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: dmitrii_shatov@mail.ru

For correspondence: Shatov Dmitry V., PhD, Associate Professor of Department of General Surgery, Medicine of Emergency Conditions and Anesthesiology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: dmitrii_shatov@mail.ru

Information about author:

Shatov D. V., <https://orcid.org/0000-0003-2248-5400>

Zakharyan E. A., <https://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

РЕЗЮМЕ

Тромбоэмболия легочной артерии является нозологией, находящейся на стыке ряда медицинских специальностей, диагностика которой долгое время строилась на исключении других схожих клинически нозологических форм. В связи с тем, что клиническая картина тромбоэмболии легочной артерии не обладает характерными патогномичными признаками, это зачастую приводило к запоздалой диагностике и позднему началу лечения. Благодаря достижениям современной медицины, в последние десятилетия проблема диагностики и лечения «классически» протекаемых состояний не составляет существенных трудностей. Напротив, на первый план выходит проблема своевременного выявления «атипичных» клинических форм и порой нерационального применения методов лучевой диагностики. В статье представлено описание тромбоемболии легочной артерии, подтвержденной с помощью компьютерной томографической ангиографии у пациента 72 лет без тахикардии с высоким артериальным давлением. В анамнезе отсутствуют данные о приеме пациентом препаратов, обладающих отрицательным хронотропным эффектом. Первоначальный осмотр бригадой скорой медицинской помощи в виду не выраженности симптоматики, а также перегруженность системы здравоохранения региона (события происходили на пике распространения новой коронавирусной инфекции) привело к запоздалой диагностике. На следующий день пациенту была проведена трансторакальная эхокардиография, по результатам которой была заподозрена тромбоэмболия легочной артерии, впоследствии подтвержденная с помощью компьютерной томографической ангиопульмонографии. Артериальная гипертензия была купирована внутривенным введением урапидила. После проведенного успешного системного тромболитика (100 мг альтеплазы) у пациента сохранялась эукардия в течение всего периода наблюдения. Представленный случай демонстрирует возможный клинический вариант массивной тромбоэмболии легочной артерии без развития тахикардии. Отсутствие тахикардии в сочетании с достаточно компенсированным общим состоянием привело к отсроченной диагностике и позднему началу терапии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, эукардия, тромболитизис, женовская шкала, бета-блокаторы, альтеплаза.

PULMONARY EMBOLISM WITHOUT TACHYCARDIA (CLINICAL CASE)

Shatov D. V., Zakharyan E. A.

Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Avenue, Simferopol, 295006, Russian Federation

SUMMARY

Pulmonary embolism is a nosology located at the junction of a number of medical specialties, the diagnosis of which has long been based on the exclusion of other similar clinical nosological forms. Due to the fact that the clinical picture of pulmonary embolism does not have characteristic pathognomonic signs, this often led to delayed diagnosis and late treatment. Thanks to the achievements of modern medicine, in recent decades the problem of diagnosis and treatment of «classically» occurring conditions does not pose significant difficulties. On the contrary, the problem of timely detection of «atypical» clinical forms and sometimes irrational use of radiation diagnostic methods comes to the fore. The article presents a description of pulmonary embolism confirmed by computed tomography angiography in a 72-year-old patient without tachycardia with high blood pressure. The anamnesis does not contain data on the patient taking drugs with a negative chronotropic effect. The initial examination by the ambulance team due to the lack of severity of symptoms, as well as the overload of the regional healthcare system (the events occurred at the peak of the spread of the new coronavirus infection) led to a delayed diagnosis. The next day, the patient underwent transthoracic echocardiography, according to the results of which pulmonary embolism was suspected, subsequently confirmed by computed tomography angiopulmonography. Arterial hypertension was relieved by intravenous administration of urapidil. After successful systemic thrombolysis (100 mg alteplase), the patient maintained eucardia throughout the entire observation period. The presented case demonstrates a possible clinical variant of massive pulmonary

embolism without the development of tachycardia. The absence of tachycardia in combination with a sufficiently compensated general condition led to a delayed diagnosis and late initiation of therapy.

Key words: pulmonary embolism, eucardia, thrombolysis, Geneva score, beta-blockers, alteplase.

В 1994 году была опубликована статья под названием «Pulmonary embolism – an enigma», в которой авторы поднимают вопросы о неспецифичности клинической картины и трудностях диагностики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в Индии [1]. За прошедшие десятилетия развитие и широкое внедрение лабораторно-визуализационных методов диагностики существенно повысили выявляемость данной нозологии. Однако остаётся проблема стёртости и неспецифичности клинической картины и данных электрокардиографического исследования. Согласно актуальной пересмотренной шкале Geneva по клинической оценке вероятности легочной эмболии, ЧСС более 95 в минуту отводится максимальная ценность, наличие которой позволяет отметить промежуточный риск по трёхуровневой шкале, а по двухуровневой вплотную подводить к вероятной ТЭЛА [2]. Выявление ЧСС от 75 до 94 имеет такую же ценность, как и наличие в анамнезе легочной эмболии или тромбоза глубоких вен, вполне согласуясь с патологической физиологией кровообращения. Кроме этого, наличие тахикардии у пациента с одышкой, поступившего в дневное время, позволяет диагностировать ТЭЛА с большей вероятностью [3].

В настоящем сообщении описывается случай развития ТЭЛА с ЧСС менее 75 в минуту при поступлении.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, 72 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в региональный центр для больных с острым коронарным синдромом с диагнозом «тромбоэмболия легочной артерии» из поликлиники в 19.00 (события происходили на пике распространения новой коронавирусной инфекции). Считал себя больным на протяжении суток, когда накануне вечером около 20.00 во время ходьбы отметил давящие боли за грудиной, профузный пот, общую слабость. Самостоятельно добравшись домой, вызвал бригаду скорой медицинской помощи. После осмотра бригадой и оказания симптоматической помощи общее состояние улучшилось. Утром следующего дня пациент обратился в поликлинику по месту жительства, где были произведены электрокардиография, эхокардиография. Содержание Д-димера составило более 7000 нг/мл. В анамнезе – табакокурение отрицает; артериальная гипертензия, выявленная около 2 лет назад с максимальными значениями АД до 170/100 мм рт. ст. (адаптирован к 120/70

мм рт. ст.). Лечение по поводу артериальной гипертензии получает, но название препаратов пациент назвать не смог. При последующем целенаправленном расспросе приём бета-блокаторов отрицал. Аденомэктомия предстательной железы (2 годами ранее). Сознание ясное. Кожа обычной окраски. Индекс массы тела – 27,4 кг/м². Отёков на нижних конечностях нет. Дыхание самостоятельное, адекватное с частотой 18 движений в минуту. При аускультации везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. SpO₂=92% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Шумы не выслушивались. АД на обеих руках 170/90 мм рт. ст., ЧСС 74 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени у края рёберной дуги. При осмотре других органов и систем без патологических отклонений. Электрокардиограмма при поступлении: признаки перегрузки правого желудочка, признак Мак-Джина-Уайта (S1Q3T3), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (Рис. 1).

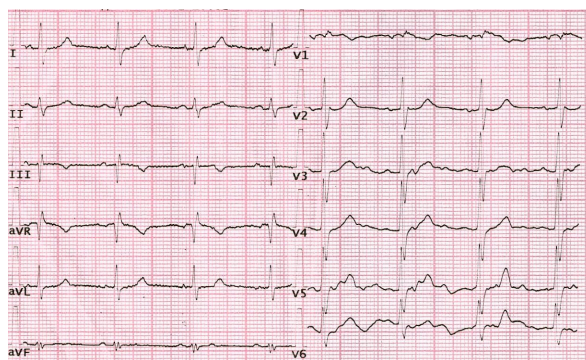


Рис. 1. Электрокардиограмма больного при поступлении. Скорость 25 мм/сек. Вольтаж 10 мм.
Fig 1. Electrocardiogram of the patient upon admission. Speed 25 mm/sec. Voltage 10 mm.

По данным лабораторного исследования: гемоглобин – 149 г/л, эритроциты – $4,87 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,1 \cdot 10^9$ /л (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы – 5% и 67% соответственно, лимфоциты – 17%, моноциты – 8%), креатинин – 118 мкмоль/л, МНО – 1,05, фибриноген А – 3,27 г/л, АЧТВ – 22,3 сек, Д-димер – более 4400 нг/мл, рН периферической венозной крови – 7,39; pCO₂ – 39,7 ммоль/л, сНCO₃ – 23,5 ммоль/л, BE – -1,25 ммоль/л, лактат – 1,8 ммоль/л.

Данные эхокардиографии при госпитализации: диаметр восходящего отдела аорты – 3,2 см; диаметр корня аорты – 3,7 см; открытие створок

2024, том 27, № 4

аортального клапана – 2,2 см; левое предсердие – 3,9 см; конечно-диастолический размер левого желудочка – 3,8 см, конечно-диастолический объём левого желудочка – 56 мл, конечно-систолический размер левого желудочка – 2,4 см; конечно-систолический объём левого желудочка – 18 мл; ударный объём – 38 мл; толщина задней стенки левого желудочка – 1,4 см; толщина межжелудочковой перегородки – 1,4 см; фракция выброса – 67%; передне-заднее укорочение левого желудочка – 37%; правый желудочек – 3,6 см; правое предсердие – 4,3 см; легочная артерия – 2,0 см; трикуспидальная недостаточность – II-III степени; давление в легочной артерии – 81 мм рт. ст.; атеросклеротические изменения аорты, аортального и митрального клапанов; сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена.

При проведении компьютерной томографии с внутривенным усилением (КТА): дефекты контрастирования в области бифуркации долевых артерий с каудальным распространением на сегментарные и субсегментарные ветки. КТ-картина двухсторонней ТЭЛА (Рис. 2, Рис.3).



Рис. 2. Изображение, полученное при проведении КТА.

Fig.2. Image obtained during computed tomography/

После внутривенного введения 25 мг урапидила давление стабилизировалось на уровне 140/90 мм рт. ст. Больному был проведён системный тромболизис путём внутривенного введения 100 мг альтеплазы на протяжении 2 часов. После окончания тромболизиса SpO_2 повысилась до 96-97% при дыхании обычным воздухом, АД стабилизировалось на уровне 130/70 мм рт. ст. ЧСС 66 в минуту. Начата инфузия нефракционированного гепарина.

Данные эхокардиографии после проведения системного тромболизиса: диаметр восходящего отдела аорты – 3,6 см; диаметр корня аорты – 3,5 см; открытие створок аортального клапана – 2,0 см; левое предсердие – 3,8 см; конечно-диастолический размер левого желудочка – 4,3 см, конечно-диастолический объём левого желудочка – 85 мл, конечно-систолический размер левого желу-



А



Б

Рис.3. Изображение 3D-реконструкции, полученное при проведении КТА. А – L-R: 48,8°, S-I: 12,1°, Roll: 9,9°. В – L-R: 175,4°, S-I: -27,0°, Roll: -1,5°.

Fig.3. 3D reconstruction image obtained from computed tomography. А – L-R: 48,8°, S-I: 12,1°, Roll: 9,9°. В – L-R: 175,4°, S-I: -27,0°, Roll: -1,5°.

дочка – 2,5 см; конечно-систолический объём левого желудочка – 39 мл; ударный объём – 46 мл; толщина задней стенки левого желудочка – 1,1 см; толщина межжелудочковой перегородки – 1,2 см; фракция выброса – 55%; правый желудочек – 2,0 см; правое предсердие – 3,7 см; легочная артерия – 1,9 см; трикуспидальная недостаточность – I степени; легочная недостаточность – I степени; давление в легочной артерии – 23 мм рт. ст.; атеросклеротические изменения аорты, аортального и митрального клапанов; нарушений сегментарной сократимости не выявлено; сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена. По данным электрокардиографии после проведения тромболизиса: электрическая ось сердца смещена влево, признаки нарушения реполяризации по нижней стенке левого желудочка (рис. 4).

При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей и вен малого таза тромботических масс не выявлено; предстательная железа округлой формы, с размерами 39x44x46 мм (объём 41 $см^3$), контуры железы ровные, структура диффузно неоднородна, экзогенность смешанная, средняя доля в просвет мочевого пузыря не вдаётся

В дальнейшем лечение проходило без особенностей. Пациент выписан для дальнейшего лече-

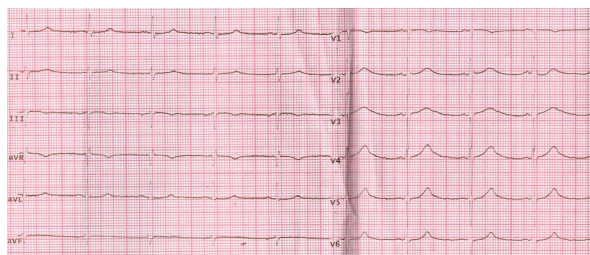


Рис. 4. Электрокардиограмма больного после проведения системного тромболитического. Скорость 25 мм/сек. Вольтаж 10 мм.

Fig. 4. Electrocardiogram of the patient after systemic thrombolysis. Speed 25 mm/sec. Voltage 10 mm.

ния через 10 суток с рекомендацией продолжить медикаментозную терапию под наблюдение кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

До широкого внедрения в клиническую практику визуализационных методов диагностики пациентам с атипичной клинической картиной ТЭЛА не диагностировалась вовсе или выступала в качестве «случайной» находки во время патологоанатомического исследования. С появлением компьютерной томографии легочной артерии с контрастным усилением данная ситуация начинает меняться, что требует определённого расширения перечня клинических сценариев, обусловленных ТЭЛА.

В литературе имеется ряд описаний клинических случаев ТЭЛА, которые проявились в виде синкопального состояния с тревожностью [4], синкопальным состоянием, сочетавшимся с удлинением интервала QT с инвертированием зубца T [5]. «Неклассическими» ЭКГ-проявлениями являются: преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса [6], блокада правой ножки пучка Гиса на альтернативном сокращении [7], атриовентрикулярная блокада 2 степени с пресинкопальным состоянием [8], электрические альтернации [9]. Также возможно развитие массивной ТЭЛА без наличия гипоксемии у пациента, принимающего ибупрофен [10].

Приём пациентом β -блокаторов может маскировать один из основных клинико-диагностических симптомов ТЭЛА и, следовательно, задерживать последующую помощь, что может привести к фатальному исходу [11].

В нашем случае на ЭКГ был отмечен феномен Q3S1T3 на фоне синусовой эукардии в отсутствии других электрокардиографических признаков ТЭЛА. По данным ЭхоКГ, КТА у пациента отмечены «признаки «массивной» ТЭЛА», которые теоретически должны были сочетаться с тахикардией исходя из понимания физиологии

кровообращения. Вероятно, эукардия явилась компенсаторным компонентом, при котором удлинение диастолы приводило к достаточному наполнению относительно небольшой полости левого желудочка, вероятно сочетаясь повышенной постнагрузкой за счёт артериолоспазма. В то же время, сохранение эукардии после тромболитического в диапазоне 60-70 ударов в минуту может свидетельствовать о привычной для данного пациента ЧСС. По данным Nobohta L. et al., ЧСС менее 100 в минуту связана с меньшей частотой неблагоприятного исхода, что подтвердило наше наблюдение [12]. Отсутствие явных источников ТЭЛА по всей видимости связано с бессимптомным флелотромбозом, разрешившимся после проведения системной тромболитической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях количественного и качественного повышения визуализационных возможностей диагностики ТЭЛА повышается вероятность выявления «атипичных» клинических случаев, что требует определённой настороженности в отношении данной нозологии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar Rajat, Rao K. S., Anand A. C., Dham S. K. Pulmonary embolism - an enigma. *Med J Armed Forces India*. 1994;50(1):44-48. doi:10.1016/S0377-1237(17)31037-7.
2. Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.
3. Bach A. G., Bandzauner R., Nansalmaa B., Schurig N., Meyer H. J., Taute B. M., Wienke A., Surov A. Timing of pulmonary embolism diagnosis in the emergency department. *Thromb Res*. 2015;133:53-57. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.019.
4. Safi M., Tajik Rostami R., Taherkhani M. Unusual presentation of a massive pulmonary embolism. *J Teh Univ Heart Ctr*. 2011;6(1):41-44.
5. Li J.-X., Wang J., Li X.-Q., Gao M. Syncope with QT-interval prolongation and T-wave inversion in anterior and inferior leads: Foreboder of a life-threatening condition? *Annals of Noninvasive*

Electrocardiology. 2023;28:e12988. doi:10.1111/anec.12988.

6. Kasmani R., Okoli K., Mohan G., Casey K., Ledrick D. Transient left bundle branch block: an unusual electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci.* 2009;337(5):381-382.

7. Shinde R.S., Carbone V., Shinde S.N., Oreto G. Right bundle branch block on alternate beats during acute pulmonary embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(3):311-314.

8. Akinboboye O. O., Brown E. J. Jr., Queiroz R. O., Cusi V. P., Horowitz L. F., Jonas E. A., Freeman I. Recurrent pulmonary embolism with second-degree atrioventricular block and near syncope. *AM HEART J.* 1993;126:731-732.

9. Nichols K. B., Littmann L. Electrical alternans as a manifestation of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine.* 2011;29:1236.e5-1236.e7. doi:10.1016/j.ajem.2010.09.016.

10. Baird S. J., Greene A., Schleien C. L. Massive pulmonary embolus without hypoxemia. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(5): 602-603. doi:10.1097/01.PCC.0000162448.50185.62.

11. Aslam H. M., Naeem H. S., Prabhakar S., Awwal T., Khalid M., Kaji A. Effect of beta-blockers on tachycardia in patients with pulmonary embolism. *Cureus* 2019;11(12):e6512. doi:10.7759/cureus.6512.

12. Hobohma L., Becattinic C., Ebnerd M., Lerchbaumere M.H., Casazzaf F., Hasenfuß G., Konstantinides S.V., Lankeita M. Definition of tachycardia for risk stratification of pulmonary embolism. *European Journal of Internal Medicine.* 2020;82:76-82. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.009.

REFERENCES

1. Kumar Rajat, Rao K. S., Anand A. C., Dham S. K. Pulmonary embolism - an enigma. *Med J Armed Forces India.* 1994;50(1):44-48. doi:10.1016/S0377-1237(17)31037-7.

2. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3848. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.

3. Bach A. G., Bandzauner R., Nansalma B., Schurig N., Meyer H. J., Taute B.-M., Wienke A., Surov A. Timing of pulmonary embolism diagnosis in the emergency department. *Thromb Res.* 2015;133:53-57. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.019.

4. Safi M., Tajik Rostami R., Taherkhani M. Unusual presentation of a massive pulmonary embolism. *J Teh Univ Heart Ctr.* 2011;6(1):41-44.

5. Li J.-X., Wang J., Li X.-Q., Gao M. Syncope with QT-interval prolongation and T-wave inversion in anterior and inferior leads: Foreboder of a life-threatening condition? *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2023;28:e12988. doi:10.1111/anec.12988.

6. Kasmani R., Okoli K., Mohan G., Casey K., Ledrick D. Transient left bundle branch block: an unusual electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci.* 2009;337(5):381-382.

7. Shinde R. S., Carbone V., Shinde S. N., Oreto G. Right bundle branch block on alternate beats during acute pulmonary embolism. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(3):311-314.

8. Akinboboye O. O., Brown E. J. Jr., Queiroz R. O., Cusi V. P., Horowitz L. F., Jonas E. A., Freeman I. Recurrent pulmonary embolism with second-degree atrioventricular block and near syncope. *AM HEART J.* 1993;126:731-732.

9. Nichols K. B., Littmann L. Electrical alternans as a manifestation of pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine.* 2011;29:1236.e5-1236.e7. doi:10.1016/j.ajem.2010.09.016.

10. Baird S. J., Greene A., Schleien C. L. Massive pulmonary embolus without hypoxemia. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(5): 602-603. doi:10.1097/01.PCC.0000162448.50185.62.

11. Aslam H. M., Naeem H. S., Prabhakar S., Awwal T., Khalid M., Kaji A. Effect of beta-blockers on tachycardia in patients with pulmonary embolism. *Cureus* 2019;11(12):e6512. doi: 10.7759/cureus.6512.

12. Hobohma L., Becattinic C., Ebnerd M., Lerchbaumere M. H., Casazzaf F., Hasenfuß G., Konstantinides S.V., Lankeita M. Definition of tachycardia for risk stratification of pulmonary embolism. *European Journal of Internal Medicine.* 2020;82:76-82. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.009.

ВОЗВРАТНАЯ ЛИХОРАДКА, ВЫЗВАННАЯ *B. MIYAMOTOI*: ИСТОРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

Алиева Э. Э., Гафарова М. Т., Агеева Е. С., Иванцова Н. Л., Ермачкова П. А., Кравченко А. Н.,
Титова М. С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Aliyeva E. E., <http://orcid.org/0000-0002-0321-57913>

Gafarova M. T., <http://orcid.org/0000-0002-4067-5825>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Ivantsova N. L., <http://orcid.org/0000-0003-3325-7948>

Ermachkova P. A., <http://orcid.org/0000-0002-8782-4007>

Kravchenko A. N., <http://orcid.org/0000-0002-9992-8874>

Titova M. S., <http://orcid.org/0000-0002-4476-0955>

РЕЗЮМЕ

В работе проанализированы и обобщены современные сведения и представления об истории выявления и распространения *Borrelia miyamotoi*. В Российской Федерации *B. miyamotoi* встречается на территории Удмуртской Республики (у 6,3% клещей рода *Ixodes*), в Рязанской и Свердловской областях (по 2,9% соответственно), Республике Алтай (7,5%), в Иркутской области (10,4%), в Новосибирской области (2,8%), в Красноярском крае (5,0%), в Хабаровском крае (3,2%), в Амурской области (3,6%), в Приморском крае (8,5%) и в Симферопольском районе Крымского полуострова – 2,3% передается клещами *Ixodes ricinus*. Обсуждаются проявления клинических симптомов клещевой возвратной лихорадки, которая характеризуется своими особенностями: рецидивирующая лихорадка, головная боль в течение нескольких дней, снижение температуры и через неделю вновь возвращение клинических симптомов с сильнейшей лихорадкой с ознобом, утомляемостью, миалгиями, преобладанием безэритемных форм заболевания. Возможны боли в животе, потеря слуха, веса, ригидность шеи, светобоязнь. В единичных случаях отмечалась генерализованная лимфаденопатия и наблюдалась мигрирующая эритема. Симптомы варьируют в зависимости от конституции пациента: от более легких проявлений у иммунокомпетентных пациентов до рецидивирующего течения у пациентов с иммунодефицитами. Разнообразие клинических симптомов не позволяет диагностировать данную инфекцию. В связи с чем представляется анализ и тактика дифференциальной диагностики клещевой возвратной лихорадки, ассоциированной с *B. miyamotoi*. Диагностирование данного заболевания проводится с помощью нескольких методов: различные типы ПЦР, определения антител IgG и IgM, культуры *in vitro* и/или выделения путем вакцинации животных. Однако для выявления инфекций *B. miyamotoi* у людей чаще всего используются два диагностических метода: обнаружение ДНК/РНК *B. miyamotoi* и серодиагностика. Представлены молекулярно-генетические особенности структуры генома *B. miyamotoi*, таксономическая характеристика.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, *Borrelia miyamotoi* возвратная клещевая лихорадка

RECURRENT FEVER CAUSED BY *B. MIYAMOTOI*: HISTORY, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS

Aliyeva E. E., Gafarova M. T., Ageeva E. S., Ivantsova N. L., Ermachkova P. A., Kravchenko A. N., Titova M. S.
Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The paper analyzes and summarizes current information and ideas about the history of the detection and spread of *Borrelia miyamotoi*. In the Russian Federation, *B. miyamotoi* is found on the territory of the Udmurt Republic (in 6.3% of *Ixodes* ticks), in the Ryazan and Sverdlovsk regions (2.9% respectively), the Altai Republic (7.5%), in the Irkutsk Region (10.4%), in the Novosibirsk Region (2.8%), in the Krasnoyarsk Territory (5.0%), in the Khabarovsk Territory (3.2%), in the Amur Region (3.6%), in the Primorsky Territory (8.5%) and in the Simferopol region of the Crimean Peninsula – 2.3% is transmitted by *Ixodes ricinus* ticks. The manifestations of clinical symptoms of tick-borne recurrent fever are discussed, which is characterized by its own characteristics: recurrent fever, headache for several days, a decrease in temperature and a week later the return of clinical symptoms with severe fever with chills, fatigue, myalgia, the predominance of non-systemic forms of the disease. Abdominal pain,

hearing loss, weight loss, neck stiffness, photophobia is possible. In isolated cases, generalized lymphadenopathy was noted and erythema migrans were observed. Symptoms vary depending on the patient's constitution: from milder manifestations in immunocompetent patients to a recurrent course in patients with immunodeficiency. The variety of clinical symptoms does not allow the diagnosis of this infection. In this connection, the analysis and tactics of differential diagnosis of tick-borne recurrent fever associated with *B. miyamotoi* are presented. The diagnosis of this disease is carried out using several methods: various types of PCR, determination of IgG and IgM antibodies, in vitro culture and/or isolation by vaccination of animals. However, two diagnostic methods are most often used to detect *B. miyamotoi* infections in humans: *B. miyamotoi* DNA/RNA detection and serodiagnostics. The molecular genetic features of the *B. miyamotoi* genome structure and taxonomic characteristics are presented.

Key words: Ixodic tick-borne borreliosis, *Borrelia miyamotoi*, tick-borne recurrent fever, relapsing fever.

В России инфекции, переносимые клещами, являются наиболее часто регистрируемыми при обнаружении случаев природно-очаговых болезней. Учитывая вероятность развития тяжелых, инвалидизирующих и потенциально летальных форм заболеваний, они представляют эпидемиологическую опасность. Своевременная диагностика, а также дифференциальный диагноз имеют огромное влияние на исход заболевания и эффективность проводимой терапии. Однако, учитывая схожесть инкубационного периода, клинических проявлений инфекционного заболевания, а также локализацию в похожих природных очагах и сезонность переносчиков, дифференциальная диагностика представляет серьезную проблему. К возбудителям инфекций, которые переносятся клещами, на данный момент относят спирохету *Borrelia miyamotoi*.

Спирохета *B. miyamotoi* была обнаружена и описана профессором Кендзи Миямото в 1995 году на острове Хоккайдо в Японии [1]. Молекулярно-генетический анализ позволил установить, что микроорганизмы относятся к группе возбудителей возвратных лихорадок. В течение последующего времени появились сообщения о находках *B. miyamotoi* в иксодовых клещах ряде европейских стран, а также в Северной Америке, и России [2-6]. Первое время *B. miyamotoi* считалась симбионтом клеща без каких-либо последствий для общественного здравоохранения [7], но затем появилось сообщение с описанием острого заболевания, сопровождающегося лихорадкой и гриппоподобными симптомами, у 46 пациентов в 2011 году в г. Екатеринбурге России [8], и уже позже отмечались заболевания, вызванные *B. miyamotoi*, у людей в Азии, Северной Америке и Европе [9-14]. В результате филогенетического анализа была установлена генетическая гетерогенность *B. miyamotoi*, различия генотипов соответствовали географической распространенности исследованных бактерий из Азии, Северной Америки и Европы [15].

Проведено изучение, обобщение и анализ данных об этиологии, таксономическом положении возбудителя, лабораторной диагностике, клинике

и дифференциальной диагностике клещевой возвратной лихорадки (КВЛ) с целью систематизации знаний о «новой» инфекции.

Таксономическое положение

B. miyamotoi – граммотрицательные бактерии, входящие в род *Borrelia* из семейства Spirochaetaceae, в пределах типа Spirochaetes и порядка Spirochaetales [16].

Существует две группы боррелий. Первая группа сформирована из 20 видов *Borrelia*, которые переносятся иксодовыми твердыми клещами. Сюда относится комплекс *B. burgdorferi* s. l. – возбудитель лайм боррелиоза (LB). Вторая группа – 25 видов *Borrelia*, ассоциированных с возвратной лихорадкой (RF) человека, переносятся преимущественно мягкими клещами (*Argasidae*), вшами (*B. recurensis*), твердыми клещами (*B. miyamotoi*, *B. lonestari*, *B. theileri*).

Особенностью является то, что для *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s. l. характерно наличие одних и тех же переносчиков – иксодовых клещей [16-17].

Эпидемиология

В Европе *B. miyamotoi* передается через укусы *Ixodes ricinus* [18]. *Ixodes ricinus* – гематофагозный членистоногий, зооноз, резервуар и переносчик бактерий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) – возбудителей Лайм боррелиоза (LB), *Rickettsia* spp. и *Anaplasma* spp., флавивируса, возбудителя клещевого энцефалита (ТВЕ) [19].

В Азии основной переносчик *B. miyamotoi* – это *I. persulcatus*, но также геном бактерии был обнаружен у *I. ovatus*, *I. pavlovskyi*, *I. nipponensis* и *Haemaphysalis concinna*. *I. pacificus* известен как переносчик *B. miyamotoi* в западной части США, а *I. Scapularis* – в северо-центральной части США и Канаде. В Европе переносчиками *B. miyamotoi* являются для *I. ricinus* и *I. persulcatus* [15]. По результатам анализа литературных источников в природных биотопах Российской Федерации *B. miyamotoi* встречается от 3,0 % до 8,5%, в Симферопольском районе Крымского полуострова – 2,3% [20–24]. Клещи *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* принимают участие не только в поддержании циркуляции боррелий группы *B. burgdorferi* s.l.,

но и *B. miyamotoi*, а среди пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями после укусов клещей выявлена ДНК *B. miyamotoi*.

Молекулярно-генетическая структура

Геном клетки *B. miyamotoi* состоит из одной линейной хромосомы и плазмид. Размер хромосомы составляет до 900 тысяч пар нуклеотидов. Плазмиды двух типов: двенадцать линейных и две кольцевые. Средний размер кольцевых составляет от 6 до 73 тысяч пар нуклеотидов. Уникальными плазмидами являются *lp70* и *lp64*, так как они не были обнаружены у других видов *Borrelia*.

В целом геном *B. miyamotoi* представлен 1362 генами, из них число генов, кодирующих белки составляет 1222, псевдогенов – 103, генов транспортной РНК (тРНК) – 31, рибосомальной РНК (рРНК) – 3 гена, некодирующей РНК (нкРНК) – 3 гена. Значительную роль в вирулентности *B. miyamotoi* играет плазида *lp4*, включающая гены вариабельных мембранных белков (ВМП), необходимых для маскировки бактерий от иммунной системы хозяина и продления инфекции [25].

Ген *glpQ* кодирует иммунореактивный белок глицерофосфодизфирфосфодиэстеразу. Ген *glpQ* и белок *GlpQ* консервативны среди представителей рода *Borrelia*, за исключением спирохет *LB*. Ген *SbiA*, кодирует белок внешней поверхности, обладающий комплемент-связывающими и инактивирующими свойствами. Ген *Flab*, кодирует флагеллин из-за замены нуклеотида А/Г в последовательности ДНК возникло два разных генотипа *B. miyamotoi*.

Вероятно, генетические различия между изолятами *B. miyamotoi*, связаны с патогенностью, компетентностью переносчика и кругом хозяев [25].

Особенности клинического проявления

Среди симптомов отмечают лихорадку, головную боль, озноб, утомляемость, миалгию [26]. Наблюдается повышение температуры тела в течение нескольких дней, затем наступает недельный период хорошего самочувствия, а потом снова рецидив головной боли. Боли в животе. Потеря слуха, веса, ригидность шеи, светобоязнь. Симптомы варьируют в зависимости от конституции пациента: от более легких проявлений у иммунокомпетентных пациентов до рецидивирующего течения у пациентов с иммунодефицитами [27].

Исследования на мышцах демонстрируют, что у иммунокомпетентных мышцей развивается транзитная инфекция, в то время как у мышцей с моделью иммунодефицита (ИД) – персистирующая инфекция [28]. Это послужило основанием для предположения, что у здоровых людей инфекция *B. miyamotoi* проходит без лечения. У пациентов с ИД следует ожидать тяжелый ответ с генерализованным гриппоподобным состоянием, сни-

жением когнитивных функций, нарушением или спутанностью сознания. Одним из потенциально опасных последствий при миоматозе является менингоэнцефалит.

Сложности в диагностике данного заболевания связаны с неспецифической симптоматикой и низкой осведомленностью о наличии такого заболевания среди врачей и специалистов. В России наблюдается наибольшее количество случаев острого лихорадочного заболевания, вызванного *B. miyamotoi*. Только в период с 2009 по 2016 года заболело 367 человек [7; 29-34]. В странах Азии были описаны 30 случаев [9, 32, 33, 34]. В США в период с 1991 по 2019 год был зарегистрирован 101 случай заболевания [35-43], в то время как в Европе до 1 марта 2021 года было описано шесть случаев [44-47].

Инкубационный период в большинстве случаев длится от 1 до 14 дней. Основными клиническими проявлениями у пациентов являлись: в большинстве случаев лихорадка продолжительностью до 3-х дней, часто – головная боль, у половины пациентов – озноб и мышечные боли, реже встречались суставные боли, повышенная утомляемость, диспепсические нарушения, которые в основном проявлялись тошнотой и рвотой. В большинстве случаев болезнь сопровождалась одним эпизодом повышения температуры тела, но у 9% наблюдалась рецидивирующая лихорадка [30; 35; 36; 42; 44; 47-49]. В единичных случаях отмечалась генерализованная лимфаденопатия и наблюдалась мигрирующая эритема [9; 30; 31; 38; 48], у (1%) пациентов имели атипичное поражение кожи [33; 34; 40; 41; 49], но не было подробного описания данного проявления [45]. Из лабораторных показателей отмечались изменения в общем анализе крови в виде лейкопении – 36% (n=179) и тромбоцитопении – 32% (n=163). Реже наблюдался легкий лейкоцитоз – 1% (n=7), анемия – 0,2% (n=1). В биохимическом анализе: повышение печеночных ферментов, АЛТ и АСТ у 44% (224 из 504 случаев), ЛДГ – 0,2% (n=1), увеличение концентрации С-реактивного белка у 24% (n=119). При рутинном скрининге была выявлена у 41% (n=206) пациентов, описанных в России, отмечалась протеинурия.

Менингоэнцефалит – это одно из грозных осложнений заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, но в основном такое развитие события наблюдается у людей с ослабленным иммунитетом. В 2013 году Novius et al. [12] впервые в Европе сообщили о менингите, этиологической причиной которого являлась *B. miyamotoi*, у пациента в возрасте 70 лет с ослабленным иммунитетом. При неврологическом обследовании наблюдалась выраженная брадифрения, а при когнитивной оценке пациент набрал 26 из 30 баллов на мини-обследовании

психического состояния. Жизненные показатели были без изменений, а температура тела 36,4°C. При проведении МРТ головного мозга не было обнаружено патологических изменений, при люмбальной пункции, которая была проведена дважды, отмечался плеоцитоз спинномозговой жидкости с повышенными значениями белка. Этиологию менингита не удалось определить при помощи широкомасштабного диагностического исследования. С6-иммунофлуоресцентный анализ *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови, но не в спинномозговой жидкости, был слабо положительным (индекс 18). Тем не менее, результаты с использованием метода иммуноблоттинга *B. burgdorferi* IgG и IgM были неубедительными и отрицательными соответственно. А результаты обнаружения *B. burgdorferi* s.l. с помощью метода qPCR в спинномозговой жидкости был отрицательным. Тем не менее, из-за отсутствия альтернативного диагноза и прогрессирования симптомов, 17 апреля 2012 года пациент лечился от возможного нейроборрелиоза Лайма цефтриаксоном в дозировке 2000 мг внутривенно один раз в сутки в течение 2-х недель. В течение нескольких недель пациент полностью выздоровел. Во время последнего визита в амбулаторию в мае 2013 года у пациента не было остаточных симптомов. Благодаря распространению информации с доказательствами присутствия *B. miyamotoi* в клещах *Ixodes ricinus* по всей Европе, было принято решение исследовать хранящуюся спинномозговую жидкость с помощью микроскопии. Кроме того, ПЦР, нацеленная на ген флагеллина *B. miyamotoi*, была положительна в двух отдельных образцах спинномозговой жидкости до лечения и в одном образце крови перед лечением [12].

Аналогичный случай с ослабленным иммунитетом 80-летней женщины из Нью-Джерси, США, был описан в том же году. В течение 4 месяцев у нее прогрессировало снижение психического статуса в виде спутанности сознания, отказа от социального взаимодействия, эпизоды не вставания с постели, шатающуюся походку и нарушение слуха. Все эти симптомы сопровождалось снижением аппетита и потерей веса на 13,6 кг. МРТ головного мозга, выполненная с введением контрастного вещества и без него, 6 февраля 2012 года, не показала патологических изменений. При проведении люмбальной пункции отмечался плеоцитоз с повышением уровня белка. За весь этот период отсутствовало повышение температуры и наличие мигрирующей эритемы [35].

Пациент А. обратилась в больницу с жалобами на головную боль, ригидность затылочных мышц и лихорадку. Из анамнеза стало известно об укусе клеща 6 неделями ранее, однако эритемы в месте укуса не было. При осмотре неврологические на-

рушения отсутствовали. Анализ спинномозговой жидкости показал общее количество лейкоцитов – 321 кл/мкл, мононуклеарных клеток – 276 кл/мкл и альбуминов – 1,270 мг/л. При улучшении состояния пациент был выписан. Через неделю повторно госпитализирован с выраженной головной болью и болью в шее. Количество клеток крови и тромбоцитов, уровень С-реактивного белка – в норме. Общее количество лейкоцитов и мононуклеарных клеток в ликворе 517 клеток/мкл и 354 клетки/мкл соответственно [46].

Пациентка В., из Стокгольма, была госпитализирована в августе 2018 года с высокой температурой. Ее симптомы начались с головной боли и нарастания усталости в ноябре 2017 года, через несколько дней после возвращения из поездки из Калифорнии и Невады. Укусов клещей во время поездки не отмечала, в то время как дома – было несколько. Впоследствии она начала испытывать прогрессирующие трудности с концентрацией внимания и памятью, а также имела рецидивирующие лихорадочные эпизоды. В январе 2018 года ей поставили диагнозы – увеит и ирит. Позже был диагностирован витрит неизвестной причины. У нее была обнаружена прогрессирующая потеря слуха, и были назначены слуховые аппараты. Кроме того, у нее была потеря аппетита и веса (15 кг в течение 6 месяцев). В мае ей поставили диагноз «транзиторная ишемическая атака». Была выполнена люмбальная пункция, при которой отмечались следующие данные: общие лейкоциты – 331 кл/мкл, 273 кл/мкл мононуклеарные, альбумин – 1,550 мг/л, лактат – 4,2 ммоль/л. МРТ показала контрастное усиление как в глазодвигательных нервах, так и в левом тройничном нерве, а также утолщение стебля гипофиза. В результате секвенирования было выявлено наличие гена 16S рРНК *B. miyamotoi*. В течение 5 дней терапии был восстановлен слух, а лихорадка и головная боль исчезли. На МРТ через один месяц была почти полная регрессия контрастного усиления черепных нервов. Была выполнена ПЦР *B. miyamotoi* (qPCR), нацеленная на ген жгутика, 2 последовательных образца ликвора и 1 образец сыворотки от пациента А. были положительными с помощью qPCR, как и образцы ликвора и плазмы от пациента В.

Из 1 образца ликвора от пациента А. и образца ликвора от пациента В. было подтверждено наличие генов *B. miyamotoi* путем вложенной амплификации ПЦР и секвенирования генов глицерофосфодиэстеразы (*glpQ*) и *r66*, фрагмента спейсера (*IGS*) между генами 16S рРНК и 23S рРНК. В результате сравнения генной последовательности пациентов и генотипов *B. miyamotoi* (полученных из Европы, Азии и Северной Америки) было показано, что заражение произошло в Европе [46].

Пациентка, 72 года, из Нидерландов, обратилась за лечением на третий день лихорадки (<38,6 С). Жалобы на миалгию, артралгию, головную боль и потерю веса на 2,5 кг [49]. Отмечает укусы клеща после работы в саду три недели назад. Через несколько дней появилось эритематозное поражение, увеличившееся до размеров ладони в течение 1,5 недель и исчезло за аналогичный период. У пациентки на момент осмотра была температура 36,7°C, эритематозное поражение кожи (1,5 см в диаметре) на бедре и генерализованная лимфаденопатия. Первоначальные лабораторные тесты выявили повышение С-реактивного белка (22,7 мг/л), лейкопению ($2,1 \times 10^9$ кл/л), моноцитоз (11%) и тромбоцитопению (144×10^9 кл/л). Результат ПЦР исследования на выявление *B. miyamotoi* в крови – отрицательный. Кроме того, тестирование анти-GlpQ и анти-переменных основных белков (VMP) IgM и IgG с использованием ИФА и вестерн-блоттинга в образцах сыворотки крови продемонстрировало явную сероконверсию, преимущественно для IgG против GlpQ. В день обращения лихорадка и другие клинические симптомы утихли, что, вероятно, препятствовало достоверности этих диагностических тестов. Уровни в образцах сыворотки анти-GlpQ и анти-переменных основных белков (Vmps) IgM и IgG на третий день от начала заболевания, через 5 недель и через 3 месяца. Результаты продемонстрировали четкую сероконверсию для преимущественно IgG против GlpQ. Vmps являются высокоиммуногенными антигенами у пациентов с данным заболеванием, поэтому наличие антител против GlpQ в сочетании с антителами против Vmps имело 100% специфичность для IgM и 98,3% для IgG. Позже результаты были дополнительно подтверждены предпочтительной реактивностью IgM и IgG к лизатам штамма *B. miyamotoi* HT31 (изолят клещей, Япония) и Izh-16 (клинический изолят, Россия) по сравнению с реактивностью к штамму *B. afzelii* PKo (кожный изолят, Германия) и *B. hermsii* HS-1 (изолят клеща, США) контрольным лизатам [49].

В Германии был обнаружен нейроборрелиоз у пациентки с ослабленным иммунитетом, 1 июля 2015 году [45]. 74-х летняя женщина поступила в больницу Бургенландкрайс (Наумбург, Германия). Она сообщила о головокружении, рвоте и головной боли продолжительностью 5 дней. Пациентка сообщила о 2 укусах клещей в Эльстерауэ (Саксония-Анхальт, Германия) в июне и июле 2015 года, но больше она никуда не ездила. При осмотре у нее отмечалась лишь легкая ригидность затылочных мышц. Была проведена люмбальная пункция, результат показал плеоцитоз 70 лейкоцитов в мкл и увеличенное содержание белка – 1,718 мг/мл, альбумин – 34,8%, лактат – 5,58 ммоль/л

и глюкоза – 0,45 ммоль/л. Позже были протестированы первые образцы ликвора и сыворотки с помощью ПЦР на 16S рРНК с положительным результатом только от CSF. Используя алгоритм BLAST GenBank, была обнаружена идентичная последовательности для *B. miyamotoi*. Кроме того, последовательности 16S рРНК, flaB и 6 хозяйственных генов выявили европейский тип *B. miyamotoi* [45].

Так же был описан случай нейроборрелиоза в Польше [50]. ДНК *B. miyamotoi* была обнаружена в ликворе у 1 пациента. Этот 47-летний пациент, было отмечено, что он имел алкогольную зависимость, был госпитализирован в феврале 2011 года с жалобами на помутнение зрения в левом глазу в течение 3-х месяцев. Лихорадка, укусы клеща, мигрирующая эритема отсутствовали. При офтальмоскопическом осмотре установлен фиброз и облитерация зрительного нерва и его оболочек. На МРТ – гиперинтенсивные сигнальные аномалии в белом веществе полушарий мозга, демиелинизирующие изменения в обоих полушариях. При проведении люмбальной пункции отмечались следующие изменения: повышенный уровень общего белка – 107 мг/дл, глюкоза – 102 мг/дл, клетки – 8 в мкл. При ПЦР-исследовании ретроспективно выявлен фрагмент гена 425 bp glpQ *B. miyamotoi* (МК674170, GenBank), было гомологично последовательностям LC164098.1; KY749386.1; KJ950108.1. Фрагмент гена второй последовательности 723 bp glpQ (МК674171, GenBank) выявил 99% гомологию последовательностей: LC164098.1; AB900798.1; JK164124.1. Последовательность МК674171 в позиции 765 (AB900798.1) имеет цитозин (С) вместо аденина (А), что вызывает изменение аминокислотной последовательности кодирующего белка: глутамин (Q) замещен лизином (K). В данном исследовании влияние обнаруженной трансверсии внутри гена glpQ *B. miyamotoi* на функцию и изменения структуры кодируемого белка не определялось. Эти результаты были подтверждены независимыми лабораториями (Genomed, Польша и Oligo.pl, Польша) [49].

В 2021 году летом так же описывался случай менингоэнцефалита из-за *B. miyamotoi* у иммунокомпетентного хозяина, 73-х лет, живущего на северо-востоке США, клинические проявления были в виде спутанности сознания и периодических головных болей в течение 16 дней [51]. Внезапно у него появилось онемение лица, спутанности сознания и трудности с подбором слов для изъяснения своих мыслей. Но в то время он проходил обследование в другой больнице, где неконтрастная МРТ головного мозга не показала признаков острой ишемии или внутричерепного кровоизлияния, а электроэнцефалография

не показала судорожной активности. Его состояние улучшилось, и он был выписан с диагнозом транзиторная ишемическая атака. Из всех клинических проявлений осталось только онемение лица, которое сохранялось на протяжении 6 месяцев симптомы. За все это время у него ни разу не отмечалось поднятие температуры тела и изменений в общем и биохимическом анализах крови. Была протестирована сыворотка на 50-ый день на антитела GIpQ с использованием рекомбинантных GIpQ EIA и GIpQ WB, как описано ранее. Сыворотка с 50-го дня была положительной на антитела GIpQ и повторное серологическое тестирование на 121-й день, продемонстрировавшее снижение титров антител GIpQ, что согласуется с выздоровлением *B. miyamotoi* [51].

Также можно отметить различия в клинических проявлениях между случаями, вызванными азиатскими, европейскими и американскими типами *B. miyamotoi*. Для пациентов, инфицированных американскими типами *B. miyamotoi* была характерна тромбоцитопения и моноцитоз [2, 32, 42]. Лейкоцитоз и тромбоцитопения встречались у пациентов носителей азиатского типа *B. miyamotoi* [33], а также мигрирующая эритема, больше характерная для болезни Лайма [9, 31]. Аналогичные проявления – эритема встречались у пациентов, инфицированных европейским типом *B. miyamotoi* в Нидерландах и Франции [52].

Дифференциальная диагностика.

Диагностика инфекций, переносимых клещами, предполагает изучение и обследование не только пациента, но и укусившего его клеща. Обнаружение возбудителя инфекции в укусившем клеще позволяет своевременно выставить диагноз и назначить адекватную терапию или профилактические мероприятия.

При разборе клинических случаев можно отметить начало терапии до идентификации возбудителя и определении его уже после излечения пациента, что связано с низкой осведомленностью о *B. miyamotoi*, поэтому изначально его не включают в дифференциальную диагностику. Это говорит о необходимости распространения информации об этом заболевании, тем более необходимо воспринимать его как потенциальную этиологическую причину болезни у всех пациентов, которые живут или посещают эндемичные районы Северной Америки, Азии и Европы [53]. Инфекция *B. miyamotoi* может быть приобретена у человека при укусе на любой стадии развития клеща, включая личиночную стадию, вследствие трансвариальной передачи [24]. Такие симптомы, как рецидивирующая лихорадка, гриппоподобные симптомы и усталость, должны сразу вызвать настороженность у врачей, так как они являются наиболее частыми клиническими про-

явлениями. Конечно, эти симптомы могут так же вызвать и затруднения в постановке диагноза, потому что сходны с такими заболеваниями, как болезнь Лайма, гранулоцитарный анаплазмоз человека и бабезиоз, поэтому и необходимо проводить дифференциальную диагностику с ними [53].

Диагностирование данного заболевания проводится с помощью нескольких методов: различные типы ПЦР, определения антител IgG и IgM, культуры *in vitro* и/или выделения путем вакцинации животных. Однако для выявления инфекций *B. miyamotoi* у людей чаще всего используются два диагностических метода: обнаружение ДНК/РНК *B. miyamotoi* и серодиагностика [54]. Однако, определение GIpQ *B. miyamotoi* иммуноферментным анализом (ИФА) и вестерн-блотт обладает низкой диагностической специфичностью и чувствительностью [10; 12; 46; 55; 56]. В связи, с чем актуален поиск других антигенов *B. miyamotoi* [56]. Метод ПЦР, основанный на обнаружении различных генов (16S рДНК, *fla*, *p66*, 16S–23S внутренняя спейсерная область) более надежны [12; 47; 57]. Чаще всего используется ген *gIpQ* с помощью qPCR. Для определения типа *B. miyamotoi* используется вложенная ПЦР [50] или секвенирование [47; 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость, вызванная *B. miyamotoi* увеличивается во всем мире. За последние семь лет инфекция *B. miyamotoi* была отмечена у иммунокомпетентных и у иммунокомпрометированных пациентов. Для заболевания характерны разные течение по степени тяжести: легкое с лихорадкой и гриппоподобными симптомами; среднетяжелое и тяжелое с симптомами поражения центральной нервной системы, например, менингоэнцефалит. Актуальным остается низкая специфичность и надежность серологического маркера. В связи, с чем для постановки правильного диагноза рекомендуется сочетать серодиагностику с молекулярными методами. Хотя это не подтверждается в литературе, болезнь *B. miyamotoi*, вероятно, будет больных людей больше, чем их выявление из-за низкой осведомленности в клинической практике и отсутствия рутинного тестирования. Тем не менее, последовательная распространенность инфекции у клещей *Ixodes* и людей, вместе с растущим числом опубликованных случаев, предполагает, что болезнь, вызванную *B. miyamotoi* следует рассматривать как возникающее инфекционное заболевание. Поэтому мы предполагаем, что миоматоз должна быть в дифференциальной диагностике в случаях лихорадки после укуса клеща, наряду с боррелиозом Лайма, анаплазмозом, бабезиозом и клещевым энцефалитом. Так же стоит отметить, что текущие данные в основ-

ном получены путем ретроспективного анализа, и для лучшего определения истинного количества случаев данного заболевания требуются как проспективные эпидемиологические исследования, так и продолжающиеся тематические исследования на людях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лубова В. А., Леонова Г. Н. *Borrelia miyamotoi* - новый вид спирохеты, патогенной для человека. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2019;3(79):7-13. doi:10.5281/zenodo.3593839.
2. Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Berardi V. P., Goethert H. K., Molloy P. J., Sterling S. L., Telford S. R. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann. Intern. Med.* 2013;159(1):21-7. doi:10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005.
3. Cosson J. F., Michelet L., Chotte J., Le Naour E., Cote M., Devillers E., Pouille M. L., Huet D., Galan M., Geller J., Moutailler S., Vayssier-Taussat M. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors.* 2014;7:233. doi:10.1186/1756-3305-7-233.
4. Crowder C. D., Carolan H. E., Rounds M. A., Honig V., Mothes B., Haag H., Eshoo, M. W. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(10):1678-82. doi:10.3201/eid2010.131583.
5. Dibbernardo A., Cote T., Ogden N., Lindsay L. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada. *Parasit Vectors.* 2014;15(7):183. doi:10.1186/1756-3305-7-183.
6. Geller J., Nazarova L., Katargina O., Järvekülg L., Fomenko N., Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One.* 2012;7(12):e51914. doi:10.1371/journal.pone.0051914.
7. Telford S. R., Goethert H. K., Molloy P. J., Berardi V. P., Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Lepore T. J. *Borrelia miyamotoi* Disease: Neither Lyme Disease nor Relapsing Fever. *Clin. Lab. Med.* 2015;35(4):867-82. doi:10.1016/j.clm.2015.08.002.
8. Platonov A. E., Karan L. S., Kolyasnikova N. M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., Krause P. J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17:1816-1823. doi:10.3201/eid1710.101474.
9. Sato K., Takano A., Konnai S., Nakao M., Ito T., Koyama K., Kaneko M., Ohnishi M., Kawabata H. Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(8):1391-1393. doi:10.3201/eid2008.131761.
10. Krause P. J., Narasimhan S., Wormser G. P., Rollend L., Fikrig E., Lepore T., Barbour A., Fish D. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(3):291-3. doi:10.1056/NEJMc1215469.
11. Hansford K. M., Fonville M., Jahfari S., Sprong H., Medlock J. M. *Borrelia miyamotoi* in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in England. *Epidemiol. Infect.* 2015;143(5):1079-87. doi:10.1017/S0950268814001691.
12. Hovius J. W. R., De Wever B., Sohne M., Brouwer M. C., Coumou J., Wagemakers A., Oei A., Knol H., Narasimhan S., Hodiament C. J., Jahfari S., Pals S. T., Horlings H. M., Fikrig E., Sprong H., van Oers M. H. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet.* 2013;382(9892):658. doi:10.1016/S0140-6736(13)61644-X.
13. Воронкова О. В., Лукашова Л. В., Карпова М. Р., Ильинских Е. Н., Семенов А. Г., Есимова И. Е., Мотлохова Е. А., Чернышов Н. А., Ильянова И. Н. Циркуляция возбудителя возвратной клещевой лихорадки *Borrelia miyamotoi* в природном очаге Томской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2022;27(1):15-22. doi:10.17816/EID109070.
14. Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Штрек С.В., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Геновидовая характеристика клещевых боррелиозов в России. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(3):94-99. doi:10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99.
15. Kubiak K., Szczotko M., Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi*—An Emerging Human Tick-Borne Pathogen in Europe. *Microorganisms.* 2021;9:154. doi:10.3390/microorganisms9010154.
16. Sawczyn-Domańska A. Występowanie i chorobotwórczość krętków *Borrelia miyamotoi*. *Med Og Nauk Zdr.* 2021;27(4):343-348. doi:10.26444/monz/144719.
17. Margos G., Marosevic D., Cutler S., Derdakova M., Diuk-Wasser M., Emler S., Fish D., Gray J., Hunfeldt K.P., Jaulhac B., Kahl O., Kovalev S., Kraiczy P., Lane R. S., Lienhard R., Lindgren P. E., Ogden N., Ornstein K., Rupprecht T., Schwartz I., Sing A., Straubinger R. K., Strle F., Voordouw M., Rizzoli A., Stevenson B., Fingerle V. There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2017;67:1081-1084. doi:10.1099/ijsem.0.001717.
18. Mysterud A., Jore S., Østerås O., Viljugrein H. Emergence of tick-borne diseases at northern latitudes in Europe: A comparative approach. *Sci.*

Rep. 2017;7(1):16316. doi:10.1038/s41598-017-15742-6.

19. Dantas-Torres F., Chomel B., Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: A One Health perspective. *Trends Parasitol.* 2012;28(10):437-46. doi:10.1016/j.pt.2012.07.003.

20. Рудакова С. А., Теслова О. Е., Канешова Н. Е., Штрек С. В., Якименко В. В., Пенъевская Н. А. Генотиповое разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019;(4):92-96. doi:10.21055/0370-1069-2019-4-92-96.

21. Колясникова Н. М., Сарксян Д. С., Топоркова М. Г., Стуколова О. А., Карань Л. С., Платонов А. Е. Эпидемиологические и клинические аспекты безэритемных форм иксодовых клещевых боррелиозов в России. *Журнал Меди-Аль.* 2018;2(22):59-60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-i-klinicheskie-aspekty-bezeritemnyh-form-iksodovyh-kleschevyh-borreliozov-v-rossii> (Дата обращения: 12.09.2024).

22. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Takano A., Kawabata H., Ohashi N., Masuzawa T. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk city and its neighboring territories, Russia. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2016;7(2):394-7. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.12.016.

23. Леонова Г. Н., Лубова В. А., Иванис В. А. Мониторинг возбудителей клещевых инфекций на территории Приморского края в 2014–2018 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;(4):10-14. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.10-14.

24. Алиева Э. Э., Гафарова М. Т., Малый К. Д., Бондаренко Е. И. Идентификация патогенных боррелий в клещах на Крымском полуострове с применением ПЦР в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021;66(4):11-12.

25. Kuleshov K. V., Margos G., Fingerle V., Koetsveld J., Goptar I. A., Markelov M. L., Kolyasnikova N. M., Sarksyian D. S., Kirdyashkina N. P., Shipulin G.A., Hovius J. W., Platonov A. E. Whole genome sequencing of *Borrelia miyamotoi* isolate Izh-4: Reference for a complex bacterial genome. *BMC Genom.* 2020;21(1):16. doi:10.1186/s12864-019-6388-4.

26. Platonov A. E., Karan L. S., Kolyasnikova N. M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., Krause P. J. Humans Infected with Relapsing Fever Spirochete *Borrelia Miyamotoi*, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(10):1816-23. doi:10.3201/eid1710.101474.

27. Delaney S. L., Murray L. A., Aasen C. E., Bennett C. E., Brown E., Fallon B. A. *Borrelia Miyamotoi* Serology in a Clinical Population with Persistent Symptoms and Suspected Tick-Borne

Illness. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:567350. doi:10.3389/fmed.2020.567350.

28. Lynn G. E., Breuner N. E., Eisen L., Hojgaard A., Replogle A. J., Eisen R. J. An Immunocompromised Mouse Model to Infect *Ixodes Scapularis* Ticks with the Relapsing Fever Spirochete, *Borrelia Miyamotoi*. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(2):352-359. doi:10.1016/j.ttbdis.2018.11.017.

29. Сарксян Д. С., Малеев В. В., Платонов А. Е., Платонова О. В., Карань Л. С. Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Терапевтический архив.* 2015;87(11): 18-25. doi:10.17116/terarkh2015871118-25.

30. Платонов А. Е., Топоркова М. Г., Колясникова Н. М., Стуколова О. А., Долгова А. С., Бродовикова А. В., Махнева Н. А., Карань Л. С., Коецфельд Ю., Шипулин Г. А., Малеев В. В. Клиническая картина иксодового клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi* в контексте иммунного ответа на возбудитель. *Терапевтический Архив.* 2017;89(11):35-43. doi:10.17116/terarkh2017891135-43.

31. Karan L., Makenov M., Kolyasnikova N., Stukolova O., Toporkova M., Olenkova O. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of *Borrelia miyamotoi*. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(5):860-867. doi:10.3201/eid2405.170829.

32. Yamano K., Ito T., Kiyanagi K., Yamazaki H., Sugawara M., Saito T., Ohashi N., Zamoto-Niikura A., Sato K., Kawabata H. Case Report: Clinical Features of a Case of Suspected *Borrelia miyamotoi* Disease in Hokkaido, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017;97(1):84-87. doi:10.4269/ajtmh.16-0699.

33. Jiang B. G., Jia N., Jiang J. F., Zheng Y. C., Chu Y. L., Jiang R. R., Wang Y. W., Liu H. B., Wei R., Zhang W. H., Li Y., Xu X. W., Ye J. L., Yao N. N., Liu X. J., Huo Q. B., Sun Y., Song J. L., Liu W., Cao W. C. *Borrelia miyamotoi* Infections in Humans and Ticks, Northeastern China. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(2):236-241. doi:10.3201/eid2402.160378.

34. Gao Y., Lv X. L., Han S. Z., Wang W., Liu Q., Song M. First detection of *Borrelia miyamotoi* infections in ticks and humans from the northeast of Inner Mongolia, China. *Acta Trop.* 2021;217:105857. doi:10.1016/j.actatropica.2021.105857.

35. Molloy P. J., Telford S. R., Chowdri H. R., Chowdri H. R., Lepore T. J., Gugliotta J. L., Weeks K. E., Hewins M. E., Goethert H. K., Berardi V. P. *Borrelia miyamotoi* disease in the northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med.* 2015;163(2):91-8. doi:10.7326/M15-0333.

36. Marcos L. A., Smith K., Reardon K., Weinbaum F., Spitzer E. D. Presence of *Borrelia*

- miyamotoi infection in a highly endemic area of Lyme disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:22 doi:10.1186/s12941-020-00364-0.
37. Krause P.J., Narasimhan S., Wormser G.P., Rollend L., Fikrig E., Lepore T., Barbour A., Fish D. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:291-293 doi:10.1056/NEJMc1215469.
38. Krause P. J., Narasimhan S., Wormser G. P., Barbour A. G., Platonov A. E., Brancato J., Lepore T., Dardick K., Mamula M., Rollend L., Steeves T. K., Diuk-Wasser M., Usmani-Brown S., Williamson P., Sarksy D. S., Fikrig E., Fish D. *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1183-90. doi:10.3201/eid2007.131587.
39. Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Berardi V. P., Goethert H. K., Molloy P. J., Sterling S. L., Telford S. R. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann. Intern. Med.* 2013;159(1):21-7. doi:10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005.
40. Hu L.T., Tsibris A.M., Branda J.A. Case 24-2015. A 28-year-old pregnant woman with fever, chills, headache, and fatigue. *N Engl J Med.* 2015;373(5):468-75. doi:10.1056/NEJMcpc1501763.
41. Telford 3rd S. R., Goethert H. K., Molloy P. J., Berardi V. P., Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Lepore T. J. *Borrelia miyamotoi* disease: neither Lyme disease nor relapsing fever. *Clin. Lab. Med.* 2015;35(4):867-82. doi:10.1016/j.cll.2015.08.002.
42. Sudhindra P., Wang G., Schriefer M.E., McKenna D., Zhuge J., Krause P. J., Marques A. R., Wormser G. P. Insights into *Borrelia miyamotoi* infection from an untreated case demonstrating relapsing fever, monocytosis and a positive C6 Lyme serology. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(1):93-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.015.
43. Fiorito T. M., Reece R., Flanigan T. P., Silverblatt F. J. *Borrelia miyamotoi* polymerase chain reaction positivity on a tick-borne disease panel in an endemic region of Rhode Island: a case series. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2017;25(5):250-254. doi:10.1097/IPC.0000000000000509.
44. Mukerji S. S., Ard K. L., Schaefer P. W., Branda J. A. Case 32-2020: a 63-year-old man with confusion, fatigue, and garbled speech. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16):1578-1586. doi:10.1056/NEJMcpc2004996.
45. Boden K., Lobenstein S., Hermann B., Margos G., Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-associated neuroborreliosis in immunocompromised person. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(9):1617-20. doi:10.3201/eid2209.152034.
46. Henningsson A.J., Asgeirsson H., Hammas B., Karlsson E., Parke Å., Hoornstra D., Wilhelmsson P., Hovius J. W. Two cases of *Borrelia miyamotoi* meningitis, Sweden, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(10):1965-1968. doi:10.3201/eid2510.190416.
47. Tobudic S., Burgmann H., Stanek G., Winkler S., Schötta A. M., Obermüller M., Markowicz M., Lagler H. Human *Borrelia miyamotoi* infection, Austria. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(9):2201-2204. doi:10.3201/eid2609.191501.
48. Madison-Antenucci S., Kramer L. D., Gebhardt L. L., Kauffman E. Emerging tick-borne diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020;33(2):e00083-18. doi:10.1128/CMR.00083-18.
49. Hoornstra D., Koetsveld J., Sprong H., Platonov A. E., Hovius J. W. *Borrelia miyamotoi* disease in an immunocompetent patient, Western Europe. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(9):1770-1772. doi:10.3201/eid2409.180806.
50. Fiecek B., Lewandowska G., Roguska U., Rozej-Bielicka W., Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T. *Borrelia miyamotoi* DNA in a Patient Suspected of Lyme Borreliosis. 2019:1-14. doi:10.21203/rs.2.15315/v1.
51. Gandhi S., Narasimhan S., Workineh A., Mamula M., Yoon J., Krause P. J., Farhadian S. F., *Borrelia miyamotoi* Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient, *Open Forum Infectious Diseases.* 2022;9(7):295. doi:10.1093/ofid/ofac295.
52. Franck M., Ghazzi R., Pajaud J., Lawson-Hogban N. E., Mas M., Lacout A., Perronne C. *Borrelia miyamotoi*: 43 cases diagnosed in France by Real-Time PCR in patients with persistent polymorphic signs and symptoms. *Front. Med.* 2020;7:55. doi:10.3389/fmed.2020.00055.
53. Krause P. J., Fish D., Narasimhan S., Barbour A. G. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21(7):631-9. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.006.
54. Siński E., Welc-Fałęciak R., Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv. Med. Sci.* 2016;61(2):255-260. doi:10.1016/j.advms.2016.03.001.
55. Boyer P. H., Koetsveld J., Zilliox L., Sprong H., Talagrand-Reboul É., Hansmann Y., De Martino S. J., Boulanger N., Hovius J. W., Jaulhac B. Assessment of *Borrelia miyamotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasites Vectors* 2020;13(1):199. doi:10.1186/s13071-020-04071-9.
56. Reiter M., Stelzer T., Schötta A. M., Markowicz M., Leschnik M., Harsch A., Reiß E., Kneusel R. E., Stockinger H., Stanek G. Glycerophosphodiester phosphodiesterase identified as non-reliable serological marker for *Borrelia miyamotoi* disease. *Microorganisms* 2020;8(12):1846. doi:10.3390/microorganisms8121846.

57. Wagemakers A., Koetsveld J., Narasimhan S., Wickel M., Deponte K., Bleijlevens B., Jahfari S., Sprong H., Karan L. S., Sarksy D. S., van der Poll T., Bockenstedt L. K., Bins A. D., Platonov A. E., Fikrig E., Hovius J. W. Variable Major Proteins as Targets for Specific Antibodies against *Borrelia miyamotoi*. *J Immunol.* 2016;196(10):4185-95. doi:10.4049/jimmunol.1600014.

REFERENCE

- Lubova V. A., Leonova G. N. *Borrelia miyamotoi* – new kind of spirochetes, pathogen for human. *Health. Medical ecology. Science.* 2019; 3(79):7-13. (Russ.). doi:10.5281/zenodo.3593839.
- Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Berardi V. P., Goethert H. K., Molloy P. J., Sterling S. L., Telford S. R. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann. Intern. Med.* 2013;159(1):21-7. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005.
- Cosson J. F., Michelet L., Chotte J., Le Naour E., Cote M., Devillers E., Pouille M. L., Huet D., Galan M., Geller J., Moutailler S., Vayssier-Taussat M. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors.* 2014;7:233. doi:10.1186/1756-3305-7-233.
- Crowder C. D., Carolan H. E., Rounds M. A., Honig V., Mothes B., Haag H., Eshoo, M. W. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(10):1678-82. doi:10.3201/eid2010.131583.
- Dibernardo A., Cote T., Ogden N., Lindsay L. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada. *Parasit Vectors.* 2014;15;7:183. doi:10.1186/1756-3305-7-183.
- Geller J., Nazarova L., Katargina O., Järvekülg L., Fomenko N., Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One.* 2012;7(12):e51914. doi:10.1371/journal.pone.0051914.
- Telford S. R., Goethert H. K., Molloy P. J., Berardi V. P., Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Lepore T. J. *Borrelia miyamotoi* Disease: Neither Lyme Disease nor Relapsing Fever. *Clin. Lab. Med.* 2015;35(4):867-82. doi: 10.1016/j.cll.2015.08.002.
- Platonov A. E., Karan L. S., Kolyasnikova N. M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., Krause P. J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 1816-1823. doi: 10.3201/eid1710.101474.
- Sato K., Takano A., Konnai S., Nakao M., Ito T., Koyama K., Kaneko M., Ohnishi M., Kawabata H. Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(8):1391-1393. doi:10.3201/eid2008.131761.
- Krause P. J., Narasimhan S., Wormser G. P., Rollend L., Fikrig E., Lepore T., Barbour A., Fish D. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(3):291-3. doi:10.1056/NEJMc1215469.
- Hansford K. M., Fonville M., Jahfari S., Sprong H., Medlock J. M. *Borrelia miyamotoi* in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in England. *Epidemiol. Infect.* 2015;143(5):1079-87. doi:10.1017/S0950268814001691.
- Hovius J. W. R., De Wever B., Sohne M., Brouwer M. C., Coumou J., Wagemakers A., Oei A., Knol H., Narasimhan S., Hodiament C. J., Jahfari S., Pals S. T., Horlings H. M., Fikrig E., Sprong H., van Oers M. H. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet.* 2013;382(9892):658. doi:10.1016/S0140-6736(13)61644-X.
- Voronkova O. V., Lukashova L. V., Karpova M. R., Ilinskikh E. N., Semenov A. G., Yesimova I. E., Motlokhova E. A., Chernyshov N. A., Ilyanova I. N. Circulation of the causative agent of relapsing tick-borne fever *Borrelia miyamotoi* in a natural focus of the Tomsk region. *Epidemiology and infectious diseases.* 2022; 27(1):15-22. (Russ.). doi:10.17816/EID109070
- Rudakova S.A., Rudakov N.V., Shtrek S.V., Teslova O.E., Kaneshova N.E. Gene-specific features of tick-borne borreliosis in Russia. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2021;6(3):94-99. (In Russ.). doi:10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99.
- Kubiak K., Szczotko M., Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi*-An Emerging Human Tick-Borne Pathogen in Europe. *Microorganisms.* 2021;9:154. doi:10.3390/microorganisms9010154.
- Sawczyn-Domańska A. Występowanie i chorobotwórczość krętków *Borrelia miyamotoi*. *Med Og Nauk Zdr.* 2021;27(4):343–348. doi:10.26444/monz/144719.
- Margos G., Marosevic D., Cutler S., Derdakova M., Diuk-Wasser M., Emler S., Fish D., Gray J., Hunfeldt K.P., Jaulhac B., Kahl O., Kovalev S., Kraiczy P., Lane R. S., Lienhard R., Lindgren P. E., Ogden N., Ornstein K., Rupprecht T., Schwartz I., Sing A., Straubinger R. K., Strle F., Voordouw M., Rizzoli A., Stevenson B., Fingerle V. There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2017;67:1081–1084. doi:10.1099/ijsem.0.001717.
- Myserud A., Jore S., Østerås O., Viljugrein H. Emergence of tick-borne diseases at northern latitudes in Europe: A comparative approach. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16316. doi:10.1038/s41598-017-15742-6.

19. Dantas-Torres F., Chomel B., Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: A One Health perspective. *Trends Parasitol.* 2012;28(10):437-46. doi:10.1016/j.pt.2012.07.003.
20. Rudakova S.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E., Shtrek S.V., Yakimenko V.V., Penyevskaia N.A. Genospecies Diversity of *Borrelia* in Ixodes Ticks of the West Siberia. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2019;(4):92-96. (In Russ.). doi:10.21055/0370-1069-2019-4-92-96.
21. Kolyasnikova N. M., Sarksyian D. S., Toporkova M. G., Stukolova O. A., Karan L. S., Platonov A. E. Epidemiological and clinical aspects of non-erythematous forms of ixodid tick-borne borreliosis in Russia. *MediaAl Magazine.* 2018;2(22):59-60. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-i-klinicheskie-aspekty-bezeritemnyh-form-ixodovyh-kleschevyh-borreliozov-v-rossii> (дата обращения: 12.09.2024).
22. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Takano A., Kawabata H., Ohashi N., Masuzawa T. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk city and its neighboring territories, Russia. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 2016;7(2):394-7. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.12.016.
23. Leonova G.N., Lubova V.A., Ivanis V.A. Monitoring causative agents of tick-borne infections in Primorsky Krai (2014-2018). *Pacific Medical Journal.* 2018;(4):10-14. (In Russ.). doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.10-14
24. Alieva E. E., Gafarova M. T., Maliy K. D., Bondarenko E. I. Identification of pathogenic *Borrelia* in ticks on the Crimean Peninsula using real-time PCR. *Clinical laboratory diagnostics.* 2021;66(4):11-12. (In Russ.).
25. Kuleshov K. V., Margos G., Fingerle V., Koetsveld J., Goptar I. A., Markelov M. L., Kolyasnikova N. M., Sarksyian D. S., Kirdyashkina N. P., Shipulin G.A., Hovius J. W., Platonov A. E. Whole genome sequencing of *Borrelia miyamotoi* isolate Izh-4: Reference for a complex bacterial genome. *BMC Genom.* 2020;21(1):16. doi:10.1186/s12864-019-6388-4.
26. Platonov A. E., Karan L. S., Kolyasnikova N. M., Makhneva N. A., Toporkova M. G., Maleev V. V., Fish D., Krause P. J. Humans Infected with Relapsing Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(10):1816-23. doi:10.3201/eid1710.101474.
27. Delaney S. L., Murray L. A., Aasen C. E., Bennett C. E., Brown E., Fallon B. A. *Borrelia miyamotoi* Serology in a Clinical Population with Persistent Symptoms and Suspected Tick-Borne Illness. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:567350. doi:10.3389/fmed.2020.567350.
28. Lynn G. E., Breuner N. E., Eisen L., Hojgaard A., Replogle A. J., Eisen R. J. An Immunocompromised Mouse Model to Infect *Ixodes Scapularis* Ticks with the Relapsing Fever Spirochete, *Borrelia miyamotoi*. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(2):352-359. doi:10.1016/j.ttbdis.2018.11.017.
29. Sarksyian D. S., Maleev V. V., Platonov A. E., Platonova O. V., Karan L. S. Relapsing (recurrent) disease caused by *Borrelia miyamotoi*. *Therapeutic archive* 2015;87(11):18-25. (In Russ.). doi:10.17116/terarkh2015871118-25.
30. Platonov A. E., Toporkova M. G., Kolyasnikova N. M., Stukolova O. A., Dolgova A. S., Brodovikova A. V., Makhneva N. A., Karan L. S., Koetsveld J., Shipulin G. A., Maleev V. V. Clinical presentation of *Ixodes* tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in the context of an immune response to the pathogen. *Therapeutic archive.* 2017;89(11):35-43. (In Russ.). doi:10.17116/terarkh2017891135-43.
31. Karan L., Makenov M., Kolyasnikova N., Stukolova O., Toporkova M., Olenkova O. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of *Borrelia miyamotoi*. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(5):860-867. doi:10.3201/eid2405.170829.
32. Yamano K., Ito T., Kiyonagi K., Yamazaki H., Sugawara M., Saito T., Ohashi N., Zamoto-Niikura A., Sato K., Kawabata H. Case Report: Clinical Features of a Case of Suspected *Borrelia miyamotoi* Disease in Hokkaido, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(1):84-87. doi:10.4269/ajtmh.16-0699.
33. Jiang B. G., Jia N., Jiang J. F., Zheng Y. C., Chu Y. L., Jiang R. R., Wang Y. W., Liu H. B., Wei R., Zhang W. H., Li Y., Xu X. W., Ye J. L., Yao N. N., Liu X. J., Huo Q. B., Sun Y., Song J. L., Liu W., Cao W. C. *Borrelia miyamotoi* Infections in Humans and Ticks, Northeastern China. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(2):236-241. doi:10.3201/eid2402.160378.
34. Gao Y., Lv X. L., Han S. Z., Wang W., Liu Q., Song M. First detection of *Borrelia miyamotoi* infections in ticks and humans from the northeast of Inner Mongolia, China. *Acta Trop.* 2021;217:105857. doi:10.1016/j.actatropica.2021.105857.
35. Molloy P. J., Telford S. R., Chowdri H. R., Chowdri H. R., Lepore T. J., Gugliotta J. L., Weeks K. E., Hewins M. E., Goethert H. K., Berardi V. P. *Borrelia miyamotoi* disease in the northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med.* 2015;163(2):91-8. doi:10.7326/M15-0333.
36. Marcos L. A., Smith K., Reardon K., Weinbaum F., Spitzer E. D. Presence of *Borrelia miyamotoi* infection in a highly endemic area of Lyme disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:22 <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00364-0>.
37. Krause P.J., Narasimhan S., Wormser G.P., Rollend L., Fikrig E., Lepore T., Barbour A., Fish D. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:291-293 doi:10.1056/NEJMc1215469.

38. Krause P. J., Narasimhan S., Wormser G. P., Barbour A. G., Platonov A. E., Brancato J., Lepore T., Dardick K., Mamula M., Rollend L., Steeves T. K., Diuk-Wasser M., Usmani-Brown S., Williamson P., Sarksyian D. S., Fikrig E., Fish D. *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States. *Emerg Infect. Dis.* 2014;20(7):1183-90. doi:10.3201/eid2007.131587.
39. Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Berardi V. P., Goethert H. K., Molloy P. J., Sterling S. L., Telford S. R. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Ann. Intern. Med.* 2013;159(1):21-7. doi:10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005.
40. Hu L.T., Tsibris A.M., Branda J.A. Case 24-2015. A 28-year-old pregnant woman with fever, chills, headache, and fatigue. *N Engl. J. Med.* 2015;373(5):468-75. doi:10.1056/NEJMcpc1501763.
41. Telford 3rd S. R., Goethert H. K., Molloy P. J., Berardi V. P., Chowdri H. R., Gugliotta J. L., Lepore T. J. *Borrelia miyamotoi* disease: neither Lyme disease nor relapsing fever. *Clin Lab Med.* 2015;35(4):867-82. doi:10.1016/j.cll.2015.08.002.
42. Sudhindra P., Wang G., Schriefer M.E., McKenna D., Zhuge J., Krause P. J., Marques A. R., Wormser G. P. Insights into *Borrelia miyamotoi* infection from an untreated case demonstrating relapsing fever, monocytosis and a positive C6 Lyme serology. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(1):93-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.015.
43. Fiorito T. M., Reece R., Flanigan T. P., Silverblatt F. J. *Borrelia miyamotoi* polymerase chain reaction positivity on a tick-borne disease panel in an endemic region of Rhode Island: a case series. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2017;25(5):250-254. doi:10.1097/IPC.0000000000000509.
44. Mukerji S. S., Ard K. L., Schaefer P. W., Branda J. A. Case 32-2020: a 63-year-old man with confusion, fatigue, and garbled speech. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16):1578-1586. doi:10.1056/NEJMcpc2004996.
45. Boden K., Lobenstein S., Hermann B., Margos G., Fingerle V. *Borrelia miyamotoi*-associated neuroborreliosis in immunocompromised person. *Emerg Infect. Dis.* 2016;22(9):1617-20. doi:10.3201/eid2209.152034.
46. Henningsson A.J., Asgeirsson H., Hammas B., Karlsson E., Parke Å., Hoornstra D., Wilhelmsson P., Hovius J. W. Two cases of *Borrelia miyamotoi* meningitis, Sweden, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2019;25(10):1965-1968. doi:10.3201/eid2510.190416.
47. Tobudic S., Burgmann H., Stanek G., Winkler S., Schötta A. M., Obermüller M., Markowicz M., Lagler H. Human *Borrelia miyamotoi* infection, Austria. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2201-2204. doi:10.3201/eid2609.191501.
48. Madison-Antenucci S., Kramer L. D., Gebhardt L. L., Kauffman E. Emerging tick-borne diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020;33(2):e00083-18. doi:10.1128/CMR.00083-18.
49. Hoornstra D., Koetsveld J., Sprong H., Platonov A. E., Hovius J. W. *Borrelia miyamotoi* disease in an immunocompetent patient, Western Europe. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(9):1770-1772. doi:10.3201/eid2409.180806.
50. Fiecek B., Lewandowska G., Roguska U., Rozej-Bielicka W., Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T. *Borrelia miyamotoi* DNA in a Patient Suspected of Lyme Borreliosis. 2019:1-14. doi:10.21203/rs.2.15315/v1
51. Gandhi S., Narasimhan S., Workineh A., Mamula M., Yoon J., Krause P. J., Farhadian S. F., *Borrelia miyamotoi* Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient, *Open Forum Infectious Diseases.* 2022;9(7):295. doi:10.1093/ofid/ofac295.
52. Franck M., Ghozzi R., Pajaud J., Lawson-Hogban N. E., Mas M., Lacout A., Perronne C. *Borrelia miyamotoi*: 43 cases diagnosed in France by Real-Time PCR in patients with persistent polymorphic signs and symptoms. *Front. Med.* 2020; 7:55. doi:10.3389/fmed.2020.00055.
53. Krause P. J., Fish D., Narasimhan S., Barbour A. G. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21(7):631-9. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.006.
54. Siński E., Welc-Falęciak R., Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv. Med. Sci.* 2016;61(2):255-260. doi:10.1016/j.advms.2016.03.001.
55. Boyer P. H., Koetsveld J., Zilliox L., Sprong H., Talagrand-Reboul É., Hansmann Y., De Martino S. J., Boulanger N., Hovius J. W., Jaulhac B. Assessment of *Borrelia miyamotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France. *Parasites Vectors* 2020;13(1):199. doi:10.1186/s13071-020-04071-9.
56. Reiter M., Stelzer T., Schötta A. M., Markowicz M., Leschnik M., Harsch A., Reiß E., Kneusel R. E., Stockinger H., Stanek G. Glycerophosphodiester phosphodiesterase identified as non-reliable serological marker for *Borrelia miyamotoi* disease. *Microorganisms* 2020;8(12):1846. doi:10.3390/microorganisms8121846.
57. Wagemakers A., Koetsveld J., Narasimhan S., Wickel M., Deponte K., Bleijlevens B., Jahfari S., Sprong H., Karan L. S., Sarksyian D. S., van der Poll T., Bockenstedt L. K., Bins A. D., Platonov A. E., Fikrig E., Hovius J. W. Variable Major Proteins as Targets for Specific Antibodies against *Borrelia miyamotoi*. *J Immunol.* 2016;196(10):4185-95. doi:10.4049/jimmunol.1600014.

ЭХИНОКОККОЗ В КРЫМУ

Кочетова А. А., Агеева Е. С., Шорникова О. В.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кочетова Александра Александровна, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: maleksovna@list.ru

For correspondence: Alexandra A. Kochetova, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: maleksovna@list.ru

Information about authors:

Kochetova A. A., <https://orcid.org/0009-0003-5360-2785>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Shornikova O. V., <https://orcid.org/0000-0002-3508-5185>

РЕЗЮМЕ

Эхинококкоз - опасное хроническое паразитарное заболевание, возбудителем которого является представитель класса Ленточных червей отряда Циклофиллид - *Echinococcus granulosus*. Человек является промежуточным хозяином, и чаще всего заражение происходит после тесного контакта с собаками - окончательными хозяевами. В статье рассмотрены возможные пути инвазии, стадии развития заболевания, патогенез и методы диагностики эхинококкоза, проведен ретроспективный анализ статистики заболеваемости эхинококкозом в Крыму и мер профилактики, проводимых на полуострове. По результатам анализа сделаны выводы о необходимости усиления мер контроля и распространения информации о возможном риске заражения, а также обеспечение населения быстрым доступом к диагностическим процедурам с целью выявления возможного заболевания на ранних стадиях. Цель работы - проведение ретроспективного анализа заболеваемости эхинококкозом в Республике Крым за период 2019-2022 гг., а также изучение профилактических мер, проводимых в Крыму на республиканском уровне, и оценка эффективности данных мер в борьбе с заболеваемостью эхинококкозом. В работе исследовался государственный доклад Республики Крым «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе в 2023 году», также была изучена информация ВОЗ по соответствующей теме. В качестве дополнительной информации использовались научные статьи информационной базы данных eLIBRARY, КиберЛенинка, а также базы иностранных источников Frontiers. Поиск осуществлялся на русском и английском языках. Используемые источники были опубликованы с 2011 по 2023 года и содержат информацию об особенностях развития эхинококкоза.

Ключевые слова: эхинококкоз, эхинококк, статистика, Республика Крым, профилактика, диагностика, ретроспективный анализ.

ECHINOCOCCOSIS IN THE CRIMEA

Kochetova A. A., Ageeva E. S., Shornikova O. V.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Echinococcosis is a dangerous chronic parasitic disease, the causative agent of which is a representative of the class of tapeworms of the Cyclophyllid order *Echinococcus granulosus*. Humans are intermediate hosts and infection most often occurs after close contact with dogs, the final hosts. The article considers possible ways of invasion, stages of disease development, pathogenesis and methods of diagnosis of echinococcosis, a retrospective analysis of statistics on the incidence of echinococcosis in Crimea and preventive measures carried out on the peninsula. Based on the results conclusions were drawn about the need to strengthen control measures and disseminate information about the possible risk of infection, as well as provide the population with quick access to diagnostic procedures in order to identify a possible disease at an early stage. The purpose of the work is to conduct a retrospective analysis of the incidence of echinococcosis in the Republic of Crimea for the period 2019-2022, as well as to study preventive measures carried out in Crimea at the national level and evaluate the effectiveness of these measures in combating the incidence of echinococcosis. The article examined the state report of the Republic of Crimea «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Crimea and the federal city of Sevastopol in 2023», and also studied information from WHO on the relevant topic. As additional information, scientific articles from the eLIBRARY information database, CyberLeninka, as well as Frontiers databases of foreign sources were used. The sources used were published from 2011 to 2023 and contain information about the features of the development of echinococcosis.

Key words: echinococcosis, echinococcus, statistics, Republic of Crimea, prevention, diagnosis, retrospective analysis.

Эхинококкоз является одним из серьезных паразитарных заболеваний, которое носит эндемичный характер, а потому является проблемой как здравоохранения, так и экономики. По результатам анализа литературы в области медицинской статистики по Республике Крым, были сделаны выводы: в 2022 году зарегистрировали 850 случаев инвазионных заболеваний, а в 2021 г. – 991 случай. Согласно данным на 2017-2022 гг. в Республике Крым среди всех гельминтозов преобладает удельный вес эхинококкоза, на долю которого приходится около 90% среди всех биогельминтозов [1].

Цель работы: провести ретроспективный анализ заболеваемости эхинококкозом в Республике Крым за период 2019-2022 гг., а также изучить профилактические меры, проводимые в Крыму на республиканском уровне и провести оценку эффективности данных мер в борьбе с заболеваемостью эхинококкозом. Для этого были поставлены следующие задачи.

- Изучить статистику заболеваемости эхинококкозом с 2019 по 2022 гг.
- Выяснить, какие мероприятия проводятся в Крыму в целях профилактики эхинококкоза.
- Сделать вывод о том, являются ли данные меры профилактики эффективными.

Эхинококкоз - это хроническое заболевание, вызванное паразитированием личинок ленточных червей рода *Echinococcus* в организме человека. Они чаще всего поражают печень и легкие, но могут также поражать головной мозг и другие органы. Это приводит к развитию эхинококковых пузырей - тонкостенных округлых образований с прозрачной жидкостью [2].

Заболевание является зоонозом, то есть передаётся от животных к человеку. Основные хозяева эхинококка - дикие и домашние представители семейства Псовых, например, собака (домашние) и волк, лиса (дикие). Промежуточные хозяева - представители копытных животных: крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы, а также человек [3].

Есть 4 основных вида эхинококка, имеющих медицинское значение.

- *Echinococcus granulosus*, является возбудителем кистозного эхинококкоза (гидатидная болезнь, гидатидоз).
- *E. multilocularis* - возбудитель альвеолярного эхинококкоза.
- *E. vogeli* вызывает развитие поликистозного эхинококкоза.
- *E. oligarthrus* вызывает монокистозный эхинококкоз.

Последние две формы являются неотропическими [4].

К возможным путям инвазии яйцами возбудителя относятся.

1. Водный – при употреблении зараженной яйцами воды.
2. Алиментарный – с пищевыми продуктами.
3. Контактнo-бытовой – после тесного контакта с заражёнными животными или разделки их шкур.

Патогенное действие обусловлено токсико-аллергическим действием содержимого кисты при его всасывании в кровь, а также медленно нарастающим сдавлением органов и нарушением их функции, дистрофическим изменением и склерозом окружающих тканей. Разрыв эхинококкового пузыря чреват обсеменением брюшной и плевральной полостей дочерними образованиями и высоким риском развития анафилактического шока [5]. Поскольку характер роста кисты похож на злокачественную опухоль, ВОЗ предложила клиническую классификацию, аналогичную классификации опухолей - TNM (tumor, nodus и metastasis) [6].

Однако есть и «положительный аспект» заражения эхинококком. Существует гипотеза, согласно которой *E. granulosus* оказывает защитное действие против рака. Был проведен ряд экспериментов, подтверждающих данное предположение. Например, при вакцинации мышей гидатидной жидкостью происходила регрессия опухоли рака толстой кишки. При этом возможны 2 пути стимуляции противораковых процессов: 1 - прямой противораковый эффект, вызванный молекулами паразита (белок EgKI-1, секретируемый онкосферами *E. granulosus*, способен напрямую убивать раковые клетки) и 2 - косвенный противораковый эффект посредством активации иммунного ответа хозяина (некоторые антигены *E. granulosus* могут способствовать образованию клеток памяти для атаки на схожие антигены, ассоциированные с раком) [7; 8].

Эхинококкоз встречается повсеместно, но особенно распространен в регионах с развитым животноводством. Встречается в Средней Азии, Грузии, Казахстане, в России - в Крыму, Сибири [3].

Заболеваемость эхинококкозом в Крыму спорадическая, случаи регистрируются ежегодно, как среди взрослых, так и среди детей. Причем среди взрослого населения регистрируются 3-12 случаев в год, а среди детского - 1-4 случая в год. В структуре биогельминтозов на долю эхинококкозов приходится около 90%. В структуре паразитарной заболеваемости Республики Крым в 2021-2022 гг. имело место преобладание удельного веса эхинококкоза, что отображено на графике (рис.1).



Рис. 1. Структура паразитарных заболеваний по Республике Крым (без энтеробиоза, аскаридоза и лямблиоза) по итогам 2021-2023 гг.

Fig. 1. Structure of parasitic diseases in the Republic of Crimea (without enterobiasis, ascariasis and giardiasis) based on the results of 2021-2023.

За 2021 год было зарегистрировано 5 случаев заболевания (показатель составил 0,25 на 100 тыс. населения). В 2022 году – в 2 раза больше: 10 случаев (показатель 0,37). По прошествии 2023 года ситуация немного улучшилась: количество случаев составило 8 при показателе 0,42 на 100 тыс. населения. Из них 2 случая - среди детей (показатель 0,52). В 2022 г. заболеваемость детского населения единичная.

Среди заболевших в 2023 году большинство составили жители сельских мест, которых было 60,5% (в 2022 г. – 60%, 2021 г. – 80%). При эпидемиологическом расследовании было установ-

лено, что в 6-и случаях источниками заражения явились собаки, в 1-м случае – крупный рогатый скот.

Случаи эхинококкоза в 2023 году зарегистрированы в 7 регионах республики: в г. Симферополь – 1 случай (0,19 на 100 тыс. населения), г. Керчь - 1 случай (показатель – 0,66), г. Ялта – 1 случай (0,73 на 100 тыс. нас), Красногвардейском районе – 1 случай (1,21 на 100 тыс. населения), Нижнегорском районе - 2 случая (4,60 на 100 тыс. населения), Кировском районе – 1 случай (1,95 на 100 тыс. нас.), Раздольненском районе - 1 случай (3,35), что и отображено на рис.2 [1].

Регионы	2019г.		2020г.		2021г.		2022г.		2023г.	
	абс.	инт. пок.	абс.	инт. пок.	абс.	инт. пок.	абс.	инт. пок.	абс.	инт. пок.
г. Симферополь	-	-	1	0.19	-	-	4	0.77	1	0.19
г. Алушта	1	1.83	-	-	-	-	-	-	-	-
г. Ялта	1	0.72	-	-	1	0.72	-	-	1	0.73
г. Керчь	-	-	-	-	1	0.66	2	1.32	1	0.66
Бахчисарайский р-н	1	1.12	1	0.10	-	-	-	-	-	-
Джанкойский р-н	1	0.96	-	-	1	0.97	-	-	-	-
Сакский р-н	1	0.99	-	-	1	0.98	1	0.99	-	-
Раздольненский р-н	3	9.86	-	-	-	-	-	-	1	3.35
Черноморский р-н	-	-	1	3.28	-	-	-	-	-	-
Ленинский р-н	3	5.09	-	-	-	-	1	1.75	-	-
Кировский р-н	1	1.96	-	-	-	-	1	1.94	1	1.95
Красногвардейский р-н	1	1.18	-	-	-	-	-	-	1	1.21
Красноперекопский р-н	1	2.02	-	-	-	-	-	-	-	-
Первомайский	1	3.14	-	-	-	-	-	-	-	-
Советский р-н	-	-	-	-	1	3.20	-	-	-	-
Нижнегорский р-н	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4.60
г. Феодосия	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
Итого по Республике Крым	15	0.78	3	0.15	5	0.25	10	0.37	8	0.42

Рис. 2. Распространённость заболеваемости эхинококкозом среди регионов Республики Крым в 2019-2023 гг. [1]

Fig. 2. Prevalence of echinococcosis incidence among regions of the Republic of Crimea in 2019-2023. [1]

Таким образом, в Республике Крым ежегодно регистрируются случаи инвазии эхинококком. Для предотвращения болезни и, как следствие, снижения показателей заболеваемости необходимо проводить ряд профилактических мероприятий.

Профилактика обеспечивается совместной работой не только санитарно-эпидемиологической, но и ветеринарной служб, и включает в себя следующие мероприятия:

- профилактическая и лечебная обработка бродячих животных;
- производство корма для животных из проверенного мяса;
- прививание скота рекомбинантным антигеном *E. granulosus* (EG95) [9; 10];
- регулярная дегельминтизация скота, домашних питомцев.

Превентивные меры направлены и на пропаганду гигиенических норм среди населения.

Универсальные санитарные правила эффективно защищают от риска инфицирования:

- необходимость мытья рук перед употреблением пищи, после земельных работ и после контакта с животными, даже с домашними питомцами;
- необходимость тщательного мытья фруктов, овощей и ягод перед их употреблением;
- приготовление блюд из термически обработанного мяса, яиц и рыбы;
- пользование индивидуальными предметами личной гигиены: зубной щеткой, посудой, расческой, полотенцем и т.д.
- исключение близкого контакта с животными;
- употребление чистой, кипяченой воды.

К эффективным профилактическим мероприятиям также относятся регулярные обследования населения и специфическая медицинская дегельминтизация, особенно лиц с профессиональным риском глистной инвазии или туристов экзотических стран.

Помимо этого, в Республике Крым также проводятся профилактические программы.

- Проведены 3 республиканские конференции и 4 семинара по вопросам профилактики паразитарных заболеваний для специалистов системы Роспотребнадзора и здравоохранения.
- Подготовлены проекты и утверждены на заседаниях комиссии «Комплексный план мероприятий по профилактике инфекционных (паразитарных) болезней, общих для человека и животных, на территории Республики Крым на 2022-2026 гг».
- Внесены изменения и дополнения в «Комплексный план по санитарной ох-

ране территории Республики Крым на 2020-2024 гг. по предупреждению заноса и распространения инфекционных (паразитарных) болезней, ввоза товаров и грузов, представляющих риск для здоровья населения, которые могут вызвать чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения».

- Проведено эпизоотологическое обследование территорий с проведением лабораторных исследований отобранных объектов окружающей среды.
- Работодателям предоставлена информация по профилактике эхинококкоза в связи с возможным заражением при выполнении сельскохозяйственных работ — информировать работников, ответственных за сбор урожая на территории региона, о рисках заражения и мерах профилактики природно-очаговых инфекций при проведении полевых работ.
- Организовано проведение разъяснительной работы с населением о риске заболевания инфекциями, передающимися собаками, и необходимости проведения профилактических мероприятий.
- Рекомендовано медицинским организациям региона повысить готовность медицинских работников к своевременному лабораторному обследованию и выявлению больных с эхинококкозом.

Эхинококкоз диагностируется при различных обследованиях. К лабораторным методам можно отнести серологические реакции и анализы, определяющие реакцию организма в ответ на инвазию паразита (ОАК, анализ мочи, ЭКГ, биохимические анализы) [11]. К инструментальным методам относятся: рентгенография, КТ (компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография), ФГДС (фиброгастродуоденоскопия), УЗИ (ультразвуковое исследование). Самыми популярными являются КТ и МРТ, потому что именно эти методы позволяют детально изучить структуру органа и возможного новообразования (финны, опухоли, кисты), наличие осложнений.

На рентгенограмме можно наблюдать специфическую картину: так называемые «известковые брызги» или «известковые кружева» - очаги обызвествления при альвеолярном эхинококкозе.

Методом УЗИ уточняется содержимое кист, их локализация, форма, строение и размер, принадлежность к многокамерным, варианты осложнений, например, воспалительная инфильтрация вокруг кисты [12].



Рис. 3. Эхинококковая киста печени с признаками отслоения внутренней герминативной оболочки [13].

Fig. 3. Echinococcal liver cyst with signs of detachment of the inner germinal membrane [13].

Достижение ремиссии при гельминтозе не свидетельствует об окончательном излечении от паразитарной инфекции. Во избежание рецидива пациент подлежит регулярному обследованию, включая контроль уровня антител к эхинококку. В первый год ремиссии такой анализ необходим каждые 6 месяцев, затем каждые 12 месяцев, а также после каждого курса профилактической дегельминтизации. Для этого используются различные серологические тесты, такие как реакция связывания комплемента (РСК), реакция пассивной, или непрямой, гемагглютинации (РНГА), реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и латексная агглютинация (РЛА) [3; 5]. Однако РЛА и РНГА не являются универсальными, так как могут давать ложные положительные результаты при наличии злокачественных образований печени или ложные отрицательные результаты даже при наличии нагноившихся эхинококковых кист [11]. Также для дифференцировки рецидивного и резидуального эхинококкоза от остаточных полостей после эхинококкэктомии используется метод иммунохемилюминесценции [14].

Заражение эхинококком проходит через четыре стадии.

1. Доклиническая стадия (без клинической симптоматики).
2. Неосложненная стадия.
3. Стадия с осложнениями.
4. Терминальная стадия (при альвеолярном эхинококкозе).

Опасность гельминтоза заключается в стертой клинической картине или даже полном ее отсутствии. На доклинической и неосложненной ста-

диях эхинококкоз обычно выявляется случайно при профилактических осмотрах. Размер и объем кист зависят от длительности инфицирования и могут содержать до нескольких литров жидкости.

Если при обследовании обнаруживаются дочерние кисты в составе более крупной или одиночные нагноившиеся кисты вблизи жизненно важных органов (например, печени, легких, желчных путей), то это расценивается как показание к хирургическому вмешательству [15].

Согласно данным Министерства Здравоохранения Республики Крым от 21.10.2022 г. в ГБУЗ РК «Евпаторийская городская больница» уже внедрены новые технологии по оперативному лечению печени, в том числе ее резекция при эхинококкозе. Ранее подобные операции сопровождались значительной кровопотерей, что представляло опасность для пациента, но с применением современных технологий риск сведен до минимума [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на профилактические меры, в Крыму ежегодно регистрируются случаи эхинококкоза, которые могут привести к тяжелым последствиям. Для сокращения количества таких случаев необходимо чаще проводить информационные кампании, в том числе на уровне образовательных учреждений, о мерах профилактики, обеспечить доступ к современным методам диагностики для выявления заболевания на ранних стадиях и проведения своевременного лечения, следить за качеством пищевых продуктов, а также усилить ветеринарный контроль за животными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе в 2023 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. URL: <https://82.rospotrebnadzor.ru/s/82/files/documents/Gosdoklad/150521.pdf> (Дата обращения: 10.05.2024).
2. Чуелов С. Б., Россина А. Л. Цистный эхинококкоз. Детские инфекции. 2023; 22(1):50-55. doi:10.22627/2072-8107-2023-22-1-50-55
3. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Под ред. А. Б. Ходжаян, С. С. Козлова, М. В. Голубевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. Всемирная организация здравоохранения. Эхинококкоз. Информационный бюллетень.

2024, том 27, № 4

2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis/>. (Дата обращения: 10.05.2024).

5. Чернов И. И., Козьмин Д. Ю., Демецкая В. В., Магомедов Г.М., Энгиноев С.Т. Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5327. doi:10.15829/1560-4071-2023-5327.

6. Liu Y., Tian F., Shan J., Gao J., Li B., Lv J., Zhou X., Cai X., Wen H. and Ma X. Kupffer Cells: Important Participant of Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:8. doi: 10.3389/fcimb.2020.00008.

7. Guan W., Zhang X., Wang X., Lu S., Yin J., Zhang J. Employing Parasite Against Cancer: A Lesson From the Canine Tapeworm *Echinococcus Granulocis*. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1137. doi:10.3389/fphar.2019.01137.

8. Ranasinghe S. L., McManus D. P. *Echinococcus granulosus*: Cure for Cancer Revisited. *Front. Med.* 2018;5:60. doi:10.3389/fmed.2018.00060.

9. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года) от 21.06.2022. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=6580IP§ion=text> (Дата обращения: 21.07.2024).

10. Сергиев В. П., Лобзин А. Я., Козлов С. С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). СПб.: Фолиант; 2011.

11. Рузибаев Р. Ю., Курьязов Б. Н., Сапаев Д. Ш., Якубов Ф. Р., Рузматов П. Ю., Бабаджанов А. Р. Современная оценка проблем диагностики и хирургического лечения эхинококкоза. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2019; 14(1):134-138. doi:10.25881/BPNMSC.2019.66.50.024

12. Кармазановский Г. Г., Степанова Ю. А., Кондратьев Е. В., Сташків В. И. Эхинококкоз печени: трудности диагностики на ранних стадиях развития и при осложненном течении (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(4):18-23. doi: 10.16931/1995-5464.2021-4-18-23.

13. Икрамов, Р. З., Жаворонкова, О. И., Ботиралиев, А. Ш., Олифир, А. А., Степанова, Ю. А., Вишневецкий, В. А., Чжао, А. В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. *Высокотехнологическая медицина*. 2020;7(2):14-27.

14. Касыев Н. Б., Айтназаров М. С., Нурбекова А. Н. Иммунохемилюминесценция в диагностике эхинококкоза. *Вестник науки и образования*. 2016;7(19):96-99.

15. Черникова Е. А., Ермакова Л. А., Козлов С. С. Эхинококкозы: подходы к лечению. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2014;(1):52-56.

16. Министерство здравоохранения Республики Крым. В Евпаторийской горбольнице успешно внедряются новые методики операций на печени. 2022. URL: <https://mzdrav.rk.gov.ru/articles/8c589c54-b958-4a68-a745-682e33c8c022>. (Дата обращения: 23.09.2024).

REFERENCES

1. State report “On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Republic of Crimea and the federal city of Sevastopol in 2023.” Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. URL: <https://82.rospotrebnadzor.ru/s/82/files/documents/Gosdoklad/150521.pdf>. (Accessed October 5, 2024). (In Russ.).

2. Chuelov S. B., Rossina A. L. Cystic echinococcosis. *Children’s Infections*. 2023;22(1):50-55. (In Russ.). doi:10.22627/2072-8107-2023-22-1-50-55.

3. Medical parasitology and parasitic diseases. Ed. Khojayan A. B., Kozlova S. S., Golubeva M. V. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).

4. World Health Organization. Echinococcosis. Information bulletin. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>. (Accessed October 5, 2024). (In Russ.).

5. Chernov I. I., Kozmin D. Yu., Demetskaya V. V., Magomedov G. M., Enginoev S.T. Surgical treatment of cardiac echinococcosis: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5327. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2023-5327.

6. Liu Y., Tian F., Shan J., Gao J., Li B., Lv J., Zhou X., Cai X., Wen H. and Ma X. Kupffer Cells: Important Participant of Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:8. doi: 10.3389/fcimb.2020.00008.

7. Guan W., Zhang X., Wang X., Lu S., Yin J., Zhang J. Employing Parasite Against Cancer: A Lesson From the Canine Tapeworm *Echinococcus Granulocis*. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1137. doi:10.3389/fphar.2019.01137.

8. Ranasinghe S. L., McManus D. P. *Echinococcus granulosus*: Cure for Cancer Revisited. *Front. Med.* 2018;5:60. doi: 10.3389/fmed.2018.00060.

9. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on the approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases” (as amended on May 25, 2022) dated 21.06.2022. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=6580IP§ion=text>. (Accessed July 21, 2024). (In Russ.).

10. Sergiev V. P., Lobzin A. Ya., Kozlov S. S. Human parasitic diseases (protozoa and helminthiasis). St. Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.).
11. Ruzibaev R. Yu., Kuryazov B. N., Sapaev D. Sh., Yakubov F. R., Ruzmatov P. Yu., Babadzhanov A. R. Modern estimation of the problems of diagnosis and surgical treatment of the echinococcosis. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. 2019;14(1):134-138. (In Russ.). doi:10.25881/BPNMSC.2019.66.50.024.
12. Karmazanovsky G. G., Stepanova Yu. A., Kondratyev E. V., Stashkiv V. I. Hepatic echinococcosis: difficulties in diagnosis at the early stages of progression and with complications (literature review). Annals of HPB Surgery. 2021;26(4):18-23. (In Russ.). doi:10.16931/1995-5464.2021-4-18-23.
13. Ikramov R. Z., Zhavoronkova O. I., Botiraliev A. Sh., Olifir A. A., Stepanova Yu. A., Vishnevsky V. A., Chzhao A. V. Chzhao Modern treatment of the liver echinococcosis. High-tech medicine. 2020;7(2):14-27. (In Russ.).
14. Kasyev N. B., Aitnazarov M. S., Nurbekova A. N. Immunochemiluminescence in the diagnosis of echinococcosis. Bulletin of science and education. 2016;7(19):96-99. (In Russ.).
15. Chernikova E. A., Ermakova L. A., Kozlov S. S. Echinococcoses: treatment approaches. Infectious diseases: News. Opinions. Education. 2014;(1):52-56. (In Russ.).
16. Ministry of Health of the Republic of Crimea. New methods of liver surgery are being successfully introduced at the Evpatoria City Hospital. 2022. URL: <https://mzdrav.rk.gov.ru/articles/8c589c54-b958-4a68-a745-682e33c8c022> (Accessed September 23, 2024). (In Russ.).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Манухина Е. И.¹, Манухин И. Б.², Хрущ Л. В.¹

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, ул. Долгоруковская, 4, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Павлово-Посадская ЦРБ», 142500, ул. Карла Маркса 6, Павловский Посад, Россия

Для корреспонденции: Хрущ Людмила Вадимовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, e-mail: dr.khrushch@yandex.ru

For correspondence: Lyudmila V. Khrushch, Department of Obstetrics, gynecology and reproductive medicine, Russian University of Medicine, e-mail: dr.khrushch@yandex.ru

Information about authors:

Manukhina E. I., <https://orcid.org/0000-0003-2576-4368>

Manukhin I. B., <https://orcid.org/0000-0001-9333-8024>

Khrushch L. V., <https://orcid.org/0000-0002-9572-6183>

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия - это одно из наиболее тяжелых осложнений, сопровождающих беременность и остающееся одной из ведущих причин материнской смертности по всему миру. Несмотря на усилия в области раннего выявления и профилактики этого заболевания, его распространенность остается высокой. Ученые из различных стран активно занимаются изучением патогенеза преэклампсии, выявлением факторов риска и поиском инновационных методов предикции и терапевтических мишеней. Их исследования направлены на разработку эффективных стратегий предупреждения и управления преэклампсией. Эти результаты могут значительно улучшить качество медицинской помощи беременным женщинам и снизить риск осложнений в период гестации. Глубокое понимание механизмов преэклампсии и разработка инновационных подходов к ее диагностике и лечению имеют ключевое значение для снижения глобальной нагрузки этого осложнения на здравоохранение. В настоящее время проводится значительная работа по выявлению возможных биомаркеров, которые могли бы помочь в раннем прогнозировании преэклампсии. Этот обзор посвящен изучению роли PP-13, микро-РНК, PIGF, sFlt-1, VEGF, АДAM-12, PAPP-A и эндоглина. Их выявление и исследование могут помочь в создании эффективных методов скрининга и прогнозирования преэклампсии. Поиск литературы осуществлялся на английском языке за период 2002-2024 года по библиографическим базам данных: PubMed, PubMed Central (PMC), HighWire Press, The Cochrane Library, Web of Science. Проводился поиск по российским базам данных: eLibrary.ru, Российская государственная библиотека за период 2010-2024 года.

Ключевые слова: биомаркеры, преэклампсия, беременность, АДAM-12, предикторы преэклампсии.

PROSPECTS FOR EARLY DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA

Manukhina E. I.¹, Manukhin I. B.², Khrushch L. V.³

¹Russian University of medicine, Moscow, Russia

²Central District Hospital of Pavlovsky Posad, Pavlovsky Posad, Russia

SUMMARY

Preeclampsia annually occupies a leading place in the structure of causes of maternal mortality. Despite the positive trend in early detection and prevention of this formidable complication, the prevalence of preeclampsia remains high. The efforts of scientists from different countries are aimed at developing effective strategies for prevention and management of preeclampsia. These findings can significantly improve the quality of medical care for pregnant women and reduce the risk of complications during gestation. A deep understanding of the mechanisms of preeclampsia and the development of innovative approaches to its diagnosis and treatment are crucial for reducing the global burden of this complication on healthcare. Currently, significant efforts are being made to identify potential biomarkers that could aid in prediction. This review focuses on studying the role of PP-13, micro-RNAs, PIGF, sFlt-1, VEGF, ADAM-12, PAPP-A, and endoglin. Their identification and investigation can help in the development of effective screening and prediction methods for preeclampsia. The literature search was carried out in English for the period 2002-2024 using bibliographic databases: PubMed, PubMed Central (PMC), HighWire Press, The Cochrane Library, Web of Science. Key words used: preeclampsia, aspirin preeclampsia screening, preeclampsia management, preeclampsia markers. A search in Russian databases such as eLibrary.ru and the Russian State Library was carried out in Russian for the period 2010-2024 using keywords: markers of preeclampsia, preeclampsia, predictors of preeclampsia, diagnosis of preeclampsia.

Key words: biomarkers, preeclampsia, pregnancy, ADAM-12, predictors of preeclampsia.

Преэклампсия имеет большое значение в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и летальности во всем мире

[1]. Гипертоническая болезнь, преэклампсия и эклампсия, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, относятся к гипертен-

зивным расстройствам во время беременности. Также в эту категорию включены хроническая и гестационная артериальная гипертензия. Особое место принадлежит HELLP-синдрому, как тяжелому осложнению преэклампсии. В период беременности частота возникновения гипертонических нарушений варьируется от 4 до 25% [2]. По данным исследований заболеваемость и смертность от преэклампсии значительно снизились за последние десятилетия [3]. Однако, такая положительная тенденция наблюдается только в развитых странах за счет более широкого охвата скрининговой программой по раннему выявлению групп риска, своевременного назначения ацетилсалициловой кислоты и других препаратов с профилактической целью, более тщательного перинатального ухода [4].

К основным характеристикам преэклампсии относят артериальную гипертензию, которая развивалась после 20-й недели гестации (с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) и протеинурию. Исходный уровень артериального давления не влияет на диагностику этого осложнения гестации. Развитие полиорганной недостаточности также позволяет диагностировать преэклампсию [5].

Комбинированный скрининг на выделение группы риска по развитию преэклампсии должен включать анализ факторов риска. В большинстве стран в программу включены: наличие гипертонических расстройств, диабет беременных, СКВ, АФС, ожирение и хроническая патология почек. Кроме того, вероятность развития преэклампсии может быть выше при позднем репродуктивном возрасте, беременности после экстракорпорального оплодотворения. Также имеет значение количество предшествующих родов. При выявлении этих факторов и оценке рисков развития преэклампсии, появляется возможность повлиять на предикцию и прогноз, что имеет важное значение для сохранения здоровья матери и плода [5]. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке более точных и инновационных методов скрининга и мониторинга преэклампсии, что способствует улучшению качества акушерско-гинекологической помощи [6]. Также изучается связь между синдромом Дауна и повышением риска развития преэклампсии. Обсуждается роль генетических аспектов в механизмах реализации патогенеза данного осложнения гестации [7].

Попытки предупредить развитие преэклампсии, а также применить медикаментозное лечение до сих пор остаются малоэффективными, несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза. Уже известно, что преэклампсия может иметь раннее или позднее начало, может быть умерен-

ной или тяжелой [2]. Большинство исследователей также пришли к выводу о многофакторной природе этиологии преэклампсии, но несомненной является роль плацентарных нарушений [8,9].

Каскад патогенетических изменений инициируется некоторыми иммунными нарушениями в фетоплацентарном комплексе. Реализация этого механизма включает две взаимосвязанные фазы [10].

Первая фаза включает патологические изменения в функционировании плацентарного комплекса. Клетки трофобласта не реализуют свои механизмы пролиферации, миграции и инвазии в полной мере. Такие изменения не позволяют полноценно перестроиться маточным спиральным артериям и в полной мере снабжать кровью и кислородом плацентарный комплекс [11; 12]. В таких условиях запускается оксидативный стресс, нарастание дефицита кислорода и плацентарная ишемия. Весь этот каскад нарушений приводит к запуску процессов повреждения клеток и программируемой клеточной гибели [13]. Отмечаются отклонения в нормальном формировании и развитии фето-плацентарного комплекса, инициируя дисбаланс факторов, регулирующих ангиогенез, что приводит к запуску развития осложнений беременности [14].

Вторая фаза характеризуется нарушениями в мезенхимальной выстилке внутренней поверхности кровеносных сосудов, формированием системного эндотелиоза и появлением клинических проявлений преэклампсии [15].

Есть мнение об определяющей роли исходных клиничко-анамнестических данных в этиопатогенезе преэклампсии, что в настоящее время используется для выявления группы риска по развитию данного осложнения [16]. Ряд исследователей получили данные о возможных отличиях в механизмах патогенеза ранней и поздней преэклампсии, предписывая главенствующую роль плацентарных нарушений преэклампсии, развивающейся с 20 по 34 недели беременности [17].

Активное изучение патогенеза и биомаркеров, участвующих в его реализации, дало старт поиску возможных предикторов для прогнозирования преэклампсии. По ряду показателей уже получены многообещающие данные, но исследования продолжаются [18].

В качестве возможного предиктора преэклампсии изучался PP-13 – это плацентарный белок, который выделяется плацентой в ранние сроки беременности и относится к семейству галектин [19]. Его функции связана с процессами формирования плацентарного комплекса и перестройки маточных спиральных артерий и, в связи с этим, этот маркер может применяться для прогнозирования ассоциированных с плацентой осложнений,

в том числе со стороны матери (преэклампсия) и со стороны плода (замедление роста плода). Исследования показали, что снижение уровня данного протеина в период 11-13 недель беременности может предсказывать риск развития преэклампсии у женщин из группы риска.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это группа протеолитических ферментов, активных в отношении интерстициальных структур и базальных мембран. Они являются цинк-зависимыми и могут воздействовать на различные субстраты, на чем основывается их классификация [20; 21]. Получено достаточно данных, подтверждающих взаимосвязь нарушения инвазии цитотрофобласта с изменением активности ММП [22]. Есть данные о влиянии уровня матриксных металлопротеиназ на имплантацию, что также подтверждает возможность применять изменение уровня ММП в предикции развития ПЭ [23].

Еще один возможный маркер – это микро-РНК, благодаря их участию в посттранскрипционном процессе трансформации последовательностей нуклеотидов ДНК в РНК реализуются механизмы, необходимые для деления и роста клеток, обновления тканей и ответ на стресс, что может оказывать косвенное воздействие на развитие осложнений беременности, включая преэклампсию [24]. МикроРНК, не кодирующие белковую продукцию, могут регулировать множество процессов в организме, включая развитие эндотелиальной дисфункции, характерной для преэклампсии. Исследования групп Uga и Wu подтвердили изменения в экспрессии микроРНК у пациенток с тяжелым течением преэклампсии. Увеличение экспрессии некоторых микроРНК и снижение уровня других могут свидетельствовать о важной роли этих молекул в патогенезе преэклампсии. Эти результаты указывают на потенциальное использование микроРНК в качестве маркеров преэклампсии и возможность разработки новых методов диагностики и лечения этого серьезного осложнения беременности [25]. Дальнейшие исследования в этой области могут пролить свет на биомеханизмы развития преэклампсии и способы их коррекции для улучшения прогноза данного состояния.

Еще одними потенциальными предикторами являются продуцируемые плацентой растворимая форма Flt-1 (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1) и плацентарный и сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Они в настоящее время относительно хорошо изучены и уже применяются в медицинской практике. Эти ферменты активно участвуют в работе фетоплацентарного комплекса, образовании новых сосудов и создании нормального биологического фона для развития плода. Отклонения в этих процессах приводят к запуску этиопатогенеза преэкламп-

сии и других осложнений гестации [26]. Исследование показали, что увеличение уровня sFlt-1 и, соответственно, снижение PlGF (плацентарного фактора роста) и VEGF (сосудисто-эндотелиального фактора роста) повышают вероятность развития преэклампсии [27; 28]. Это наблюдение дало возможность применения sFlt-1 и PlGF для предикции преэклампсии. По результатам крупного исследования было доказано, что двукратное увеличение этого соотношения за короткий срок может свидетельствовать о высоком риске для краткосрочного прогноза [29]. Для снижения материнской и перинатальной смертности в такой ситуации важно своевременно принять решение о проведении оперативного родоразрешения [30].

Недавнее исследование показало значительное повышение уровня sFlt1 в 5-6 недель беременности и при манифестации преэклампсии в сочетании с низким уровнем PlGF [3]. Такой тест может применяться для дифференциального диагноза ПЭ с другими гипертензивными осложнениями при беременности, а также для оценки прогрессирования и ухудшения текущего состояния. Полученные данные подчеркивают важность раннего обнаружения и мониторинга биомаркеров для улучшения прогноза и повышения эффективности тактики при развитии преэклампсии [31].

Еще одним значимым объектом исследования в области прогностических маркеров является белок ADAM12. Этот фермент относится к цинк-зависимым протеазам из группы дезинтегринов и металлопротеиназ. Отмечена роль этого мембранного белка в синтезе мышечных и нервных клеток, в процессе оплодотворения, благодаря этому он является неотъемлемым компонентом для понимания механизмов развития и функционирования организма. [32]. Особое значение ADAM12 придается его роли в нормальной плацентации и инвазии трофобласта [33].

Интересно, что некоторые исследования указывают на увеличение уровня дезинтегрин и металлопротеиназы 12 в первые 12 недель гестации до развития симптомокомплекса ПЭ [34]. Такое свойство этого фермента может включить его в список возможных скрининговых тестов для доклинического выявления группы риска развития преэклампсии. Однако, чтобы лучше понять роль этого фермента в патогенетическом механизме развития преэклампсии, необходимы более масштабные исследования [35].

Широкое применение в рамках антенатального скрининга первого триместра имеет PAPP-A, синтезируемый клетками децидуальной оболочки и трофобластом [36]. Он является маркером не только трисомии, но и замедления роста плода. Из-за экономической целесообразности ученые включают этот показатель в различные комбина-

ции для скрининга преэклампсии. Были получены данные, что более низкие уровни PAPP-A могут указывать на повышение риска ПЭ [37].

Эндоглин является межмембранным компонентом клетки с уникальной белковой структурой. Он принимает активное участие в биопроцессах размножения и взаимодействия клеток, их транспортировки и дифференцировки, а также в реализации процесса клеточной гибели и трансформации матрикса клеток. Для клеток сосудов и плаценты он играет роль корцептора TGF- β . Воздействует на сигнальные пути и жизненно важные функции клеток. Эндоглин (sEng) не только является ключевым элементом в развитии новых сосудов и формировании плаценты, но и представляет собой потенциальный прогностический маркер [38]. Свободная форма эндоглина имеет потенциал к повреждению сосудов и, вероятно, играет ключевую роль в механизмах, приводящих к эндотелиальной дисфункции и развитию преэклампсии. Дальнейшие исследования этого гликопротеина необходимы для более глубокого проникновения в патогенез данного осложнения беременности и разработки инновационных подходов к ранней диагностике и терапии. Расширенное изучение роли свободной формы эндоглина может пролить свет на новые аспекты, лежащие в основе преэклампсии [39]. Уровень sEng увеличивается при преэклампсии, коррелируя с тяжестью заболевания, и после родов снижается, что может быть ключевым фактором для дальнейшего изучения и внедрения в диагностические протоколы для работы клиницистов [40].

Во многих странах ведется работа по поиску возможных предикторов преэклампсии. Особое внимание уделяется биомаркерам – участникам патогенеза и их комбинациям. Проведенные исследования показали, что эффективность прогнозирования преэклампсии значительно возрастает при объединении анализа биохимических показателей с оценкой факторов риска [41]. Была установлена важная роль определения среднего артериального давления, индекса массы тела и доплерометрических показателей маточных артерий (индекс Гослинга или PI). Это еще раз подчеркивает необходимость комбинирования различных методов диагностики для своевременного выявления потенциальных проблем и принятия необходимых мер для их предотвращения [42].

В настоящее время плацентарный фактор роста достаточно эффективно может использоваться в скрининговой программе преэклампсии. Такой тест повышает эффективность определения традиционных факторов риска, что позволяет более точно определять вероятность развития данного гипертензивного расстройства. Однако, несмотря на значимость PIGF, его применение ограничено,

а для определения пульсационного индекса требуется высокая квалификация и опыт со стороны медицинского персонала. Дальнейшее углубленное изучение механизмов, лежащих в основе преэклампсии, может привести к выявлению новых перспективных предикторов, которые помогут улучшить диагностику и прогнозирование данного осложнения. Развитие новых методов скрининга и диагностики, основанных на современных исследованиях, может значительно улучшить раннее выявление преэклампсии и эффективность мер по предотвращению ее развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ причин материнской смертности: рук-во для врачей. Под ред. А. П. Милованова.: Издательство Москва; 2008.
2. Wang W., Xie X., Yuan T., Wang Y., Zhao F., Zhou Z., et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2
3. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D. A. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024;30:944104. doi: 10.12659/MSM.944104.
4. Garovic V., White W., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O., et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
5. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1. (Дата обращения: 28.07.2024).
6. Shiozaki A., Saito S. Risk Factors for Preeclampsia. In: Saito S, editor. *Preeclampsia: Basic, genomic, and clinical*. Springer. 2018;17-18. doi: 10.1097/00003081-199909000-00002
7. Elizabeth Phipps, Devika Prasanna, Wunnie Brima, Belinda Jim. *Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;1102-1113. doi:10.2215/CJN.12081115
8. Hahn S., Gupta A. K., Troeger C., Rusterholz C., Holzgreve W. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions? *Springer Semin Immunopathol*. 2006;27:477-493. doi: 10.1007/s00281-006-0016-5.

9. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28:192-209. doi:10.1016/j.mam.2007.02.006.
10. Fenzl Flegar-Meštrić, Perkov Andrišić, Tatzber Žarković N., et al. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstetr.* 2013;287(1):19-24. doi: 10.1007/s00404-012-2502-4.
11. Soleymanlou Jurisica, Nevo Ietta, Zhang Zamudio, Post Caniggia I. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4299-4308. doi:10.1210/jc.2005-0078.
12. Jim B., Karumanchi S. A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386–97. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017
13. Correa P. J., Palmeiro Y., Soto M. J., Ugarte C., Ilanes S. E. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Review Hypertens Pregnancy.* 2016;35(3):280-94. doi:10.1080/10641955.2016.1181180.
14. Hung T. H., Skepper J. N., Charnock-Jones D. S., Burton G. J. Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90:1274-1281. doi:10.1161/01.res.0000024411.22110.aa.
15. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:131-138, doi: 10.1097/MNH.000000000000105.
16. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;0(Suppl A):S32-S37. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009.
17. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51:970-975. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.107607.
18. Santo Monte. Biochemical markers for prediction of preclampsia: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine.* 2011;5(3):69-77.
19. Than N. G., et al. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur. J. Biochem.* 2004;271:1065-1078. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04004.x.
20. Than N. G., et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008;453:387-400. doi: 10.1007/s00428-008-0658-x.
21. Palei A. C., et al. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy. *Exp. Mol. Pathol.* 2012;92:217-221. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.01.008.
22. Xi Wang, Raouf A Khalil. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
23. Chen Q., et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;263. doi:10.1155/2013/928315.
24. Prochazka M., et al. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin. Lab.* 2015;61:39-46.
25. Tan M. Y., et al. Protocol for the prospective validation study: “Screening programme for preeclampsia” (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:175-179. doi: 10.1002/uog.17467.
26. Verlohren S., Galindo A., et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
27. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., Lim K..H., Li J., Mondal S., Libermann T. A., Morgan J. P., Sellke F. W., Stillman I. E., Epstein F. H., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-658. doi:10.1172/JCI17189.
28. Chung J. Y., Song Y., Wang Y., Magness R. R., Zheng J: Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2484-2490. doi:10.1210/jc.2003-031580.
29. Verlohren Stefan, Herraiz Ignacio, Lapaire Olav, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
30. Аверкиева В. С., Лисянская М. В. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии. *Лаборатория ЛПУ.* 2016;20-23.
31. Staff A. C. Circulating predictive biomarker sin preeclampsia. *Pregnancy Hypertension. International Journal of Women’s Cardiovascular Health.* 2011;1:28-42. doi: 10.1016/j.preghy.2010.10.012.
32. Spencer K., Cowans N. J., Stamatopoulou A. ADAM12 sin maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 2008;28:212-216. doi:10.1002/pd.1957.
33. Walid E.-S., Nasr A., Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal

- complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):442-50. doi: 10.3109/10641955.2012.690059.
34. Andres F, Wong G., Walker S. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta*. 2022;117:1-4. doi: 10.1016/j.placenta.2021.11.001.
 35. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsathong P., Bosco M., Sukjai M., Gallo D. M., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:786-S803. doi:10.1016/j.ajog.2021.12.001.
 36. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Pringle K. G., Roberts C. T. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol*. 2011;589:7-20. doi: 10.1113/jphysiol.2010.198622.
 37. Kenny L. C., Black M. A., Poston L., Taylor R., Myers J. E., Baker P. N., et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints. (SCOPE) international cohort study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014;64(3):644-52. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03578.
 38. Zhang Y. E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. *Cell Res*. 2009;19:128-139. doi:10.1038/cr.2008.328.
 39. Girardi G., et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J. Exp. Med*. 2006;203:2165-2175. doi:10.1084/jem.20061022.
 40. Winn V. D., et al. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. *Endocrinology*. 2009;150:452-462. doi:10.1210/en.2008-0990.
 41. Emmanuel Bujold. Optimal Screening for Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Hypertension*. 2022 Feb;79(2):323-324. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18421.
 42. O'Gorman, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756-760. doi:10.1002/uog.17455.
- hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2
3. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D. A. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024;30:944104. doi: 10.12659/MSM.944104.
 4. Garovic V., White W., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O., et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
 5. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1. (Accessed 07/28/2024). (In Russ.).
 6. Shiozaki A., Saito S. Risk Factors for Preeclampsia. In: Saito S, editor. *Preeclampsia: Basic, genomic, and clinical*. Springer. 2018;17-18. doi: 10.1097/00003081-199909000-00002
 7. Elizabeth Phipps, Devika Prasanna, Wunnie Brima, Belinda Jim. *Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;1102-1113. doi:10.2215/CJN.12081115
 8. Hahn S., Gupta A. K., Troeger C., Rusterholz C., Holzgreve W. Disturbances in placental immunology: ready for therapeutic interventions? *Springer Semin Immunopathol*. 2006;27:477-493. doi: 10.1007/s00281-006-0016-5.
 9. Saito S., Shiozaki A., Nakashima A., Sakai M., Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007;28:192-209. doi:10.1016/j.mam.2007.02.006.
 10. Fenzl Flegar-Meštrić, Perkov Andrišić, Tatzber Žarković N., et al. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstetr*. 2013;287(1):19-24. doi: 10.1007/s00404-012-2502-4.
 11. Soleymanlou Jurisica, Nevo Ietta, Zhang Zamudio, Post Caniggia I. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4299-4308. doi:10.1210/jc.2005-0078.
 12. Jim B., Karumanchi S. A. *Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications*. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017
 13. Correa P. J., Palmeiro Y., Soto M. J., Ugarte C., Ilanes S. E. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Review Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):280-94. doi:10.1080/10641955.2016.1181180.

REFERENCES

1. Milovanova A. P. Analysis of the causes of maternal mortality. M.:Moskva; 2008. (In Russ.).
2. Wang W., Xie X., Yuan T., Wang Y., Zhao F., Zhou Z., et al. Epidemiological trends of maternal

14. Hung T. H., Skepper J. N., Charnock-Jones D. S., Burton G. J. Hypoxiareoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res.* 2002;90:1274-1281. doi:10.1161/01.res.0000024411.22110.aa.
15. Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S. A. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:131-138, doi: 10.1097/MNH.000000000000105.
16. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009;0(Suppl A):S32-S37. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009.
17. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 2008;51:970-975. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.107607.
18. Santo Monte. Biochemical markers for prediction of preclampsia: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine.* 2011;5(3):69-77.
19. Than N. G., et al. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur. J. Biochem.* 2004;271:1065-1078. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04004.x.
20. Than N.G., et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008;453:387-400. doi: 10.1007/s00428-008-0658-x.
21. Palei A. C., et al. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy. *Exp. Mol. Pathol.* 2012;92:217-221. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.01.008.
22. Xi Wang, Raouf A Khalil. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
23. Chen Q., et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013;263. doi:10.1155/2013/928315.
24. Prochazka M., et al. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin. Lab.* 2015;61:39-46.
25. Tan M. Y., et al. Protocol for the prospective validation study: "Screening programme for pre-eclampsia" (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:175-179. doi: 10.1002/uog.17467.
26. Verlohren S., Galindo A., et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
27. Maynard S. E., Min J. Y., Merchan J., Lim K. H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J. P., Sellke F. W., Stillman I. E., Epstein F. H., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-658. doi:10.1172/JCI17189.
28. Chung J. Y., Song Y., Wang Y., Magness R. R., Zheng J: Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2484-2490. doi:10.1210/jc.2003-031580.
29. Verlohren Stefan, Herraiz Ignacio, Lapaire Olav, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
30. Averkieva V. S., Lysyanskaya V. S. Innovative biomarkers for the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Journal «Laboratory LPU».*2016;20-23. (In Russ.).
31. Staff A. C. Circulating predictive biomarker sin preeclampsia. *Pregnancy Hypertension. International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2011;1:28-42. doi: 10.1016/j.preghy.2010.10.012.
32. Spencer K., Cowans N. J., Stamatopoulou A. ADAM12 sin maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat. Diagn.* 2008;28:212-216. doi:10.1002/pd.1957.
33. Walid E. S., Nasr A., Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(4):442-50. doi: 10.3109/10641955.2012.690059.
34. Andres F. Wong G., Walker S. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta.* 2022;117:1-4. doi: 10.1016/j.placenta.2021.11.001.
35. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., Suksai M., Gallo D. M., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:786-S803. doi:10.1016/j.ajog.2021.12.001.
36. Sferruzzi-Perri A. N., Owens J. A., Pringle K. G., Roberts C. T. The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol.* 2011;589:7-20. doi: 10.1113/jphysiol.2010.198622.
37. Kenny L. C., Black M. A., Poston L., Taylor R., Myers J. E., Baker P. N., et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers:

the Screening for Pregnancy Endpoints. (SCOPE) international cohort study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014;64(3):644-52. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03578.

38. Zhang Y. E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. *Cell Res*. 2009;19:128-139. doi:10.1038/cr.2008.328.

39. Girardi G., et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J. Exp. Med*. 2006;203:2165-2175. doi:10.1084/jem.20061022.

40. Winn V. D., et al. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the

maternal- fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. *Endocrinology*. 2009;150:452-462. doi:10.1210/en.2008-0990.

41. Emmanuel Bujold. Optimal Screening for Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Hypertension*. 2022 Feb;79(2):323-324. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18421.

42. O’Gorman, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756-760. doi:10.1002/uog.17455.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО
АССОЦИАЦИЯ ХИРУРГОВ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

ТЕЗИСЫ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МИНИИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ В КРЫМУ»

(29 ноября 2024 г., г. Симферополь, Республика Крым)

Ответственный за рецензирование/редактирование тезисов конференции Ильченко Ф. Н.

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

**ОДНОЭТАПНЫЙ ПОДХОД К
УСТРАНЕНИЮ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ****Безуглый М. Ю., Кононенко В. И.***ГБУЗ РК «Симферопольская центральная районная клиническая больница», г. Симферополь*

Актуальность. Холедохолитиаз (ХЛ) является одним из самых частых осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ), частота его варьирует в пределах 10-20 %. Осложнениями собственно ХЛ являются механическая желтуха, острый холангит, вторичный билиарный панкреатит, эмпиема желчного пузыря, абсцессы печени, перфорация внепеченочных желчных протоков, желчный перитонит. Несмотря на широкое применение малоинвазивных эндоскопических методов лечения ХЛ, таких как папиллосфинктеротомия (ПСТ) и литоэкстракция в условиях эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ), окончательно не сформировались стандартные оперативные подходы к ХЛ, особенно в условиях экстренных вмешательств по поводу осложненных форм ЖКБ.

Цель. Улучшение результатов лечения и снижение количества послеоперационных осложнений и пациентов с осложненными формами ЖКБ, повышение качества их жизни и снижение материальных затрат на восстановление здоровья и трудоспособности. Материал и методы. На основании тщательного анализа цифровизированных протоколов оперативных вмешательств проведено ретроспективное когортное исследование, направленное на выявление частоты и сложности проявлений ХЛ среди пациентов, перенесших лапароскопические холецистэктомии в отделении хирургии Симферопольской центральной клинической больницы. Для статистического достоверного анализа автором использован период с 2013 по 2023 года. Пациенты были условно разделены на 2 группы: больные перенесшие лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) в плановом порядке, и больные перенесшие ЛХЭ в экстренном порядке. Также были выделены пациенты, которым выполнялась интраоперационная ревизия с герметизацией внепеченочных желчных протоков и пациенты, которым производилось наружное дренирование холедоха. Среди данных пациентов выделены и анализированы случаи предоперационного выявления ХЛ и случаи непосредственно интраоперационного выявления показаний к

ревизии внепеченочных желчных протоков. Результаты. Общее количество анализированных за 10 лет протоколов составило 1328. Количество интраоперационных ревизий холедоха -158, что составляет 11,9% от общего числа ЛХЭ. Осложнения наблюдались у 4 больных, что составило 2,5 % против 4-5% после проведения РХПГ и ПСТ. Средняя продолжительность госпитализации составила $7,1 \pm 2,7$ дня. Длительность оперативного вмешательства достоверно превышала таковую среди пациентов при стандартной ЛХЭ ($72,5 \pm 22,3$ мин против 58). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности и безопасности проведения одноэтапной интраоперационной ревизии внепеченочных желчных протоков во время выполнения неотложной лапароскопической холецистэктомии при осложненных формах желчнокаменной болезни.

Заключение. Интраоперационная ревизия холедоха является методом выбора у пациентов с осложненными формами желчнокаменной болезни в условиях оказания неотложной хирургической помощи на уровне центральной районной клинической больницы. Данный метод является доступным и малотравматичным в использовании, и не приводит к достоверному ухудшению результатов лечения пациентов с ЖКБ.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ
АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭХОКОНТРОЛИРУЕМЫХ ОПЕРАЦИЙ
В ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ
ПЕЧЕНИ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ****Влахов А. К., Калининченко А. П.,****Голомидов А. Н., Власов Н. В., Стормажов В. А.***ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6», Симферополь*

Актуальность. В настоящее время отмечается стойкая тенденция к минимальной степени хирургической агрессии при выборе способа хирургического лечения очаговой патологии печени.

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения и качества жизни пациентов с абсцессами и осложненными кистами печени путем применения миниинвазивных операций под контролем ультразвукового сканирования.

Материал и методы. Проанализированы сравнительные результаты хирургического лечения очаговой патологии печени за период 2014-2023г.г. у 218 пациентов при применении чрескожных эхоконтролируемых вмешательств (ЧЭВ) – основная группа, традиционных (1 кон-

трольная группа) и лапароскопических операций (2 контрольная группа) в хирургических стационарах ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6».

Результаты. При лечении пиогенных абсцессов печени открытым доступом в послеоперационном периоде в 29% случаев имело место развитие осложнений. Средняя продолжительность операции: при лапаротомии достигала 186 ± 39 мин; при лапароскопических операциях – в 2 раза короче; при эхонавигационных интервенциях была прогнозируемо значительно короче в 7-9 раз. Объем интраоперационной кровопотери, в среднем, составил: при ЧЭВ – 0; при открытых операциях – 445 ± 88 мл. Летальность при оперативном лечении путем открытого доступа составила 3,2% и не имела места при применении ЧЭВ. Результаты анкетирования в группах пациентов после традиционного оперативного лечения и ЧЭВ показали, что качество жизни в группе с применением ЧЭВ значительно выше группы с традиционным лечением. При открытых операциях отмечено снижение всех показателей шкал опросника по отношению к норме популяции: физического функционирования – на 14,6%, ролевого физического функционирования – на 53%, ролевого эмоционального функционирования – на 50,6%, общего здоровья – на 13,8% и интенсивности боли – на 11,2%. И, наоборот, в группе больных с ЧЭВ эти показатели были близки к норме популяции. ЧЭВ (пункции и дренирование) в лечении осложненных кист печени по своей эффективности не уступали результатам традиционных и лапароскопических операций, а по ряду показателей превосходили их. Продолжительность операции при лапароскопических вмешательствах была в 2 раза меньше, чем при использовании лапаротомного доступа, но в 2 раза превышала продолжительность ЧЭВ. Объем интраоперационной кровопотери, в среднем, составил: при ЧЭВ – 0; при лапароскопических вмешательствах 76 мл; при открытых операциях – 264 мл. После лапароскопических вмешательств частота развития осложнений (8,3%) превышала в 2 раза таковую при применении ЧЭВ (4,4%), но была значительно ниже частоты осложнений при открытой операции (38,5%). Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре при лапароскопическом лечении составила $6,6 \pm 1,5$ койко-дней. Койко-день при ЧЭВ: $8,1 \pm 1,1$ – при дренировании; $8,9 \pm 1,6$ – при пункционном курсе. При лапаротомном доступе сроки госпитализации составляли $20,0 \pm 9,2$ койко-дней. Рецидивы кистозных образований имели место только после применения лапароскопических (3,4%) и открытых операций (5,1%).

Наличие болевого синдрома во всех случаях открытых операций и у ряда больных после лапароскопических вмешательств, за исключением эхонавигационных интервенций, требовало парентерального применения ненаркотической и наркотической анальгезии. Результаты анкетирования в группах больных показали, что качество жизни у пациентов основной группы значительно выше таковой у пациентов в обеих контрольных группах и близка к популяционной норме.

Заключение. Результаты сравнительного изучения применения ЧЭВ, лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств в хирургическом лечении очаговой патологии печени показали существенное и неоспоримое преимущество чрескожных эхонавигационных интервенций по всем показателям: более короткие сроки госпитализации и реабилитации, отсутствие существенных осложнений и летальности при той же конечной результативности, высокое качество жизни в отдаленные сроки после лечения.

СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Гербали О. Ю., Джанаева А. Э.,
Каминский И. В., Косенко А. В.

ГБУЗ РК СКБ, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского,
г. Симферополь

Актуальность. На современном этапе развития абдоминальной хирургии чрезвычайно важным представляется изучение аспектов дальнейшего совершенствования и более широкого внедрения технологий симультанных оперативных вмешательств, что связано с неуклонным ростом числа больных с сочетанной патологией органов брюшной полости.

По материалам Комитета экспертов ВОЗ, сочетанная патология, требующая единовременной коррекции, регистрируется у пациентов хирургического профиля в 20-30% случаев. В целом общий диапазон выполнения сочетанных хирургических заболеваний колеблется от 2.8 до 63%. Несмотря на ряд очевидных преимуществ симультанных оперативных вмешательств, в том числе достижение максимального медицинского эффекта и снижение социально-экономической нагрузки, их эффективность требует дальнейшего изучения.

Цель. Изучение особенностей и результатов проведения симультанных оперативных вмешательств (СОВ) на органах брюшной полости с применением минимально инвазивных технологий.

Материал и методы. Обследованы 726 больных хроническим калькулезным холециститом у которых имелась симультанная патология брюшной

полости. Лапароскопические симультанные оперативные вмешательства выполнены у 274 больных, лапароскопические симультанные оперативные вмешательства в сочетании с использованием «Fast Track» хирургии (система углубленной подготовки пациента в предоперационном периоде в сочетании с системой активной послеоперационной реабилитации) у 190 больных, традиционные симультанные оперативные вмешательства у 262 больных. Среди симультанной патологии доминировали грыжи передней брюшной стенки - 82,3% больных, спаечная болезнь у 15,5% больных, аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы наблюдались - 2,25% пациентов.

Результаты. Клинический статус пациентов характеризовался высоким уровнем коморбидности: интеркуррентные терапевтические заболевания верифицированы у 84,2%. Это требовало специальной предоперационной подготовки с целью достижения минимального операционного риска в том числе в группе с использованием «Fast track» хирургии. Интраоперационные осложнения при выполнении симультанных оперативных вмешательствах с использованием лапароскопических технологий возникли у 8 (1,1%) больных. Наблюдались кровотечения, связанные с выполнением ЛХЭ: кровотечение из пузырной артерии, возникли у 4 больных, кровотечение из ложа желчного пузыря наблюдалось у 3. Из них в 5 случаях данное осложнение ликвидировано без конверсии, а у 2 больных потребовалась конверсия. Повреждение плевры с последующим развитием левостороннего карбокситоракса при выполнении фундопликации по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, наблюдалось у 1 пациента. Дефект был ушит лапароскопически.

В послеоперационном периоде среди 3-х групп больных показана при сравнении эффективность применения «Fast track» хирургии. Это подтверждается уменьшением сроков реабилитации ($p=0,042$), сокращением длительности пребывания в стационаре ($p < 0,001$), более ранним и максимально полноценным восстановлением качества жизни больных ($p < 0,001$), стабилизацией ($p < 0,05$) к 5-м суткам после операции различных показателей гомеостаза. Данные изменения коррелировали с меньшим количеством осложнений в раннем послеоперационном периоде ($r=0,72$; $p < 0,01$) и сроками восстановления психо-соматического статуса. ($r=0,68$; $p < 0,01$).

Заключение. Клинический статус больных с сочетанной хирургической патологией органов брюшной полости характеризуется высоким уровнем коморбидности интеркуррентных заболеваний терапевтического профиля и психоэмоциональных расстройств. Лапароскопические симультанные оперативные вмешательства на ор-

ганах брюшной полости необходимо рассматривать как базовые и имеющие преимущества перед открытыми способами хирургического лечения, что подтверждается более высокими медико-социальными результатами. Имеет место приоритет мультимодальной концепции «Fast Track» в сравнении с традиционным ведением периоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АХАЛАЗИИ ПИЩЕВОДА В УСЛОВИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ РК «РКБ ИМ. Н. А. СЕМАШКО»

Закут С. Р., Алибаева З. Э., Алимов А. З.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. Ахалазия пищевода представляет собой первичное нарушение моторики пищевода, характеризующееся неспособностью нижнего пищеводного сфинктера расслабляться в ответ на глотание. Это приводит к нарушению прохождения пищи. Пациенты испытывают тяжелую дисфагию, возможна регургитация и аспирация пищей, больные отказываются от еды, стремительно худеют. Как следствие, качество жизни таких пациентов серьезно страдает. Учитывая медленное, изначально малосимптомное течение заболевания и относительно низкую распространенность, ахалазия может оставаться не диагностированной в течение многих лет.

Цель. Проанализировать выбор методов диагностики и лечения пациентов с ахалазией пищевода в хирургическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» и определить векторы дальнейшего развития хирургических технологий их лечения.

Материал и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ 42 электронных историй болезней пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» с 15.02.2021 г. по 14.10.2024 г. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 25 до 84 лет, средний возраст составил 61,9 лет, старше 60 лет – 26 человек. Соотношение больных мужчин и женщин составило 18 (43%) и 24 (57%) соответственно. Средний койко-день – 9,5 дней. Манометрия пищевода для более точного определения типа ахалазии не проводилась. Диагноз устанавливался на основании таких методов диагностики, как рентгенография желудка с контрастированием и эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты. Всего было проведено 32 (76,8%) операции Геллера лапароскопическим доступом. У 10 (23,8%) больных использовали другие методы лечения (операция Геллера традиционным доступом, пневматическая баллонная кардиодилатация, консервативная терапия). В послеопе-

рационном периоде у 5 пациентов развились осложнения, что составило 11,9% от общего числа больных. При анализе историй болезней выявили, что степень тяжести ахалазии коррелирует с развитием послеоперационных осложнений: при 3-4 степени ахалазии они возникают чаще. Летальных исходов после оперативного лечения ахалазии пищевода не было.

Заключение Данные, полученные при анализе результатов, показывают, что основным методом лечения ахалазии пищевода в хирургическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» является лапароскопическая операция Геллера. Данный вид лечения достаточно эффективен и сопряжен с низким уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Целесообразным считается в предоперационном периоде проведение манометрии пищевода для диагностики ахалазии, что позволит на более высоком уровне прогнозировать особенности течения послеоперационного периода и риска развития осложнений.

МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ: ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ РК «РКБ ИМ Н. А. СЕМАШКО»

Закут С. Р., Абдураманов Д. Л.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. В настоящее время морбидным ожирением среди населения в России страдают 27,5% мужчин и 31,4% женщин. Ожирение – это заболевание напрямую связано с прогрессом человечества, гиподинамией и перенасыщением, и разнообразие высококалорийного питания, один из наиболее значимых факторов риска развития и прогрессирования заболеваний как сахарный диабет 2 типа, Гипертоническая болезнь, артриты, артрозы крупных суставов. Ожирение часто сопровождается метаболическими нарушениями, ассоциированными с инсулинорезистентностью и предрасполагающими к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью работы явилась оценка результатов оперативных вмешательств, проводимых в клинике при ожирении.

Материал и методы. Проведен анализ результатов хирургического лечения больных с морбидным ожирением. Показания к оперативному лечению при данной патологии было:

1. Индекс массы тела (ИМТ) составляет 40 единиц или выше;
2. ИМТ составляет 35 единиц или выше, и имеется одно или несколько заболеваний, связанных с ожирением, таких как диабет 2 типа или высокое артериальное давление.

За период с 2022г по настоящее время в клинике проведено 16 бариатрических операций. Из них у 11 - рукавная резекция желудка, а у 3 мини-гастрошунтирование.

Результаты. У 1 больной после резекции желудка в раннем послеоперационном периоде развились несостоятельность швов кардиального отдела желудка и гематома брюшной полости. Была произведена лапаротомия, санация и ревизия брюшной полости, ушивание несостоятельности швов, а так же ей был установлен внутрижелудочный стент на 1 месяц.

При минигастрошунтировании у 1 больной в раннем послеоперационном периоде имели место гематома брыжейки и некроз участка тощей кишки. Была произведена операция лапаротомия и резекция тощей кишки. 1 больному в позднем послеоперационном периоде (6 мес), произведена герниопластика послеоперационной грыжи. Если говорить о результатах оперативного лечения в целом пациенты после рукавной резекции достигли через год снижения избыточной массы тела на 70-90%, а после гастрошунтирование до 65-70%. Пациенты при осмотре в эти сроки отмечали улучшение общего состояния, повышалась трудоспособность, появилось желание и возможности заниматься спортом, активным отдыхом. У одной из пациенток была проблема бесплодия. После оперативного лечения (гастрошунтирование), уменьшение веса достигло 52кг и через год она смогла забеременеть.

Заключение. Проблема морбидного ожирения остается актуальной. Необходимо расширять информирование населения о эффективности бариатрических операций, и увеличить возможности более широкого внедрения этих операций в хирургических стационарах.

ЭВОЛЮЦИЯ ТАКТИКИ ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Костырной А. В.

ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь

Актуальность. Острый деструктивный панкреатит одно из самых сложных, тяжелых, затратных заболеваний органов брюшной полости. В середине XX века было описано не более 350 случаев заболевания, которые рассматривались, как казуистика. По данным ВОЗ отмечается неуклонный рост заболеваемости по всему миру до 800 человек на 1 млн. населения. Ежегодно в России умирает от различных форм панкреонекроза 20 000, равное потерям при ДТП. Присоединении инфекции в изначально асептические очаги некроза, как в самой железе, так и в парапанкреатические

ткани сопровождается высокой летальностью 40-75%. История развития тактико-технических подходов при остром панкреатите пережила ряд противоположных взглядов – от ранних вмешательств, сопровождающихся высокой летальностью, до полного запрета на операции. И только в конце XX столетия, когда была общепринята классификация предложенная Н.Вегер (1992), существенно изменилась тактика ведения данной патологии и показания к выполнению оперативного пособия. Сложность своевременной диагностики некротических форм панкреатита и момент присоединения инфекции крайне важен для принятия решения о показании к оперативному вмешательству, что напрямую сказывается на конечных результатах.

Цель. Оптимизировать заключительный этап оперативного вмешательства (дренирования гнойно-некротической полости) при инфицированных формах панкреонекроза.

Материал и методы. Проанализированы 154 пациента с различными формами инфицированного панкреонекроза.

Результаты. Нами разработана и внедрена программа 3-D моделирование воспалительного процесса в поджелудочной железе и окружающих ее тканях и прогностическая оценочная шкала состояния пациента применительно к оснащению нашей клиники, что является дополнением к общепринятым диагностическим методикам. Показания к оперативному вмешательству в настоящее время являются: 1. Подтвержденное наличие панкреатической инфекции. 2. Прогрессирующий панкреонекроз билиарной этиологии – первые 48 ч от начала заболевания. 3. Признаки абсцедирования поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, аррозивные кровотечения (свыше 3-х недель от начала заболевания и более). На большом клиническом материале мы опробовали предлагаемые различные варианты завершения операции при инфицированном панкреонекрозе, включая и миниинвазивные методики. И пришли к выводу, что однократного оперативного пособия, как правило недостаточно. Поэтому к дренажным конструкциям используемым при данной патологии предъявляются определенные жесткие требования, они должны выполнять каркасную, дренажную, гемостатическую и одновременно лечебную функции. Нами разработаны ряд дренажных конструкций с использованием лапароскопической технологии и водорастворимых мазевых композиций обладающих некротическим действием. Разработанные и внедренные в практику способы лечения и дренирования гнойно-некротических полостей при инфицированном панкреонекрозе позволило добиться снижения послеоперационной летальности до 17%.

Заключение. Применение более современных методик дренирования при гнойно-некротических осложнениях инфицированного панкреонекроза позволило нам добиться снижения послеоперационной летальности.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК АКТУАЛЬНАЯ СОЦИАЛЬНАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

Максудов А. Ш., Мустафаев Э. С., Усеинов Э. С.
ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) остается актуальной медицинской и социальной проблемой. Она встречается почти у 20% взрослого населения всей планеты. С каждым годом наблюдается неуклонный рост заболеваемости ЖКБ, причем чаще стали встречаться осложненные формы заболевания. С 1987 года, когда впервые была выполнена лапароскопическая холецистэктомия, было выявлено, что наряду с достоинствами метода при его повсеместном использовании имеют место и отдельные недостатки. В частности, вдвое увеличилось число травм желчных протоков. Причем травмы протоков стали более тяжелые, чем при открытой операции. Появился новый вид осложнений – ожог желчных протоков. Все это свидетельствует о том, что технология выполнения лапароскопической холецистэктомии требует своего дальнейшего совершенствования.

Цель. Расширение возможностей и перспектив, улучшение результатов проведения лапароскопических холецистэктомий у больных с острым и хроническим холециститом в Крыму.

Материал и методы. Был проведен анализ статистических данных по желчнокаменной болезни хирургического отделения ГБУЗ РК РКБ им. Н.А. Семашко в период с 1 сентября 2021 г. по 1 сентября 2024 г. В этот период с данной патологией пролечились 1581 пациент. Из них 226 было с острым калькулезным холециститом, 1337 с хроническим калькулезным холециститом и 18 с холецистохоледохолитиазом.

Результаты. Все плановые больные оперированы лапароскопическим методом, из 226 больных с острым холециститом оперированы лапароскопическим методом 188 и 3 пациентам в связи с тяжелой сопутствующей патологией наложена чрескожная чреспеченочная холецистостомия. 31 пациент выписан без операции в связи с необходимостью комплексного до обследования и проведения в дальнейшем плановой операции или отказом от операции. Средняя продолжительность стационарного лечения составляет 5.4 койко дня. По данной нозологии был 1 случай со смертельным исходом у больной с острым холециститом

в первые сутки после госпитализации с тяжелой сопутствующей патологией (миеломная болезнь, множественная миелома, тяжелое течение), больная не была оперирована. Все плановые и экстренные оперативные вмешательства выполнялись лапароскопическим доступом и лишь в единичных случаях был переход на конверсию.

Заключение. Лапароскопическая холецистэктомия — это «золотой стандарт» современного хирургического лечения желчнокаменной болезни. Эффективность и широкое применение операции ЛХЭ определяют небольшая травматичность, абактериальность среды, шадящая инструментальная техника, что обуславливает кратковременное (3-5 дней) пребывание пациента в больнице, сокращение (до 2-3 недель) сроков восстановления трудоспособности и нормального образа жизни, снижение количества осложнений. У ряда пациентов за рубежом она выполняется даже амбулаторно, в «стационаре одного дня». Эти качества операции ЛХЭ определяют ее социальное значение. Операция ЛХЭ считается в хирургии революционной, так как впервые полностью заменила традиционный способ удаления желчного пузыря. Однако процесс дальнейшего освоения и внедрения ее в клиническую практику и до сих пор нельзя назвать легким и безболезненным. Недооценка опасностей операции приводит к серьезным последствиям как для больного, так и для врача. Поэтому, необходимо совершенствование хирургов по выполнению миниинвазивных вмешательств. Тактика лечения пациентов и техника проведения операций должна полностью соответствовать мировым стандартам, соблюдению принципов безопасной холецистэктомии - CVS («Critical View of Safety» - «критический взгляд на безопасность»). Врачи отделения должны находиться в постоянном взаимодействии, все клинические случаи должны обсуждаться коллегиально на утренней врачебной конференции, по сложным случаям необходимо проводить клинические разборы и консилиумы.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ПРОСВЕТА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Репинский А. В., Савицкий В. В.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. В настоящее время методы эндоскопического гемостаза играют важную роль в лечении больных с кровотечениями желудочно-кишечного тракта. Само внедрение в клиническую практику эндогемостаза помогло избежать большого числа экстренных операций, позволив принципиально иначе взглянуть на необходи-

мость оперативного лечения многих пациентов с кровотечениями и дало возможность отсрочить проведение операции после соответствующей подготовки больных. Весь современный арсенал средств эндоскопической остановки кровотечения и превентивного эндоскопического гемостаза принято разделять на три основные группы в зависимости от основного действующего фактора: а) методы медикаментозного воздействия (использование адреналина, либо сочетания адреналина с гипертоническим раствором хлорида натрия (разведение 1:10000, либо использование 1 мл 1% раствора адреналина и 10 мл 3% раствора хлорида натрия); б) методы механического воздействия (эндоскопическое клиппирование источника кровотечения); в) методы физического воздействия (электрокоагуляция, аргоно-плазменная коагуляция и другое).

Цель. Проанализировать спектр использованных методов эндоскопического гемостаза в эндоскопическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» и определить векторы дальнейшего внедрения внутрипросветной эндоскопической хирургии при кровотечениях.

Материал и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ 26 электронных историй болезней пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями различной этиологии, находившихся на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» в период с 2021 г. по 2024 г.

Результаты. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 36 до 82 лет, средний возраст составил 61,9 лет. Этим пациентам были проведены различные методы эндоскопического гемостаза: у 9 гемостаз проводили методом аргоно-плазменной коагуляции, у 6 - методом электрокоагуляции, в 5 случаях гемостаз выполняли методом клиппирования кровоточащего сосуда, в 6 случаях использовали медикаментозное воздействие. Эндогемостаз был эффективен у 24 больных. У остальных было выполнено экстренное оперативное вмешательство. К сегодняшнему дню предложено более пятидесяти методик эндоскопической остановки кровотечения, практически ежегодно появляются новые или модифицируются прежние способы воздействия на источник кровотечения в желудочно-кишечном тракте. Несмотря на все многообразие способов эндогемостаза и наличие более или менее конкретных показаний к применению каждого, в конкретной клинике, как правило, используется не более двух или трех определенных методик. Это связано зачастую с крайне ограниченными материальными возможностями стационаров. Закупка в эндоскопическое отделение современных видеоэндоскопических систем с использованием 2х канальных эндоскопов и сво-

временная закупка расходных материалов для отделения эндоскопии в виде эндоскопических клипс и щипцов для горячей биопсии-позволит максимально повысить эффективность эндогемостаза.

Заключение. Современная внутрисветная эндоскопическая хирургия при кровотечениях в просвете желудочно-кишечного тракта, обладая миниинвазивностью, несомненно имеет неоспоримые преимущества и перспективы. Важными условиями ее дальнейшего развития является подготовка высокопрофессиональных кадров и оснащение отделения современным высокотехнологичным оборудованием и расходными материалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Стаценко Н. И., Астапенко С. В.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы составляют 90% всех диафрагмальных грыж. В настоящее время используют много методов хирургической коррекции диафрагмальных грыж, в том числе, это аллопластика и с использованием протезирующих материалов. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Таким образом, эта тема остается актуальной и требует дальнейшего изучения с определением наиболее эффективных хирургических технологий.

Цель. Улучшение результатов хирургических технологий лечения и обеспечение высокого уровня качества жизни пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы за 3 года, с 2021 по 2023 в ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А.Семашко». В России в настоящее время делят грыжи пищеводного отверстия диафрагмы на скользящие, параэзофагеальные и комбинированные грыжи. Также широко используется классификация по расположению внутренних органов при грыжах (это грыжи 1,2,3,4 типов), которое определяет клиническую картину заболевания и показания к их оперативному лечению. Согласно данным литературы рецидив диафрагмальной грыжи случается в 3-40 % случаев, а при большом размере грыжевого дефекта при пластике местными тканями без использования сетчатого импланта рецидив возникает у 6-65 % проперированных.

Всего прооперировано 388 пациентов, из них 54 (13,9%) полостные операции, 344 (86,1%) лапароскопические., рецидивные грыжи встречались

в 2,8% случаев. По классификации: грыжи 1 типа в 85% случаев, грыжи 2 типа в 0,5 % случаев, 3 типа- 12% и 4 типа в 2,5 %. Летальность составила 8(2%) человек, причинами смерти явились: кровотечение- 1 случай, перфорация пищевода- 3 случая, ТЭЛА- 4 случая, из них 2 выполнены были лапароскопические вмешательства.

Виды оперативных вмешательств, применяемые в нашей клинике: в основном крурорафия и фундопликация по Ниссену- 97,5%, крурорафия и фундопликация по Тупе- 2,5%, а также с использованием сетчатых имплантатов в 1,8%.

Заключение. Проведенный нами анализ способов и результатов оперативного лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы, подтверждает практическую целесообразность использования лапароскопической технологии операции. Предпочтительной является фундопликация по Ниссену, а также фундопликация по Тупе. При больших размерах грыжевого дефекта целесообразно выполнение герниопластики с использованием имплантата. Выполнение в этой ситуации только крурорафии повышает риск рецидива.

ПЕРКУТАННАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

Чемоданов Е. Б., Закут С. Р., Шевкетова Э. Р., Софина В. С.

ГБУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. Механическая желтуха, несмотря на достижения и возможности современной диагностики остается одной из острых проблем современной хирургии. Это связано в первую очередь с ростом злокачественных заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны, являющиеся причиной механической желтухи до 68%, с поздней обращаемостью больных, неправильной тактикой лечения и ошибками диагностики. Несмотря на достижение современной хирургии, летальность при традиционно выполненных хирургических вмешательствах на фоне механической желтухи остается высокой и достигает 30-35%, связана с большим количеством послеоперационных осложнений, развитием печеночной недостаточности. В связи с этим актуальным является применение более безопасных малоинвазивных хирургических вмешательств с целью декомпрессии желчных путей.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения у больных с механической желтухой, используя малоинвазивные методы перкутанной

декомпрессии желчных протоков под контролем ультразвукового исследования (УЗИ).

Материал и методы. Исследование основано на анализе результатов лечения 115 больных с механической желтухой в хирургическом отделении ГБУЗ РК РКБ им. Н.А. Семашко в период с 2021 по 2023 г. Мужчин было 48 (41,7%), женщин 67 (59,3%). Средний возраст мужчин составил 69,8 лет, женщин 72,4 лет. Всем пациентам с целью эхо навигации производилось ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, с целью оценки степени билиарной гипертензии (диаметр сегментарных, долевого протока и холедоха, размеры и содержимое желчного пузыря), определения причины и уровня блока, сопутствующей патологии, наличия асцита, портальной гипертензии для определения возможности и выбора метода чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков – холецистостомии или холангиостомии (через правые или левые сегментарные или долевого протоки). Также проводилось с целью дообследования КТ ОБП с в/в усилением, МРТ ОБП, МР- холангиопакреатография (по показаниям), фиброгастроуденоскопия, биохимический скрининг.

Результаты. Основными причинами механической желтухи явились рак головки поджелудочной железы 74 (64,3%) пациентов, рак Фатерова сосочка – 6 (5,2%); потоковая опухоль 8 (7%); опухоль Клацкина – 10 (8,7%); метастазы области ворот печени – 8 (7%); ятрогенные повреждения протоков после лапароскопической холецистэктомии – 3 (2,6%) ; холедохолитиаз – 4 (3,5%) ; стриктура терминального отдела холедоха – 2 (1,7 %). Произведено их них 28 (24,3%) пункционных холецистостомий, 87 (75,7%) холангиостомий под контролем УЗИ. Малоинвазивное оперативное лечение (чрескожная, чреспеченочная холангиостомия, чрескожная чреспеченочная холецистостомия) выполнялась под местной анестезией с седацией в ближайшее время после подтверждения диагноза механической желтухи и уточнения её причины. При наличии признаков гнойного холангита — в день госпитализации. Ультразвуковая навигация при выполнении перкутанных дренирующих вмешательств на желчных протоках позволяет хорошо визуализировать долевого и сегментарные протоки, оценить безопасность выбранной для пункции траектории (отсутствие на пути проведения иглы сосудов или других протоков, метастазов, стенки желчного пузыря, плеврального синуса, кишечной стенки). Оценить уровень расширения протоков с целью определения возможности успешного дренирования и индивидуальных топографоанатомических особенностей. Определить стратегию дренирования в

зависимости от уровня блока – холецистостомия или холангиостомия через левые или правые сегментарные, или долевого желчные протоки, возможно раздельное дренирование при опухолях ворот печени, где имеется разобщение на уровне конfluence. Относительными противопоказаниями явились: множественное разобщение сегментарных протоков при множественных метастазах печени, выраженные нарушения свертываемости крови (в этих случаях необходима предоперационная коррекция показателей коагулограммы, анемии, тромбоцитопении). При наличии асцита проводился предварительно лапароцентез под УЗИ контролем с целью профилактики гемоперитонеума. Абсолютным противопоказанием является терминальное состояние больного.

Во всех случаях при перкутанной эхоконтролируемой холецистостомии мы использовали дренажный комплект (стиллет – катетер) для одношагового дренирования «Balton» диаметром 9F, при холангиостомии 2-х шаговый нефростомический набор «Rushe» или «Юле» диаметром 8-10F в зависимости от степени расширения желчных протоков. В послеоперационном периоде для оценки эффективности дренирования и исключения возможных осложнений всем больным проводился УЗ контроль и фистульная холангиография с водорастворимым контрастом, позволяющая дополнительно оценить уровень блока желчных протоков.

Во всех случаях чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков показало высокую эффективность лечения желтух, особенно у тяжелых, запущенных пациентов с высокой степенью анестезиологического риска и с явлениями печеночной недостаточности. У онкологических больных дренирующие вмешательства под УЗ контролем выполнялись как первый этап с целью разгрузки желчных протоков, купирование явлений механической желтухи, что позволяло подготовить больного для последующего радикального лечения, взятия биопсии, проведения химиотерапии в условиях онкодиспансера.

Из выявленных осложнений отмечалось 4 случая дислокации дренажа из желчных протоков, что требовало в дальнейшем повторного дренирования. Перитонитов, внутрибрюшных кровотечений не наблюдалось. Один летальный случай связан с прогрессированием печеночно-почечной недостаточности в виду позднего обращения пациента и тяжелого исходного состояния из-за резвившейся печеночной недостаточности на догоспитальном этапе.

Заключение. Декомпрессия билиарной системы путем чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков под УЗ контролем является эффективным малоинвазивным вмеша-

тельством, которое имеет существенное преимущество в связи с низким риском послеоперационных осложнений, возможностью выполнения у тяжелых соматических больных с высоким анестезиологическим риском. Позволяет добиться полноценной декомпрессии билиарного дерева, выиграть время для дообследования больного и подготовки к радикальной операции. Применение малоинвазивных методов лечения механической желтухи позволяет улучшить результаты лечения больных с механической желтухой, снизить уровень летальности у больных этой категории.

ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ

ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

Чемодуров Н. Т., Белоконь А. Ю.,
Золотилов А. Е., Дубовенко В. В.

ООО «Клиника Генезис», г. Симферополь

Актуальность. В современной медицине грыжа, как хирургическая патология, встречаются у 2–4% взрослого населения, а операции по ее устранению являются вторыми по распространенности во всем мире. Среди грыж передней брюшной стенки именно паховая грыжа является самым частым вариантом. Вопросы хирургического лечения паховых грыж имеют большое не только практическое, но и экономическое значение. Именно поэтому результаты традиционных паховых грыжесечений в наше время практикующих хирургов полностью не удовлетворяют, заставляя их искать новые пути решения данной проблемы.

Цель. Анализ лечения пациентов с паховыми грыжами лапароскопическими методами для улучшения их результатов.

Материал и методы. В нашей клинике спланировано и выполнено ретроспективное исследование, направленное на изучение непосредственных результатов планового оперативного лечения пациентов паховыми грыжами, госпитализированных в хирургическое отделение ООО «Клиника Генезис» с 2014 по 2024 годы. Распределение и анализ пациентов проводились по полу и возрасту, по локализации и виду паховой грыжи.

Результаты. Общее число пациентов, которым была выполнена лапароскопическая паховая герниопластика в ООО «Клиника Генезис» за последние 10 лет – 181. Распределение по годам: 2015 – 6; 2016 – 15; 2017 – 23; 2018 – 19; 2019 – 20; 2020 – 16; 2021 – 14; 2022 – 17; 2023 – 29; неполный 2024 – 22. Распределение по полу – мужчины 167 (92,3%); женщины 14 (7,7%). Распределение по возрасту: мужчины – 18-25 лет – 2; 26-45 – 48; 46-59 – 62; старше 60 – 55; максимальный возраст среди мужчин – 77 лет. Женщины – 18-25 лет – 1;

26-45 – 9; 46-59 – 3; старше 60 – 1; максимальный возраст среди женщин – 73 года. Распределение по локализации грыжи: правосторонняя – 42 случая; левосторонняя – 27 случаев; двусторонняя – 112 случая. Распределение по виду: мужчины – косая – 68, прямая – 99; женщины – косая – 3, прямая – 11. Распределение по методикам: ТЕР – 10 случаев, все мужчины, все – двухсторонние прямые паховые грыжи; ТАРР со степлерной фиксацией сетки Prolen 10x15 см аппарат Protak выполнено у остальных 171 пациента. В 6 случаях (пациенты – мужчины) ТАРР выполнена по поводу рецидивных паховых грыж. Тотальная экстраперитонеальная герниопластика нами применялась в первые три года (период освоения лапароскопической паховой герниопластики) наряду с ТАРР, но оставлена в предпочтение трансабдоминальной преперитонеальной герниопластике. Метод ТАРР оказался более простым и в освоение, и в применении. Он позволяет хорошо визуализировать заднюю поверхность нижней части передней брюшной стенки, дает возможности как для проведения обзорной диагностической лапароскопии, так и для выполнения симультанных лапароскопических операций.

Интраоперационные осложнения: в одном случае произошло повреждение эпигастральной артерии слева при выполнении диссекции брюшины при ТАРР (2017 год), что потребовало прошивания через все слои брюшной стенки – кровотечение остановлено; операция продолжена «открытым» методом, паховая герниопластика выполнена по методу Лихтенштейна. У 5 (2,8%) пациентов, перенесших ТАРР, в течение 4 недель отмечалась локальная нейропатия в виде точечной тянущей боли в местах введения спиралей степлера, которая полностью купировалась самостоятельно. У 15 пациентов (8,3%) в первую неделю возникла серома в месте ранее существовавшего грыжевого выпячивания; в 11 случаях самостоятельно рассосалась в течение 3-4 недель, в 4 случаях понадобилась однократная пункция серомы под УЗИ контролем. У одной пациентки (женщина 44 лет, двухсторонняя пластика по поводу прямой паховой грыжи) возник стойкий жгучий болевой синдром справа с иррадиацией во внутреннюю поверхность бедра. Любые анальгетики (НПВС, наркотические) оказались неэффективными. На третьи сутки после операции выполнена релапароскопия, слева – без особенностей, справа раскрыта брюшина, извлечена сетка, убраны спирали эндостеплера. Интраоперационно оценено, что точки фиксации и размещение сетки было выполнено типично, без отступлений от методики. Целостность брюшины восстановлена непрерывным обивным швом викрилом. Уже к вечеру в день повторной операции болевой

синдром пациентку перестал беспокоить. Данную ситуацию мы связываем с обратимым повреждением бедренной ветви полово-бедренного нерва, возникшим из-за ее нетипичного хода.

Средняя продолжительность лапароскопической паховой герниопластики с одной стороны порядка 25–30 минут, а при двухсторонней грыже – менее часа. Послеоперационный койко-день: на следующей день после операции выписано 78 (43,1%) пациентов; на вторые сутки – 89 (49,2%);

по ряду причин на третьи сутки выписано 13 (7,2%) и в одном случае, описанном выше, пациентка выписана на пятые сутки после первой операции (0,5%).

Заключение. В последнее десятилетие ТАРР в нашей клинике стала ведущим методом для выполнения протезирующей безнатяжной пластики задней стенки пахового канала. Методика характеризуется небольшим количеством осложнений и короткими сроками стационарного лечения.

ТОРАКАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

МИНИИНВАЗИВНЫЕ ДОСТУПЫ ПРИ БУЛЛЕЗНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Гринцов А. Г.¹, Торба А. В.², Шаталов А. Д.¹, Ступаченко О. Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, ²ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свят. Луки, г. Луганск

Актуальность. Буллезная болезнь легких встречается не только односторонним, но и двусторонним поражением легких. Крайне важным является распространенность процесса, локальное изменение и генерализованное. В связи с этим в каждом конкретном случае необходимо избирать оптимальный доступ, снижающий его травматичность. В случаях, когда нет возможности выполнять видеоторакаскопическую операцию, возникает необходимость применения малотравматичных доступов.

Цель. Снижение травматичности оперативно-го пособия и сроков лечения.

Материал и методы. Нами с 2001 года усовершенствован межреберный минидоступ при поражении верхушечных сегментов легких. Доступ осуществляется по подмышечной линии во втором межреберье до 4-х сантиметров длиной. Путем разведения ребер ранорасширителем, накладываем легочной зажим на буллезноизмененную верхушку легкого, выводится в рану. Накладывается сшивающий аппарат, после чего ряд атравматичных швом укрывая линию резецированной верхушки легкого. Пациенты в возрасте от 18 до 40 лет разделены на две группы: основная и группа сравнения. В основную группу оперированных минидоступом вошли 41, а в группу сравнения – 48 больных. Следует отметить, что при выполнении оперативного пособия использовалась раздельная интубация бронхов.

Вторая методика, разработанная в клинике, использовалась при двухстороннем поражении легких при условии буллезного поражения с одной стороны генерализованная, с другой, локальная – верхушки у 38 больных. В отличии от способа до-

ступа к обеим легким по Мильтону, нами предложено осуществлять предне-боковую торакотомию со стороны генерализованного поражения. При входе в плевральную полость рассекаются плевральные листки средостения до 6-8 см. легочным зажимом выводится верхушка контрлатерального легкого, резецируется буллезно измененные сегменты, путем прошивания укрывается линия отсечения. Медиастенальные листки тщательно ушиваются. В последующем удаляются большие буллы, которые являются «мертвым» пространством и практически не участвующие в газообмене. Плевральная полость дренируется, рана послойно ушивается.

Результаты. Среднее пребывание в стационаре больных с минидоступом составляло $6,3 \pm 2,4$ дня, в отличие от традиционной торакотомии, которая составляла $12,7 \pm 3,4$ дня. Интенсивность болей у больных основной группы значительно уменьшились в сроки $12,2 \pm 2,8$ дня. Осложнения снизились с $8,3 \pm 1,9\%$ до $2,4 \pm 0,7\%$.

Трансмедиастенальный доступ позволил выполнить оперативное вмешательство на двух легких с одного доступа и снизить пребывание в стационаре до $12,4 \pm 2,7$ дня, в отличие от продольной стернотомии по Мильтону, где они составили $18,6 \pm 3,2$ дня. Осложнения при предложенном доступе составили $5,8 \pm 1,2\%$, при стернотомии по Мильтону - $8,9 \pm 2,6\%$.

Заключение. Миниторакотомия при локальных поражениях верхушки легкого и трансмедиастенальный доступ при двухстороннем поражении (с одной стороны локальная, с противоположной – генерализованная) являются оптимальными в хирургии буллезноизмененных легких.

ПЕРСПЕКТИВЫ МИНИИНВАЗИВНОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ В КРЫМУ

Дорошенко А. А.

ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7», г. Симферополь

Актуальность. На сегодняшний день миниинвазивные методики в различных разделах хирур-

гии стали «стандартом» в лечении. Малая травматичность, небольшое количество осложнений и хороший косметический эффект, являются несомненными преимуществами видеоэндоскопических вмешательств. Торакоскопическая хирургия, по-прежнему остаётся делом высокоспециализированных центров, хотя потребность в эндохирургии велика.

Цель. Оценить возможности и перспективы развития торакоскопической хирургии в Республике Крым.

Материал и методы. Проведён анализ работы торакальной службы в Республике Крым за период с 2022 года по 2024 год. За основу анализа, взяты данные хирургической деятельности специализированных торакальных отделений ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» и ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова». Проанализирован объём выполняемой хирургической помощи, её виды, качество оказанной специализированной медицинской помощи, осложнения в послеоперационном периоде, осуществлён анализ летальных случаев.

Результаты. Торакальная служба в Республике Крым представлена 71 койкой в стационарах региона. На базе ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова» развёрнуто 30 коек в виде торакального отделения. В ГБУЗ РК «КРКЦФиП» - 35 коек в лёгочно-хирургическом отделении. Хирургическое отделение ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7» имеет 6 коек торакального профиля в своём составе. Самым «продуктивным» в хирургическом отношении годом, стал 2023. В ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова» было выполнено 371 оперативное вмешательство. В ГБУЗ РК «КРКЦФиП» - 367 операций за аналогичный период. Миниинвазивные вмешательства представлены в виде видеоторакоскопии и/или видеоассистированной торакоскопии, а также видеомедиастиноскопии. Так, в лёгочно-хирургическом отделении, было выполнено 73 операции, что составило 19,9 % от общего количества выполненных оперативных вмешательств. В торакальном отделении выполнено 84 операции, что составило 22,6 % соответственно. За 2022 год частота использования миниинвазивных технологий заметно ниже по сравнению с 2023 годом. В 2024 году (за 9 месяцев), отмечается положительная тенденция в работе торакального отделения ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова», но к сожалению, имеет место снижение показателей по этому направлению в лёгочно-хирургическом отделении ГБУЗ РК «КРКЦФиП».

Заключение. Учитывая объёмы и качество выполняемых оперативных вмешательств, закупку

видеоэндоскопической аппаратуры лечебными учреждениями, стажировку торакальных хирургов, можно смело утверждать, что возможности для активного развития миниинвазивной торакальной хирургии в Республике Крым есть. Это позволит оказывать более технологичную помощь с соблюдением стандартов оказания специализированной медицинской помощи на основе разработанных клинических рекомендаций. Всё это приведёт к уменьшению травматичности оперативных вмешательств, меньшему койко-дню, более оплачиваемый страховой случай и позитивные отзывы пациентов.

VATS АНАТОМИЧЕСКИЕ СЕГМЕНТАРНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Копылов Д. Е., Каримов Р. Х., Аухадиева А. В., Головатый А. В.

ГБУЗ РК «КРКЦФиП», г. Симферополь

Актуальность. Количество впервые выявленных заболевших легочным туберкулезом в Республике Крым в 2023 году составило 745 человека, из них с деструктивными формами 380. Закрытие полостей распада у больных туберкулезом без хирургического лечения составляет всего в среднем 13,5%. Сохранение полостей распада является основной причиной рецидивов туберкулезного процесса. Поэтому хирургическое лечение является важным компонентом комплексного лечения туберкулеза. Учитывая множественные сопутствующие заболевания, которые, как правило, сопровождают течение туберкулезного процесса, на сегодняшний день особую актуальность приобретают малоинвазивные оперативные вмешательства. В ГБУЗ РК «КРКЦФиП» ЛХО в 2023г. проведено 127 операций на легких, среди которых 17 анатомических, из них 5 анатомических видеоассистированных. Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача-торакального хирурга и врача-фтизиатра до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Цель. Улучшение результатов лечения и качества жизни прооперированных пациентов с туберкулезом легких.

Материал и методы. С августа 2023 по настоящее время в условиях ГБУЗ РК «КРКЦФиП» проводятся анатомические сегментарные резекции легких при туберкулезе легких с использованием технологии видеоассистированной торакоскопической хирургии (Video-assisted thoracoscopic surgery - VATS). Существенное

влияние на уровень интра- и послеоперационных осложнений при хирургическом лечении туберкулеза легких имеет распространённость плевральных сращений. Этот фактор, рассматриваемый большинством хирургов как противопоказание к выполнению видеоассистированных вмешательств. Особенность VATS техники позволяет сочетать преимущества торакоскопии и возможности открытой операции, но позволяющие уменьшить травматичность и снизить стоимость операции. Мини торакотомия длиной 6-8 см, выполняется без повреждения широчайшей и большой грудной мышцы, волокна передней зубчатой мышцы тупо раздвигали в стороны, межреберные мышцы рассекали электроножом. Дополнительный торакопорт для ведения оптики устанавливали, как правило, в межреберье по переднеподмышечной или заднеподмышечной линии. Проведение в начале операции мини доступа позволяет использовать общие хирургические инструменты, а также более дешевые, но не менее эффективные сшивавшие аппараты отечественного производства, такие как УБ, УО и УДО. Проведение технически более сложных анатомических сегментарных резекций позволяет избежать после операционного рецидива туберкулеза в оперируемой доле легкого по сравнению с атипичной резекции сегмента легкого, а также является операцией выбора при размерах более 2 см туберкулом или наличие очагового поражения в данном сегменте легкого.

Результаты. С августа 2023 проведено 17 анатомических резекций сегментов легкого, из них 5 выполнено VATS. В выборку вошли со схожим туберкулезным процессом в легких 5 VATS анатомических резекций сегментов легкого, 5 анатомических резекций сегментов и 5 атипичных резекций легкого. Средний койко-день после операции составил VATS анатомические резекции 16.2 к\д, анатомические резекции 19.2 к\д и атипичные резекции 19 к\д. Осложнений в раннем послеоперационном периоде составило VATS анатомические резекции 1 (20%), анатомических резекция 4 (80%) и при атипичных резекциях 1 (20%).

Заключение. Оперативное лечение является наиболее предпочтительным методом лечения деструктивных форм туберкулеза лёгких, поскольку оно демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с консервативными методами. При этом использование VATS-техники для резекции лёгкого позволяет снизить травматичность и стоимость операции по сравнению с видео торакоскопической резекцией лёгкого, а также улучшить непосредственные результаты хирургического лечения.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОНИКАЮЩИХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В УСЛОВИЯХ ТОРАКАЛЬНОГО И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Плахотников И. А., Ступаченко Д. О., Залюбовская Л. В.

ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина», г. Донецк

Актуальность. Огнестрельные ранения грудной клетки представляют собой одну из сложных форм травматического повреждения, требующую оказания высокоспециализированной хирургической помощи. Это приобрело особую актуальность в условиях продолжающегося вооруженного конфликта. Помимо стандартных хирургических вмешательств при таких ранениях особый практический и научный интерес представляют возможности применения высокотехнологичных методов лечения, таких как видеоторакоскопические операции и хирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

Цель. Оценить спектр применяемых видов хирургических вмешательств при травме грудной клетки. Определить возможности, показания к применению, результаты видеоторакоскопических и кардиохирургических методик в лечении проникающих огнестрельных ранений грудной клетки.

Материал и методы. В исследование включены 845 пациентов с проникающими ранениями грудной клетки, находившиеся на лечении в торакальных отделениях РКБ им. М.И. Калинина, а также 53 пациента с ранениями сердца, находившиеся на лечении в кардиохирургическом отделении. Специализированные методики обследования включали компьютерную томографию (24/7), эхокардиографию, аортовентрикулографию. Всем пациентам выполнены те или иные хирургические вмешательства: дренирование плевральной полости, торакотомия, торакоскопия (у торакальных пациентов), срединная стернотомия (у кардиохирургических пациентов).

Результаты. Среди 845 пациентов торакального профиля осколочные ранения отмечены у 805 (95,3%), пулевые – у 40 (4,7%). У 638 (75,5%) больных достаточным объемом хирургической помощи было стандартное дренирование плевральной полости. У 87 пациентов (10,3%) потребовалось выполнение торакотомии, основными показаниями к которой было массивное внутриплевральное кровотечение и большой гемоторакс при гемодинамической нестабильности, подозрение на ранение сердца (диагностировано у 14 пациентов, 1,7%), обширное повреждение лег-

кого, повреждение трахеи и крупных бронхов, пищевода. Видеоторакоскопические вмешательства выполнены у 98 (11,6%) пациентов преимущественно по следующим показаниям: удаление свернувшегося гемоторакса, удаление инородных тел опасной локализации (вблизи сердца и магистральных сосудов, диафрагмы, трахеи, крупных бронхов, пищевода) или же крупных размеров. 22 пострадавших (2,2%) оперированы на этапах эвакуации. В послеоперационном периоде умерло 29 из 845 больных, преимущественно доставленные в тяжелом состоянии с обширными повреждениями. Летальность составила 3,4%. После видеоторакоскопических операций отмечен 1 летальный исход у пациента с развившейся перфорацией пищевода, летальность составила 1,0%.

В кардиохирургическом отделении оперировано 52 больных с ранениями сердца. У 32 (60,4%) из них операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения, показаниями к применению которого служили расположение инородного тела в полости камер сердца и просвете магистральных сосудов, глубокое его зале-

гание в толще миокарда, локализация на задней поверхности сердца с целью избежания перегиба сосудистого пучка и поддержания стабильной гемодинамики. При операциях на работающем сердце применялись стабилизаторы миокарда. При затруднении в определении локализации инородного тела интраоперационно применялась мультиплоскостная рентгеноскопия. Летальных исходов у пациентов кардиохирургического отделения не было.

Заключение. Одной из основных характеристик данного военного конфликта является подавляющее преобладание осколочного характера ранений. В большинстве случаев достаточным объемом помощи является дренирование плевральной полости. Видеоторакоскопические операции при выполнении по приведенным показаниям показали высокую эффективность и безопасность и могут успешно применяться у данной категории больных. Выполнение кардиохирургических вмешательств, в том числе в условиях искусственного кровообращения, также показало высокую эффективность при огнестрельных ранениях сердца.

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Зиядинов А. С., Воронин Г. Ю.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. В последнее время широко внедряется в клиническую практику рентгенэндоваскулярные методы лечения пациентов с хирургической патологией.

Методика привлекает прежде всего миниинвазивностью и весьма хорошими результатами при соответствующей подготовке специалистов, наличия оборудования и расходных материалов. Необходимо широкое внедрение этого способа в клиническую практику.

Цель. Обсуждение опыта применения различных рентгенэндоваскулярных методов лечения пациентов с хирургической патологией с использованием эндоваскулярной эмболизации в условиях отделения эндоваскулярной хирургии ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко».

Материал и методы. В течение 2023 год отделением эндоваскулярной хирургии ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» было выполнено в общей сложности 5223 эндоваскулярных манипуляций диагностического и лечебного характера, из них 165 вмешательств - это операции у пациентов различного хирургического профиля. Для эмболиза-

ции использовали: микросферические эмболы; микро спирали; стент-графты.

Результаты. Из 165 больных эмболизация была выполнена при желудочно-кишечных кровотечениях, кровотечениях при аневризмах артерий различных бассейнов (аневризма селезеночной артерии, аневризма почечной артерии), опухолях различной локализации с аррозией сосудов (рак гортани, опухоли головы и шеи, опухоли мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли матки и шейки матки) ранениях артерий вследствие оперативных вмешательств, в том числе ятрогенных, аневризмах головного мозга, в том числе при геморрагическом инсульте, при мальформациях артерий верхних и нижних конечностей, у больных с гемангиомами печени.

Наблюдали редкие осложнения: не целевая эмболизация мелких ветвей эмболами при невозможности селективной катетеризации целевой артерии; миграция спиралей; диссекция артерии. В целом эффективность методики при ее использовании составила более 90%.

Заключение Учитывая индивидуальный опыт нашего отделения, можно сделать вывод, что данный вариант гемостаза является эффективным, малоинвазивным, достаточно безопасным методом, который может быть использован при остановке кровотечения различной этиологии и в ряде случаев может рассматриваться как альтер-

натива традиционным хирургическим методам гемостаза.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ (АНАЛИЗ МИРОВОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Йовбак В. М. Аргунова А. Э.

ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. Риск возникновения инсульта у пожилого населения увеличивается с каждым десятилетием жизни. Атеросклероз экстракраниальных артерий, особенно бифуркации общей сонной артерии, является главной причиной ишемических инсультов и составляет примерно 20% случаев, в то же время 80% этих событий могут происходить без предшествующей симптоматики, подчеркивая необходимость рутинного обследования пациентов групп риска. В последние годы в РФ регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год. По данным Росстата острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из основных причин смертности в стране, превышая смертность от инфаркта миокарда более чем в 2 раза. В Европе ишемический инсульт является второй по частоте причиной смерти после ишемической болезни сердца и ежегодно уносит 1,1 миллиона жизней. Цель первичной профилактики атеросклеротической болезни сонных, позвоночных и подключичных артерий заключается в уменьшении негативных клинических последствий ТИА или инсульта. Целью вторичной профилактики является предотвращение повторной неврологической катастрофы.

С целью определения тактики ведения пациента с атеросклерозом, как мультифокальным, так и с изолированным поражением БЦА, практикующему врачу необходимо владеть знаниями, объединяющими опыт российских и зарубежных клиник. Подобный опыт изложен и проанализирован в национальных рекомендациях Американского, Европейского и Российского общества сердечно-сосудистых хирургов. Основные положения рекомендаций имеют общие принципы и различия.

Основные положения Европейских рекомендаций.

- При проведении эндартерэктомии у пациентов с бессимптомным каротидным атеросклерозом предпочтительно использовать низкую дозу ацетилсалициловой кислоты (АСА) 75-325 мг, а не более высокую (>325 мг). Пациентам с симптомным каротидным атеросклерозом, которым не проводится эндартерэктомия/стентирование,

при непереносимости аспирина и клопидогрела следует назначать монотерапию дипиридамолом (в дозе 200 мг 2 раза в день) или тикагрелором. Пациентам с симптомным каротидным атеросклерозом при недостижении целевых значений ЛПНП на максимально переносимой дозе статинов к лечению следует добавить эзетимиб. При повторном малом инсульте или ТИА у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, и ипсилатеральным каротидным стенозом 50-99%, показано выполнение каротидной эндартерэктомии. (Класс рекомендаций I).

- Если принято решение проводить КЭА у пациентов с недавно возникшими симптомами каротидного атеросклероза на фоне монотерапии антиагрегантами, в первые 14 суток после операции целесообразно назначать аспирин в дозе 300-325 мг, далее по 75-162 мг в сутки. Пациентам с острым ишемическим инсультом, связанным с наличием каротидного атеросклероза со стенозированием просвета артерии на 50-99%, которым проводился тромболитизис, КЭА или стентирование может быть выполнено через 6 суток. (Класс рекомендаций IIa).

- У пациента с флотирующим тромбом в каротидной артерии, получающего антикоагулянты, при рецидивировании неврологической симптоматики в соответствующем бассейне можно рассмотреть открытую или эндоваскулярную тромбэктомию. Если у пациента с симптомным каротидным атеросклерозом выявлена иная причина инсульта, проведение КЭА может быть рассмотрено для профилактики повторного инсульта. (Рекомендации класса II b).

- Пациентам с недавно возникшими симптомами каротидного атеросклероза и флотирующим тромбом сонной артерии тромболитизис противопоказан. Пациентам инсультом или ТИА в вертебро-базиллярном бассейне и стенозом 50-99% в позвоночной артерии рутинное стентирование не показано. (Рекомендации класса III).

Рекомендации Американского сообщества сосудистых хирургов,

В отношении медикаментозной терапии и профилактики ТИА и ОНМК, Американское и Европейское сообщество в унисон гласят об эффективности двойной антиагрегантной терапии и комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий или протезированием клапана в анамнезе. Рекомендованы низкие дозы АСК в КРФ и клопидогрела, антагонисты витамина К. Но применение медикаментозной терапии не позволяет отсрочить или отменить оперативное лечение патологии брахиоцефальных артерий как при симптомных, так и при асимптомных стенозах более 70%.

- Больным из группы среднего или низкого хирургического риска, перенесшим не инвалидизирующий инсульт или симптомы транзиторной мозговой ишемии, включая полушарные нарушения или преходящую слепоту, следует выполнить КЭА в течение 6 месяцев (при наличии симптомов), если диаметр просвета ипсилатеральной внутренней сонной артерии уменьшен более чем на 70% по данным неинвазивной визуализации (Уровень доказательства: А) или более чем на 50% по данным транскатетерной ангиографии (Уровень доказательства: В), а ожидаемая частота периоперационного инсульта или смерти не превышает 6%.

- Целесообразно предпочесть КЭА стентированию сонных артерий, если показана реваскуляризация у пожилых больных, особенно если патологическая анатомия артерий неблагоприятна для выполнения эндоваскулярного вмешательства. (Уровень доказательства: В).

- Если реваскуляризация показана больным с ТИА или инсультом, а противопоказаний к ранней реваскуляризации нет, целесообразно выполнить вмешательство в течение 2 недель после развития заболевания, а не откладывать процедуру. (Уровень доказательства: В)

- За исключением особых обстоятельств, реваскуляризация сонных артерий путем КЭА или стентирования не рекомендуется при атеросклеротическом сужении просвета менее чем на 50%. (Уровень доказательства: А)

- Реваскуляризация сонных артерий не рекомендуется больным с хронической полной окклюзией целевой сонной артерии. (Уровень доказательства: С)

- Реваскуляризация сонных артерий не рекомендуется больным с тяжелыми инвалидизирующими поражениями, вызванными мозговым инфарктом.

Но более подробный алгоритм ведения пациентов с заболеваниями экстракраниальных артерий изложен в Национальных рекомендациях Российского общества сердечно-сосудистых хирургов (Проект национальных рекомендаций от 2024 г.). Данное руководство позволяет врачами любой специальности на амбулаторном и стационарном этапах лечения правильно диагностировать, профилактировать и вести пациентов в до- и послеоперационном периоде.

Выделим наиболее важные пункты рекомендаций, которые не имеют аналогов в зарубежных источниках.

- Пациентам, у которых рассматривается вопрос о проведении оперативного (открытого и эндоваскулярного) лечения сонной артерии, рекомендуется после ультразвукового исследования выполнить компьютерную томографическую

ангиографию или магнитно-резонансную ангиографию, которые позволяют получить дополнительную информацию о дуге аорты, экстра- и интракраниальных отделах сонных артерий. У кандидатов на хирургическое лечение по поводу стеноза сонных артерий рекомендуется в протоколе УЗИ указывать гемодинамические параметры кровотока. У пациентов с атеросклеротическим бессимптомным стенозом сонной артерии более 50% рекомендовано ежегодно повторять УЗИ для оценки прогрессирования стеноза.

- Пациентам с сахарным диабетом и бессимптомным стенозом сонных артерий рекомендуется проводить оптимальную гипогликемическую терапию.

- Для пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию или каротидное стентирование, длительная комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой** с клопидогрелом** не рекомендуется, за исключением случаев, когда это требуется для лечения патологии сердца или другого сосудистого заболевания.

Главную ценность для клинического врача представляет схема прекращения и возобновления антикоагулянтной терапии перед каротидной эндартерэктомией. Синие прямоугольники обозначают дни применения антикоагулянта, бежевые прямоугольники – дни приема ацетилсалициловой кислоты 300 мг в сутки. При непереносимости или аллергии на ацетилсалициловую кислоту альтернативой является монотерапия клопидогрелом 75 мг в сутки или дипиридамолом 200 мг два раза в сутки.

Заключение. В работах последних лет приводятся гораздо более низкие показатели риска. Важными факторами, определяющими клинические результаты КЭА, являются качество подготовки хирургов и объем выполняемых ими процедур. Результаты каротидной реваскуляризации следует интерпретировать в контексте медикаментозной терапии для больных с атеросклеротическими поражениями. Для более эффективной профилактики ОНМК в пред- и периоперационном периодах необходим тщательный анализ данных пациента, сопоставление клинических рекомендаций и выбор оптимальной тактики лечения. В Национальных рекомендациях Российского общества сердечно-сосудистых хирургов рекомендовано принятие решения о тактике ведения пациента мультидисциплинарной бригадой, а также описаны критерия качества диагностических исследований (необходимость оценки атерогенности и эмболоопасности атеросклеротической бляшки с учетом скоростных показателей по данным УЗИ БЦА и плотности бляшки по данным КТ-ангиографии). Всеобъемлющие знания врача о данной нозологии, анализ клинико-лаборатор-

ных данных, сведения разных источников отечественной и зарубежной литературы позволят избежать ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, уменьшить показатели смертности и инвалидизации населения.

ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Еременко С. А., Филиппев Д. Е., Сергеев С. Г.,
Магомедов А. М.**

*ФГБУ ялтинский многопрофильный медицинский центр
ФМБА России, г. Ялта.*

Актуальность. Своевременная диагностика и лечение мезентериального тромбоза до настоящего времени остается сложной и актуальной проблемой неотложной хирургии. Частота встречаемости острого нарушения мезентериального кровообращения относительно невелика и составляет 1-2% от всех пациентов хирургического профиля и 0.1-0.2% от госпитализированных в многопрофильные лечебные учреждения. Вместе с тем, показатели летальности при данной патологии крайне высоки и составляют 85-100%. Во многом это обусловлено поздней обращаемостью за медицинской помощью, поздней диагностикой на госпитальном этапе, отсутствием необходимого оснащения и специалистов и, как следствие, обширным некротическим поражением кишечника с тяжелыми системными расстройствами.

Цель. Улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов с острым мезентериальным тромбозом путем внедрения мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Материал и методы. На основании клинических рекомендаций по лечению острых сосудистых заболеваний у взрослых мультидисциплинарной командой специалистов ФГБУ ЯММЦ ФМБА России с 2024 года разработан и внедряется в практику алгоритм лечения острого мезентериального тромбоза. Суть метода в хирургической настороженности, ранней диагностике путем проведения компьютерной томографии с контрастным усилением, которая является «золотым стандартом» в диагностике острого тромбоза верхнебрыжеечной артерии с последующим привлечением специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, которые, в свою очередь, проводят реваскуляризацию верхнебрыжеечной артерии путем тромбэкстракции и селективного тромболитика.

Результаты. С начала внедрения алгоритма пролечено 2 пациентки с тяжелой коморбидной патологией. Время с начала заболевания 14 и 16 часов. На контрольных ангиограммах отмечена практически полная реваскуляризация бассейна верхнебрыжеечной артерии. После эндоваскулярного вмешательства обеим больным была произведена диагностическая лапароскопия с целью оценки состояния тонкого кишечника. Обе пациентки выписаны в сроки 8-10 дней с момента эндоваскулярного вмешательства.

Заключение. При своевременном обращении пациентов за медицинской помощью, при наличии достаточной кадровой и технической оснащенности стационара, внедренный в клинику алгоритм является перспективным методом лечения пациентов с острым мезентериальным тромбозом.

ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

ТРАНСДИАФРАГМАЛЬНЫЙ ДОСТУП ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОРГАНАХ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

**Бабаев И. Д., Олексенко В. В., Сеферов Б. Д.,
Ефетов С. В., Рагозин М. В.**

*ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический
клинический диспансер имени В. М. Ефетова, Медицинский
институт имени С. И. Георгиевского, г. Симферополь*

Актуальность. При синхронном выявлении абдоминальной и торакальной патологии традиционно использовали два отдельных доступа, что сопряжено с тяжелой операционной травмой и значительным послеоперационным болевым

синдромом, ограничивающим возможность ранней активизации пациента. Не смотря на развитие минимально-инвазивной торакальной хирургии и применение VATS-хирургии, выполнение абдоминального этапа и удаление метастазов в легких большинством хирургов выполняется этапно, т.е. пациенту необходимо восстановиться после абдоминальной операции, прежде чем будет выполнена резекция легкого. Для улучшения результатов лечения таких пациентов возможно применение трансдиафрагмального доступа для реализации внутригрудного этапа, что сопряжено с целым рядом преимуществ, таких как меньший болевой синдром, более ранняя активизация пациента, меньший срок послеоперационного нахождения в стационаре, а также возможность одномоментного получения контроля над абдоминальной и легочной патологией. К тому же, использование

единого доступа снижает уровень кровопотери и риск развития инфекции области хирургического доступа. При этом наши данные и данные литературы демонстрируют достижение R0 резекции во всех случаях, когда выполняется трансдиафрагмальная резекция.

В литературе имеются отдельные наблюдения подобных вмешательств. Если их обобщить, то способы выполнения трансдиафрагмальных резекций можно распределить следующим образом. 1. Лапаротомия для выполнения абдоминального этапа, диафрагмотомия, для выполнения внутригрудного этапа. При этом размер диафрагмотомии, как правило, продиктован локализацией и размером опухоли легкого.

2. Лапаротомия для выполнения абдоминального этапа, мини-диафрагмотомия, трансдиафрагмальная одно- либо многопортовая торакоскопия для выполнения внутригрудного этапа. 3. Лапароскопия для выполнения абдоминального этапа, мини-диафрагмотомия, трансдиафрагмальная торакоскопия для выполнения внутригрудного этапа. 4. Лапароскопия для выполнения абдоминального этапа, диафрагмотомия, для выполнения внутригрудного этапа из лапароскопического доступа. При этом, как и при первом варианте, размер диафрагмотомии, как правило, продиктован локализацией и размером опухоли легкого.

Цель. Оценить эффективность такой хирургической тактики.

Материал и методы. Всего по данной методике прооперировано 13 пациентов в период с 2021 по 2024 года. Из них - 3 мужчин и 10 женщин в возрасте от 42 до 76 лет. Средний возраст составил 54 года.

Результаты. Осложнения в раннем послеоперационном периоде диагностированы у одного пациента - поддиафрагмальный абсцесс после комбинированной дистальной панкреатоспленэктомии с участком диафрагмы. Средняя продолжительность операции составила 160 мин, объем кровопотери 200 мл, пациенты были выписаны на 7 - 21 сутки после операции, чаще пациенты выписывались на 10 сутки.

Все пациенты имели разную природу поражения органов грудной клетки, однако применение трансдиафрагмального доступа позволило достичь R0 резекции во всех случаях, применяя трансдиафрагмальный доступ. Его преимущества выглядят очевидными: минимально-выраженный, по сравнению с применением отдельных доступов болевой синдром, отсутствие осложнений со стороны диафрагмы, хорошая визуализация органов грудной клетки, возможность выполнения вмешательства в обоих гемитораксах, даже при условии нераздельной вентиляции. Также, была произведена отсроченная оценка функции диа-

фрагмы по данным УЗИ и рентгеноскопии, ни у одного из пациентов не было выявлено нарушений подвижности диафрагмы.

Все пациенты на сегодняшний день не имеют признаков прогрессии опухолевого процесса. Также заслуживает интереса и обратный подход к использованию этого доступа, например для выполнения трансторакальной атипичной резекции печени, в случаях поддиафрагмального расположения опухолевых узлов.

Заключение. Применение трансдиафрагмального доступа в любой из описанных вариаций требует дальнейшего исследования и внедрения в клиническую практику, является безопасным, малотравматичным и позволяет получить сопоставимые с торакоскопией результаты при меньшей травматичности.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПИЧЕСКОЙ ПАРААОРТАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ

Прокофьева К. С., Резанов П. А.

ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», г. Симферополь

Актуальность. Парааортальная лимфаденэктомия является неотъемлемым этапом целого ряда оперативных вмешательств по поводу злокачественных новообразований в онкогинекологической, онкоурологической и онкоабдоминальной практике, позволяющим обеспечить адекватное стадирование и, в ряде случаев, улучшить прогноз заболевания. Зачастую при выполнении этого оперативного вмешательства, преимущество отдается тотальной срединной лапаротомии, что влечет за собой длительное восстановление пациентов в послеоперационном периоде.

Цель. Изучение возможности выполнения парааортальной лимфаденэктомии ретроперитонеоскопическим доступом в рамках хирургии ускоренной реабилитации (fast-track surgery).

Материал и методы. На базе ГБУЗ РК «КРОКД им В. М. Ефетова» нами был произведена ретроперитонеоскопическая парааортальная лимфаденэктомия у пациентки З., 43 лет, Д-з: Рак тела матки IB T1bN0M0 (карциносаркома). Состояние после нерадикального хирургического лечения по месту жительства (июнь 2024г.: экстирпация матки с придатками). Первым этапом, установлен оптический порт через инфраумбиликальный разрез. Под контролем зрения, для доступа к забрюшинному пространству, в левой подвздошной области отступив на 2 см вверх и 3 см медиальнее от левой верхней подвздошной ости, произведен разрез, через все слои брюшной стенки, кроме брюшины. Затем

тупым способом отсепарована брюшина, установлен второй оптический порт и троакары для манипуляторов, создан пневморетроперитонеум. Произведена парааортальная лимфаденэктомия до уровня левой почечной вены, ретроперитонеоскопическим доступом, и тазовая ЛАЭ, стандартным лапароскопическим доступом.

Результаты. Через 6 часов пациентка была активизирована, функция кишечника восстановлена на 2 сутки послеоперационного периода. Выписана на 4-е сутки. Первый опыт ретроперитоне-

оскопической парааортальной лимфаденэктомии продемонстрировал ряд преимуществ: малоинвазивность, адекватная экспозиция, снижение рисков травматизации кишечника, отсутствие технических трудностей во время оперативного вмешательства у пациентов с ожирением и предшествующими лапаротомными оперативными вмешательствами.

Заключение. Ретроперитонеоскопический доступ для парааортальной лимфаденэктомии является адекватным и, как малоинвазивный, обладает преимуществами хирургии «fast track».

Подписано в печать 24.10.2024 г.

Дата выхода в свет (вставит типография)

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Отпечатано в Издательском доме
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7