

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2024, Том (Vol.) 3, № 1

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2024, Том (Vol.) 3, № 1

Редакция СМИ «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)» осуществляет производство и выпуск средства массовой информации – сетевого издания «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)»

Регистрационный номер Эл № ФС77-83228 от 12 мая 2022 г.

Опубликованные материалы являются собственностью журнала «Байкальский медицинский журнал». Копирование и воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес Редакции и Издателя:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

E-mail: editor@bmjour.ru.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25, факс: +7 (3952) 24-38-25,
e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел.: +7 (3952) 29-03-45, факс: +7 (3952) 29-03-36,
e-mail: iscst@mail.ru

Editorial Board of the Baikal Medical Journal produces and publishes online media “Baikal Medical Journal”.

Certificate of Mass Media Registration – EI No. FS77-83228 from 12 May 2022.

Published materials are the property of the Baikal Medical Journal.

Copying and reproduction of materials published in the Baikal Medical Journal is allowed only with the written permission of the Editorial Board.

Address of the Editorial Board and the Publisher:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

E-mail: editor@bmjour.ru

Founders:

Irkutsk State Medical University
Address: 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1
Phone: +7 (3952) 24-38-25, Fax: +7 (3952) 24-38-25
E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
Address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1.
Phone: +7 (3952) 29-03-45, Fax: +7 (3952) 29-03-36
E-mail: iscst@mail.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Малов Игорь Владимирович
д.м.н., профессор, советник ректора,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; РИНЦ: 108884

EDITOR-IN-CHIEF

Igor V. Malov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Rector,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-0122-4618;
Scopus ID: 57190749592;
ResearchID: P-3149-2017; RSCI: 108884

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Семинский Игорь Жанович
д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой патологической
физиологии и клинической лабораторной
диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; РИНЦ: 108885

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Igor Zh. Seminsky
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology
and Clinical Laboratory Diagnostics,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7530-0716; RSCI: 108885

Ткачук Елена Анатольевна
д.м.н., доцент, профессор кафедры
патологической физиологии и клинической
лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; РИНЦ: 729383

Elena A. Tkachuk
Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department
of Pathological Physiology and Clinical Laboratory
Diagnostics, Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0001-7525-2657;
Scopus ID: 56712743500;
ResearchID: A-5846-2018; RSCI: 729383

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Шурыгина Ирина Александровна
д.м.н., профессор РАН, заместитель директора
по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; РИНЦ: 161435

SCIENCE EDITORS

Irina A. Shurygina
Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS,
Deputy Director for Science,
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3980-050X;
Scopus ID: 36244455300; RSCI: 161435

Протасов Константин Викторович
д.м.н., профессор, заместитель директора
по науке и развитию, Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; РИНЦ: 92147

Konstantin V. Protasov
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director
for Science and Development, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-6516-3180;
Scopus ID: 14523447800;
ResearchID: N-2924-2015; RSCI: 92147

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гома Татьяна Владимировна
к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
РИНЦ: 627782

EXECUTIVE SECRETARY

Tatiana V. Goma
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
at the Department of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-3441-3498
RSCI: 627782

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белобородов Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей
хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 272235

Бывальцев Вадим Анатольевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
нейрохирургии и инновационной медицины,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава
России; главный нейрохирург департамента
здравоохранения, «РЖД-Медицина»;
руководитель центра нейрохирургии,
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»
город Иркутск»; профессор кафедры
травматологии, ортопедии и нейрохирургии,
Иркутская государственная медицинская
академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; РИНЦ: 680094

Быков Юрий Николаевич
д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой нервных
болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; РИНЦ: 170597

Винник Юрий Семенович
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
общей хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; РИНЦ: 526456

Григорьев Евгений Георгиевич
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский
научный центр хирургии и травматологии»
(Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; РИНЦ: 80353

EDITORIAL BOARD

Vladimir A. Beloborodov
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of General Surgery,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 272235

Vadim A. Byvaltsev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of Neurosurgery and Innovative Medicine,
Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon
at the Department of Health Care Services,
RZD-Medicine; Head of the Center of Neurosurgery,
Clinical Hospital of RZD-Medicine of Irkutsk;
Professor at the Department of Traumatology,
Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical
Academy of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-4349-7101;
Scopus ID: 25421197400;
ResearchID: D-1962-2018; RSCI: 680094

Yuri N. Bykov
Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Nervous Diseases,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-7836-5179;
Scopus ID: 57200671414;
ResearchID: S-6938-2016; RSCI: 170597

Yuri S. Vinnik
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department
of General Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-8135-0445; RSCI: 526456

Evgeny G. Grigoriev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
or RAS, Head of the Department of Advanced Level
Surgery, Irkutsk State Medical University;
Academic Director, Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
(Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-5082-7028;
Scopus ID: 6603077953;
ResearchID: H-7659-2016; RSCI: 80353

Дамбаев Георгий Цыренович

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

Georgy Ts. Dambaev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of the Buryat Republic, Head of the Department of Advanced Level Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Зайцев Дмитрий Николаевич

д.м.н., доцент, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
РИНЦ: 324250

Dmitry N. Zaitsev

Dr. Sci. (Med.), Docent, Rector, Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Chita State Medical Academy (Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-5444-3398;
RSCI: 324250

Калягин Алексей Николаевич

д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; РИНЦ: 207633

Alexey N. Kalyagin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Clinical Work and Postgraduate Education, Head of the Department of propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-2708-3972;
Scopus ID: 57376579600;
ResearchID: K-5138-2016; RSCI: 207633

Колесников Сергей Иванович

д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; РИНЦ: 80315

Sergey I. Kolesnikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Academic Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2124-6328;
Scopus ID: 7101992616;
ResearchID: M-4020-2016; RSCI: 80315

Петрова Марина Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последиplomного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; РИНЦ: 613080

Marina M. Petrova

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ambulatory Therapy and Family Medicine with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2998-9572; RSCI: 613080

Сороковиков Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, директор, ФБГНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последиplomного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; РИНЦ: 441270

Vladimir A. Sorokovikov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-9008-6383;
Scopus ID: 24469014100;
ResearchID: B-1171-2019; RSCI: 441270

Цибиков Намжил Нанзатович

д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России
(Чита, Россия)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Namzhil N. Tsibikov

Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Pathological Physiology,
Chita State Medical Academy
(Chita, Russia)
ORCID: 0000-0002-6192-8422

Шпрах Владимир Викторович

д.м.н., профессор, директор,
Иркутская государственная медицинская
академия последипломного образования –
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; РИНЦ: 150134

Vladimir V. Shprakh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate
Education – Branch Campus of the Russian
Medical Academy of Continuing Professional
Education (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-1650-1275;
Scopus ID: 6701524100; RSCI: 150134

Шолохов Леонид Фёдорович

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
физиологии и патологии эндокринной системы,
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» (Иркутск, Россия)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; РИНЦ: 531993

Leonid F. Sholokhov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory
of Physiology and Pathology of Endocrine System,
Scientific Centre for Family Health and Human
Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-3647-3366;
Scopus ID: 6506100081;
ResearchID: O-6278-2015; RSCI: 531993

Шурыгин Михаил Геннадьевич

д.м.н., заведующий научно-лабораторным
отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)
РИНЦ: 484911

Mikhail G. Shurygin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory
Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Irkutsk, Russia)
RSCI: 484911

Щербатых Андрей Викторович

д.м.н., профессор, ректор,
заведующий кафедрой факультетской хирургии,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России
(Иркутск, Россия)
РИНЦ: 485860

Andrey V. Scherbatykh

Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Head of the Department
of Intermediate Level Therapy,
Irkutsk State Medical University
(Irkutsk, Russia)
RSCI: 485860

Патрис Н. Марш

PhD, директор по науке, старший исследователь
Института передовых биоисследований,
Университет Гренобль-Альпы
(Гренобль, Франция)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Patrice N. Marche

PhD, Scientific Director, Senior Scientist
at the Institute for Advanced Biosciences,
Universite Grenoble Alpes (Grenoble, France)
ORCID: 0000-0002-8930-9340;
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

Чжанюй Цюй

MD, PhD, профессор, руководитель кафедры
медицинской микробиологии, Харбинский
медицинский университет (Харбин, Китай)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

Zhangyi Qu

MD, PhD, Professor, Director of Department
of Health Microbiology, Harbin Medical University
(Harbin, China)
ORCID: 0000-0003-4773-0871

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРЕДИСЛОВИЕ

FOREWORD

9

Обращение главного редактора к читателям весеннего номера «Байкальского медицинского журнала»

Малов И.В.

Message of the Editor-in-Chief to the readers of the spring issue of the Baikal Medical Journal

Malov I.V.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

11

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы

Белобородов В.А., Фролов А.П.

Multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of infectious complications of diabetic foot syndrome

Beloborodov V.A., Frolov A.P.

20

Оценка результатов ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при перипротезной инфекции

Камека А.Л., Грищук А.Н., Леонова С.Н.

Assessment of the results of revision hip and knee replacement surgery in case of periprosthetic infection

Kameka A.L., Grishchuk A.N., Leonova S.N.

28

Методология создания индивидуальной модели здоровья человека с использованием искусственного интеллекта

Степаненко Д.А., Павлов В.И., Козлова Н.М.

Methodology for creating an individual human health model using artificial intelligence

Stepanenko D.A., Pavlov V.I., Kozlova N.M.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CASE REPORTS

38

Редкий случай обтурационной кишечной непроходимости: тонко-толстокишечная инвагинация у взрослого

Белобородов В.А., Кожевников М.А.

A rare case of obstructing adhesion: ileocolic intussusception in an adult patient

Beloborodov V.A., Kozhevnikov M.A.

45

Клинический случай болезни Кugelберга – Веландера (спинальной мышечной атрофии III типа)

Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н., Загвозкина Т.Н., Аникина И.В., Тарасова Т.А., Василькова С.В., Плеханова Ю.С.

Clinical case of Kugelberg – Welanders disease (spinal muscular atrophy type III)

Bykov Yu.N., Vasyliov Yu.N., Zagvozkina T.N., Anikina I.V., Tarasova T.A., Vasilkova S.V., Plekhanova Yu.S.

53

Особенности диагностики и ведения пациентки с синдромом Фредерика (клиническое наблюдение)

Гома Т.В., Бразис А.В.

Features of diagnosis and management of a patient with Frederick's syndrome (clinical observation)

Goma T.V., Brazis A.V.

62

Артроскопическая холодно-плазменная абляция при редких заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава. Клинические наблюдения

Комогорцев И.Е., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г.

Arthroscopic cold plasma ablation for rare diseases of the knee joint synovium. Clinical observations

Komogortsev I.E., Melkostupov A.A., Angarskaya E.G., Komogortseva E.G.

69

Клинический случай врождённого гипотиреоза

Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С., Михелсоне Ю.В., Дорофеева Т.Ю., Осипова Е.Г., Ефремова В.В., Таничева В.А.

Clinical case of congenital hypothyroidism

Tkachuk E.A., Barykova D.M., Livadarova Yu.S., Mikhelsone Yu.V., Dorofeeva T.Yu., Osipova E.G., Efremova V.V., Tanicheva V.A.

78

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ,
ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ**

Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (лекция)

*Ткачук Е.А., Семинский И.Ж.***LECTURES FOR STUDENTS,
INTERNS AND POSTGRADUATES**

Hereditary diseases occurring with liver damage (lecture)

Tkachuk E.A., Seminsky I.Z.

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ВЕСЕННЕГО НОМЕРА «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

Малов И.В.

MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE SPRING ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL

Malov I.V.

Уважаемые читатели «Байкальского медицинского журнала»!

Представляем Вашему вниманию весенний выпуск «Байкальского медицинского журнала», в котором мы собрали самые интересные научные материалы.

В разделе оригинальных статей можно ознакомиться с трудами исследователей, посвящённых лечению диабетической стопы. Авторы В.А. Белобородов и А.П. Фролов с кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск) в работе «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы» приводят данные ретроспективного анализа 151 истории болезни пациентов с синдромом диабетической стопы. Авторами доказано, что именно мультидисциплинарный подход позволяет сохранить у большинства пациентов опорную функцию конечности и снизить количество высоких ампутаций у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Авторы статьи «Оценка результатов ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при перипротезной инфекции» А.Л. Камека, А.Н. Гришук и С.Н. Леонова из ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск) дали исчерпывающую оценку эффективности одноэтапного и двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в достижении купирования перипротезной инфекции. Показано, что применение ревизионного эндопротезирования позволило купировать инфекционный процесс у 64,1 % пациентов.

В оригинальной статье «Методология создания индивидуальной модели здоровья человека с использованием искусственного интеллекта» авторов Д.А. Степаненко, Н.М. Козловой и В.И. Павлова из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск) и ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва) рассматривается новый взгляд на индивидуальную модель здоровья. Авторы предлагают при разработке таких моделей использовать искусственный интеллект, что значительно повысит эффективность системы персонифицированной медицины.

Много внимания в весеннем выпуске уделено клиническим случаям. В статье «Редкий случай обтурационной кишечной непроходимости: тонко-толстокишечная инвагинация у взрослого» авторы В.А. Белобородов и М.А. Кожевников из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск) представили материалы по инвагинации тонкого кишечника. Отмечено, что у взрослых пациентов инвагинация наблюдается крайне редко, и такая нетипичная картина представляет трудность для диагностики. В этом случае выбор верной хирургической тактики должен дополнительно включать диагностическую лапароскопию.

В статье Ю.Н. Быкова, Ю.Н. Васильева, Т.Н. Загвозкиной, И.В. Аникиной, Т.А. Тарасовой, С.В. Васильковой, Ю.С. Плехановой из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск) «Клинический случай болезни Кугельберга – Веландера (спинальной мышечной атрофии III типа)» демонстрируется редкий случай поздней диагностики спинально-мышечной атрофии у взрослого пациента. Показано, что дифференциальная диагностика нервно-мышечных заболеваний достаточно сложна и не может обойтись без ДНК-диагностики наследственного дефекта.

В статье «Особенности диагностики и ведения пациентки с синдромом Фредерика (клиническое наблюдение)» авторов Т.В. Гомы и А.В. Бразис из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск) представлено клиническое наблюдение пациентки

77 лет с впервые диагностированным синдромом Фредерика. Показано, что причиной развития синдрома Фредерика явилось прогрессирование заболеваний классического метаболического синдрома (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения). В связи с этим у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом можно предположить развитие синдрома Фредерика.

Совместная статья «Клинический случай врождённого гипотиреоза» авторов Е.А. Ткачук, В.В. Ефремовой, В.А. Таничевой из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск), Ю.С. Ливадаровой, Ю.В. Михелсоне, Т.Ю. Дорофеевой, Е.Г. Осиповой из ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (Иркутск) и Д.М. Барыковой из ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница» (Иркутск) показывает, что для лучшего понимания этиопатогенетических механизмов формирования врождённого гипотиреоза требуется анализ генетических дефектов, выявленных при ДНК-диагностике.

Раздел лекций представлен публикацией «Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (лекция)», авторов Е.А. Ткачук, И.Ж. Семинского из ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск). Она посвящена диагностике патологии печени наследственного генеза. В лекции описаны наследственные синдромы печёночных нарушений, приводится диагностическое значение сочетания отдельных синдромальных проявлений, рассматриваются патогенетические аспекты наследственных болезней печени.

Мы желаем читателям нашего журнала использовать полученную информацию для работы в области практического здравоохранения!

Для цитирования: Малов И.В. Обращение главного редактора к читателям весеннего номера «Байкальского медицинского журнала». Байкальский медицинский журнал. 2024; 3(1): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2023-3-1-9-10

For citation: Malov I.V. Message to the readers of the spring issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2023-3-1-9-10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Белобородов В.А., Фролов А.П.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром диабетической стопы – это одно из тяжёлых осложнений сахарного диабета. Данное сочетание патологических процессов, происходящих в стопе, индуцируется и усугубляется сахарным диабетом. Наиболее часто синдром диабетической стопы является следствием ангиопатии, невропатии, остеопатии; развиваются инфекционно-язвенные поражения, приводящие к ампутации конечности.

Цель исследования. Оценить результаты диагностики и лечения синдрома диабетической стопы с учётом внедрения мультидисциплинарного подхода.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 151 истории болезней пациентов, у которых диагностирован синдром диабетической стопы. Мужчин было 87 (57,6 %), женщин – 64 (42,4 %); средний возраст составил $63,6 \pm 1,0$ года. У большинства пациентов (139 (92,1 %)) диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Результаты. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению синдрома диабетической стопы достигался усилиями команды специалистов, состоящей из хирурга, терапевта, эндокринолога и ангиохирурга. Средний уровень гликемии у обследуемых пациентов был выше нормы и составил $10,6 \pm 0,4$ ммоль/л. У 111 из них коррекция углеводного обмена осуществлялась инсулинами, в остальных наблюдениях – таблетированными сахароснижающими препаратами. Всем пациентам проводили лечение, направленное на устранение основных звеньев патогенеза синдрома диабетической стопы. Местное консервативное лечение проведено в 66 наблюдениях, оперативное – в 85. Большинство оперативных вмешательств (40–47 %) составили малые операции (с сохранением опорной функции ноги), у 20 (23,5 %) пациентов выполнены операции на артериях, у 19 (22,4 %) – высокие ампутации (выше голеностопного сустава), у 6 (7,1 %) – вскрытие флегмоны стопы. Средняя продолжительность лечения больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы составила $17,1 \pm 0,6$ дня.

Заключение. У пациентов с синдромом диабетической стопы диагностированы выраженные нарушения углеводного обмена с наличием ангиопатии, невропатии. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы позволяет выявить основные звенья патогенеза и на базе имеющихся протоколов индивидуализировать лечение. Это способствует сохранению у большинства пациентов опорной функции конечности, снижению количества высоких ампутаций.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, ангиопатия, периферическая невропатия, артропатия, диабетическая язва

Для цитирования: Белобородов В.А., Фролов А.П. Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 11-19. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-11-19

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Beloborodov V.A., Frolov A.P.

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Introduction. Diabetic foot syndrome is one of the severe complications of diabetes mellitus. This combination of pathological processes occurring in the foot is induced and aggravated by diabetes mellitus. Most often, diabetic foot syndrome is a consequence of angiopathy, neuropathy, osteopathy; it may be accompanied by infectious and ulcerative lesions, leading to amputation of the extremity.

The aim of the study. To assess the results of diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome, following the introduction of a multidisciplinary approach.

Materials and methods. A retrospective analysis of 151 medical records of patients diagnosed with diabetic foot syndrome was carried out. There were 87 (57.6 %) men and 64 (42.4 %) women; the mean age was 63.6 ± 1.0 years. The most of patients (139 (92.1 %)) were diagnosed with type 2 diabetes mellitus.

Results. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome was achieved through the efforts of a team of specialists consisting of a surgeon, general practitioner, endocrinologist and vascular surgeon. The average glycemic level in the examined patients was higher than normal and amounted to 10.6 ± 0.4 mmol/l. In 111 of patients, the correction of carbohydrate metabolism was carried out with insulin, in the remaining observations – with tableted hypoglycemic drugs. All patients received treatment aimed at eliminating the main links in the pathogenesis of diabetic foot syndrome. Local conservative treatment was carried out in 66 cases, surgical treatment – in 85 cases. The majority of surgical interventions (40–47 %) were minor surgeries (preserving the supporting function of the leg), in 20 (23.5 %) patients surgeries were performed on the arteries, in 19 (22.4%) – high amputations (above the ankle joint), in 6 (7.1 %) – opening of foot phlegmon. The average duration of treatment for diabetic patients with diabetic foot syndrome was 17.1 ± 0.6 days.

Conclusion. Patients with diabetic foot syndrome were diagnosed with severe disorders of carbohydrate metabolism with the presence of angiopathy and neuropathy. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome makes it possible to identify the main links in pathogenesis and, based on existing protocols, to personalize the treatment. This makes it possible to preserve the supporting function of the extremity in most patients and to reduce the number of high amputations.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, angiopathy, peripheral neuropathy, arthropathy, diabetic ulcer*

For citation: Beloborodov V.A., Frolov A.P. Multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of infectious complications of diabetic foot syndrome. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 11-19. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-11-19

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — наиболее распространённое эндокринное заболевание человека с постоянной тенденцией увеличения количества больных в мире. В настоящее время СД можно рассматривать как эпидемию XXI века. СД стал развиваться в странах, где он 30 лет назад был редкостью, а сегодня Китай и Индия лидируют по числу людей, страдающих СД. Страны Ближнего Востока и Тихоокеанские острова имеют самую высокую распространённость СД [1]. По суммарной оценке, в 2021 г. во всём мире СД страдали 537 млн человек в возрасте 20–79 лет (10,5 % населения), и ожидается, что число больных к 2030 г. возрастёт до 643 млн, а к 2045 г. — до 783 млн (12,2 %) [2]. Всё это ведёт к перегрузке системы здравоохранения в различных странах мира [3], создаёт огромное экономическое бремя, расходы на одного пациента растут более высокими темпами, чем распространённость СД, и в среднем в 2,3 раза выше, чем у пациентов без СД [2, 4].

С увеличением числа больных СД ожидается увеличение количества его осложнений, одним из которых является синдром диабетической стопы (СДС). СДС — это совокупность патологических процессов в стопе, которые вызываются или усугубляются СД. Диабет поражает множество органов и систем, что приводит к значительной летальности. Пациенты рассматривают СД односторонне, как повышение уровня сахара в крови и ухудшение общего самочувствия, и не рассматривают СД как причину поражения множества систем органов. Это приводит к тому, что население становится исключительно уязвимым к заболеваниям периферических артерий, периферическим невропатиям, остеопатиям, остеопорозам, патологическим переломам, невропатии Шарко, язвам, инфекциям, ампутациям. Так, среди взрослых пациентов с СД продолжительностью 9–11 лет отмечается сенсорная невропатия у 29–56 %, а заболевания периферических артерий — у 13,5–36 % [5]. В 2005 г. примерно 592 000 пациентов с СД перенесли ампутацию нижних конечностей, у 60 % из них были выполнены высокие ампутации, к 2050 г. их количество удвоится [6].

Одним из самых тяжёлых вариантов течения СДС является образование язв. Язвы являются одним из ключевых факторов, способствующих инфицированию и потере конечностей [7]. Чтобы обеспечить эффективную оценку, лечение осложнений и проведение профилактических мероприятий, чрезвычайно важно определить причину язвообразования. Причины диабетической язвы стопы многофакторные: периферическая сенсорная невропатия, биомеханические аномалии стопы и голеностопного сустава, внешние травмы, микро- и макроангиопатии. Язвы на стопе обычно возникают в местах умеренного или высокого

давления на стопу и сдвигающих усилий, возникающих в результате повторяющихся травм. Из-за сенсорной невропатии пациенты часто не распознают наличие язвы на стопе. Участки аномального давления и сдвига часто связаны с деформациями стопы, такими как молоткообразные пальцы, вальгусная деформация стопы, ригидный изгиб стопы, стопа Шарко [7–9].

За последние десятилетия были разработаны и внедрены международные рекомендации, а также программы по лечению СДС. Разработаны инновационные технологии для лечения и профилактики СДС, такие как: мониторинг температуры в домашних условиях; лечение ран отрицательным давлением; гиперспектральная визуализация; местный кислород; специальные повязки (атравматические, гелевые, коллоидные, альгинатные), препараты на основе стволовых клеток. Следует отметить достижения в области сосудистой хирургии, особенно эндоваскулярных вмешательств, которые также внесли огромный вклад в улучшение результатов и снижение хирургических рисков. Появились новые подходы к лечению невроартропатии Шарко. Улучшились результаты лечения сенсорной невропатии [10, 11].

Несмотря на появление новых технологий и протоколов лечения СДС, проблемы лечения инфекционных осложнений остаются крайне актуальными, что подтверждает большое количество ежегодно выполняемых ампутаций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ диагностики и лечения инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы с учётом мультидисциплинарного подхода и использования современных технологий у пациентов, находящихся на лечении в хирургическом стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники исследования

На базе отделения гнойной хирургии проведено ретроспективное исследование с участием 151 пациента с СДС. В исследуемую группу были включены пациенты различного пола и возраста. Средний возраст составил $63,6 \pm 1,3$ года. В исследуемой группе преобладали мужчины — 87 (57,6 %), женщин, соответственно, было 64 (42,4 %). Большинство пациентов с СДС имели СД 2-го типа — 139 (92,1 %), СД 1-го типа отмечался редко — в 12 (7,9 %) случаях.

Описание медицинского вмешательства

Диагностика клинических форм СДС осуществлялась на основе клинико-инструментального об-

следования. Диагностика диабетической невропатии проводилась путём определения тактильной (тест Semmes – Weinstein), температурной и вибрационной (с использованием камертона) чувствительности, определялся сухожильный рефлекс с ахиллова сухожилия. Диабетическая ангиопатия диагностировалась на основании клинических проявлений ишемии (перемежающейся хромоты), доплерографии с определением лодыжечно-плечевого индекса, мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии, цветного дуплексного ультразвукового сканирования. Выявление диабетической остеоартропатии (стопы Шарко) основывалось на оценке клинической симптоматики и рентгенографии стопы, на которой нередко выявлялся кальциноз артерий – диагностический признак ангиопатии. Диагностика инфекционных осложнений базировалась прежде всего на основе анамнеза и клинической симптоматики. Лабораторные и инструментальные методы исследования носили вспомогательный характер.

Исходы исследования

В ходе исследования изучены следующие данные: 1) пол; 2) возраст пациентов; 3) лабораторные показатели периферической крови; 4) локализация поражения артерий нижних конечностей; 5) стадия СДС по классификации F. Wagner (1981); 6) продолжительность формирования признаков инфекционного процесса; 7) виды хирургических пособий при СДС; 8) продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

Статистический анализ данных

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений (M) и их стандартных отклонений (SD), категориальные переменные – в виде их количества (n) и частоты встречаемости (%). Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам с СДС, поступившим в хирургическое отделение стационара, проводилось комплексное обследование и лечение. С этой целью создавалась мультидисциплинарная команда в составе лечащего врача – хирурга, ангиохирурга, терапевта и эндокринолога, которые совместно определяли индивидуальную концепцию лечения. Также по показаниям в команду мог включаться невролог. Задачами хирурга были диагностика характера инфекционных осложнений, предварительная оценка состояния периферического кровообращения, выявление наличия артропатии, оценка сенсорной невропатии и непосредственное ле-

чение гнойных осложнений. Ангиохирург оценивал характер нарушения периферического кровообращения, определял возможность выполнения реконструктивно-восстановительных операций на артериях и осуществлял их, включая эндоваскулярные вмешательства с привлечением ангиорентгенологов. Задачами терапевта были диагностика и лечение сопутствующей патологии. Основной задачей эндокринолога являлась коррекция углеводного обмена. В случае, если поставленная задача специалистом была решена на догоспитальном этапе, то в мультидисциплинарную команду он не включался. 131 (86,8 %) пациент с СДС за период госпитализации был проконсультирован врачом-терапевтом, 129 (85,4 %) – эндокринологом, 122 (80,8 %) – ангиохирургом, 5 (3,3 %) – неврологом. У большинства пациентов (140 (92,7 %)) диагностированы различные проявления метаболического синдрома: артериальная гипертензия – у 129 (85,4 %), ожирение – у 28 (18,5 %), ишемическая болезнь сердца – у 106 (70,2 %).

На основании проведённых исследований определялись характер оперативного лечения, сроки его проведения, методы коррекции углеводного обмена и устранения дисфункций органов.

В ходе первичного обследования было установлено, что средний уровень глюкозы крови у 151 пациента составил $10,6 \pm 0,4$ ммоль/л, гликированный гемоглобин – $8,9 \pm 0,2$ % при целевом $7,6 \pm 0,2$ %. До поступления в стационар коррекция углеводного обмена у 111 (73,5 %) пациентов проводилась с помощью базально-болюсной схемы инсулинотерапии. Доза инсулина короткого действия составляла $24,11 \pm 0,50$ Ед, продлённого – $27,16 \pm 1,26$ Ед. 10 (6,6 %) пациентов получали только инсулин короткого действия в средней дозе $20,82 \pm 3,43$ Ед. Таблетированные сахароснижающие препараты получали 23 (15,2 %) пациентов с СД 2-го типа, 10 из них – в сочетании с продлённым инсулином. 7 пациентов с СДС до поступления в стационар не получали сахароснижающую терапию.

Выявление дисфункций органов и систем базировалось на лабораторных исследованиях крови и мочи, инструментальных методах. Оценка функции желудочно-кишечного тракта выполнялась при ультразвуковом исследовании брюшной полости, дыхательной системы – при рентгенографии лёгких, сердечно-сосудистой системы – на измерении артериального давления и электрокардиографии. Проведённые лабораторные исследования показателей крови выявили умеренный лейкоцитоз; других существенных изменений в крови не выявлено (табл. 1). Инструментальные исследования не выявили критичных дисфункций органов и систем, что не потребовало их специального лечения.

Для уточнения характера инфекционного поражения стопы, выявления остеоартропатии и кальциноза артерий (синдром Менкеберга) 89 паци-

ентам была выполнена рентгенография стопы. Из них у 64 пациентов был выявлен кальциноз артерий, у 34 — признаки остеомиелита, у 3 — перистит. Ультразвуковая доплерография выполнена 32 пациентам, у 13 из них выявлены признаки кальциноза артерий.

В последующем, после первичного осмотра и начатого консервативного лечения, при наличии показаний в течение 3 дней выполняли ангиографию для выявления возможности проведения реконструктивной операции на артериях нижних конечностей с целью сохранения их опорной функции. Артериография была выполнена у 54 пациентов. Из них в 44 наблюдениях выявлено окклюзионное поражение большеберцовой артерии, которое чаще всего сочеталось со стенозом и окклюзией артерий на стопе и со стенозом и окклюзией поверхностной бедренной артерии. Стеноз большеберцовой артерии встречался редко (5 случаев), как и поражение магистральных артерий (4 случая).

При комплексном обследовании у 151 пациента с СДС на основании ультразвукового исследования и доплерометрии артерий, ангиографии во всех наблюдениях была выявлена диабетическая ангиопатия. В подавляющем числе наблюдений (133) она носила сочетанный характер (сочетание микроангиопатии с макроангиопатией). Микроангиопатия была отмечена у 13 паци-

ентов, макроангиопатия — у 5. Диагностика диабетической невропатии основывалась на выявлении снижения болевой и тактильной чувствительности в стопах. Невропатия выявлена в 140 наблюдениях у пациентов, имеющих ангиопатию. У 11 пациентов с ангиопатией признаков невропатии не выявлено. Кроме того, на основании рентгенографии стоп у 30 пациентов выявлена остеоартропатия. При дополнительном обследовании у 27 пациентов обнаружена нефропатия, у 6 — ретинопатия.

На основании клинического осмотра всем пациентам была определена стадия поражения стоп инфекционным процессом по F. Wagner (1981). Реже всего больные обращались в хирургическое отделение с 0-й степенью заболевания (8 случаев), основными проявлениями которой были рожа и целлюлит. Пациенты с 1-й стадией (поверхностные язвенные дефекты) и 2-й стадией (глубокие язвенные дефекты мягких тканей) госпитализировались в 1,5–2 раза чаще (19 и 11 случаев соответственно). Пациентов с 3-й стадией заболевания (глубокая язва, проникающая до костных структур) было больше, чем с 0–2-й стадиями (38 случаев). Самой частой причиной госпитализации пациентов с СДС была 4-я стадия заболевания — развитие ограниченной гангрены стопы (62 случая), 5-я стадия (распространённая гангрена стопы) была у 17 пациентов.

ТАБЛИЦА 1

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Показатели крови	Среднее, М	Стандартное отклонение (SD)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,30	0,07
Гемоглобин, г/л	121,08	1,95
Гематокрит	36,34	0,47
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,52	0,37
Билирубин, ммоль/л	13,26	0,94
Амилаза, ммоль/л	43,03	5,76
Мочевина, ммоль/л,	7,75	1,28
Креатинин, ммоль/л	108,32	13,13
Холестерин, ммоль/л	5,57	1,35
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	6,28	3,03
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	4,18	3,12
Триглицериды, ммоль/л.	5,16	3,31
K ⁺ , ммоль/л	4,15	0,16
Na ⁺ , ммоль/л	135,96	1,70
Cl ⁻ , ммоль/л	96,0	5,10
Глюкоза, ммоль/л,	10,6	0,4

Средняя продолжительность развития инфекционного процесса составила $31,4 \pm 3,3$ дня. В течение 1-х суток пребывания в хирургическом отделении 94 пациентам проведён забор экссудата из очага поражения стопы для бактериологического исследования. По результатам посева основным патогеном являлся золотистый стафилококк (59 (62,8 %) пациентов), реже — стрептококк (6 (6,4 %) пациентов), протей (6 (6,4 %) пациентов), синегнойная (6 (6,4 %) пациентов) и кишечная (3 (3,2 %) пациента) палочка. Грамотрицательная микрофлора выделена у 14 (14,8 %) пациентов.

На основании выявленных основных звеньев патогенеза формировался соответствующий лечебный комплекс, в который включали коррекцию углеводного обмена, лечение ангиопатии, невропатии, антибактериальную терапию с учётом характера микрофлоры.

Во время стационарного лечения все пациенты с СДС получали инсулин короткого действия с целью поддержания уровня гликемии в пределах 5,5–10,0 ммоль/л. В составе комплексной терапии невропатии при СДС использовались метаболические и антиоксидантные препараты (тиоктаcid — 600 мг/сут., актовегин — 1 г/сут., витамины В, С, Е или милгамма). Медикаментозная коррекция ангиопатии проводилась с помощью дезагрегантов и антикоагулянтов, таких как гепарин до 20 тыс. Ед/сут., реополиглюкин — 400 мл/сут., никотиновая кислота — 0,04 г/сут., так и низкомолекулярные гепарины — фраксипарин в дозе 0,3–0,6 мл/сут., сулодексид в дозе 600 ЛЕ/сут.; последние имели ряд преимуществ. При развитии критической ишемии конечности в лечении применяли препараты простагландина Е1 (вазопростан).

В случае выраженного отёка стопы лечение дополняли препаратами диосмина (детралекс, вазокет). После купирования явлений острого инфекционного процесса в стопе применялись таблетированные формы дезагрегантов и антикоагулянтов: аспирин (0,25 мг/сут.) или плавикс (75 мг/сут.).

Наличие СДС являлось показанием к проведению антибактериальной терапии. При стартовой терапии назначались антибиотики (цефалоспорины III поколения или фторхинолоны), которые применялись в сочетании с метронидазолом, или назначался амоксициллин/клавуланат. После верификации микрофлоры из язв при бактериологическом исследовании и чувствительности их к антибиотикам проводилась коррекция антибактериальной терапии.

У 66 (43,7 %) пациентов, имеющих 0–3-ю стадии СДС по классификации F. Wagner (1981), проводилось только местное консервативное лечение (рис. 1). Оно включало обязательную разгрузку конечности, которая достигалась наложением на стопу и голень лонгеты из синтетического материала для иммобилизации стопы с последующим хождением на костылях или ношением специальной ортопедической обуви. Пациентам с СДС с язвами или ранами выполнялись механический дебридмент или ультразвуковая кавитация, ежедневно проводились перевязки с антисептическими растворами, протеолитическими ферментами, различными атравматическими и адсорбирующими повязками. Гидрогелевые или гидроколлоидные повязки выполнялись после очищения язв от инфекции и детрита. Широко использовались возможности физиотерапии как на I, так и на II стадии раневого процесса (ультрафиолетовое облучение,

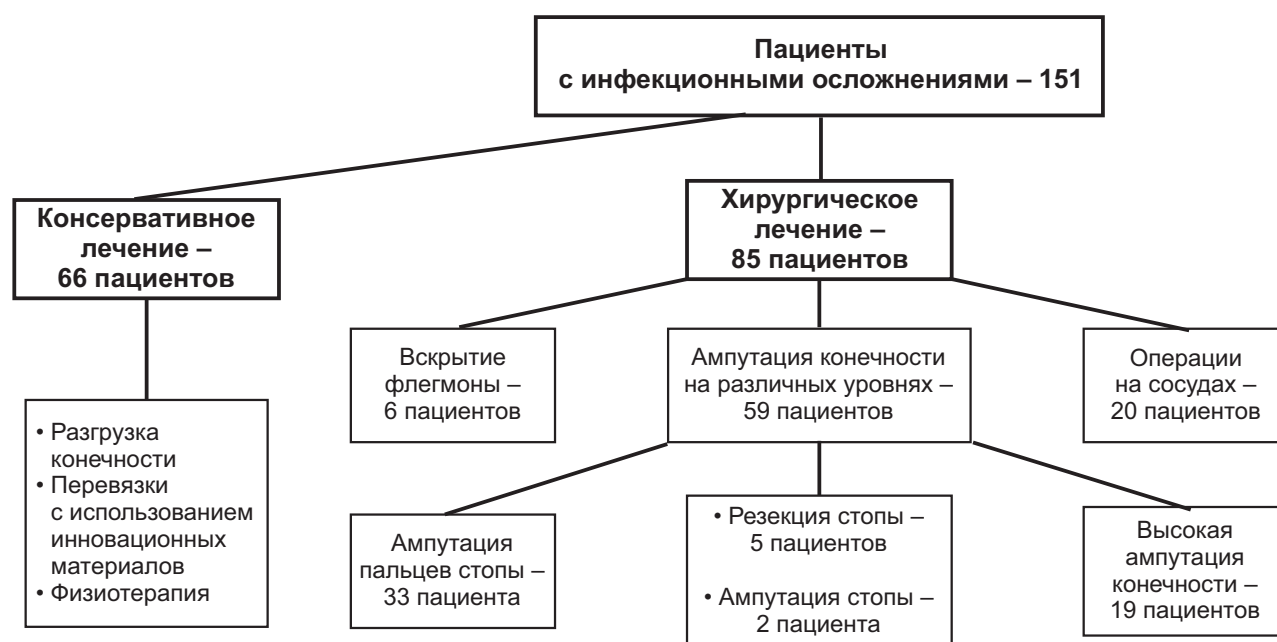


РИС. 1. Структура местного лечения инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы

магнитотерапия, лазеротерапия). Для ускорения очищения и заживления диабетических язв в ряде случаев применялась гипербарическая оксигенация и озонотерапия.

Хирургическое лечение в сочетании с консервативной терапией выполнено 85 (56,3 %) пациентам. Характер оперативного лечения представлен на рисунке 1.

Основным видом хирургического лечения явились ампутации нижней конечности на различных уровнях (59 (69,4 %) пациентов). Чаще всего выполнялись малые ампутации в пределах стопы с сохранением опорной функции конечности (40 (67,8 %) пациентов). Показанием к операции служила 4-я стадия заболевания с сохранённым кровотоком на стопе. Высокие ампутации (на уровне голени и бедра) были выполнены 19 (32,2 %) пациентам, из них 17 имели 5-ю стадию СДС, 2 — 4-ю стадию, с существенным нарушением кровотока на стопе, который не удалось восстановить консервативными и хирургическими методами.

Значительной части пациентов с 4-й стадией СДС (20 (23,5 %) пациентов) выполнены операции на артериях с целью нормализации кровотока и с последующим выполнением малой ампутации. Из них у 10 (50%) пациентов выполнена баллонная дилатация со стентированием берцовых артерий, у 7 (35 %) — пластика бедренной артерии в сочетании с баллонной дилатацией берцовых артерий, 3 (15 %) — шунтирование и протезирование с пластикой бедренной артерии.

Вскрытие флегмоны с хирургической обработкой раны выполнено в 6 (7,1 %) наблюдениях. Средняя продолжительность лечения пациентов с инфекционными осложнениями СДС составила $17,1 \pm 0,6$ дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, гнойные проявления СДС наблюдались у больных старше 60 лет со вторым типом СД; мужчины болели несколько чаще, чем женщины, что согласуется с литературными данными — увеличением частоты осложнений СД с возрастом и заболеванием мужчин в 1,5 раза чаще [11].

Ввиду поражения множества органов и систем при СД, приводящих к различным патологическим состояниям, в том числе к инфекционным осложнениям на стопе, возникает необходимость использования мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению, который сформировался за последние 5–10 лет. С этой целью формировалась команда врачей-специалистов по диагностике и лечению заболеваний различных органов и систем.

Для инфекционных проявлений СДС было характерно выраженное нарушение углеводного обмена, наличие ангиопатии во всех наблюдениях и, как правило, невропатии; существенно реже

наблюдались поражения суставов, почек, сетчатки глаза. С учётом выявленных патологических процессов всем пациентам требовалось проведение комплексного лечения. Выполнялась коррекция углеводного обмена, консервативное лечение ангиопатии и полиневропатии, по показаниям — лечение артропатии, нефропатии, ретинопатии. При наличии или угрозе распространения местного инфекционного процесса осуществлялась антибактериальная терапия [10].

Местная консервативная терапия без хирургического лечения проведена 43,7 % пациентам с СДС. Комплекс лечебных мероприятий определялся стадией раневого процесса и соответствовал общим рекомендациям лечения диабетических язв [12], однако в деталях были отличия.

В первую стадию наиболее оптимальным лечением явилось: 1) при преобладании некротических тканей — ультразвуковая кавитация и/или повязки с ферментными препаратами; 2) при преобладании гнойного процесса — повязки с раствором повидон-йода или инновационные адсорбирующие повязки.

Во вторую стадию раневого процесса наиболее оптимально подходили атравматические сетчатые повязки или повязки на основе геля или коллоида. Физиотерапия носила вспомогательный характер. Гипербарическая оксигенация и озонотерапия были достаточно эффективны, но из-за организационных сложностей использовались редко.

Вследствие инфекционных проявлений СДС 56,3 % пациентов потребовалось хирургическое лечение. Самым распространённым хирургическим методом лечения явилась ампутация нижней конечности на уровне нормального кровоснабжения в 39,1 % наблюдений, в отличие от 68,6 % в сообщении польских коллег [8]. Высокие ампутации были выполнены у 12,6 % пациентов, что ниже на 20 %, чем в аналогичной работе из США, Англии и Нидерландов [10].

Малые ампутации выполнены у 26,5 % пациентов. Важнейшей задачей при выборе данного уровня ампутации явилась нормализация кровообращения. Это достигалось дополнительной консервативной терапией, открытыми реконструктивно-восстановительными операциями на подвздошных и бедренных артериях, малоинвазивными эндоваскулярными технологиями, что позволяло выполнять малые ампутации с сохранением опорной функции конечности. В конечном итоге при данной тактике 77,6 % оперированных пациентов сохранили опорную функцию конечности, 22,4 % — выполнена высокая ампутация. Летальных исходов в течение 30-суточного послеоперационного периода в этой группе больных СДС не было, что положительно отличается от результатов в опубликованных источниках, где летальность составила 3,5–34 % [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СДС имеют существенные нарушения углеводного обмена, наличие ангиопатии и невропатии. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении СДС позволяет выявить основные звенья патогенеза и на базе имеющихся протоколов индивидуализировать лечение. Это позволяет у большинства пациентов сохранить опорную функцию конечности, снизить количество высоких ампутаций и тем самым частично сохранить качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naeem Z. Burden of diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015; 9(3): V-VI. doi: 10.12816/0024690
2. *IDF Diabetes Atlas; 10th ed.* 2021. URL: <https://diabetesatlas.org> [date of access: 26.09.2023].
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 128: 40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018; 41(5): 917-928. doi: 10.2337/dci18-0007
5. Shukla V, Fatima J, Ali M, Garg A. A study of prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus

patients in a teaching hospital. *J Assoc Physicians India*. 2018; 66(5): 57-60.

6. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(3): 422-429. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.005
7. Humphries MD, Brunson A, Li CS, Melnikow J, Romano PS. Amputation trends for patients with lower extremity ulcers due to diabetes and peripheral artery disease using statewide data. *J Vasc Surg*. 2016; 64(6): 1747-1755. e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.06.096
8. Walicka M, Raczynska M, Marcinkowska K, Lisicka I, Czaicki A, Wierzbna W, et al. Amputations of lower limb in subjects with diabetes mellitus: Reasons and 30-day mortality. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 8866126. doi: 10.1155/2021/8866126
9. Matijević T, Talapko J, Mestrovic T, Matijević M, Erić S, Erić I, et al. Understanding the multifaceted etiopathogenesis of foot complications in individuals with diabetes. *World J Clin Cases*. 2023; 11(8): 1669-1683. doi: 10.12998/wjcc.v11.i8.1669
10. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers: A review. *JAMA*. 2023; 330(1): 62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578
11. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hick CW. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2023; 46(1): 209-221. doi: 10.2337/dci22-0043
12. Lipsky BA, Senneville J, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(Suppl 1): e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3299-1924

Фролов Александр Петрович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3453-548X

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3299-1924

Aleksandr P. Frolov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3453-548X

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Для переписки

Белобородов Владимир Анатольевич, BVA555@yandex.ru

Corresponding author

Vladimir A. Beloborodov, BVA555@yandex.ru

Получена 15.11.2023

Принята 11.02.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 15.11.2023

Accepted 11.02.2024

Published 10.03.2024

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ ПРИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Камека А.Л., Грищук А.Н., Леонова С.Н.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Введение. Перипротезная инфекция является грозным осложнением эндопротезирования крупных суставов. До настоящего времени нет единого мнения по вопросу выбора хирургической тактики лечения этой категории пациентов.

Цель работы. Определить эффективность одноэтапного и двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в достижении купирования перипротезной инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения ревизионного эндопротезирования у 78 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного суставов. У 38 пациентов было использовано одноэтапное ревизионное эндопротезирование, у 40 пациентов ревизионное эндопротезирование выполнено в два этапа. Результаты лечения были оценены через 1 год после оперативного вмешательства. Новым явилось то, что из 78 пациентов у 45 (57,7 %) выбор вида ревизионного эндопротезирования был выполнен по алгоритму, разработанному в Иркутском научном центре хирургии и травматологии.

Результаты. Применение ревизионного эндопротезирования позволило купировать инфекционный процесс у 64,1 % пациентов. Лучшие результаты были получены после выполнения двухэтапного ревизионного эндопротезирования, при котором купирование инфекционного процесса было достигнуто в 72,5 % случаев. Выбор тактики лечения пациентов по алгоритму позволил улучшить результаты двухэтапного ревизионного эндопротезирования до 87,5 %.

Использование предложенных в алгоритме критериев при оценке положительных и отрицательных результатов ревизионного эндопротезирования позволило подтвердить эффективность применения алгоритма у 80 % пациентов и выявить вероятные причины поддержания перипротезной инфекции: неверный выбор вида хирургического вмешательства, наличие обширных костных дефектов, наличие полиаллергии.

Заключение. Анализ результатов ревизионного эндопротезирования при перипротезной инфекции позволил подтвердить эффективность применения предложенного алгоритма для выбора вида оперативного вмешательства, установить наибольшую эффективность двухэтапного ревизионного эндопротезирования по сравнению с одноэтапными ревизиями, а также определить вероятные причины отрицательных результатов лечения.

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование суставов, перипротезная инфекция

Для цитирования: Камека А.Л., Грищук А.Н., Леонова С.Н. Оценка результатов ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при перипротезной инфекции. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 20-27. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-20-27

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF REVISION HIP AND KNEE REPLACEMENT SURGERY IN CASE OF PERIPROSTHETIC INFECTION

Kameka A.L., Grishchuk A.N., Leonova S.N.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Periprosthetic infection is a serious complication of large joint replacement surgery. To date, there is no consensus on the choice of surgical tactics for treating this category of patients.

The aim of the work. To determine the effectiveness of one-stage and two-stage revision hip and knee replacement surgery in reducing periprosthetic infection.

Materials and methods. We analyzed the results of revision replacement surgery in 78 patients with deep periprosthetic infection of the hip and knee joints. In 38 patients, one-stage revision replacement surgery was used, in 40 patients – two-stage. Treatment results were assessed 1 year after the surgery. Out of 78 patients, in 45 (57.7 %) choosing the type of revision replacement surgery was made according to the algorithm developed at the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.

Results. Using revision replacement surgery made it possible to stop the infectious process in 64.1 % of patients. The best results were obtained after two-stage revision surgery, in which relief of the infectious process was achieved in 72.5 % of cases. The choice of treatment tactics for patients according to the algorithm improved the results of two-stage revision joint replacement surgery up to 87.5 %.

Using the criteria proposed in the algorithm when assessing the positive and negative results of revision surgery made it possible to confirm the effectiveness of the algorithm in 80% of patients and to identify the probable reasons for the maintenance of periprosthetic infection: incorrect choice of the type of surgery, the presence of extensive bone defects, the presence of polyallergy.

Conclusion. Analysis of the results of revision arthroplasty for periprosthetic infection made it possible to confirm the effectiveness of the proposed algorithm for choosing the type of surgery, to establish the highest effectiveness of two-stage revision surgery compared to one-stage surgery, and also to determine the probable causes of negative treatment results.

Key words: *revision joint replacement, periprosthetic infection*

For citation: Kameka A.L., Grishchuk A.N., Leonova S.N. Assessment of the results of revision hip and knee replacement surgery in case of periprosthetic infection. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 20-27. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-20-27

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тяжёлым осложнением эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов является перипротезная инфекция, количество случаев которой неуклонно растёт, достигая 5 % [1, 2]. Последствием глубокой перипротезной инфекции может стать полное разрушение сустава с нарушением функции конечности, инфекционное поражение органов и систем, развитие летального исхода.

При лечении пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) выполняются следующие виды оперативных вмешательств: санационное вмешательство с сохранением имплантированного эндопротеза, ревизионное вмешательство с заменой эндопротеза на ревизионную конструкцию в один или несколько этапов (одноэтапное ревизионное эндопротезирование (РЭ), двухэтапное РЭ, многоэтапное РЭ), полное удаление эндопротеза без последующей замены с формированием неоартроза тазобедренного сустава или анкилоза коленного сустава. Для выбора той или иной хирургической тактики предложены различные способы и алгоритмы, основанные на оценке наиболее значимых факторов и имеющие определённые недостатки (позднее определение тактики, дорогостоящие исследования, нечёткие формулировки выбранных критериев и др.) [3–7].

В настоящее время при ППИ наиболее активно применяется ревизионное эндопротезирование крупных суставов, постоянно совершенствуются ревизионные импланты, хирургическая техника. Несмотря на это, не наблюдается тенденции к снижению рецидивов перипротезной инфекции, достигающих 24–52 % [8, 9]. Продолжается обсуждение преимуществ и недостатков одноэтапного или двухэтапного метода ревизионного эндопротезирования [6, 10, 11].

Актуальным является совершенствование подходов к выбору хирургического метода для купирования перипротезной инфекции крупных суставов и улучшения результатов ревизионного эндопротезирования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить эффективность одноэтапного и двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в достижении купирования перипротезной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы результаты применения ревизионного эндопротезирования у 78 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией крупных суставов, проходивших лечение

в клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) в 2014–2020 годах. Количество мужчин и женщин было примерно одинаковым (40 и 38 соответственно). Возрастной диапазон составил от 38 лет до 81 года (в среднем $61,4 \pm 6,16$ года). В большинстве случаев инфекционный процесс развивался в зоне эндопротеза тазобедренного сустава, что составило 65,4 % (51 пациент), в 34,6 % случаев – в области коленного сустава.

Оперативное лечение пациентов заключалось в выполнении РЭ. У 38 пациентов было использовано одноэтапное РЭ, при котором во время одного оперативного вмешательства производилось удаление эндопротеза с тщательной санацией очага инфекции, ультразвуковой обработкой раны, и устанавливалась ревизионная эндопротезная конструкция. 40 пациентам было выполнено двухэтапное РЭ. При этом, на первом этапе после удаления эндопротеза и санации производилась установка артикулирующего спейсера с антибактериальным препаратом. Второе оперативное вмешательство выполнялось после купирования инфекционного процесса и включало замену спейсера на ревизионный эндопротез.

Результаты лечения были оценены через 1 год после оперативного вмешательства. При купировании перипротезной инфекции (ППИ) результат лечения признавали «положительным», при продолжающемся инфекционном процессе или его рецидиве – «отрицательным».

В зависимости от тактики выбора вида РЭ пациенты были разделены на две группы. У 45 пациентов, составивших первую группу, при выборе одноэтапного или двухэтапного РЭ использовали разработанный в ИНЦХТ алгоритм, позволяющий до операции определить хирургическую тактику (санационное вмешательство, одноэтапное РЭ, двухэтапное РЭ, удаление эндопротеза без замены) [12]. При этом, сначала производили балльную оценку таких показателей, как предыдущие санационные операции, изменение мягких тканей в зоне протезированного сустава, лейкоцитарная реакция организма, и устанавливали низкую или высокую степень риска сохранения ППИ. После оценки дополнительных параметров (времени инфицирования, стабильности эндопротеза, неудачных попыток РЭ, невозможности выполнения РЭ) выбирали вид РЭ. В разработанном алгоритме выбор хирургической тактики при перипротезной инфекции основан на определении степени риска сохранения инфекционного процесса по количеству баллов трех показателей: предшествующие санационные операции (их отсутствие или наличие, количество), состояние мягких тканей (без изменения, отек, гиперемия, свищ), индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов крови (≤ 12 у.е.; > 12 у.е.). Новизна использования данных показателей подтверж-

дена патентом РФ № 2692960 «Способ определения хирургической тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при инфекционном осложнении».

У 33 пациентов, включенных во вторую группу, выбор вида РЭ проводился не по алгоритму, и зависел от выраженности инфекционного процесса, стабильности компонентов эндопротеза, наличия спейсеров, возможности их изготовления.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи стандартных программ статистического анализа Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Оценку полученных результатов в двух группах проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона, параметра относительного риска, сравнения процентов частоты случаев положительных и отрицательных результатов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов применения РЭ у 78 пациентов с глубокой ППИ тазобедренного и коленного суставов показал, что купирование инфекционного процесса в области протезированного сустава было достигнуто в 64,1 % случаев; положительных результатов получено статистически значимо больше, чем отрицательных. При сравнении результатов одноэтапного и двухэтапного

РЭ было отмечено, что только после использования двухэтапного РЭ количество положительных результатов статистически значимо превосходило количество отрицательных (табл. 1).

Также было определено, что риск отрицательного результата в 1,6 раза выше при использовании одноэтапного РЭ, чем при двухэтапном РЭ.

Затем был проведен сравнительный анализ результатов РЭ у пациентов двух групп в зависимости от применения алгоритма. Статистически значимо больший процент положительных результатов у пациентов первой группы указывал на преимущество тактики выбора вида РЭ по предложенному алгоритму (табл. 2).

По критерию χ^2 установлена статистически значимая зависимость частоты положительных результатов от применения хирургического алгоритма ($\chi^2_{\text{эмп}} = 18,102$; $p < 0,01$).

При анализе результатов использования одноэтапного и двухэтапного РЭ были получены различные данные. Результаты применения одноэтапного РЭ как по алгоритму, так и без его использования статистически значимо не отличались (табл. 3).

По критерию χ^2 было определено, что при выполнении одноэтапного РЭ результат лечения не зависел от использования алгоритма ($\chi^2_{\text{эмп}} = 3,474$; $p > 0,05$).

У пациентов, которым проводилось двухэтапное РЭ по алгоритму, было получено статистически значимо больше положительных результатов (табл. 4).

ТАБЛИЦА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОДНОЭТАПНОГО И ДВУХЭТАПНОГО РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ($n = 78$)

Результат лечения	Пациенты после использования одноэтапного РЭ ($n = 38$)		Пациенты после использования двухэтапного РЭ ($n = 40$)		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Положительный	21	55,3	29	72,5*	50	64,1*
Отрицательный	17	44,7	11	27,5	28	35,9
Статистическая значимость (p)	–		$p > 0,05$		$p < 0,001$	
					$p = 0,041$	

Примечание. * – статистически значимые различия при сравнении процентов положительных и отрицательных результатов при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ДВУХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Результат лечения	Группы пациентов ($n = 78$)		Статистическая значимость (p)
	1-я группа ($n = 45$)	2-я группа ($n = 33$)	
Положительный ($n = 50$), n (%)	35 (77,8) *	15 (45,5)	$p = 0,027$
Отрицательный ($n = 28$), n (%)	10 (22,2)	18 (54,5)	–

Примечание. * – статистически значимые различия при сравнении процентов между группами при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3

**СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОДНОЭТАПНОГО РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ
В ДВУХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КРУПНЫХ СУСТАВОВ**

Результат лечения	Группы пациентов (n = 38)		Статистическая значимость (p)
	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 17)	
Положительный (n = 21), n (%)	14 (66,7)	7 (41,2)	p > 0,05
Отрицательный (n = 17), n (%)	7 (33,3)	10 (58,8)	–

Примечание. Статистически значимые различия при сравнении процентов между группами отсутствуют (p > 0,05).

ТАБЛИЦА 4

**СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХЭТАПНОГО РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ
В ДВУХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КРУПНЫХ СУСТАВОВ**

Результат лечения	Группы пациентов (n = 40)		Статистическая значимость (p)
	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 16)	
Положительный (n = 29), n (%)	21 (87,5)*	8 (50)	p = 0,041
Отрицательный (n = 11), n (%)	3 (12,5)	8 (50)	–

Примечание. * – статистически значимые различия при сравнении процентов между группами при p < 0,05.

Также была установлена зависимость частоты положительных результатов от применения хирургического алгоритма у пациентов, которым выполнялось двухэтапное РЭ ($\chi^2_{\text{эмп}} = 17,8$; p < 0,01). Пациенты, у которых при выборе двухэтапного РЭ использовался алгоритм, имеют в 4 раза меньший риск получения отрицательного результата, чем пациенты второй группы, где алгоритм не применялся.

У 15 пациентов второй группы с положительным результатом лечения (без применения алгоритма) были проанализированы исходные показатели, учитываемые в хирургическом алгоритме. У 13 (80 %) пациентов выявлено, что выбор вида РЭ совпадал с выбором по алгоритму.

Проведённый анализ показал эффективность применения алгоритма, а также преимущества двухэтапного РЭ. Риск отрицательного результата в 1,6 раза выше при использовании одноэтапного РЭ, чем при двухэтапном РЭ. Тактика выбора двухэтапного РЭ по алгоритму позволяет купировать ППИ в статистически значимо большем количестве случаев и в 4 раза уменьшить риск получения отрицательного результата лечения. При сравнении результатов применения двух тактик выбора одноэтапного РЭ не было получено статистически значимой разницы. Кроме того, использование двухэтапного РЭ позволяет получить статистически значимо больше положительных, чем отрицательных, результатов; при использовании одноэтапного РЭ количество положительных и отрицательных результатов примерно сопоставимо.

При анализе 28 случаев отрицательных результатов лечения нами были определены факторы, которые являлись вероятными причинами поддер-

жания инфекционного процесса: неверный выбор вида РЭ; обширные дефекты костной ткани; полиаллергия. Так, у 6 пациентов перед оперативным лечением имел место высокий риск сохранения ППИ (согласно алгоритму), при котором оптимальным является проведение двухэтапного РЭ, однако пациентам было выполнено одноэтапное РЭ. Неверный выбор вида РЭ явился вероятной причиной отрицательного результата лечения. Наличие обширных дефектов вертлужной впадины, бедренной и большеберцовой кости, которые привели к вывихам спейсеров и нестабильности компонентов эндопротеза при двухэтапном РЭ, послужило фактором, способствующим рецидиву инфекционного процесса, у 4 пациентов. У одного пациента имела место полиаллергия, в том числе на антибактериальные препараты. В 17 случаях не были выявлены неблагоприятные факторы. Из 28 пациентов с отрицательным результатом для достижения ремиссии ППИ 25 пациентам было выполнено удаление ревизионного эндопротеза с формированием анкилоза коленного сустава и неоартроза тазобедренного сустава; 3 пациента отказались от удаления эндопротеза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов лечения пациентов с различной патологией является важным разделом работы, позволяющим подвести итог на определённом этапе лечебного процесса, оценить неблагоприятные исходы, недостатки используемых методов, что способствует поиску оптимальных направлений для решения проблем и улучшения результатов.

Нами была проведена оценка собственных результатов ревизионного эндопротезирования при перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов. При использовании у 78 пациентов с глубокой ППИ одноэтапного или двухэтапного ревизионного эндопротезирования удалось достигнуть положительного результата лечения в виде купирования инфекционного процесса в 64,1 % случаев. Представляет интерес сравнение полученных результатов с данными отечественных специалистов по аналогичной проблеме. А.М. Ермаков и соавт. опубликовали материал о проведении одноэтапного ревизионного эндопротезирования 14 пациентам с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава, которое обеспечило купирование инфекционного процесса в 86 % случаев. Было отмечено, что полимикробная инфекция и вывих эндопротеза на раннем сроке после операции явились негативными факторами, повлиявшими на результат лечения [6]. В нашем исследовании при проведении одноэтапного РЭ 30 пациентам с ППИ тазобедренного сустава положительный результат был получен у 63,3 % пациентов, то есть в меньшем проценте случаев, чем у исследователей, однако без статистически значимой разницы. Эти же авторы при оценке эффективности двухэтапного ревизионного эндопротезирования у 172 пациентов с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов [6] установили, что данный вид оперативного лечения позволяет подавить гнойно-воспалительный процесс в 86,7 % случаев (в 83,3 % случаев – при ППИ коленного сустава, в 90,2 % случаев – при ППИ тазобедренного сустава). В статье А.С. Тряпичникова и соавт. приводятся результаты двухэтапного эндопротезирования 23 пациентов с ППИ тазобедренного сустава [13]. Авторы отмечают, что эффективность двухэтапного метода, связанная с купированием инфекционного процесса, составляет 87 %, а также выделяют факторы, увеличивающие вероятность рецидива инфекции: наличие у пациента вирусного гепатита В или С, золотистого стафилококка и септические ревизии в анамнезе. По нашим данным, применение двухэтапного РЭ у 40 пациентов позволило купировать ППИ коленного сустава в 68,4 % случаев (у 13 из 19 пациентов), ППИ тазобедренного сустава – в 76,2 % случаев (у 16 из 21 пациента). При использовании нами двухэтапного РЭ был получен меньший процент случаев купирования ППИ коленного и тазобедренного суставов, чем у указанных авторов.

В отличие от представленных в литературе анализов результатов ревизионного эндопротезирования при ППИ крупных суставов, в нашем исследовании мы использовали разработанный в Иркутском научном центре хирургии и травматологии хирургический алгоритм, позволяющий выбрать вид РЭ. Применение алгоритма позволило статистически значимо улучшить результаты двухэтап-

ного РЭ и добиться купирования ППИ в 87,5 % случаев, что соответствует литературным данным. Представленные в алгоритме факторы и критерии позволили подтвердить большую эффективность двухэтапного РЭ, а также определить вероятные причины отрицательных результатов лечения. Недостаточная эффективность одноэтапного РЭ и установленный более высокий риск отрицательного результата при его применении по сравнению с двухэтапным РЭ послужили основанием для отказа от использования при ППИ одноэтапного РЭ в нашей клинике.

При анализе отрицательных результатов РЭ, которые возникли у 28 пациентов, у 11 (39,3 %) были выявлены факторы, способствующие поддержанию ППИ: неверный выбор вида РЭ, обширные дефекты костной ткани и полиаллергия. Данные факторы, на наш взгляд, явились вероятными причинами продолжающегося инфекционного процесса в зоне эндопротеза. Обширные дефекты костной ткани, полиаллергия также отражены в алгоритме как критерии, которые необходимо учитывать при выборе хирургической тактики. У 17 (60,7 %) пациентов не было выявлено неблагоприятных факторов. Полученные данные служат основанием для дальнейшего изучения дополнительных факторов, которые препятствуют купированию ППИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов ревизионного эндопротезирования при перипротезной инфекции позволил подтвердить эффективность применения предложенного алгоритма для выбора вида оперативного вмешательства, установить наибольшую эффективность двухэтапного ревизионного эндопротезирования по сравнению с одноэтапным, а также определить вероятные причины отрицательных результатов лечения.

Использование одноэтапного и двухэтапного ревизионного эндопротезирования позволило получить положительный результат в виде купирования инфекционного процесса в 64,1 % случаев. Недостаточная эффективность применения РЭ обусловлена результатами одноэтапного РЭ, на долю которого приходится 44,7 % случаев неудач купирования ППИ. Тактика выбора двухэтапного РЭ согласно разработанному алгоритму позволяет в 4 раза уменьшить риск получения отрицательного результата, при этом положительный результат лечения достигается в 87,5 % случаев.

Вероятными причинами поддержания перипротезной инфекции после РЭ являются: неверный выбор вида хирургического вмешательства; наличие обширных костных дефектов; наличие полиаллергии. Для снижения количества отрицательных результатов РЭ при ППИ необходим по-

иск дополнительных факторов, не позволяющих достигнуть купирования перипротезной инфекции, и новых подходов к профилактике и лечению этого тяжёлого осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ежов И.Ю., Корыткин А.А., Бобров М.И., Загреков В.И., Шебашев А.В. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2010; 5(1): 22-25 [Ezhov IYu, Koritkin AA, Bobrov MI, Zagrekov VI, Shebashev AV. Problem of inflammatory-necrotic and early inflammatory-septic complications after hip joint arthroplasty. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2010; 5(1): 22-25. (In Russ.)].
- Яковелли С., Парвизи Д. Кто должен лечить перипротезную инфекцию: необходимость мультидисциплинарного подхода. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25(4): 28-32. [Yacovelli S, Parvizi J. Who should manage periprosthetic joint infection? The case for a multidisciplinary approach. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25(4): 28-32. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-28-32
- Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; 21(1): 116-128 [Pavlov VV, Sadovoy MA, Prokhorenko VM. Modern aspects of diagnostic and surgical treatment of patients with hip periprosthetic infection (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; 21(1): 116-128. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-1-116-128
- Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(1): 33-45. [Winkler T, Trampuz A, Renz N, Perka C, Bozhkova SA. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016; 22(1): 33-45. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
- Волошин В.П., Еремин А.В., Ошкуков С.А. Результаты хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Практическая медицина*. 2016; 4-1(96): 67-70. [Voloshin VP, Eremin AV, Oshkukov SA. Results of surgical treatment of deep prosthesis hip joint infection. *Practical Medicine*. 2016; 4-1(96): 67-70. (In Russ.)].
- Ермаков А.М., Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Одноэтапное ревизионное эндопротезирование при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*. 2018; 24(3): 321-326. [Ermakov AM, Kliushin NM, Ababkov IuV, Triapichnikov AS, Koiushkov AN. Efficiency of two-stage revision arthroplasty in management of periprosthetic knee and hip joint infection. *Genij Ortopedii*. 2018; 24(3): 321-326. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326
- Леонова С.Н., Гришук А.Н., Камека А.Л. Способ определения хирургической тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при инфекционном осложнении: Пат. № 2692960 Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 (2006.01). № 2018123929; заявл. 29.06.2018; опубл. 28.06.2019. [Leonova SN, Grischuk AN, Kameka AL. Method for determining surgical tactics for revision arthroplasty of large joints in case of infectious complication: Patent No. 2692960 of the Russian Federation. 2019. (In Russ.)].
- Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А., Афанасьев А.В. Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017; (4): 52-55 [Shubnyakov II, Bozhkova SA, Artyukh VA, Liventsov VN, Kochish AA, Afanas'ev AV. Early treatment result in a patient with periprosthetic hip infection. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2017; (4): 52-55 (In Russ.)]. doi: 10.17816/vto201724452-55
- Kuiper JWP, Rustenburg CME, Willems JH, Verberne SJ, Peters EJG, Saouti R. Results and patient reported outcome measures (PROMs) after one-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip: A single-centre retrospective study. *J Bone Jt Infect*. 2018; 3(3): 143-149. doi: 10.7150/jbji.24366
- Иванов П.П., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Ревизионные хирургические вмешательства при перипротезной инфекции коленного сустава (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2017; 1(21): 38-46. [Ivanov PP, Kornilov NN, Kulyaba TA. Surgical interventions for treatment of infected total knee arthroplasty (literature review). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2017; 1(21): 38-46. (In Russ.)].
- Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Иваненко Л.Р., Сорокина Г.Л., Рукин Я.А., и др. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(4): 95-104. [Murylev VY, Kukovenko GA, Elizarov PM, Ivanenko LR, Sorokina GL, Rukin YA, et al. The first-stage treatment algorithm for deep infected total hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 24(4): 95-104. (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-95-104
- Леонова С.Н., Камека А.Л., Гришук А.Н. Алгоритм оказания помощи пациентам с инфекцией в области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов: методические рекомендации по применению новой медицинской технологии. Иркутск: ИНЦХТ; 2019. [Leonova SN, Kameka AL, Grishchuk AN. Algorithm for treatment of the patients with surgical site infection at the large joints replacement: Guidelines for the use of new medical technology. Irkutsk; 2019. (In Russ.)].
- Тряпичников А.С., Камшилов Б.В., Колотыгин Д.А., Белокрылов Н.М. Результаты двухэтапного эндопротезирования у пациентов с перипротезной

инфекцией тазобедренного сустава (ретроспективное когортное исследование). *Гений ортопедии*. 2022; 28(2): 173-178. [Triapichnikov AS, Kamshilov BV, Kolotygin DA, Belokrylov NM. Outcomes of two-stage revision arthroplasty

in the treatment of patients with periprosthetic hip infection (retrospective cohort study). *Genij Ortopedii*. 2022; 28(2): 173-178. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-173-178

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Камека Алексей Леонидович – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-6107-8851

Гришук Алексей Николаевич – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0002-9119-7480

Леонова Светлана Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». ORCID: 0000-0003-3675-6355

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Для переписки

Гришук Алексей Николаевич, alexeygrischuk@yandex.ru

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Alexey L. Kameka – Cand. Sci. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-6107-8851

Alexey N. Grishchuk – Cand. Sci. (Med.), Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-9119-7480

Svetlana N. Leonova – Dr. Sci. (Med.), Leading Research Officer at the Clinical Research Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0003-3675-6355

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Corresponding author

Alexey N. Grishchuk, alexeygrischuk@yandex.ru

Получена 14.11.2023
Принята 15.02.2024
Опубликована 10.03.2024

Received 14.11.2023
Accepted 15.02.2024
Published 10.03.2024

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Степаненко Д.А.¹, Павлов В.И.², Козлова Н.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» (105120, г. Москва, ул. Земляной вал, 53, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В современном мире роль искусственного интеллекта в здравоохранении становится всё более существенной, предоставляя новые возможности для преобразования традиционных методов диагностики, лечения и управления медицинскими данными. Этот технологический прорыв не только улучшает эффективность медицинских процедур, но и открывает новые перспективы в области предотвращения и лечения заболеваний.

Цель статьи. Подчеркнуть необходимость создания индивидуальной модели здоровья с использованием искусственного интеллекта для помощи человеку в достижении и поддержании оптимального состояния здоровья и благополучия.

В области персонализированного лечения искусственный интеллект играет важную роль, учитывая уникальные характеристики каждого пациента. Алгоритмы анализируют генетическую информацию, историю болезни и реакции на предыдущие виды терапии для разработки оптимальных планов лечения. Это открывает путь к индивидуализированной медицине, где подход к каждому пациенту формируется на основе его уникальных особенностей.

Несмотря на все положительные аспекты, внедрение искусственного интеллекта в здравоохранение также поднимает вопросы конфиденциальности данных, этических аспектов и безопасности технологий. Однако если эти вопросы будут решены, искусственный интеллект обещает значительно улучшить качество и доступность медицинской помощи, открывая новые горизонты в области здравоохранения.

Результаты. В этой статье мы описываем прорывы в технологиях искусственного интеллекта и биомедицинских приложениях, выявляем проблемы применения и дальнейшего развития в системах медицинского искусственного интеллекта и обобщаем экономические, правовые и социальные последствия использования искусственного интеллекта в здравоохранении, предлагаем схему построения модели индивидуального здоровья человека с использованием искусственного интеллекта.

Заключение. Результаты анализа современной научной литературы позволяют нам сделать вывод о потенциале создания более эффективных и персонализированных подходов к проблеме индивидуального здоровья с использованием интегрированных технологий искусственного интеллекта. Предложенная методология может послужить основой для разработки инновационных систем поддержки принятия решений в области медицины и повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: искусственный интеллект, модель индивидуального здоровья, персонализированная медицина

Для цитирования: Степаненко Д.А., Павлов В.И., Козлова Н.М. Методология создания индивидуальной модели здоровья человека с использованием искусственного интеллекта. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 28-37. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-28-37

METHODOLOGY FOR CREATING AN INDIVIDUAL HUMAN HEALTH MODEL USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Stepanenko D.A. ¹, Pavlov V.I. ², Kozlova N.M. ¹

¹ Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department (105120, Moscow, Zemlyanoy Val str., 53, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. In the modern world, the role of artificial intelligence in healthcare is becoming increasingly significant, providing new opportunities to transform traditional methods of diagnosis, treatment and medical data management. This technological breakthrough not only improves the efficiency of medical procedures, but also opens up new perspectives in the prevention and treatment of diseases.

The aim. To emphasize the need to create a personalized health model using artificial intelligence to help an individual achieve and maintain optimal health and well-being.

In the field of personalized treatment, artificial intelligence plays an important role, taking into account the unique characteristics of each patient. Algorithms analyze genetic information, medical history and responses to previous therapies to develop optimal treatment plans. This opens the way to individualized medicine, where the approach to each patient is based on his or her unique characteristics.

Despite all the positive aspects, the introduction of artificial intelligence in healthcare also raises questions of data privacy, ethical issues and technology security. However, if these issues are resolved, artificial intelligence promises to significantly improve the quality and accessibility of medical treatment, opening new horizons in healthcare.

Results. In this article, we describe breakthroughs in artificial intelligence technologies and biomedical applications, identify problems of using and further development in medical artificial intelligence systems and summarize the economic, legal and social consequences of using artificial intelligence in healthcare, and propose a scheme for constructing a model of individual human health using artificial intelligence.

Conclusion. The results of the analysis of modern scientific literature allow us to draw a conclusion about the potential for creating more effective and personalized approaches to the problem of individual health using integrated artificial intelligence technologies. The proposed methodology can serve as the basis for the development of innovative decision support systems in medicine and improving the quality of medical care.

Key words: *artificial intelligence, individual health model, personalized medicine*

For citation: Stepanenko D.A., Pavlov V.I., Kozlova N.M. Methodology for creating an individual human health model using artificial intelligence. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 28/-37. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-28-37

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном мире всё чаще можно столкнуться с информацией о применении искусственного интеллекта (ИИ), в частности в здравоохранении искусственный интеллект является важным инструментом прогнозирования заболеваний и оценки факторов риска. В основе работы искусственного интеллекта заложены алгоритмы, обученные на больших объёмах медицинских данных, которые могут прогнозировать возможность развития того или иного заболевания, что помогает в раннем выявлении и предотвращении потенциальных рисков для здоровья. Именно через обучение искусственного интеллекта современная медицина планомерно переходит к концепции прогностической медицины, где акцент делается на профилактике заболеваний, а не только на их лечении [1].

Одновременно с этим в медицину активно внедряются цифровые инструменты хранения и обработки медицинских данных, что требует от системы здравоохранения умелого управления, и именно под влиянием искусственного интеллекта этот аспект претерпевает существенные изменения. Автоматизация процессов хранения, обработки и анализа данных позволяет лечебно-профилактическим учреждениям в России и в мире эффективно оперировать большими объёмами информации, обеспечивая сверхбыстрый доступ к необходимым данным и повышая качество и объективность принимаемых решений [2].

Телемедицинские платформы с поддержкой искусственного интеллекта открывают новые горизонты возможностей для удалённого консультирования, а также мониторинга состояния и определения динамики здоровья пациентов по всем показателям. Это становится особенно актуальным в контексте глобальных катастроф и природных катаклизмов, например, таких как пандемия, когда возможность удалённого доступа к медицинской помощи становится для пациента критически важной [3].

В системе здравоохранения создание индивидуальной модели здоровья является решающим шагом на пути к улучшению личного здоровья и благосостояния пациента. Применяя индивидуальный подход, основанный на уникальном многообразии потребностей и предпочтений каждого человека, люди могут достичь своих поставленных целей в области здоровья, следовательно, вести комфортную и полноценную жизнь [4, 5].

В этой статье авторы раскрывают роль, которую искусственный интеллект мог бы сыграть в создании индивидуальной модели здоровья для индивида и для практического здравоохранения в целом. Авторы предлагают нешаблонный подход к моделированию здоровья, основанный на анализе большого количества связей и факто-

ров, включая социальные и биомедицинские данные, генетическую информацию, историю болезни и структурированные данные об образе жизни. Основное внимание уделяется использованию искусственного интеллекта для анализа сложных взаимосвязей между различными факторами, влияющими на здоровье человека. Разработанные модели способны спрогнозировать риски заболеваний, оптимизировать рекомендации по образу жизни и персонализировать подход к медицинской диагностике и лечению.

ОБОСНОВАНИЕ И ЦЕЛЬ РАЗРАБОТКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Индивидуальная модель здоровья — это комплексный подход к управлению личным здоровьем и благополучием, адаптированный к потребностям и предпочтениям конкретного человека. Эта модель основана на идее о том, что каждый человек уникален, и его цели и стратегии в области здоровья и благополучия должны быть разработаны таким образом, чтобы отражать эту индивидуальность [6].

Необходимость в разработке индивидуальной модели здравоохранения может быть обусловлена рядом факторов, включая желание персонализировать медицинское обслуживание, улучшить прогнозирование риска заболеваний и оптимизировать рекомендации по образу жизни. Выделяют следующие факторы, которые могут служить обоснованием для разработки такой модели.

Индивидуализация здоровья. Традиционные методы медицинской диагностики и лечения часто предоставляют универсальные рекомендации, которые не всегда учитывают уникальные характеристики каждого человека. Разработка индивидуальной модели здоровья направлена на создание персонализированных подходов к пациенту, учитывая генетические, биомедицинские факторы и условия образа жизни конкретного индивида [7].

Предсказание рисков заболеваний. Использование искусственного интеллекта для анализа данных пациента может помочь в более точном предсказании рисков различных заболеваний. Это позволяет принимать более эффективные меры профилактики и своевременного вмешательства для предотвращения развития заболеваний [8].

Оптимизация рекомендаций по образу жизни. Индивидуальная модель здоровья может анализировать данные об образе жизни, включая питание, физическую активность и уровень стресса, для предоставления персонализированных рекомендаций по поддержанию здоровья. Это помогает повысить уровень соблюдения рекомендаций пациентами [9].

Оптимизация медицинской диагностики и лечения. Использование технологий искусственного

интеллекта для анализа медицинских данных может повысить точность диагностики и оптимизировать стратегии лечения, учитывая индивидуальные особенности пациента [3].

Системы поддержки принятия решений. Индивидуальная модель здоровья может служить основой для разработки систем поддержки принятия решений в медицине, помогая врачам и другим медицинским специалистам принимать более информированные решения в области диагностики, лечения и управления здоровьем [9].

Таким образом, разработка индивидуальной модели здоровья нацелена на улучшение эффективности системы здравоохранения.

Цель разработки индивидуальной модели здоровья заключается в создании системы, которая учитывает уникальные характеристики каждого человека для оптимизации медицинского ухода, предупреждения заболеваний и обеспечения персонализированного подхода к управлению здоровьем.

Для создания индивидуальной модели здоровья первым шагом является сбор информации о текущем состоянии здоровья человека путём анкетирования, клинического интервьюирования, включая анализ истории болезни, вредных привычек, образа жизни и воздействующих факторов окружающей среды, которые могут повлиять на здоровье [10]. Эта информация должна быть объединена с данными фитнес-трекеров (носимые устройства, разработанные для отслеживания физической активности, здоровья и других аспектов повседневной жизни), например, Apple Watch, Samsung Galaxy Fit, Mi Band от Xiaomi и др., для создания всеобъемлющего профиля здоровья.

Далее человек должен определить свои цели в области здоровья и хорошего самочувствия, такие как снижение стресса, потеря веса или улучшение качества сна [11]. Эта информация может быть использована для разработки индивидуального плана медицинского обслуживания, учитывающего уникальные потребности, предпочтения и образ жизни человека.

Индивидуальная модель здоровья также должна включать стратегии изменения поведения, такие как постановка целей, самоконтроль и поддержка со стороны семьи, друзей или медицинских работников. Подходы, основанные на фактических данных медицинского вмешательства, например, когнитивно-поведенческая терапия или практики осознанности, также могут быть использованы, чтобы помочь человеку внести позитивные изменения в свои привычки в области здоровья и хорошего самочувствия [12].

Кроме того, индивидуальная модель здоровья должна быть гибкой и адаптируемой к изменениям в жизни человека, таким как изменения в состоянии здоровья, рабочих или семейных обстоятельствах или личных целях [2]. Следует прово-

дить регулярный мониторинг и оценку состояния здоровья и хорошего самочувствия человека, чтобы гарантировать, что модель продолжает удовлетворять его потребности с течением времени.

Другим ключевым компонентом индивидуальной модели здоровья является использование технологий для поддержки и улучшения индивидуального здоровья и хорошего самочувствия [2]. Регулярное использование мобильных медицинских приложений для отслеживания потребления пищи и физической активности («Справочник врача: МКБ-10, РЛС», «Apple Healthkit», «Google Fit» и др.), телемедицины для удалённого доступа к медицинской помощи или цифровых инструментов для управления стрессом и повышения осознанности (например, прибор Muse для проведения медитаций; Aromeo Sense — электронный диффузор для ароматерапии; различные генераторы белого шума или мобильные приложения с обширными каталогами звуков и визуализаций, Insight Timer, Slow Radio и др.) [10].

Также важно учитывать роль социальной поддержки в индивидуальной модели здоровья. Исследования показали, что люди с сильными социальными сетями с большей вероятностью внесут и сохранят изменения в здоровом образе жизни [13, 14]. Включение социальной поддержки в модель, такую как участие в групповых занятиях фитнесом или присоединение к группе единомышленников, может обеспечить индивиду дополнительную мотивацию.

Наконец, важно признать, что личное здоровье и хорошее самочувствие — это ежедневная работа на протяжении всей жизни, и индивидуальная модель здоровья должна отражать этот непрерывный процесс. Модель должна постоянно пересматриваться и обновляться по мере необходимости, чтобы гарантировать, что она остаётся эффективной в удовлетворении меняющихся потребностей и целей человека [15].

Подводя итог, можно сказать, что индивидуальная модель здоровья — это подход к управлению личным здоровьем и хорошим самочувствием, который учитывает уникальные потребности, цели и предпочтения человека. Ключевые компоненты модели включают сбор медицинской информации, постановку целей в области здравоохранения, использование технологий, включение социальной поддержки и непрерывный мониторинг и оценку. Используя этот подход, люди могут достичь своих целей в области здоровья и хорошего самочувствия и вести полноценную жизнь.

Клиническая медицина — это неотъемлемая часть здравоохранения, которая направлена на диагностику, лечение и профилактику болезней. Создание модели индивидуального здоровья в клинической медицине является решающим шагом на пути к предоставлению персонализированного и эффективного медицинского обслуживания

пациентам. В этом разделе излагается методология создания такой модели (рис. 1).

1. Сбор информации о пациенте. Такой раздел должен включать историю болезни, генетические заболевания, текущие симптомы, вредные привычки, образ жизни и факторы окружающей среды, которые могут повлиять на здоровье. Эта информация может быть получена с помощью опросов пациента, изучения медицинских записей и других соответствующих источников [16, 17].

2. Оценка потребностей и целей пациента. Этого можно достичь путём обсуждения с пациентом, оценки его истории болезни и рассмотрения его текущего состояния здоровья. Цели пациента в отношении своего здоровья должны быть конкретными, измеримыми и достижимыми [11].

3. Разработка индивидуального плана медицинского обслуживания. Этот план должен учитывать уникальные потребности и предпочтения пациента и должен быть разработан таким образом, чтобы помочь ему достичь своих целей в области здоровья. План должен включать комбинацию медицинских процедур, изменений образа жизни и стратегий самообслуживания [14, 18].

4. Медицинские вмешательства, основанные на фактических данных. Выбор вмешательств должен основываться на последних научных данных и должен быть адаптирован к индивидуальным потребностям пациента [5, 14].

5. Внедрение технологий и цифровых инструментов. Возможности использования телемедицинских технологий, мобильных приложений и умных носимых или имплантируемых устройств (smart wearables) могут предоставить пациентам расширенный доступ к медицинским услугам и поддерживать стремление пациента к здоровью, благополучию и хорошему самочувствию [7, 10].

6. Мониторинг и оценка прогресса. Оценить изменения в состоянии пациента можно с помощью регулярных встреч, самоконтроля (ведение дневника самочувствия) и использования современных технологий и цифровых инструментов, например, датчиков (smart-часы, wearable-девайс). На основе динамических изменений в состоянии и меняющихся потребностей пациента необходимо вносить корректировки в план медицинского обслуживания [8, 19].

7. Вовлечение пациента в процесс. Сотрудничество с пациентом может заключаться в информировании человека о состоянии его здоровья, вариантах профилактики, лечения и коррекции патологического состояния, поощрении его к участию в процессе принятия решений и предоставление ему возможности активно участвовать в своём собственном пути к здоровью. Включённый в процесс самопомощи пациент с большей вероятностью будет активен и мотивирован на внесение позитивных изменений и соблюдение своей траектории движения на пути к здоровью [7, 19].

8. Интеграция психического здоровья и благополучия. Психическое и физическое здоровье взаимосвязаны и взаимообусловлены; наличие проблем с психическим здоровьем может существенно повлиять на физическое. Например, психическое напряжение вызывает мышечный тонус и, наоборот, мышечное напряжение приводит к эмоциональному отклику, а расслабление мышц вызывает снижение эмоционального напряжения и приводит к успокоению, восстановлению учащённого дыхания [2, 10]. Следовательно, проведение и анализ мероприятий по охране и удовлетворение потребностей в области психического здоровья должны быть включены в план ведения медицинского обслуживания пациента.

9. Анализ социальных детерминант здоровья. Социальные детерминанты здоровья, такие как условия проживания, уровень доходов, уровень образования и доступность медицинской помощи, могут оказывать значительно влияние на показатели здоровья человека. Данные факторы следует учитывать при создании индивидуальной модели здоровья и максимально полно сглаживать или устранять препятствия, которые могут мешать доступу пациента к медицинским услугам, необходимым для поддержания здоровья [1, 4].

10. Постоянное совершенствование модели. Для любой модели важно постоянное совершенствование, и индивидуальная модель здоровья не исключение. Добиться этого можно путём анализа и включения современных научных данных, использования передовых технологий в диагностике и лечении, сотрудничества пациентов и медицинских работников в процессе работы для улучшения качества через обратную связь.

На основании вышеизложенного хотелось бы отметить, что создание индивидуальной модели здоровья — объёмный, многоуровневый и непрерывный процесс, требующий комплексного и персонализированного подхода и со стороны системы здравоохранения, и со стороны пациента. Следуя пошаговой методологии, медицинские работники могут предоставлять своим пациентам высококачественную и персонализированную медицинскую помощь, помогать достигать им своих целей в области здоровья. Работа с психическим здоровьем пациента, учёт социальных детерминант и стремление к постоянному совершенствованию являются ключами к успеху в реализации и внедрении данной модели (рис. 1).

Искусственный интеллект революционизирует индустрию здравоохранения и потенциально может существенно повлиять на то, как оказывается медицинская помощь. Использование искусственного интеллекта при создании модели индивидуального здоровья для практического здравоохранения потенциально может улучшить результаты лечения пациентов, снизить затраты и улучшить качество обслуживания пациентов (рис. 2) [18].

Цель модели – помощь человеку в достижении и поддержании оптимального состояния здоровья и благополучия.	
Задачи: • Оценка текущего состояния здоровья • Предсказание рисков и прогнозирование заболеваний • Персонализированные рекомендации по образу жизни • Мониторинг и отслеживание прогресса • Информирование пациента	Методологические подходы: • Сбор и анализ данных • Использование алгоритмов машинного обучения • Экспертные системы и правила вывода • Интеграция различных источников данных • Адаптация и обратная связь
Принципы: • Персонализация • Научная обоснованность • Прозрачность • Безопасность и конфиденциальность • Постоянное обновление и адаптация • Целостность и этичность	Функции: • Анализ и оценка состояния здоровья • Предсказание рисков и патологий • Персонализированные рекомендации и планы лечения • Мониторинг и контроль • Образование и информирование
Условия реализации: • Доступ к данным • Конфиденциальность и защита данных • Инфраструктура и технологии • Интеграция с системой здравоохранения • Этические и правовые аспекты • Надёжность и точность	
Результаты: • Оценка состояния здоровья • Раннее выявление рисков и патологий • Персонализированные рекомендации и планы лечения • Мониторинг и контроль • Включённость пациента	

РИС. 1. Модель здоровья человека

ЭТАП 1 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: СБОР ДАННЫХ И УПРАВЛЕНИЕ ИМИ

Первым этапом в создании модели индивидуального здоровья являются сбор данных и управление ими. Искусственный интеллект обладает способностью обрабатывать большие объёмы данных из различных источников, включая электронные медицинские карты, результаты лабораторных исследований и данные, полученные от пациентов, за короткий промежуток времени. Эти данные могут быть использованы для создания всеобъемлющего и актуального профиля здоровья пациента, включая его историю болезни, факторы риска и текущее состояние здоровья [6, 9, 16, 20].

ЭТАП 2 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: ПРОГНОЗНАЯ АНАЛИТИКА

Одним из ключевых преимуществ искусственного интеллекта при создании модели индивидуального здоровья является его способность прогнозировать будущие результаты для здоровья. Алгоритмы искусственного интеллекта могут использо-

вать данные из нескольких источников для выявления закономерностей и составления прогнозов о состоянии здоровья пациента. Например, искусственный интеллект может быть использован для прогнозирования риска развития у пациента определённого заболевания, прогнозирования вероятности повторной госпитализации и выявления пациентов с высоким риском падений и травматизма [6, 9, 16, 20].

ЭТАП 3 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Искусственный интеллект обладает способностью анализировать огромные объёмы данных, чтобы определить наилучшие варианты лечения для каждого отдельного пациента. Это включает в себя учёт таких факторов, как история болезни, факторы риска и предпочтения, для создания индивидуального плана лечения, адаптированного к его уникальным потребностям. Искусственный интеллект также может предоставлять рекомендации по изменению образа жизни и вспомогательным услугам, которые могут улучшить здоровье и благополучие пациента [14, 16, 21].

ЭТАП 4 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА

Искусственный интеллект может использоваться для мониторинга и оценки эффективности индивидуальной модели здоровья в режиме реального времени. Например, для мониторинга результатов лечения, выявления любых нежелательных реакций, внесения необходимых корректировок в план лечения. Алгоритмы искусственного интеллекта также могут быть использованы для обнаружения любых изменений в состоянии здоровья пациента и раннего предупреждения о потенциальных проблемах и ухудшении состояния [22].

ЭТАП 5 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: ИНТЕГРАЦИЯ С ЭЛЕКТРОННЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ КАРТАМИ/ИСТОРИЯМИ БОЛЕЗНИ

Искусственный интеллект может быть интегрирован с электронными медицинскими картами, чтобы предоставить полную и актуальную картину состояния здоровья пациента через обновление информации, в том числе онлайн, предупреждение об угрозе осложнений и рекомендации по корректировке плана лечения [9, 18]. Таким образом, благодаря интеграции искусственного интеллекта с электронными медицинскими картами и историями болезни медицинские работники могут получить доступ к информации, необходимой для принятия обоснованных решений в лечении и/или уходе за пациентом.

ЭТАП 6 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Алгоритмы искусственного интеллекта могут помочь медицинским работникам принимать более эффективные и быстрые решения в тактике работы с пациентом. При анализе больших объемов данных искусственный интеллект может предоставлять информацию и рекомендации, которые были бы невозможны при «ручном» анализе. Выявление потенциальных лекарственных взаимодействий, определение наиболее эффективной комбинации методов лечения и обеспечение непрерывного мониторинга пациентов с хроническими заболеваниями — это лишь часть направлений, в которых может заключаться реальная помощь искусственного интеллекта практическому здравоохранению.

ЭТАП 7 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Искусственный интеллект обладает потенциалом для значительного улучшения качества клинических испытаний. Алгоритмы искусственного интеллекта могут использоваться для выявления подходящих пациентов, прогнозирования результатов и анализа полученных данных исследований. Это может помочь ускорить разработку новых методов лечения, улучшить результаты текущего лечения, позволяя тестировать методы лечения быстрее и с большей точностью [14, 24].

ЭТАП 8 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: УЛУЧШЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ПАЦИЕНТАМИ

Искусственный интеллект обладает потенциалом для улучшения взаимодействия с пациентами, предоставляя им персонализированную медицинскую информацию, отслеживая их прогресс и предлагая им поддержку и ресурсы, которые могут помочь им достичь своих целей в области здоровья. Например, чат-боты на основе искусственного интеллекта могут предоставлять пациентам круглосуточный доступ к информации об их здоровье, включая результаты анализов, варианты лечения и советы по уходу за собой. Искусственный интеллект также может быть использован для предоставления пациентам напоминаний и оповещений о приеме лекарств, записи на прием и отслеживания динамики.

ЭТАП 9 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: СНИЖЕНИЕ ЗАТРАТ

Использование искусственного интеллекта при создании модели индивидуального здоровья для практического здравоохранения потенциально может снизить затраты за счёт улучшения результатов лечения пациентов, сокращения повторных госпитализаций и снижения рабочей нагрузки медицинских работников. Например, алгоритмы искусственного интеллекта могут быть использованы для прогнозирования того, какие пациенты подвергаются высокому риску повторной госпитализации, что позволяет медицинским работникам вмешиваться на ранней стадии и предотвращать дорогостоящие госпитализации. Кроме того, искусственный интеллект может помочь снизить нагрузку на медицинских работников за счёт автоматизации повседневных задач и высвобождения времени для более сложных и дорогостоящих процедур [20].

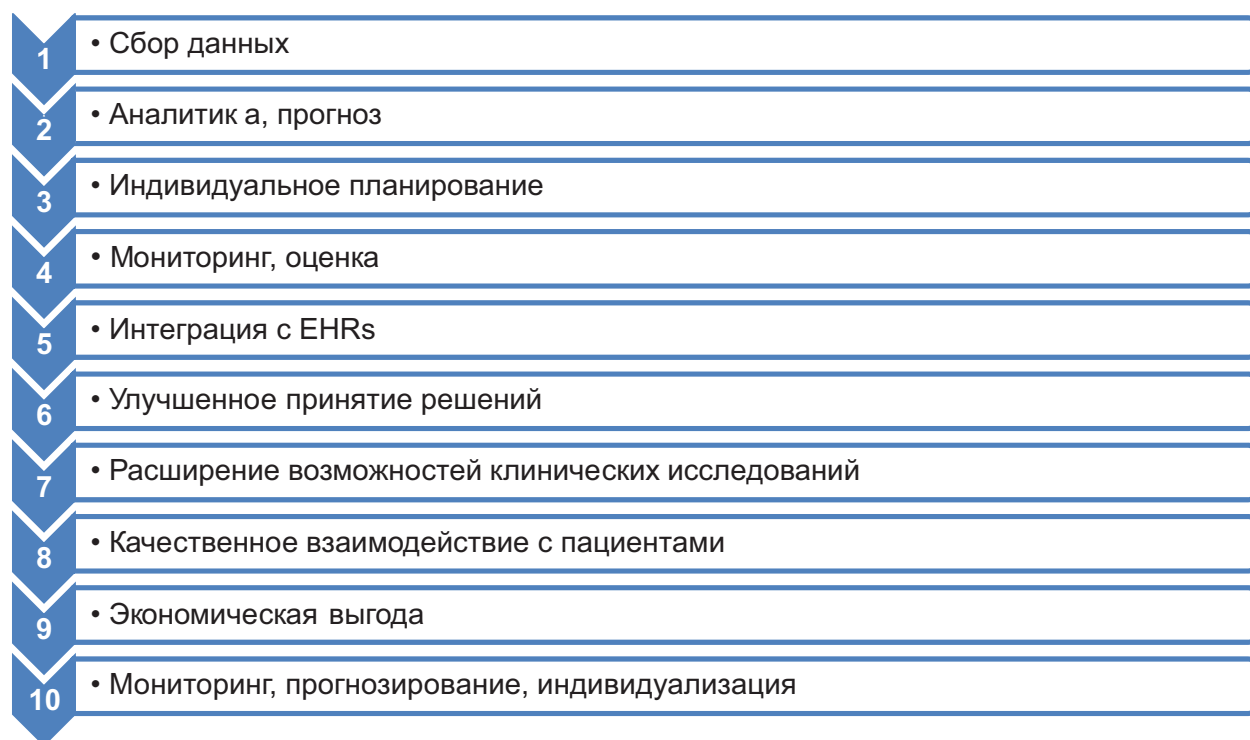


РИС. 2. Модель здоровья человека с использованием искусственного интеллекта: EHR – электронная медицинская карта (electronic health record)

ЭТАП 10 СОЗДАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗДОРОВЬЯ: ПОТЕНЦИАЛ РАЗВИТИЯ

Использование искусственного интеллекта при создании модели индивидуального здоровья для практического здравоохранения всё ещё находится в зачаточном состоянии, а значит существует большой потенциал для роста и развития. В будущем искусственный интеллект может быть использован для прогнозирования распространения инфекционных заболеваний, мониторинга факторов окружающей среды, влияющих на здоровье, и обеспечения мониторинга в режиме реального времени и лечения пациентов с хроническими заболеваниями [26]. Искусственный интеллект также может быть использован для создания индивидуальных планов физических упражнений и питания, повышения точности медицинских диагнозов и обеспечения поддержки пациентов с психическими расстройствами в режиме реального времени [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что роль, которую искусственный интеллект может сыграть в создании модели индивидуального здоровья для практического здравоохранения, значительна и может существенно улучшить результаты лечения пациентов, снизить затраты и повысить ка-

чество обслуживания пациентов. Используя искусственный интеллект для сбора и управления данными, прогностической аналитики, персонализированного планирования лечения, мониторинга и оценки, интеграции с электронными медицинскими картами и историями болезни, совершенствования процесса принятия решений, повышения качества клинических исследований, повышения вовлеченности пациентов, снижения затрат и создания мобильных приложений, медицинские работники могут предоставлять своим пациентам эффективную и индивидуальную помощь. Будущее медицины тесно связано с интеграцией искусственного интеллекта и здравоохранения, и ценность, которую искусственный интеллект может принести в создание модели индивидуального здоровья для практического здравоохранения, будет продолжать увеличиваться и расширяться.

Однако важно отметить, что использование искусственного интеллекта в здравоохранении вызывает ряд этических проблем и вопросов конфиденциальности. Крайне важно, чтобы поставщики медицинских услуг и разработчики искусственного интеллекта работали вместе, чтобы обеспечить ответственное использование искусственного интеллекта, защиту конфиденциальности и безопасности данных пациентов. После решения этих проблем, тщательного рассмотрения потенциальных преимуществ и рисков искусственного интеллекта в здравоохранении будущее медицины может быть изменено к лучшему.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Комарь П.А., Дмитриев В.С., Ледяева А.М., Шадеркин И.А., Зеленский М.М. Рейтинг стартапов в области искусственного интеллекта: перспективы здравоохранения в России. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2021; 7(3): 32-41. [Komar PA, Dmitriev VS, Ledyayeva AM, Shaderkin IA, Zelensky MM. Rating of artificial intelligence startups: Prospects for healthcare in Russia. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2021; 7(3): 32-41. (In Russ.)]. doi: 10.29188/2712-9217-2021-7-3-32-41
2. Subramanian M, Wojtusciszyn A, Favre L, Boughorbel S, Shan J, Letaief KB, et al. Precision medicine in the era of artificial intelligence: Implications in chronic disease management. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 472. doi: 10.1186/s12967-020-02658-5
3. Zitnik M, Nguyen F, Wang B, Leskovec J, Goldenberg A, Hoffman MM. Machine learning for integrating data in biology and medicine: Principles, practice, and opportunities. *Inf Fusion*. 2019; 50: 71-91. doi: 10.1016/j.inffus.2018.09.012
4. Garvey KV, Thomas Craig KJ, Russell R, Novak LL, Moore D, Miller BM. Considering clinician competencies for the implementation of artificial intelligence-based tools in health care: Findings from a scoping review. *JMIR Med Inform*. 2022; 10(11): e37478. doi: 10.2196/37478
5. Strachna O, Asan O. Systems thinking approach to an artificial intelligence reality within healthcare: From hype to value, 2021 *IEEE International Symposium on Systems Engineering (ISSE)*. Vienna, Austria; 2021: 1-8. doi: 10.1109/ISSE51541.2021.9582546
6. Price WN 2nd, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nat Med*. 2019; 25(1): 37-43. doi: 10.1038/s41591-018-0272-7
7. Ho D, Quake SR, McCabe ERB, Chng WJ, Chow EK, Ding X, et al. Enabling technologies for personalized and precision medicine. *Trends Biotechnol*. 2020; 38(5): 497-518. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.12.021
8. Chaganti S, Welty VF, Taylor W, Albert K, Faila MD, Cascio C, et al. Discovering novel disease comorbidities using electronic medical records. *PLoS One*. 2019; 14(11): e0225495. doi: 10.1371/journal.pone.0225495
9. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med*. 2019; 25(1): 30-36. doi: 10.1038/s41591-018-0307-0
10. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future – big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med*. 2016; 375(13): 1216-1219. doi: 10.1056/NEJMp1606181
11. Levine DM, Co Z, Newmark LP, Groisser AR, Holmgren AJ, Haas JS, et al. Design and testing of a mobile health application rating tool. *NPJ Digit Med*. 2020; 3: 74. doi: 10.1038/s41746-020-0268-9
12. Chen M, Decary M. Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders. *Health Manage Forum*. 2020; 33(1): 10-18. doi: 10.1177/0840470419873123
13. Diaz-Flores E, Meyer T, Giorkallos A. Evolution of artificial intelligence-powered technologies in biomedical research and healthcare. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2022; 182: 23-60. doi: 10.1007/10_2021_189
14. Althoff T, Sosič R, Hicks JL, King AC, Delp SL, Leskovec J. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*. 2017; 547(7663): 336-339. doi: 10.1038/nature23018
15. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015; 160(5): 816-827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
16. Cohen IG, Mello MM. HIPAA and protecting health information in the 21st century. *JAMA*. 2018; 320(3): 231-232. doi: 10.1001/jama.2018.5630
17. Kantarjian H, Yu PP. Artificial intelligence, big data, and cancer. *JAMA Oncol*. 2015; 1(5): 573-574. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1203
18. Strohmman R. Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype. *Science*. 2002; 296(5568): 701-703. doi: 10.1126/science.1070534
19. Escher BI, Stapleton HM, Schymanski EL. Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*. 2020; 367(6476): 388-392. doi: 10.1126/science.aay6636
20. Wainberg M, Merico D, Delong A, Frey BJ. Deep learning in biomedicine. *Nat Biotechnol*. 2018; 36(9): 829-838. doi: 10.1038/nbt.4233
21. Schüssler-Fiorenza Rose SM, Contrepois K, Monaghan KJ, Zhou W, Mishra T, Mataraso S, et al. A longitudinal big data approach for precision health. *Nat Med*. 2019; 25(5): 792-804. doi: 10.1038/s41591-019-0414-6
22. Topol EJ. High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019; 25(1): 44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7
23. Van Assen M, Lee SJ, De Cecco CN. Artificial intelligence from A to Z: From neural network to legal framework. *Eur J Radiol*. 2020; 129: 109083. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109083
24. Yang YC, Islam SU, Noor A, Khan S, Afsar W, Nazir S. Influential usage of big data and artificial intelligence in healthcare. *Comput Math Methods Med*. 2021; 2021: 5812499. doi: 10.1155/2021/5812499
25. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012; 2(2): 1143-1211. doi: 10.1002/cphy.c110025
26. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020: 295-336. doi: 10.1016/B978-0-12-818438-7.00012-5
27. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018; 2(10): 719-731. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z
28. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020; 367(6476): 392-396. doi: 10.1126/science.aay3164

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Степаненко Дарья Анатольевна – врач-терапевт, гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Владимир Иванович Павлов – д.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики и спортивной медицины, ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Козлова Наталья Михайловна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Вклад авторов

Степаненко Д.А. – разработка концепции, подготовка и редактирование текста статьи, разработка методологии.

Павлов В.И. – разработка методологии, утверждение окончательного варианта статьи.

Козлова Н.М. – визуализация, утверждение окончательного варианта статьи.

Для переписки

Степаненко Дарья Анатольевна, dasha.st.806@mail.ru

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Daria A. Stepanenko – General Practitioner, Gastroenterologist, Teaching Assistant at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Vladimir I. Pavlov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics and Sports Medicine, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Authors' contribution

Stepanenko D.A. – concept development, processing and editing the text of the article, development of methodology.

Pavlov V.I. – development of methodology, approving the final version of the article.

Kozlova N.M. – visualization, approving the final version of the article.

Corresponding author

Daria A. Stepanenko, dasha.st.806@mail.ru

Получена 17.01.2024
Принята 18.02.2024
Опубликована 10.03.2024

Received 17.01.2024
Accepted 18.02.2024
Published 10.03.2024

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ: ТОНКО-ТОЛСТОКИШЕЧНАЯ ИНВАГИНАЦИЯ У ВЗРОСЛОГО

Белобородов В.А., Кожевников М.А.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Описание клинического случая. В статье представлен редкий случай обтурационной кишечной непроходимости – тонко-толстокишечной инвагинации у взрослого. У пациента отсутствовали предрасполагающие факторы к возникновению инвагинации (ранее перенесённые операции на органах брюшной полости, опухоли кишки). Клиническая картина имела атипичное течение; отсутствовали признаки, характерные для острой обтурационной кишечной непроходимости и другой острой хирургической патологии. Больной госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом: Хронический панкреатит, обострение. Проводилась дифференциальная диагностика между острым аппендицитом, дивертикулом Меккеля и панкреатитом. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило кольцевидное образование в правой подвздошной области; анализ крови не показал признаков острого воспаления; компьютерная томография с контрастированием кишечника также выявила образование с чёткими границами в правой подвздошной области. Также проводились повторные диагностические исследования, которые не прояснили ситуацию и не дали достоверного результата. Клиническая картина острой кишечной непроходимости развилась на 3-и сутки госпитального периода. Больной был консультирован хирургом. Пациенту было предпринято оперативное вмешательство, во время которого была выявлена причина непроходимости – тонко-толстокишечная инвагинация. Проведена дезинвагинация, кишка при ревизии признана жизнеспособной, резекция кишки не проводилась. Пациент выписан с выздоровлением. Результат лечения расценен как хороший.

Заключение. Особенность этого клинического наблюдения в том, что данная патология характерна для детского возраста. У взрослых инвагинация наблюдается крайне редко и в основном у пациентов с опухолями кишечника. Трудность для диагностики представляла нетипичная картина кишечной непроходимости. Данное клиническое наблюдение свидетельствует о трудностях выбора верной хирургической тактики у больных с нетипичной клинической картиной заболевания. В таких сомнительных случаях в арсенал методов исследования можно дополнительно включать диагностическую лапароскопию.

Ключевые слова: обтурационная кишечная непроходимость, тонко-толстокишечная инвагинация, трудности хирургической тактики

Для цитирования: Белобородов В.А., Кожевников М.А. Редкий случай обтурационной кишечной непроходимости: тонко-толстокишечная инвагинация у взрослого. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 38-44. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-38-44

A RARE CASE OF OBSTRUCTING ADHESION: ILEOCOLIC INTUSSUSCEPTION IN AN ADULT PATIENT

Beloborodov V.A., Kozhevnikov M.A.

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Description of a clinical case. The article presents a rare case of obstructing adhesion – ileocolic intussusception in an adult patient. The patient had no predisposing factors for intussusception (previous surgeries on the abdominal organs, intestinal tumors). The clinical picture had an atypical course. There were no signs characteristic of acute obstructing adhesion and other acute surgical pathology. The patient was admitted to the therapeutic unit with a diagnosis of exacerbation of chronic pancreatitis. A differential diagnosis was made between acute appendicitis, Meckel's diverticulum and pancreatitis. Ultrasound examination of the abdominal organs revealed a ring-shaped formation in the right iliac region. A blood test showed no signs of acute inflammation. Contrast-enhanced computed tomography of the intestine also revealed a well-defined mass in the right iliac region. Repeated diagnostic studies were also carried out, which did not clarify the situation and did not give a reliable result. The clinical picture of acute obstructing adhesion developed on the day 3 in hospital. The patient was consulted by a surgeon and underwent surgery, which allowed to identify the cause of the obstruction – ileocolic intussusception. Reduction of intussusception was performed, the intestine was found to be viable during exploration, but no intestinal resection was performed. The patient was discharged with recovery. The treatment result was assessed as good.

Conclusion. The peculiarity of this clinical observation is that the pathology is characteristic of pediatric patients. In adults, intussusception is extremely rare and occurs mainly in patients with intestinal tumors. Diagnosis was difficult due to the atypical picture of intestinal obstruction. This clinical observation indicates the difficulties of choosing the right surgical tactics in patients with an atypical clinical picture of the disease. In such doubtful cases, diagnostic laparoscopy can be additionally included in the range of research methods.

Key words: *obstructing adhesion, ileocolic intussusception, difficulties of surgical tactics*

For citation: Beloborodov V.A., Kozhevnikov M.A. A rare case of obstructing adhesion: Ileocolic intussusception in an adult patient. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 38-44. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-38-44

ВВЕДЕНИЕ

Обтурационная кишечная непроходимость является частым заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующим хирургического лечения. Причинами обтурации являются опухоли кишки, инородные тела и инвагинация кишки [1–8]. Инвагинация — это самая частая причина непроходимости у детей, преимущественно раннего возраста [9, 10]. У взрослых пациентов это явление крайне редкое, и количество случаев не превышает 5 % от общего числа всех случаев обтурационной кишечной непроходимости [11]. Проведённые исследования показали, что predisposing факторами инвагинации кишки у взрослых являются ранее перенесённые операции на кишечнике, сопровождающиеся спаечным процессом, и опухоли кишки (в 80 % — злокачественные, в 20 % — доброкачественные) [12–15]. Клиническая картина значительно отличается от типичного течения острой кишечной непроходимости, имеет стёртое течение, невыраженные симптомы. Постановка точного диагноза вызывает во многих случаях затруднение. Наиболее информативным исследованием при инвагинации кишки являются рентгеноконтрастные методы исследования. Это прежде всего мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с пероральным контрастированием ЖКТ, ирригография, рентгенография органов брюшной полости с исследованием пассажа контраста по ЖКТ [14–19]. Таким образом, постановка точного диагноза вызывает затруднение, и операция проводится в более поздние сроки, что неблагоприятно сказывается на состоянии больных и результатах лечения [20].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем клиническое наблюдение тонко-толстокишечной инвагинации у взрослого пациента без predisposing факторов и атипичной клинической картины.

Больной Б., 36 лет, поступил 29.09.2022 на лечение в ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1». При поступлении предъявлял жалобы на схваткообразные боли в животе непостоянного характера, связанные с приёмом пищи, вздутие живота, «урчание» в животе. Данные жалобы беспокоили на протяжении двух месяцев; в течение последних 7 дней отмечает усиление болевого синдрома. Операций на органах брюшной полости не было. В марте 2022 г. была сделана диагностическая фиброколоноскопия: выявлен полип поперечно-ободочной кишки, выполнена полипэктомия. При поступлении состояние больного расценено как средней степени тяжести, в сознании, контактен, адекватен,

со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологических изменений нет. Живот незначительно увеличен в размерах, участвует в акте дыхания, мягкий; мышечный дефанс отсутствует; при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии; симптомов раздражения брюшины нет; перистальтика кишечника активная. Со слов больного, стул был утром, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения в поджелудочной железе. Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. В правой подвздошной области изоэхогенная кольцевидная структура 87×42 мм. Заключение: Острый аппендицит? В общем анализе крови признаки острого воспаления отсутствуют, признаков анемии нет: число лейкоцитов — $8,85 \times 10^{12}$ л, эритроцитов — $5,06 \times 10^9$ л, уровень гемоглобина — 144 г/л. На момент осмотра дежурным хирургом данных, свидетельствующих об остром аппендиците и другой ургентной патологии органов брюшной полости, не выявлено. Пациент госпитализирован на лечение в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом: Хронический панкреатит, болевая форма, обострение.

В течение суток проводилась консервативная терапия (инфузионно-спазмолитическое лечение, ферментативные препараты, прокинетики). Состояние больного — без существенной динамики, сохраняется болевой синдром в эпигастрии и по ходу поперечно-ободочной кишки, перистальтика вялая, рвоты нет, газы отходят, стул самостоятельный однократно. «Шума плеска» нет. Выполнено УЗИ органов брюшной полости в динамике: в правой подвздошной области петля кишки до 4 см в диаметре толщиной до 4 мм, вокруг полоска жидкости. После дополнительной подготовки выполнена МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием кишечника водорастворимым контрастом (рис. 1–3). Дополнительно проведено внутривенное усиление контрастированием с оценкой сосудистой фазы исследования (рис. 4). Выявлены следующие изменения: тесно прилегая к медиальной стенке подвздошной кишки на расстоянии 6 см от слепой кишки, на фоне циркулярно утолщённой стенки (до 9,4 мм), прослеживается образование овальной формы с чёткими ровными контурами ($23\text{--}34$ ед. Н) размерами 49×27 мм. Окружающая клетчатка незначительно инфильтрирована, без жидкостных скоплений. Аппендикс в типичном месте, отхождение от купола слепой кишки не прослеживается, клетчатка в правой подвздошной области не инфильтрирована. Заключение: картина, более вероятно, воспалённого дивертикула Меккеля, осложнённого илеитом. Аппендикулярное образование, в атипичном месте, маловероятно.



РИС. 1. Образование в правой подвздошной области, близко расположенное к терминальному отделу тонкой кишки (фронтальное расположение)

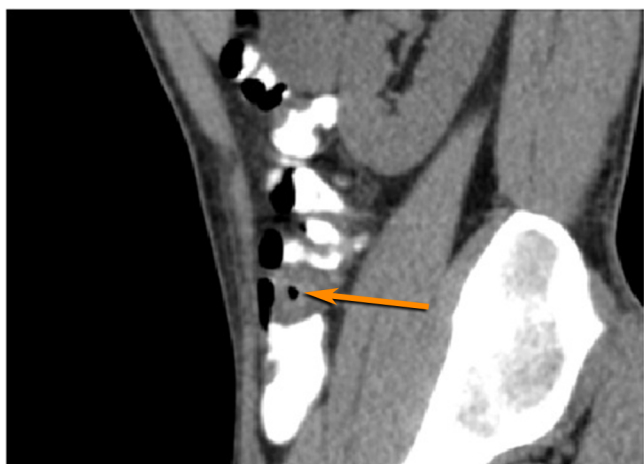


РИС. 2. Образование в правой подвздошной области, близко расположенное к терминальному отделу тонкой кишки (сагиттальное расположение)

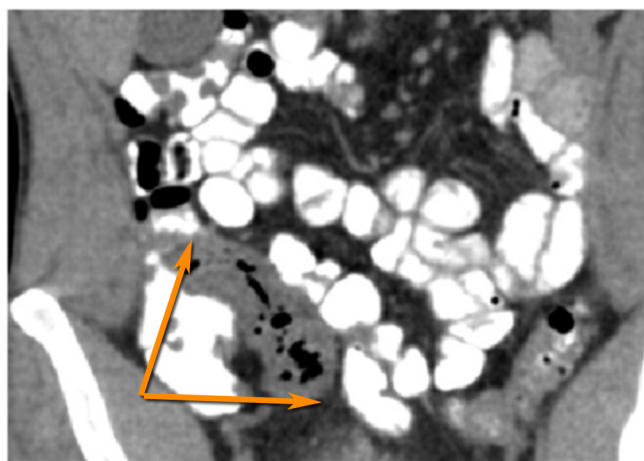


РИС. 3. Образование в правой подвздошной области, близко расположенное к терминальному отделу тонкой кишки (горизонтальное расположение)



РИС. 4. Образование в правой подвздошной области, близко расположенное к терминальному отделу тонкой кишки (МСКТ с внутривенным усилением, венозная фаза, образование накапливает контраст)

Пациент повторно осмотрен хирургом 30.09.2022 и переведён в хирургическое отделение с предварительным диагнозом: аппендикулярный инфильтрат. Продолжена консервативная терапия. Убедительных данных, свидетельствующих о хирургической патологии, требующей экстренного оперативного вмешательства, на момент осмотра не выявлено. 01.10.2022 отмечена небольшая положительная динамика в состоянии больного: уменьшился болевой синдром, перестала беспокоить тошнота, появился аппетит, в общем анализе крови признаков воспаления нет.

На вторые сутки нахождения больного в хирургическом отделении, в ночь с 01.10.2022 на 02.10.2022, в состоянии больного появилась неотчётливая медленно прогрессирующая отрицательная динамика в виде усиления болевого синдрома, вздутия живота, затруднённого отхождения стула и газов. Выполнена обзорная рентгенография брюшной полости, признаков острой кишечной непроходимости нет. Ситуация расценена как нарушение пассажа по ЖКТ неуточнённой этиологии, и принято решение о хирургическом лечении. Больной переведён в палату интенсивной терапии для предоперационной подготовки. Утром 02.10.2022 выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости незначительное количество прозрачного выпота; спаечного процесса, признаков перитонита нет. Причиной нарушения пассажа по ЖКТ явилась классическая в детской хирургической практике инвагинация подвздошной кишки в восходящий отдел ободочной через илеоцекальный переход. Извлечено 40 см (!) тонкой кишки из просвета слепой и восходящего отдела поперечно-ободочной кишки. Несмотря на длительность заболевания (3 суток), инвагинированная кишка была без признаков некроза, отёчна,

жизнеспособна, в брыжейке инвагинированной кишки ненапряженная гематома 20 × 25 мм. Выполнена инъекция 40 мл 0,25%-го раствора новокаина в область брыжейки тонкой кишки. Операция закончена санацией и дренированием брюшной полости. Течение послеоперационного периода без осложнений. Дренаж из брюшной полости удалён на 2-е сутки. 09.10.2022 выполнено УЗИ органов брюшной полости: петли кишечника расширены до 36 мм, перистальтика активная. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан 10.10.2022, на 8-е сутки после операции. В октябре 2023 г. пациент опрошен по телефону. Жалоб не имеет, чувствует себя удовлетворительно. Повторных операций не было. От предложенного обследования и осмотра пациент отказался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая наш обобщённый опыт лечения пациентов с инвагинациями с данными литературы, мы приходим к аналогичным выводам о редкости подобных случаев [7, 11] в хирургической практике во всём мире у взрослых пациентов [9, 10]. В отсутствие предрасполагающих к инвагинации факторов (послеоперационные спайки и опухоли кишечника) [12, 13, 15] постановка точного диагноза до операции затруднительна, и результаты распространённых методов диагностики [14, 15, 17, 18] не всегда совпадают с клинической картиной. В выборе способов лечения мы, как и большинство авторов, ориентируемся прежде всего на клиническую картину и активно применяем хирургические методы лечения [6, 7, 11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение позволило нам сделать следующее заключение: тонко-толстокишечная инвагинация у взрослого пациента — крайне редкая форма obturatorной кишечной непроходимости. Клиническая картина нетипична, течение заболевания носит стёртый характер. Положительная динамика в состоянии больного после инфузионно-спазмолитической терапии, молодой возраст пациента (36 лет), отсутствие ранее перенесённых операций и данные фиброколоноскопии (отсутствие образований в кишечнике) затруднили раннюю постановку диагноза инвагинации. Данные УЗИ и МСКТ органов брюшной полости не совпадали с клинической картиной и были расценены как аппендикулярный инфильтрат, который подлежит консервативному лечению. Хирургическое лечение — дезинвагинация — несмотря на длительное течение заболевания (3 суток), привело к полному выздоровлению пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krouse RS. Malignant bowel obstruction. *J Surg Oncol.* 2019; 120(1): 74-77. doi: 10.1002/jso.25451
2. Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: A narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 20. doi: 10.1186/s13017-019-0240-7
3. Fackche NT, Johnston FM. Malignant bowel obstruction. *Adv Surg.* 2021; 55: 35-48. doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.003
4. Alsharawneh A, Maddigan J. The oncological emergency of intestinal obstruction: ED recognition and treatment outcomes. *Semin Oncol Nurs.* 2021; 37(5): 151207. doi: 10.1016/j.soncn.2021.151207
5. Pecuelas CF, Márquez MBG, Moreno LS, Ruiz JAL. Intestinal obstruction due to a trichobezoar. *Cir Esp (Engl Ed).* 2023; 101(5): 369. doi: 10.1016/j.cireng.2022.09.024
6. Арутюнян А.С., Левитский В.Д., Киселев В.В., Ярцев П.А., Водясов А.В., Шаврина Н.В. Клиническое наблюдение тонкокишечной непроходимости при множественных диоспиробезоарах желудочно-кишечного тракта. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9(2): 281-291. [Harutyunyan AS, Levitsky VD, Kiselev VV, Yartsev PA, Vodyasov AV, Shavrina NV. Clinical case of a patient with small bowel obstruction and multiple diospirobsoaras of the gastrointestinal tract. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020; 9(2): 281-291. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-281-291
7. Большаков Д.В., Валиуллин Н.З., Бурганов Р.Р. Редкий случай острой obturatorной тонкокишечной непроходимости, обусловленной фитобезоаром. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94(1): 134-135. [Bolshakov DV, Valiullin NZ, Burganov RR. A rare case of intestinal obstruction as a result of phytobezoar. *Kazan Medical Journal.* 2013; 94(1): 134-135. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ1789
8. Morales-Ortiz JA, Cota-Novoa MM, Mora GFB, Salinas-Quintero XE, González-García AE. Intestinal obstruction secondary to gallstone ileus: Case report. *Cir Cir.* 2021; 89(S2): 31-33. doi: 10.24875/CIRU.21000022
9. Jain S, Haydel MJ. *Child intussusception.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
10. Гумеров А.А., Неудачин А.Е., Нафикова Р.А., Мингулов Ф.Ф., Трикоз Д.С., Гумеров Р.А., и др. Послеоперационная инвагинация кишечника у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022; (11): 6872. [Gumerov AA, Neudachin AE, Nafikova RA, Mingulov FF, Trikoz DS, Gumerov RA, et al. Postoperative intussusception in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022; (11): 68-72. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia20221168
11. Ермолов А.С., Ярцев П.А., Лебедев А.Г. Кирсанов И.И., Селина И.Е., Шаврина Н.В., и др. Илеоцекальная инвагинация кишечника. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018; (9): 76-80 [Ermolov AS, Yartsev PA, Lebedev AG, Kirsanov II, Selina IE, Shavrina NV, et al. Ileocecal intussusceptions. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018; (9): 77-81. (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia201809177

12. Wu C, Ye K. Small intestinal metastasis combined with intussusception after surgery for breast tumor. *Asian J Surg.* 2022; 45(8): 1605-1606. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.03.041

13. Данилов М.А., Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Саакян Г.Г. Илеоцекальная инвагинация на фоне метастаза меланомы в подвздошной кишке: клинический случай и обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2018; 28(3): 101-105. [Danilov MA, Atroschenko AO, Pozdnyakov SV, Saakyan GG. Ileocecal intussusception in a patient with ileal melanoma metastasis: Clinical case and review of the literature. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(3): 101-105. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-101-105

14. Plut D, Phillips GS, Johnston PR, Lee EY. Practical imaging strategies for intussusception in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 215(6): 1449-1463. doi: 10.2214/AJR.19.22445

15. Никонорова Т.А., Ростовцев М.В., Нуднов Н.В., Надарая В.М., Годжелло М.А., Даабиль А.С., и др. КТ-диагностика кишечной непроходимости, вызванной инвагинацией на фоне липомы в стенке тощей кишки. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2022; 103(1-3): 69-76. [Nikonorova TA, Rostovtsev MV, Nudnov NV, Nadaraya VM, Godzhello MA, Daabul AS, et al. CT diagnostics of intestinal obstruction caused by invagination due to the jejunal wall lipoma. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2022; 103(1-3): 69-76. (In Russ.)]. doi: 10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-69-76

16. Otero HJ, White AM, Khwaja AB, Griffis H, Katcoff H, Bresnahan BW. Imaging intussusception in children's hospitals in the United States: Trends, outcomes, and costs. *J Am Coll Radiol.* 2019; 16(12): 1636-1644. doi: 10.1016/j.jacr.2019.04.011

17. Li Z, Shi L, Zhang J, Sun Q, Ming W, Wang Z, et al. Imaging signs for determining surgery timing of acute intestinal obstruction. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022; 2022: 1980371. doi: 10.1155/2022/1980371

18. Литвиненко И.В., Пронькина Е.В., Ростовцев М.В., Нуднов Н.В., Орлов М.Н. КТ-диагностика тонко-толстокишечной инвагинации. Клиническое наблюдение. *Медицинская визуализация.* 2019; 23(1): 38-42. [Litvinenko IV, Pronkina EV, Rostovtsev MV, Nudnov NV, Orlov MN. Possibilities of CT in the diagnostics of small bowel-colonic invagination. Clinical observation. *Medical Visualization.* 2019; (1): 38-42. (In Russ.)]. doi: 10.24835/1607-0763-2019-1-38-42

19. Li XZ, Wang H, Song J, Liu Y, Lin YQ, Sun ZX. Ultrasonographic diagnosis of intussusception in children: A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2021; 40(6): 1077-1084. doi: 10.1002/jum.15504

20. Колоцей В.Н., Смотровин С.М. Инвагинационная кишечная непроходимость в клинической практике urgentного хирурга. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2016; 3: 132-135. [Kolotsei VN, Smotryn SM. Intestinal invagination in clinical practice of surgeon performing urgent procedures. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2016; 3: 132-135. (In Russ.)].

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3299-1924

Кожевников Михаил Александрович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2412-5831

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient's legal representative for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3299-1924

Mikhail A. Kozhevnikov – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University ORCID: 0000-0002-2412-5831

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Для переписки

Белобородов Владимир Анатольевич, BVA555@yandex.ru

Corresponding author

Vladimir A. Beloborodov, BVA555@yandex.ru

Получена 05.12.2023

Принята 18.02.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 05.12.2023

Accepted 18.02.2024

Published 10.03.2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КУГЕЛЬБЕРГА – ВЕЛАНДЕРА (СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ III ТИПА)

Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н., Загвозкина Т.Н., Аникина И.В., Тарасова Т.А.,
Василькова С.В., Плеханова Ю.С.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Дифференциальная диагностика нервно-мышечных заболеваний является одним из самых сложных разделов в неврологии. Особое значение имеет проведение молекулярно-генетического исследования у этих больных. Представлен клинический случай спинальной мышечной атрофии 5q III типа (болезнь Кугельберга – Веландера), подтверждённый молекулярно-генетическим обследованием.

Описание клинического случая. В статье описано клиническое наблюдение пациентки с первоначальным диагнозом миопатии Эрба – Рота. Проведено генетическое исследование. В результате анализа наличия экзона 7 генов *SMN1/SMN2* зарегистрировано отсутствие сигнала, соответствующего экзону 7 гена *SMN1*. Поиск делеций в гене *SMN1* показал, что у пробанда зарегистрирована делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии является причиной проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q. В результате исследования по определению числа копий генов *SMN1*, *SMN2* зарегистрировано 0 копий экзонов 7–8 гена *SMN1*, 4 копии экзонов 7–8 гена *SMN2*, что подтверждает диагноз спинальной мышечной атрофии 5q III типа.

Заключение. Взрослым пациентам, страдающим нервно-мышечными заболеваниями, рекомендовано проведение подтверждающей ДНК-диагностики для назначения патогенетического лечения, что увеличивает их шансы на выживание. У лиц молодого возраста с клинически выставленным диагнозом нервно-мышечного заболевания обязательно проведение генетического исследования для уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия Кугельберга – Веландера, молекулярно-генетическое исследование, миопатия Эрба – Рота

Для цитирования: Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н., Загвозкина Т.Н., Аникина И.В., Тарасова Т.А., Василькова С.В., Плеханова Ю.С. Клинический случай болезни Кугельберга – Веландера (спинальной мышечной атрофии III типа). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-45-52

CLINICAL CASE OF KUGELBERG – WELANDER DISEASE (SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE III)

Bykov Yu.N., Vasyliov Yu.N., Zagvozkina T.N., Anikina I.V., Tarasova T.A., Vasilkova S.V.,
Plekhanova Yu.S.

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Differential diagnosis of neuromuscular diseases is one of the most difficult areas in neurology. Molecular genetic research in these patients is of particular importance. The article presents a clinical case of 5q spinal muscular atrophy type III (Kugelberg – Welander disease), confirmed by molecular genetic testing.

Description of the clinical case. The article presents the clinical observation of a patient with an initial diagnosis of Erb – Roth myopathy. A genetic study was carried out. The analysis of the presence of exon 7 of the *SMN1/SMN2* genes showed the absence of a signal corresponding to exon 7 of the *SMN1* gene. A search for deletions in the *SMN1* gene showed the homozygous deletion of exons 7–8 of the *SMN1* gene in the proband. Homozygous deletion of exons 7–8 of the *SMN1* gene causes 5q proximal spinal muscular atrophy. As a result of determining the number of copies of the *SMN1* and *SMN2* genes, 0 copies of exons 7–8 of the *SMN1* gene and 4 copies of exons 7–8 of the *SMN2* gene were registered, which confirms the diagnosis of 5q spinal muscular atrophy type III.

Conclusion. Adult patients suffering from neuromuscular diseases are recommended to undergo confirmatory DNA diagnostics to prescribe pathogenetic treatment, which increases their chances of survival. In young people with a clinical diagnosis of neuromuscular disease, genetic testing is required to clarify the diagnosis and further treatment tactics.

Key words: *Kugelberg – Welander spinal muscular atrophy, molecular genetic study, Erb – Roth myopathy*

For citation: Bykov Yu.N., Vasyliov Yu.N., Zagvozkina T.N., Anikina I.V., Tarasova T.A., Vasilkova S.V., Plekhanova Yu.S. Clinical case of Kugelberg – Welander disease (spinal muscular atrophy type III). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 45-52. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-45-52

ВВЕДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это тяжёлое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [1]. Выделяют 0, I, II, III и IV типы СМА [2]. Ювенильная форма СМА относится к III типу; к её возникновению приводят мутации в теломерной копии 5-й хромосомы (5q) [3].

Распространённость проксимальной спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000–10000 новорождённых [4]. Данные по распространённости заболевания в Российской Федерации отсутствуют. Частота носительства заболевания — 1/40–1/50 в популяции в целом [3]. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», частота носительства мутации в гене *SMN1* в России — 1/36 человек, расчётная частота рождения ребёнка со СМА — 1 на 5184 новорождённых [5].

Клинически СМА проявляется слабостью, атрофией и фасцикуляциями в мышцах. В большинстве случаев наблюдается симметричная слабость проксимальной мускулатуры, и лишь для редких вариантов характерно поражение дистальных мышц, асимметричное поражение или вовлечение бульбарной мускулатуры. Нарушений чувствительности, пирамидных знаков нет [6].

СМА III типа (болезнь Кугельберга — Веландера) начинается в возрасте 2–17 лет. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Заболевание в большинстве случаев прогрессирует медленно. Многие больные доживают до взрослого возраста, сохраняя способность к самостоятельному передвижению, и имеют нормальную продолжительность жизни, но некоторые утрачивают способность к передвижению в подростковом возрасте. Тяжёлые осложнения в виде дисфагии и слабости дыхательных мышц наблюдаются редко [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Клинический случай пациентки И., 36 лет, которая в феврале 2023 г. была госпитализирована в неврологическое отделение клиники нервных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России) для уточнения диагноза и симптоматического лечения (было получено информированное согласие пациентки).

Жалобы. Слабость в ногах и руках в проксимальных отделах, больше в ногах; слабость в спине. При физической нагрузке возникают судороги в ногах, руках, теле, после чего возникает но-

ющая боль в теле, которую облегчает горячая ванна. При ходьбе возникают падения из-за слабости в ногах. Дрожание в руках, ногах при физической нагрузке. Подёргивания в мышцах всего тела. Чувство нехватки воздуха после физической нагрузки, при подъёме на второй этаж. Проще спускаться по лестнице, чем подниматься.

Анамнез. Установлено, что с 7 лет стала уставать на уроках физкультуры, но к врачам не обращались. В 5-м классе после летних каникул не смогла сделать приседания, из положения «сидя» поднималась с помощью рук. Обратились к неврологу. Консультировалась у невролога, был заподозрен диагноз «миопатия». Ежегодно проходила лечение в неврологическом отделении Иваново-Матрёнинской детской клинической больницы (Иркутск). Выставлен диагноз: Миопатия Эрба — Рота. Генетическое обследование не проводилось. Биопсия мышц не проводилась. Наблюдалась у детского невролога по месту жительства, периодически проходила амбулаторное лечение: эссенциале, витамины группы В, Е, актовегин, милдронат. Наблюдался незначительный эффект от лечения. Со слов пациентки, две родные сестры страдают подобными проявлениями, «слабой физической подготовкой». Обследована одна родная сестра пациентки: выявлены клинические признаки подобного нервно-мышечного заболевания. Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование сестры. В феврале 2021 г. перенесла COVID-19, после чего появилась одышка, стала быстрее уставать, но с данными жалобами к врачу не обращалась. Также стала отмечать усиление слабости в ногах, стала часто падать из-за слабости при обычной физической нагрузке. Обратилась к неврологу в поликлинику, после осмотра рекомендовано стационарное лечение. В сентябре 2021 г. хотела сдать экзамен на водительские права; при прохождении медицинского осмотра было отказано в выдаче положительного медицинского заключения из-за диагноза «миопатия». Тогда больная по собственной инициативе 15.11.2022 прошла электронейромиографию (ЭНМГ). При игольчатой электромиограмме (ЭМГ) (*nn. tibialis dex. et sin.*) зарегистрирована спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций; амплитуда и длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) повышена; амплитуда интерференционного паттерна с разрежением кривой, что характерно для нейрогенного процесса.

В феврале 2023 г. впервые госпитализирована в неврологическое отделение клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России.

Физикальное исследование. Температура 36,5 °C. Рост 154 см, вес 50 кг. Индекс массы тела 21,08. Состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Положение больной активное. Тип конституции — нормостеник. Осанка: незначи-

тельно выраженный сколиоз поясничного отдела позвоночника. Оценка состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек: телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Состояние подкожно-жировой клетчатки: нормальное, псевдогипертрофия мышц голени. Наличие пастозности; отёков нет. Результаты пальпации лимфатических узлов: не пальпируются. Варикозное расширение вен: нет. Щитовидная железа в пределах нормы. Форма грудной клетки: нормальная. Деформация грудной клетки: нет. Тип дыхания — грудной. Частота дыхательных движений — 17. Насыщение крови кислородом (сатурация) — 99 %. Незначительная одышка при ходьбе. Результаты аускультации лёгких: дыхание проводится по всем отделам. Хрипов нет. Результаты перкуссии и аускультации сердца: перкуторно границы сердца не изменены. Аускультативно: тоны сердца ритмичные, ясные, патологических шумов не определяется. Частота сердечных сокращений и пульса — 63 ударов в минуту. Пульс ритмичный. Артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот обычной формы. Результаты пальпации органов брюшной полости: пальпация безболезненна. Печень по краю рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Перкуторно границы селезёнки в пределах нормы. Пальпация кишечника безболезненная. Осмотр поясничной области: патологических изменений не определяется. Пальпация почек: область проекции почек внешне не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в пределах нормы. Оценка характера системы мочеиспускания: со слов пациентки, свободное, не затруднено, произвольное, безболезненное. Оценка характера стула и кратности дефекации: со слов пациентки, нормальный, оформленный, без патологических включений, 1–2 раза в день. Наличие симптомов раздражения брюшины: не определяются. Наличие менингеальных симптомов: не определяются.

Неврологический статус. I пара — обоняние: норма. II пара — зрение: норма. II, IV, VI пары — зрачки круглые, средней величины, D = S, движение глазных яблок в полном объёме. Зрачковые реакции на свет живые. Зрачковые реакции на конвергенцию живые. Зрачковые реакции на аккомодацию живые. Птоз: нет. Косоглазие: нет. Диплопия: нет. V пара — точки выхода тройничного нерва безболезненные. Чувствительность на лице сохранена. Жевательную мускулатуру напрягает достаточно. Вкус на языке не изменён. VII пара — лицо симметричное. Функция мимической мускулатуры достаточная. VIII пара — слух сохранён. Нистагма нет. Головокружения нет. IX, X пары — голос не изменён. Глотание не нарушено. Дужки мягкого нёба стоят симметрично, при фонации подвижны. Глоточный рефлекс сохранен. XI пара — движения головы не ограничены. Плечи поднимает одинаково с обеих сторон. XII пара — язык по средней линии.

Атрофии мышц языка нет. Фасцикуляция мышц языка: есть. Рефлексы орального автоматизма: нет. Объём активных движений в руках не ограничен. Объём активных движений в ногах не ограничен. Верхняя проба Барре: отрицательная с обеих сторон. Нижняя проба Барре: положительная с обеих сторон. Сила в руках в проксимальных отделах: 4 балла с двух сторон. Сила в руках в дистальных отделах: 4,5 балла с двух сторон. Сила в ногах в проксимальных отделах: 3 балла с двух сторон. Сила в ногах в дистальных отделах: 4 балла с двух сторон. Тонус мышц в конечностях: в руках гипотонус, в ногах гипотонус. Псевдогипертрофия икроножных мышц. Движения в шейном отделе позвоночника не ограничены. Карпорадиальные рефлексы не вызываются. Рефлексы с бицепса резко снижены, равные. Рефлексы с трицепса не вызываются. Коленные рефлексы не вызываются. Ахилловы рефлексы не вызываются. Подошвенные рефлексы не вызываются. Брюшные рефлексы вызываются, равные, умеренные. Стопные патологические рефлексы: нет. Кистевые патологические рефлексы: нет. Клонусы стоп: нет. Менингеальные симптомы: нет. Болевая чувствительность не изменена. Температурная чувствительность не изменена. Глубокие виды чувствительности не изменены. Вибрационная чувствительность не изменена. Мышечно-суставное чувство не изменено. Пальце-носовая координационная проба: выполняет удовлетворительно, с двух сторон, тремор пальцев вытянутых рук. Пяточно-коленная координационная проба: выполняет затруднённо из-за пареза, с обеих сторон. Атаксия: нет. Поза Ромберга: покачивается, из позы не выходит. Походка утиная. Адиадохокинез нет. Незначительно выраженный сколиоз поясничного отдела позвоночника. Пальпация позвоночника по остистым отросткам безболезненна. Дефанс мышц спины: нет. Пальпация окципитальных точек безболезненна. Симптомы натяжения отрицательные. Вегетативный статус: влажность кожи в пределах возрастной нормы, ортостатическая проба — пульс относительно замедлен, дермографизм розовый, тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку — гипертонический, влажность кожи в пределах возрастной нормы, гипергидроз дистальный, сальность кожи нормальная. Расширенная шкала моторных функций HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded) — 57 баллов [8]. Симптом Говерса положительный.

Дополнительное обследование

Креатинфосфокиназа — 386,00 МЕ/л (26.01.2023), референсное значение для женщин — 26,00–140,00 МЕ/л.

При проведении игольчатой ЭМГ 28.03.2023 (*m. deltoideus dextra*) зарегистрирована спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций; амплитуда и длительность ПДЕ повышены; полифазия

ПДЕ незначительная, амплитуда интерференционного паттерна с разрежением кривой — характерная для нейрогенного процесса. При игольчатой ЭМГ (*m. tibialis anterior sinistra*) зарегистрирована спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций, положительные острые волны; амплитуда и длительность ПДЕ повышены; полифазия ПДЕ умеренная, турно-амплитудный анализ со смещением «облака»

в сторону высоких амплитуд и низких частот — характерно для нейрогенного процесса (рис. 1).

Проведено исследование неспровоцированных дыхательных объёмов и потоков (29.03.2023). Показатель жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) — 81 %. Показатель объёма форсированного выдоха (ОФВ1) — 99 %. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ — 92,4. Заключение: нормальная спирометрия.

Клиники ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ Кабинет ФД по нейрофизиологии
г.Иркутск, бульвар Гагарина, 18 тел: 280812 (222)

Протокол обследования

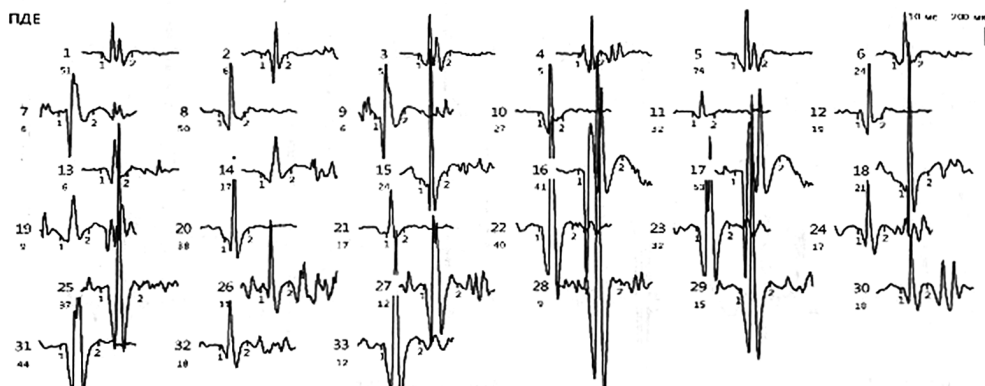
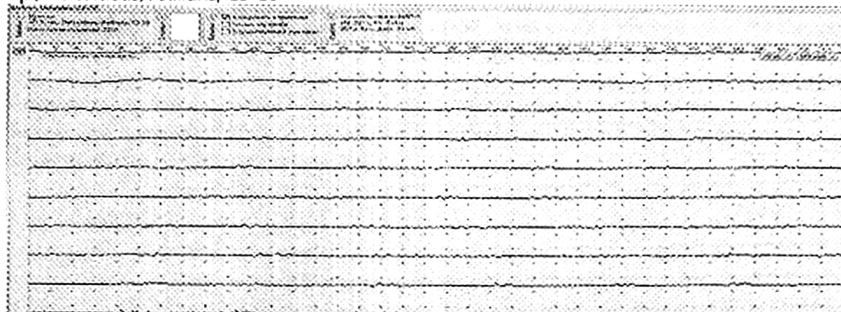
36 лет

Дата обследования: 28 марта 2023 г.

Электрмиография

Quantitative EMG

пр., Deltoideus, Axillaris, C5 C6



Длительность ПДЕ

	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Откл. длит., %	Ста-дия	Ко-во ПДЕ
Все	7,42	18,8	12,5	10,8	+15,4	Шб	33
Н/ф	7,42	16,1	12,2				25
П/ф	9,49	18,8	13,4				8

Амплитуда ПДЕ

	Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Норма ампл., мкВ	Откл. ампл., %	Поли-фазн., %
Все	288	3606	1204	750	+60,6	24,2
Н/ф	288	3606	1261			
П/ф	453	2045	1026			



РИС. 1. Электрмиография пациентки И., 36 лет

Выполнена компьютерная томография позвоночника (один отдел) (29.03.2023). Заключение: Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Умеренная сколиотическая деформация поясничного отдела позвоночника. Ретропсевдоспондилолистез L3, 1 ст. МСКТ-картина дорзальной равномерной протрузии межпозвонкового диска L5–S1. Камень правой почки.

Проведён генетический анализ на выявление спинальной мышечной атрофии.

Анализ наличия экзона 7 генов *SMN1/SMN2* (03.02.2023): зарегистрировано отсутствие сигнала, соответствующего экзону 7 гена *SMN1*.

Поиск делеций в гене *SMN1* (07.02.2023): в результате исследования у пробанда зарегистрирована делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Делеция экзонов 7–8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии является причиной проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q.

Определение числа копий генов *SMN1*, *SMN2* (21.02.2023): зарегистрировано 0 копий экзонов 7–8 гена *SMN1*, 4 копии экзонов 7–8 гена *SMN2*, что подтверждает диагноз спинальной мышечной атрофии 5q III типа.

Лечение: цитипигам 1 драже 3 раза в сутки; мексидол 4,0 мл на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно № 8; кортексин 10 мг на 2,0 физиологического раствора внутримышечно № 8; ЛФК и физиолечение. Субъективно: сохраняется слабость в ногах и руках в проксимальных отделах, больше в ногах; слабость в спине. На фоне лечения отмечает некоторую стабилизацию состояния, в настоящее время при привычной физической нагрузке не возникают судороги в ногах, руках, теле; нет дрожания в руках и ногах; не появляется чувство нехватки воздуха после физической нагрузки; боль в теле не беспокоит; головная боль на момент осмотра не беспокоит. Пациентка выписана под диспансерное наблюдение у специалистов по месту жительства с контролем уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Рекомендовано: продолжить амбулаторно приём капсул тиоктовой кислоты 600 мг утром до 3 месяцев; курсы тиоктовой кислоты 1–2 раза в год; курс ипидакрина 20 мг 3 раза в день до 2 месяцев; курсы ипидакрина несколько раз в год с перерывом между курсами в 1–2 месяца. ЛФК регулярно. Курсы физиотерапии, массажа при отсутствии противопоказаний 1–2 раза в год. Гиполипидемическая диета. Контроль КФК амбулаторно через 6 месяцев, исследование уровня 25-ОН витамина D. Консультация генетика.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует достаточно поздний этап верифика-

ции диагноза СМА. Особенностью случая является относительно благоприятный тип течения заболевания с дебютом после 18 месяцев (СМА III типа). Первые проблемы в двигательной сфере появились в школьном возрасте. Больная клинически неоднократно обследовалась и была правильно определена группа патологии – нервно-мышечные заболевания. Клиническая картина в значительной степени мимикрировала миопатию Эрба – Рота. Относительно мягкий характер заболевания, отсутствие внедрения в рутинную клиническую практику молекулярно-генетического исследования не способствовали чёткой верификации нозологии. Проведённая впервые в 2022 г. ЭМГ выявила наличие спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляций. С этого момента в диагностический алгоритм было включено молекулярно-генетическое исследование [2, 9, 10]. Подтверждённый диагноз СМА III типа, согласно клиническим рекомендациям, предусматривает проведение патогенетической терапии с назначением препарата нусинерсена [3, 9, 10].

Учитывая наличие генетически подтверждённой спинальной мышечной атрофии, которая носит неуклонно прогрессирующий жизнеугрожающий характер, незначительную сколиотическую деформацию, фертильный возраст, с целью предотвращения прогрессирования заболевания, стабилизации двигательных функций, сохранения самообслуживания показано постоянное длительное патогенетическое лечение по жизненным показаниям. Предпочтителен препарат нусинерсен, 12 мг интратекально, по схеме. Больная направлена в специализированный центр для проведения патогенетического лечения. Пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением в клинике нервных болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц молодого возраста с клинически выставленным диагнозом нервно-мышечного заболевания или подозрением на таковое проведение генетического обследования является обязательным. В частности, при проведении дифференциального диагноза со спинальной мышечной атрофией должно проводиться молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1*. Верификация диагноза позволяет выбрать правильную тактику лечения и проводить патогенетическое лечение, что способствует стабилизации состояния и улучшению прогноза у таких пациентов. Также необходимо генетическое тестирование сиблингов пациента с нервно-мышечным заболеванием для выявления у них подобных мутаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин О.С., Штульман Д.Р. *Неврология: справочник практического врача*; 14-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2022. [Levin OS, Stulman DR. *Neurology: handbook for practicing physician*; 14th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2022. (In Russ.)].
2. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей*. М.; 2013. [Vlodavets DV, Kharlamov DA, Artemieva SB, Belousova ED. *Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy in children*. Moscow; 2013. (In Russ.)].
3. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Вольский Г.Б., Германенко О.Ю., Грознова О.С., и др. Клинические рекомендации. *Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q*. М., 2020. [Artemieva SB, Belousova ED, Vlodavets DV, Volskiy GB, Germanenko OYu, Groznova OS, et al. *5q proximal spinal muscular atrophy*. Moscow; 2020. (In Russ.)].
4. Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни*. 2015; (3): 9–17 [Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Spinal muscular atrophy: Concept, differential diagnosis, treatment prospects. *Diseases of Nervous System*. 2015; (3): 9–17. (In Russ.)].
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Галкина В.А., Федотов В.П., Поляков А.В. Анализ фенотипической корреляции у российских больных спинальной мышечной атрофией I–IV типа. *Медицинская генетика*. 2012; 1(115): 15–21. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Rudenskaya GE, Galkina VA, Fedotov VP, Polyakov AV. Analysis of pheno-genotypic correlations in Russian patients with spinal muscular atrophy I–IV. *Medical Genetics*. 2012; 1(115): 15–21. (In Russ.)].

генотипической корреляции у российских больных спинальной мышечной атрофией I–IV типа. *Медицинская генетика*. 2012; 1(115): 15–21. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Rudenskaya GE, Galkina VA, Fedotov VP, Polyakov AV. Analysis of pheno-genotypic correlations in Russian patients with spinal muscular atrophy I–IV. *Medical Genetics*. 2012; 1(115): 15–21. (In Russ.)].

6. Фельдман Е. *Атлас нервно-мышечных болезней: Практическое руководство*. М.: Практическая медицина; 2017. [Feldman E. *Atlas of neuromuscular diseases: A practical guide*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. (In Russ.)].

7. Гехт А.Б., Касаткина Л.Ф., Санадзе А.Г. *Атлас нервно-мышечных болезней. Клинические примеры*. М.: ООО «Буки-Веди»; 2022 [Gekht AB, Kasatkina LF, Sanadze AG. *Atlas of neuromuscular diseases. Clinical cases*. Moscow: Buki-Vedi; 2022. (In Russ.)].

8. Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE). Методическое руководство и оценочные листы [The Extended Hammersmith Hospital Motor Function Assessment Scale (HFMSE). Methodological guideline and evaluation sheets. (In Russ.)]. URL: <https://ormiz.ru/adm/files/janssen/HFMSE.pdf> [дата доступа: 04.02.2024].

9. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neorev*. 2019; 20(8): e437–e451. doi: 10.1542/neo.20-8-e437

10. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018; 28(2): 103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Быков Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7836-5179

Васильев Юрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-0181-3292

Загвозкина Татьяна Николаевна – заведующая неврологическим отделением клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0007-2213-9133

Аникина Ирина Викторовна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0008-5109-5886

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Yury N. Bykov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7836-5179

Yury N. Vasyliov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0181-3292

Tatiana N. Zagvozkina – Head of the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0007-2213-9133

Irina V. Anikina – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0008-5109-5886

Тарасова Татьяна Александровна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-4576-785X

Василькова Светлана Владимировна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9208-9983

Плекханова Юлия Станиславовна – врач-невролог неврологического отделения клиник, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0005-4023-376X

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Для переписки

Быков Юрий Николаевич, bykov1971@mail.ru

Tatiana A. Tarasova – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0001-4576-785X

Svetlana V. Vasilkova – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9208-9983

Yulia S. Plekhanova – Neurologist at the Neurological Department of Clinics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0005-4023-376X

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Corresponding author

Yury N. Bykov, bykov1971@mail.ru

Получена 04.02.2024

Принята 12.02.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 04.02.2024

Accepted 12.02.2024

Published 10.03.2024

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ФРЕДЕРИКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Гома Т.В., Бразис А.В.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Описание клинического случая. Представлено клиническое наблюдение пациентки 77 лет с впервые диагностированным синдромом Фредерика, который представляет собой сочетание постоянной формы фибрилляции предсердий и полной атриовентрикулярной блокады. Поводом для госпитализации в стационар послужило обострение хронического панкреатита. У пациентки отсутствовали жалобы на брадикардию и синкопальные состояния, однако лечение основного заболевания было затруднено в связи с развитием острого почечного повреждения на фоне хронической болезни почек и некомпенсированной хронической сердечной недостаточности. Причиной развития синдрома Фредерика явилось выраженное ремоделирование миокарда вследствие заболеваний, составляющих классическую совокупность метаболического синдрома, – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения.

Заключение. Проведённый анализ немногочисленных отечественных и зарубежных литературных источников показал, что развитие синдрома Фредерика ассоциировано с ухудшением прогноза и развитием многообразных осложнений, что обычно недооценивается лечащими врачами. С учётом трудностей диагностики и ведения пациентов с данной патологией необходимо иметь насторожённость в отношении развития синдрома Фредерика, прежде всего у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Своевременно проведённая медикаментозная коррекция и направление пациента на хирургическое лечение позволят улучшить прогноз и уменьшить летальность у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: синдром Фредерика, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Гома Т.В., Бразис А.В. Особенности диагностики и ведения пациентки с синдромом Фредерика (клиническое наблюдение). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 53-61. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-53-61

FEATURES OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF A PATIENT WITH FREDERICK'S SYNDROME (CLINICAL OBSERVATION)

Goma T.V., Brazis A.V.

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Description of a clinical case. The article presents a clinical observation of a 77-year-old patient with newly diagnosed Frederick's syndrome, which is a combination of a permanent form of atrial fibrillation and complete atrioventricular block. An exacerbation of chronic pancreatitis was the reason for hospitalization of the patient. The patient had no complaints of bradycardia or syncope, but treatment of the underlying disease was difficult due to the development of acute kidney injury against the background of chronic kidney disease and uncompensated chronic heart failure. The cause of the development of Frederick's syndrome was pronounced myocardium remodeling due to diseases that make up the classic complex of metabolic syndrome – coronary heart disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity.

Conclusion. The analysis of a few domestic and foreign literature sources showed that the development of Frederick's syndrome is associated with a worsening prognosis and the development of various complications, which is usually underestimated by attending physicians. Taking into account the difficulties of diagnosis and management of patients with this pathology, it is necessary to be wary of the development of Frederick's syndrome, especially in comorbid elderly and senile patients. Timely medical correction and referral of the patient for surgical treatment will improve the prognosis and reduce mortality in patients with atrial fibrillation.

Key words: *Frederick's syndrome, atrioventricular block, atrial fibrillation*

For citation: Goma T.V., Brazis A.V. Features of diagnosis and management of a patient with Frederick's syndrome (clinical observation). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 53-61. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-53-61

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Фредерика представляет собой эпизод (назван в честь впервые его описавшего в литературе учёного) и заключается в сочетании полной атриовентрикулярной (АВ) блокады и трепетания — фибрилляции предсердий. Более 100 лет назад, в 1904 г., бельгийский физиолог, профессор университета в Льеже Леон Фредерик в эксперименте выявил, что у животных с фибрилляцией предсердий (ФП) пересечение пучка Гиса приводит к регулярным желудочковым сокращениям, в то время как в предсердиях сохраняется аритмия [1]. Синдром Фредерика встречается в 0,6–1,5 % среди всех пациентов с трепетанием и ФП [2, 3].

Считается, что причинами развития данного синдрома являются выраженные склеротические, воспалительные или дегенеративные изменения миокарда вследствие тяжёлых органических заболеваний сердца, таких как ишемическая болезнь (ИБС), острый инфаркт миокарда, миокардиты, кардиомиопатии или другие выраженные структурные нарушения [4]. Провоцирующими к манифестации факторами могут быть чрезмерные физические нагрузки, приём некоторых лекарственных препаратов (М-холинолитики, бета-адреномиметики и т. д.), нарушение электролитного баланса, стресс [2, 4, 5].

Диагностировать синдром Фредерика на основании клинических признаков крайне сложно. Патогномоничных признаков он не имеет. Нивелируются жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца, характерные для ФП, пульс становится ритмичным, что является основным отличием от брадисистолической формы ФП. На первый план могут выступать, характерные для сердечных блокад приступы потери сознания (приступы Морганьи — Адамса — Стокса), головокружения и слабости, а также брадикардия [2]. Данное состояние можно заподозрить у пациентов с известным ранее трепетанием — ФП при появлении синкопальных состояний, урежения пульса [2, 5–8]. Клиническая картина варьируется от крайне выраженных проявлений (возможен даже летальный исход) до малосимптомного течения. При полной АВ-блокаде функцию водителя ритма для желудочков выполняют кардиомиоциты пучка Гиса или дистальной части атриовентрикулярного узла, при этом возникает брадикардия (пульс ниже 40 ударов в минуту). На фоне этого развиваются симптомы недостаточности кровообращения, в том числе приступы потери сознания, связанные с гипоксией головного мозга. В ряде случаев у пациентов наблюдается желудочковый ритм с частотой 50–60 ударов в минуту; тогда симптомы недостаточности кровообращения не развиваются, и состояние больного остаётся стабильным. В такой ситуации у пациента с ранее существовавшей тахиформой ФП купируются жалобы на сердцебиение

и перебои, пульс становится ритмичным, состояние улучшается, что можно ошибочно интерпретировать как восстановление синусового ритма [2].

Диагностика синдрома Фредерика проводится на основании данных электрокардиографии (ЭКГ). Видны признаки полной АВ-блокады: ритм узловой (неизменённые комплексы QRS предсердного типа) или идиовентрикулярный (уширенные, деформированные комплексы QRS желудочкового типа) на фоне ФП, характерным признаком которой являются отсутствие зубца Р и появление волн f (при мерцании предсердий) или F (при трепетании предсердий). Однако у ряда пациентов с ФП волны f или F на стандартной ЭКГ могут отсутствовать, а значит, и при развитии синдрома Фредерика данный признак выявить не удаётся. Интервалы RR равны между собой, а нерегулярный ритм может быть связан с развитием экстрасистолы [6].

Лечебная тактика при синдроме Фредерика заключается в лечении основного заболевания, профилактике случаев внезапной смерти, коррекции клинических проявлений и сердечной недостаточности. Медикаментозная терапия проводится в соответствии с основным заболеванием, отменяются или ограничиваются лекарственные препараты, усиливающие брадикардию (бета-блокаторы, антиаритмики, антагонисты кальция и другие). Возникновение блокады высокой градации является показанием для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), но при отсутствии симптомов, связанных с урежением пульса, польза от ЭКС сомнительна. Имплантация постоянного водителя ритма показана пациентам с приступами Морганьи — Адамса — Стокса и выраженной брадикардией, что позволяет улучшить самочувствие и существенно продлить жизнь пациентам с синдромом Фредерика [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Ш., 77 лет, поступила в плановом порядке в терапевтическое отделение Клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России по поводу обострения хронического билиарнозависимого панкреатита с нарушением внутрисекреторной функции поджелудочной железы. Кроме жалоб, связанных с патологией пищеварительного тракта, пациентка дополнительно отмечала головные боли разлитого характера (особенно при повышении артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст.), периодическую одышку при незначительной физической нагрузке, ангинозные боли, возникающие при подъёме на 1-й этаж, отёки ног до колен, сухость во рту, жажду. Из анамнеза дополнительно известно, что более 30 лет она страдает сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертен-

зией (АГ), ИБС, стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) неуточнённой давности; постоянная форма ФП диагностирована в 2005 г. Представлена первая страница выписного эпикриза из дневного стационара центральной районной больницы по месту жительства от 21.08.2023 с диагнозом ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Пациентка регулярно принимала лекарственную терапию: бисопролол, кордафлекс, лозартан + гидрохлортиазид, ацетилсалициловую кислоту, розувастатин и триметазидин.

При объективном осмотре: индекс массы тела 36,1 кг/м²; эластичность кожных покровов снижена; тургор снижен; периферические отёки ног до колен. Частота дыхательных движений 17 в минуту; при аускультации лёгких дыхание везикулярное, в нижних отделах резко ослаблено, хрипов нет; сатурация 98 %. Верхушечный толчок смещён влево (в 5-е межреберье по левой среднечлечной линии); тоны сердца при аускультации приглушены, аритмичны; частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 в минуту; АД 140/90 мм рт. ст. на обеих руках. Живот при осмотре увеличен в объёме из-за чрезмерного развития подкожно-жирового слоя, при пальпации болезненный в точке Роже, в зоне Губергрица — Скульского, в эпигастрии. Другие органы и системы без особенностей.

При обследовании выявлена нормохромная нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина — 115 г/л); недостаток фолиевой кислоты — 2,05 нг/мл (норма 4,6–18,7 нг/мл); увеличение скорости оседания эритроцитов — 87–74 мм/ч; гипергликемия — 9,96 ммоль/л; синдром холестаза (щелочная фосфатаза — 395,5 Ед/л (норма — до 306 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза — 160 Ед/л (норма 11–50 Ед/л)); гиперурикемия (мочевая кислота — 423,0 мкмоль/л (норма 150–350 мкмоль/л)); скорость клубочковой фильтрации в динамике — 36 мл/мин/1,73 м² (норма 53–40 мл/мин/1,73 м²), что, вероятно, связано с острым почечным повреждением на фоне самостоятельного приёма спазмолитиков.

По данным ЭКГ: ритм ФП с частотой желудочковых сокращений 55–65 в мин, в среднем нормоформа с тенденцией к брадиформе, преобладание потенциалов левого желудочка (RV5 > RV4), умеренные диффузные нарушения процессов реполяризации (зубец Т(+)) диффузно низкой амплитуды). В динамике: брадисистолическая ФП — 52 уд./мин, состояние процессов реполяризации без существенной динамики. Учитывая ритмичное сокращение желудочков, не исключается синдром Фредерика (рис. 1).

Данные эхокардиографического исследования (тип датчика — секторный М-5S, доступ субоптимальный (некоторые параметры к измерению недоступны)). Рост 158 см. Масса тела 90 кг. Площадь поверхности тела 1,91 кг/м². Исследование

проведено на фоне нарушения ритма (ЧСС 55–64 уд./мин): аорта 1,9 см на уровне фиброзного кольца, 3,5 см на уровне синусов Вальсальвы, восходящий отдел 3,3 см, дуга 2,2 см; стенки аорты утолщены, гиперэхогенные. Лёгочная артерия (диаметр) 2,4 см. Левое предсердие 6,0 × 4,1 см, объём 88 мл. Индекс объёма 46,07 мл/м². Левый желудочек (М-режим): конечно-диастолический размер 5,4 см, конечно-систолический размер 3,7 см. Толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, задней стенки левого желудочка — 1,2 см. Конечно-диастолический объём 141,31 мл, конечно-систолический объём 58,13 мл, ударный объём 83,18 мл. Ударный индекс 43,55 мл/м². Фракция выброса (Simpson) 58,86 %. Масса миокарда левого желудочка (по Devereux) 264,42 г, индекс массы миокарда левого желудочка 138,44 г/м². Относительная толщина стенки левого желудочка 0,44 см. Правое предсердие 5,8 × 4,5 см, объём 65 мл, индекс объёма 34,03 мл/м². Правый желудочек (в приточном отделе) 3,5 см. Транспульмональный пиковый градиент 3,8 мм рт. ст., трансортальный пиковый градиент 11,9 мм рт. ст. Диастолическая функция левого желудочка. Пик Е — 0,51 м/с; Е/А — 0,66. Тип наполнения ригидный. Тип выброса нормокинетический. Митральный клапан: движение дискордантное, створки утолщены, повышенной эхогенности. Аортальный клапан трёхстворчатый, кальциноз створок 1-й степени. Аортальная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени. Максимальная скорость трикуспидальной регургитации 2,4 м/с. TAPSE (амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана) 2,1 см. Расчётное давление в правом желудочке по скорости трикуспидальной регургитации 46 мм рт. ст. Клапан лёгочной артерии — регургитация 1-й степени. Жидкость в полости перикарда: в области верхушки — до 0,6 см. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует менее 50 %. Заключение: дилатация всех полостей сердца. Дегенеративные изменения аорты, аортального клапана, митрального клапана. Недостаточность аортального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 1–2-й степени. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Лёгочная гипертензия 1-й степени. Признаки застоя в системе нижней полой вены. Признаки минимального гидроперикарда.

При холтеровском мониторировании сердечного ритма регистрировалась постоянная брадиформа ФП с ЧСС минимально днём 44 уд./мин, ночью — 33 уд./мин, максимально — 83 и 54 уд./мин соответственно. Циркадный индекс 114 % (снижен — ригидный суточный ритм ЧСС). На фоне брадиформы ФП в течение суток регистрируются периоды АВ-блокады 3-й степени в сочетании с медленным ригидным ритмом для желудочков из АВ-соединения: синдром Фредерика. Паузы ритма свыше 2,0 с не зарегистрированы. Желудоч-

ковая экстрасистолия 4b градации по Ryan, преимущественно в дневное время, вне связи с активностью и субъективными ощущениями в виде 469 одиночных полиморфных импульсов, 10 парных полиморфных импульсов. Достоверные признаки ишемии не выявлены. Эпизоды субъективного дискомфорта отражения на ЭКГ не нашли.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей: признаки двустороннего гидроторакса (в правой плевральной полости по лопаточной линии лоцируется жидкость высотой до 6,5 см, по задне-подмышечной линии — до 4,9 см; в левой плевральной полости по лопаточной линии — до 6,4 см, по задне-подмышечной линии — до 5,4 см). В ди-

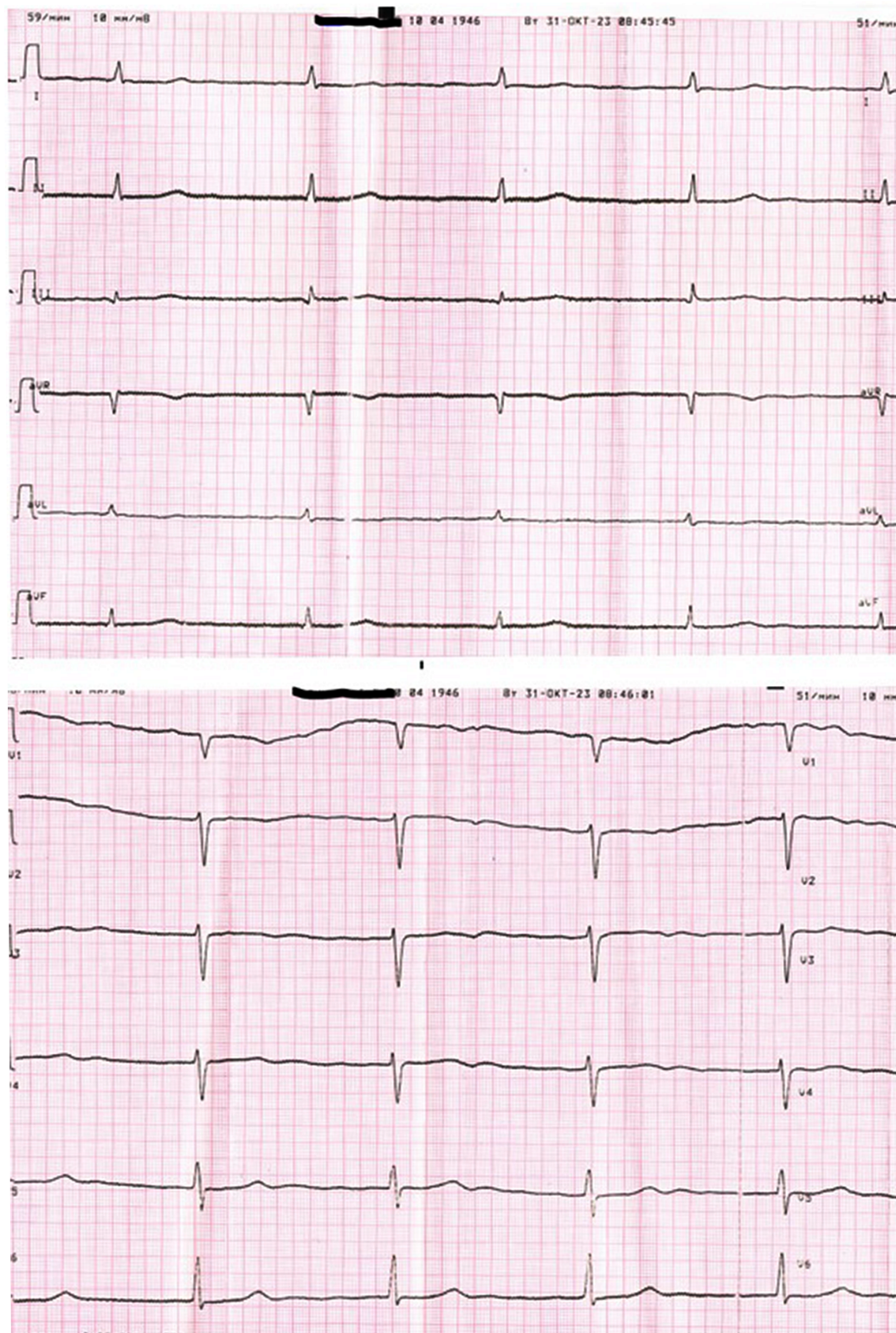


РИС. 1. Электрокардиограмма пациентки Щ., 77 лет

намике — с улучшением: на фоне терапии при выписке в правой плевральной полости по лопаточной линии — до 2,5 см, по задне-подмышечной — до 1,0 см; в левой плевральной полости по лопаточной линии — до 2,5 см, по задне-подмышечной — до 3,0 см.

Пациентке проведено лечение: спазмолитическая, антисекреторная (ингибиторы протонной помпы), заместительная ферментная, диуретическая (фуросемид, торасемид), гипотензивная, липидснижающая (статины), антикоагулянтная (апиксабан), инсулинотерапия, метформин; назначены фолиевая кислота и антибактериальная терапия мочевого инфекционного заболевания, согласно результатам посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика; пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом (с учётом дополнительных методов обследования и консультаций смежных специалистов): Хронический билиарнозависимый панкреатит с нарушением внутрисекреторной функции поджелудочной железы, болевая форма, редко рецидивирующее течение, фаза обострения. Сопутствующий диагноз: Желчекаменная болезнь: хронический калькулёзный холецистит, фаза ремиссии. ИБС. Стенокардия напряжения, 3-й функциональный класс. Фибрилляция предсердий, брадиформа EHRA 3, CHA2DS2-VASc 6 баллов, HAS-BLED 2 балла. Синдром Фредерика. Желудочковая экстрасистолия 4b градации по Ryan. Дегенеративные изменения аорты, аортального клапана, митрального клапана. Недостаточность аортального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 1–2-й степени. Дилатация всех полостей сердца. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, неконтролируемая АГ, риск 4 (ХСН 2б стадии, ИБС, окружность талии более 88 см, гипертрофия миокарда левого желудочка, ожирение, возраст, сахарный диабет, атеросклероз брахиоцефальных артерий, гиперурикемия). Целевое артериальное давление 130–139/70–79 мм рт. ст. ХСН 2б стадии с сохранённой фракцией выброса, функциональный класс 3. Лёгочная гипертензия 1-й степени. Минимальный гидроперикард. Двухсторонний гидроторакс. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0 %. Диабетическая полинейропатия, сенсорная форма, дистальный тип. Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей. Диабетическая нефропатия: острое повреждение почек, 1-я стадия (30.10.2023) на фоне хронической болезни почек С3а (нефропатия сочетанного генеза: диабетическая + застойная). Инфекция нижних мочевых путей, ассоциированная с *Klebsiella pneumoniae* 10⁶. Фолиеводефицитная анемия лёгкой степени тяжести. Ожирение 2-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трепетание и ФП представляют собой самые частые формы тахикардий у взрослых [10]. Диагностику данной аритмии в основном проводят по ЭКГ, где ведущим признаком являются нерегулярность интервалов RR и отсутствие синусового ритма, а наличие волн F или f не является обязательным. Однако при появлении полной АВ-блокады (синдром Фредерика) частота сердечных сокращений становится регулярной, регистрируется только узловой или идиовентрикулярный ритм [10].

При анализе литературных источников мы обнаружили небольшое количество информации о данном синдроме. В основном это статьи, написанные на русском языке, и крайне мало англоязычной литературы. Однако эта патология достаточно актуальна. С учётом распространённости ФП около 1–2 % в общей популяции или 5–15 % среди пациентов пожилого и старческого возраста (не вызывает сомнений то, что эти цифры имеют неуклонную тенденцию к росту) [10] при встречаемости синдрома Фредерика 0,6–1,5 % [2, 3] можно предположить, что почти каждый первый пациент из 100 больных ФП имеет полную АВ-блокаду.

Патогенез развития синдрома Фредерика тесно связан с повреждением миокарда, воспалением и фиброзом на фоне ишемической болезни сердца, миокардитов и, чаще вторичной, кардиомиопатии. Провоцирующими факторами могут быть стресс, ишемия, нарушения электролитного баланса, а также приём препаратов с отрицательным хронотропным и дромотропным эффектом [2]. Госпитальный регистр передозировок лекарственных препаратов в 2014–2018 гг. зафиксировал синдром Фредерика у 8,6 % больных с лекарственно индуцированной брадикардией, которые были госпитализированы. Авторы считают, что встречаемость в общей группе пациентов может быть выше, а прогноз — хуже, так как в данный регистр не вошли пациенты, которые умерли на догоспитальном этапе, поскольку такие случаи регистрируются как проявления других заболеваний, в том числе ИБС [11].

В представленном клиническом случае пациентка с длительным анамнезом ФП, ИБС, сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией и ожирением (метаболический синдром) до поступления в стационар длительное время принимала бета-блокаторы (бисопролол), причём тахикардия у неё отсутствовала даже на фоне выраженного абдоминального болевого синдрома. Причиной госпитализации явилась неэффективность амбулаторно проводимой терапии обострения хронического панкреатита. При поступлении была диагностирована хроническая сердечная недостаточность 2б стадии (периферические отеки, гидроторакс и гидроперикард). Течение заболевания также осложнилось развитием острого почечного повреждения, связанного с самостоятельным

приёмом спазмолитиков на фоне хронической болезни почек.

Типичными жалобами, ассоциированными с развитием синдрома Фредерика, являются синкопальные состояния, редкий пульс, нарастание одышки и головокружение [2]. Так, А. Бирюков и соавт. описали клинический случай острого инфаркта миокарда у 88-летней пациентки с ФП и синкопальными состояниями, имеющей многолетний анамнез артериальной гипертензии, а также сахарный диабет, бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь лёгких. Стабилизацию гемодинамики удалось добиться на фоне сочетания эндоваскулярных и электрофизиологических (временная электрокардиостимуляция и радиочастотная абляция) вмешательств [5].

Течение синдрома Фредерика может протекать бессимптомно. У представленной пациентки отсутствовали жалобы на редкий пульс и потерю сознания. Однако неоспорим тот факт, что развитие АВ-блокады на фоне ФП приводит к ухудшению прогноза. Алгоритм ведения пациентов с синдромом Фредерика в современных клинических рекомендациях по ФП отсутствует [10]. Первым этапом лечения пациентов с брадикардией является отмена пульсурежающих препаратов, при сохранении брадикардии и появлении связанных с ней симптомов показана имплантация электрокардиостимулятора [9]. Так, I. Tzug и соавт. описывают клинический случай выявления брадикардии 34 уд./мин на рутинном медицинском осмотре у бессимптомной 69-летней пациентки с коморбидной патологией. Больная была экстренно госпитализирована; при обследовании, как и у нашей пациентки, была выявлена нормохромная анемия лёгкой степени тяжести. Признаки острой ишемии отсутствовали, однако выявлен повышенный уровень креатинина — 2,3 мл/дл (около 203 мкмоль/л). Брадикардия сохранялась на фоне отмены бисопролола, в связи с чем пациентке был имплантирован электрокардиостимулятор [7].

В статье Н.Е. Трекиной и соавт. пациент с длительной ФП после перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения неоднократно обращался за экстренной медицинской помощью в связи с эпизодами потери сознания. Больной отказывался от госпитализации, полноценное обследование в амбулаторно-поликлинических условиях также не проведено. Синдром Фредерика диагностирован только при госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, который развился через год после нарушения мозгового кровообращения. При лечении данного пациента в стационаре неизбежно возникали трудности, связанные с брадикардией: невозможность назначения жизненно важных препаратов, имеющих дополнительные свойства замедлять АВ-проводимость и урежать сердечный ритм. Авторы отмечают, что при своевременном и адекватно проведённом до данной госпитализации лечении

синдрома Фредерика у данного пациента при возникновении острого инфаркта миокарда возможно было бы избежать развития осложнений [2].

Недавно опубликовано клиническое наблюдение молодого пациента с синдромом Фредерика, который длительное время протекал бессимптомно и был поздно диагностирован. Вероятными причинами развития ФП и АВ-блокады являются перенесённый миокардит, электротравма на фоне неблагоприятных климатических условий проживания на Крайнем Севере. Синкопальные состояния в анамнезе у данного пациента отсутствовали, однако при обследовании выявлена выраженная брадикардия, которая стала поводом для имплантации электрокардиостимулятора. При обследовании диагноз ИБС был исключён, однако у пациента была выявлена артериальная гипертензия, диагностированная довольно рано — в возрасте 27 лет. Данное клиническое наблюдение также подчёркивает отсутствие насторожённости практических врачей в отношении осложнений заболевания: пациенту была необоснованно снижена доза антикоагулянта, что на фоне аритмогенной кардиомиопатии с дилатацией предсердий привело к формированию шаровидного тромба в полости ушка левого предсердия [8].

В данной статье демонстрируется клинический случай пациентки с синдромом Фредерика, госпитализированной в стационар по поводу другой патологии — хронического панкреатита. На фоне проведённой терапии наблюдалась положительная динамика не только заболевания пищеварительного тракта, но и хронической сердечной недостаточности. Однако после выписки из стационара, несмотря на улучшение самочувствия, сохраняется очень высокий риск значимых сердечно-сосудистых катастроф; пациентка нуждается в регулярном врачебном контроле, своевременной коррекции проводимой терапии. На амбулаторном этапе важен регулярный самоконтроль гемодинамических параметров, а также высокая насторожённость как самой пациентки, так и медицинского персонала в отношении развития брадикардии и связанных с ней симптомов, таких как головокружение, синкопальные состояния. В дальнейшем дополнительно рекомендован контроль уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации, параметров эхокардиографии и ультразвукового исследования плевральных полостей. Также данной пациентке показано плановое проведение коронарной ангиографии для исключения тяжёлой хронической окклюзии правой коронарной артерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведённый клинический случай демонстрирует бессимптомный синдром Фредерика у пациентки 77 лет, госпитализированной

по поводу обострения хронической патологии пищеварительной системы. При поступлении также были выявлены некомпенсированные проявления хронической сердечной недостаточности (периферические отёки, гидроторакс, гидроперикард, лёгочная гипертензия, застой в системе нижней полой вены) на фоне анемии лёгкой степени тяжести вследствие заболеваний, составляющих классическую совокупность метаболического синдрома, — ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Лечение основного заболевания было затруднено в связи с развитием острого почечного повреждения на фоне хронической болезни почек. Представленный анализ литературных данных при синдроме Фредерика демонстрирует клинические наблюдения пациентов с различными осложнениями. Появление полной АВ-блокады на фоне ФП связано с выраженным ремоделированием миокарда, ассоциировано с ухудшением прогноза и развитием многообразных осложнений, что обычно недооценивается лечащими врачами. Данный клинический пример позволит расширить знания о синдроме Фредерика. С учётом трудностей диагностики и ведения пациентов с данной патологией необходимо иметь насторожённость в отношении развития синдрома Фредерика прежде всего у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Своевременно выявленные кардиологические симптомы позволят вовремя провести медикаментозную коррекцию, направить пациента на кардиохирургическое лечение, что позволит улучшить прогноз и уменьшить летальность у пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nattel S, Allessie M, Haissaguerre M. Spotlight on atrial fibrillation — the ‘complete arrhythmia’. *Cardiovasc Res*. 2002; 54(2): 197-203. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00324-3
2. Трекина Н.Е., Руденко А.В., Урванцева И.А., Саламатина Л.В., Корнеева Е.В. Нормо-брадисистолическая форма фибрилляции предсердий (синдром Фредерика): поздняя диагностика и лечение. *Клиницист*. 2014; 8(1): 58-62. [Trekina NYe, Rudenko AV, Urvantseva IA, Salamatina LV, Korneeva YeV. A Normal bradysystolic form of atrial fibrillation (Fredericq’s syndrome): Late diagnosis and treatment. *The Clinician*. 2014; 8(1): 58-62. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2014-1-58-62
3. Беннет Д.Х. *Сердечные аритмии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Bennett DH. *Cardiac arrhythmias*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
4. Кушаковский М.С. *Аритмии сердца*. СПб.: Фолиант; 2007. [Kushakovskiy MS. *Cardiac arrhythmias*. Saint Petersburg: Foliant; 2007. (In Russ.)].
5. Biryukov A, Zaslavskaya EL, Smirnov KA, Voronkov AA, Ovcharenko DV. The clinical history of a 88 year-old female with acute coronary syndrome with ST elevation and Frederick’s syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017; Suppl 16:S108-S109. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.240
6. Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М., Варенцов С.И., Бонкин П.А., Павлов А.Ю., и др. Клиническая задача по теме: «Дифференциальная диагностика и лечение нарушений сердечного ритма и проводимости сердца (ЭКС + синдром Фредерика)». *PMЖ*. 2016; (9): 594-598. [Shekhyan GG, Yalymov AA, Shchikota AM, Varentsov SI, Bonkin PA, Pavlov AYU, et al. Differential diagnosis and treatment of heart rhythm and conduction disorders (clinical case). *RMJ. Cardiology*. 2016; (9): 594-598. (In Russ.)].
7. Tzur I, Izhakian S, Gorelik O. Frederick’s syndrome: A forgotten eponym. *Open J Clin Med Case Rep*. 2019; 5: 1-3.
8. Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Колунин Г.В., Белокурова А.В. Тромбоз ушка левого предсердия у пациента с синдромом Фредерика: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2022; 29(3): 48-53. [Khorkova NYu, Gizatulina TP, Kolunin GV, Belokurova AV. Left atrial appendage thrombosis and Frederick’s syndrome: A case report. *Journal of Arrhythmology*. 2022; 29(3): 48-53. (In Russ.)]. doi: 10.35336/VA-2022-3-07
9. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364
10. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7): 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 4594. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594
11. Шохин А.М. Синдром Фредерика. *Материалы научно-практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых «Внутренние болезни на догоспитальном этапе. Эпонимы в современной практике врача»*. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2021: 42-46. [Shokhin AM. Frederick’s syndrome. *Materials of the scientific and practical conference of students, residents and young scientists “Internal diseases at the prehospital stage. Eponyms in modern medical practice”*. Moscow; 2021: 42-46 (In Russ.)].

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient’s legal representative for publication of relevant medical information within the manuscript.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Гома Т.В. является ответственным секретарём «Байкальского медицинского журнала» с 2022 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать данную статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Гома Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Бразис Анна Валерьевна – врач-терапевт, клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Для переписки

Гома Татьяна Владимировна, tanyagoma@mail.ru

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

Tatyana V. Goma has been the executive secretary of the Baikal Medical Journal since 2022, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Anna V. Brazis – General Practitioner, Clinical Resident at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Corresponding author

Tatyana V. Goma, tanyagoma@mail.ru

Получена 30.01.2024
Принята 18.02.2024
Опубликована 10.03.2024

Received 30.01.2024
Accepted 18.02.2024
Published 10.03.2024

АРТРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛОДНО-ПЛАЗМЕННАЯ АБЛЯЦИЯ ПРИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Комогорцев И.Е., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Введение. На протяжении длительного периода времени при виллёзно-нодулярном синовите и синовиальном хондроматозе коленного сустава рекомендовалась открытая техника капсулсиновэктомии. Однако такое оперативное вмешательство сопровождается значительной травматизацией тканей сустава и частыми послеоперационными рецидивами. В настоящее время целесообразной является оценка возможностей современных методов лечения (артроскопическая холодно-плазменная абляция) редких заболеваний коленного сустава.

Цель исследования. Оценить возможности артроскопической холодно-плазменной абляции в серии клинических наблюдений при оперативном лечении пациентов с редкими заболеваниями синовиальной оболочки коленного сустава при статистически малой выборке.

Материал и методы. Оперативное лечение проведено у 14 пациентов с заболеваниями синовиальной оболочки коленного сустава. Выполнялись клинические, рентгенологические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография, МСКТ-ангиография, ультразвуковое исследование, а также доплерография сосудов нижних конечностей, биохимическое исследование суставной жидкости, артроскопия с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием синовиальной оболочки.

Результаты. У 7 пациентов с пигментным виллёзно-нодулярным синовитом выполнены следующие операции: при диффузной форме – открытая субтотальная капсулсиновэктомия (1 пациент); при узловой форме – артроскопическая холодно-плазменная частичная капсулсиновэктомия коленного сустава (6 пациентов). У 7 пациентов с синовиальным хондроматозом проведены артроскопическое удаление хондромных тел, частичная холодно-плазменная абляция синовиальных складок и ворсин коленного сустава.

Заключение. Применение артроскопической холодно-плазменной абляции биполярными электродами в различных режимах аппарата Qvantum-2 (ArthroCare, США) с использованием передних, заднебоковых и супрапателлярных доступов позволяет малотравматично и радикально, без повреждения глубоких слоёв хряща и капсулы, выполнять операции при редких заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава. При диффузных формах пигментного виллёзно-нодулярного синовита целесообразно продолжить сравнительные исследования различных оперативных методов капсулсиновэктомии (открытая и артроскопическая техника).

Ключевые слова: коленный сустав, хондроматоз, пигментный виллёзно-нодулярный синовит, холодно-плазменная абляция, капсулсиновэктомия

Для цитирования: Комогорцев И.Е., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г. Артроскопическая холодно-плазменная абляция при редких заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава. Клинические наблюдения. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 62-68. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-62-68

ARTHROSCOPIC COLD PLASMA ABLATION FOR RARE DISEASES OF THE KNEE JOINT SYNOVIUM. CLINICAL OBSERVATIONS

Komogortsev I.E., Melkostupov A.A., Angarskaya E.G., Komogortseva E.G.

Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Over a long period, an open capsular synovectomy technique was recommended for villous nodular synovitis and synovial chondromatosis of the knee joint. However, such surgical treatment is accompanied by significant trauma to the joint tissue and frequent postoperative recurrence. Currently, it is advisable to assess the possibilities of modern treatment methods (arthroscopic cold plasma ablation) for rare diseases of the knee joint.

The aim of the study. To assess the possibilities of arthroscopic cold plasma ablation in a series of clinical observations of the surgical treatment of patients with rare diseases of the knee joint synovium in a statistically small sample.

Material and methods. Surgical treatment was performed in 14 patients with diseases of the knee joint synovium. We carried out clinical and radiological examinations, computed tomography and magnetic resonance imaging, multi-detector computed tomographic angiography, ultrasound examination, Dopplerography of the vessels of the lower extremities, biochemical examination of synovial fluid, arthroscopy with targeted biopsy and subsequent morphological examination of the synovial membrane.

Results. In 7 patients with pigmented villous nodular synovitis, the following surgeries were performed: in 1 patient with the diffuse form – an open subtotal capsular sinovectomy; in 6 patients with the nodular form – an arthroscopic partial cold plasma capsular sinovectomy of the knee joint. In 7 patients with synovial chondromatosis, an arthroscopic removal of cartilage flaps and partial cold plasma ablation of synovial folds and knee joint villi were carried out.

Conclusion. Arthroscopic cold plasma ablation with bipolar electrodes in various modes of the Quantum-2 (Arthro-Care, USA) using anterior, posterolateral and suprapatellar approaches makes it possible to carry out less traumatic and radical, without damaging deep layers of cartilage and capsule, surgical treatment of rare diseases of the knee joint synovium. In diffuse forms of pigmented villous nodular synovitis, it is advisable to continue comparative studies of various surgical methods of capsular sinovectomy (open and arthroscopic techniques).

Key words: *knee joint, chondromatosis, pigmented villous nodular synovitis, cold plasma ablation, capsular sinovectomy*

For citation: Komogortsev I.E., Melkostupov A.A., Angarskaya E.G., Komogortseva E.G. Arthroscopic cold plasma ablation for rare diseases of the knee joint synovium. Clinical observations. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 62-68. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-62-68

ВВЕДЕНИЕ

К редким заболеваниям синовиальной оболочки коленного сустава относятся пигментный виллезно-нодулярный синовит, синовиальный хондроматоз, синовиомы, гемангиомы, синовиальные липомы. Данные заболевания относятся к диспластическим, метапластическим или псевдоопухолевым поражениям синовиальной оболочки [1, 2].

Большинство работ, посвященных пигментному виллезно-нодулярному синовиту, основаны на единичных наблюдениях. Пигментный виллезно-нодулярный синовит (ПВНС) относится к неопухолевым или сомнительно-опухолевым поражениям мягких тканей (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения) и составляет 1 % от всех заболеваний суставов [1–5]. Традиционные подходы в лечении диффузных форм ПВНС связаны с открытыми капсулсиновэктомиями и во многих случаях — с лучевой терапией в послеоперационном периоде. Однако частота рецидивов достаточно высока [6]. Так, по данным Н. Gu и соавт., из 19 пациентов с ПВНС (15 с диффузной и 4 — с узловой формой) рецидивы отмечены у 5 человек, а в период наблюдения (в среднем 80,2 месяца) у 7 пациентов проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава [7]. Подобные результаты описаны авторами, которые выполнили открытую капсулсиновэктомию у 17 пациентов с диффузной формой ПВНС и выявили рецидивы у 2 пациентов [7].

При синовиальном хондроматозе в толще и на поверхности синовиальной оболочки образуются мелкие хондромные тельца, которые со временем отделяются от умеренно воспаленной синовиальной оболочки и становятся свободными внутрисуставными хондромными телами (суставные «мышы»). Наиболее частая локализация заболевания — коленный сустав [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможности артроскопической холодно-плазменной абляции в серии клинических наблюдений при оперативном лечении пациентов с редкими заболеваниями синовиальной оболочки коленного сустава при статистически малой выборке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением с 1994 по 2018 г. находились 14 пациентов в возрасте 15–47 лет (11 женщин, 3 мужчин). С подозрением на виллезно-нодулярный синовит поступили 7 пациентов, с синовиальным хондроматозом — 7. При поступлении проводилось клиническое, рентгенологи-

ческое, компьютерно-томографическое (КТ), ультразвуковое (УЗИ), магнитно-резонансное исследование (МРТ) коленных суставов, а также ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий и вен нижних конечностей, мультиспиральная КТ-ангиография (МСКТ-ангиография), биохимическое исследование суставной жидкости, диагностическая артроскопия с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием синовиальной оболочки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении пациентов с подозрением на виллезно-нодулярный синовит предъявлялись жалобы на постоянную припухлость сустава, периодические боли, кратковременные блокады, ограничение подвижности. Длительность заболевания составила от 3 месяцев до 3 лет. Полученная при пункции жидкость имела красно-бурый цвет, повышенную вязкость. При микроскопическом исследовании в синовиальной жидкости выявлены сплошь эритроциты; при артроскопии — выраженная гиперплазия синовиальных складок и ворсин. Ворсины полипообразной и древовидной формы. Из-за кровоизлияний из новообразованных сосудов и отложения гемосидерина синовиальная оболочка имела оранжево-коричневый (или бурый) цвет, плохо видимый сосудистый рисунок, а также бессосудистые участки. Имелись зоны значительного разволокнения синовиальной оболочки и фибрирования складок. При морфологическом исследовании синовиальной оболочки определялись узловые образования, выстланные синовиоцитами, гиперплазия ворсин. Имелись зоны склероза, скопления гемосидерина, гигантских многоядерных и ксантомных клеток.

У 7 пациентов с виллезно-нодулярным синовитом выполнены следующие операции: при диффузной форме (1 пациент) — открытая субтотальная капсулсиновэктомия; при узловой форме (6 пациентов) — артроскопическая холодно-плазменная частичная капсулсиновэктомия, рассечение спаек, артролиз коленного сустава. Холодно-плазменная абляция (coblaia) проводилась на аппарате Quantum-2 (ArthroCare, США) с использованием биполярных электродов. Операции проводились в жидкостной среде (физиологический раствор NaCl) с температурой воздействия на ткани сустава в диапазоне 45–55 °С. Использовались два режима работы — абляции синовиальных тканей и коагуляции кровоточащих участков. Кроме капсулсиновэктомии, выполнялся артроскопический дебридмент коленного сустава (абразивная хондропластика), микрофрактуринг по Steadman, остеоперфорации по Pridie в зонах разволокнения и дефектов суставного хряща мыщелков бедра и большеберцовой кости, парциальная резекция

повреждённых менисков, хейлэктомия с использованием шейвера, удаление внутрисуставных хондромных тел. В зависимости от локализации поражения синовиальной оболочки при узловой форме ПВНС использовались не только стандартные передние артроскопические доступы, но и редко применяемые заднелатеральные и заднемедиальные доступы, располагающиеся кзади от медиальной и латеральной коллатеральных связок. Данные доступы обеспечивали достаточный обзор задних отделов коленного сустава и возможность контролировать работу холодно-плазменными электродами в зоне поражения синовиальной оболочки. Для работы в задних отделах коленного сустава использовалась оптика не только 30°, но и 70°. При необходимости оптика и электроды менялись местами с помощью направляющих втулок. При локализации процесса в верхнем завороте выполнялись супрапателлярные латеральные и медиальные артроскопические доступы. Применяемые холодно-плазменные биполярные электроды имели разную длину и диаметр рабочей части.

В послеоперационном периоде проводились изометрическая гимнастика, физиотерапевтическое лечение, кратковременная иммобилизация коленного сустава съёмным ортезом (тутором) в течение 5–7 дней. После купирования болевого синдрома и реактивного синовита для профилактики контрактур разрешались ранние пассивные, а затем и активные движения в коленном суставе. Разрешалась ходьба без опоры на оперированную нижнюю конечность в течение 3–5 дней, затем — дозированная осевая нагрузка (25 % веса тела) и её постепенное увеличение — по 25 % (каждые 5 дней).

У 7 пациентов с синовиальным хондроматозом отмечались частые выпоты (синовиты), кратковременные «блокады» механического характера (обусловленные ущемлением свободных внутрисуставных хондромных тел) с выраженным болевым синдромом и «подкашиванием» опорной нижней конечности. Локализация боли зависела от миграции свободных хондромных тел в полости коленного сустава. У ряда больных хондромные тела удавалось пальпировать в проекции верхнего или боковых заворотов коленного сустава. При сгибательно-разгибательных и ротационных движениях хондромные тела смещались в другие отделы коленного сустава.

Из анамнеза выяснялось, что большинство пациентов длительное время принимали нестероидные противовоспалительные препараты для купирования реактивного синовита, а при их неэффективности внутрисуставно вводились глюкокортикостероидные препараты (дипроспан, кеналог, флостерон).

На рентгенограммах коленных суставов определялось различное количество мелких и крупных хондромных тел (от 5 до 30), оссифицированные

участки переднего жирового тела, дегенеративно-дистрофические изменения суставных поверхностей (сужение суставной щели, краевые остеофиты, склерозирование субхондральной костной пластинки, костные кисты).

На МРТ определялись дефекты, истончение суставного хряща, свободные и фиксированные в синовиальной оболочке хондромные тела, наличие избыточной синовиальной жидкости.

При диагностической артроскопии выявлено, что синовиальная оболочка утолщена, умеренно гиперемирована. На поверхности синовиальной оболочки, синовиальных ворсин, жирового тела Гоффа располагаются мелкие хондромные тела. Жировое тело Гоффа гиперплазировано, закрывает межмышцелковую ямку и переднюю крестообразную связку, передние рога менисков. При пальпации щупом жировое тело плотное, склерозированное. Гиалиновый хрящ мыщелков бедра и большеберцовой кости, а также надколенника разволокнён, имеются отслойки и дефекты хряща различной глубины и размеров, обнажение субхондральной пластинки. Определяются дегенеративные изменения и разрывы менисков. В полости сустава перемещаются свободные хондромные тела.

У всех пациентов с синовиальным хондроматозом проведено артроскопическое удаление свободных хондромных тел, холодно-плазменная абляция гиперплазированных и склерозированных участков жирового тела, оссифицированных участков синовиальной оболочки (при удалении больших хондромных тел — до 3–4 см длиной иногда требовалась миниартротомия). Морфологическое исследование удалённых хондромных тел показало, что они состоят из хрящевой ткани (клетки-хондроциты и межклеточный матрикс с коллагеном и аминокликанами). В глубине в ряде случаев имелись участки костной ткани, а по периферии — фиброзной ткани.

В послеоперационном периоде, начиная со 2-го дня, проводилась лечебная физкультура (изометрические сокращения мышц, разработка движений в коленном суставе, упражнения, повышающие тонус мышц бедра и голени), магнитолазеротерапия, электрофорез с лидазой. Дозированная опорная нагрузка на оперированную конечность разрешалась с 3–5-го дня (25 % веса) и увеличивалась постепенно по 25 % (каждые 5 дней).

ОБСУЖДЕНИЕ

При villözno-нодулярном синовите и синовиальном хондроматозе коленного сустава рекомендуют артроскопическую технику капсулосинэктомии, считая её более щадящей и позволяющей избежать послеоперационных рецидивов [9, 10]. Наиболее важным результатом данного ис-

следования является то, что мультинаправленная артроскопическая техника с использованием не только передних, но и заднебоковых, супрапателлярных доступов с холодно-плазменной абляцией является реальной альтернативой открытым подходам (артротомии) при редких заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава, прежде всего при узловой форме ПВНС и хондроматозе. Это совпадает с рекомендациями авторов [11], которые при узловой и диффузной форме villözno-nodulyarnogo sinovita применяли артроскопическую технику. Артроскопическая холодно-плазменная абляция аппаратом Qvantum-2 (ArthroCare, США) с использованием биполярных электродов, характеризуется минимальным тепловым воздействием (без термического ожога), пониженной болезненностью и минимизацией кровопотери, что обуславливает её преимущества перед электрохирургическими, лазерными и механическими (шейвирование, выкусывание) методами воздействия на мягкие и хрящевые ткани коленного сустава. При прохождении тока через электропроводящий раствор (NaCl 0,9 %) образуется сфокусированное облако, заряженное плазменным газом. Заряженные ионы Na в плазме обладают достаточной энергией для разрыва внутримолекулярных связей, что приводит к распаду ткани при сравнительно низких температурах (40–70 °C). При этом нагрев ткани минимальный, так как радиочастотная энергия не проходит напрямую через неё. В результате происходит объёмное удаление синовиальной ткани с минимальным риском для окружающих здоровых мягких тканей.

В режиме термического воздействия при подаче относительно малой мощности на электрод проводится коагуляция кровеносных сосудов. В зависимости от типа ткани, необходимого тканевого эффекта выбирается электрод и соответствующее напряжение.

Применение холодно-плазменной абляции для капсулсиновэктомии значительно сокращает время операции, а использование режима коагуляции обеспечивает эффективный гемостаз. Для артроскопической холодно-плазменной капсулсиновэктомии используются аспирационные электроды «Turbo Vac90», «Super Turbo Vac90», «Eliminator90». При выявлении склерозированного и гирертрофированного жирового тела Гоффа производится абляция изменённой его части. При необходимости холодно-плазменная абляция чередуется с коагуляцией, обеспечивая тем самым минимальную интраоперационную и послеоперационную кровопотерю, снижает частоту и выраженность гемартроза. Это позволяет избежать или уменьшить количество пункций коленного сустава в послеоперационном периоде.

Отсутствие рецидивов заболевания у наших пациентов с узловой формой ПВНС свидетельствует о достаточной радикальности капсулсиновэк-

томии при применении артроскопической техники с холодно-плазменной абляцией.

Вместе с тем у нас нет достаточного опыта артроскопической капсулсиновэктомии диффузных форм villözno-nodulyarnogo sinovita коленного сустава. Имеющийся опыт открытых капсулсиновэктомий при диффузных формах ПВНС показал также отсутствие послеоперационных рецидивов данной патологии, но, в отличие от артроскопической техники, отдалённые результаты были хуже, так как развивались контрактуры коленного сустава различной степени. По нашему мнению, это связано со значительной травматичностью открытых субтотальных капсулсиновэктомий, излишней радикальностью механического удаления синовиальных тканей, их кровоточивостью как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Послеоперационные гемартрозы, несмотря на многократные пункции, способствуют активизации спаечного процесса и фиброзированию тканей коленного сустава. Избыточное удаление синовиальных тканей сопровождается дефицитом продукции нормальной синовиальной жидкости, имеющей ведущее значение в питании суставного гиалинового хряща. Нарушение питания гиалинового хряща, фиброзирование тканей сустава, ограничение подвижности приводят к раннему развитию вторичного остеоартрита (остеоартроза).

Результаты ряда иностранных авторов [12] при сравнении открытых и артроскопических методов лечения диффузных форм пигментного villözno-nodulyarnogo sinovita показали преимущества миниинвазивной техники при выполнении субтотальной капсулсиновэктомии (меньшая кровопотеря, продолжительность операции, частота послеоперационных гемартрозов, синовитов, формирования контрактур, рецидивов, сокращение сроков пребывания в стационаре и реабилитации). Хорошие результаты лечения диффузных форм ПВНС авторы связывают с применением мультинаправленной техники артроскопии с использованием передних, задних и супрапателлярных доступов, что позволяло добиваться радикальности удаления патологических тканей. Учитывая результаты данных авторов, показавших хорошие возможности мультинаправленной артроскопической техники субтотальной капсулсиновэктомии при диффузной форме пигментного villözno-nodulyarnogo sinovita, целесообразно продолжить сравнительные исследования эффективности как открытой, так и артроскопической субтотальной капсулсиновэктомии (с использованием переднезадних, супрапателлярных доступов и холодно-плазменной абляции синовиальных тканей), а также совершенствование и разработку новых артроскопических технологий лечения этой тяжёлой патологии коленного сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение артроскопической холодно-плазменной абляции биполярными электродами в различных режимах аппарата Quantum-2 (ArthroCare, США) с использованием передних, заднебоковых и супрапателлярных доступов позволяет малотравматично и радикально, без повреждения глубоких слоёв хряща и капсулы, выполнять операции при редких заболеваниях синовиальной оболочки коленного сустава. При диффузных формах ПВНС целесообразно продолжить сравнительные исследования различных оперативных методов капсулсиновэктомии (открытая и артроскопическая техника).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Panayiotou CC. Pigmented villonodular synovitis of the knee. *The Knee Made Easy*. Springer, Cham.; 2022: 731-735. doi: 10.1007/978-3-030-54506-2_54
2. Kramer DE, Frassica FJ, Frassica DA, Cosgarea AJ. Pigmented villonodular synovitis of the knee: Diagnosis and treatment. *J Knee Surg*. 2009; 22(3): 243-254. doi: 10.1055/s-0030-1247756
3. Yen YA, Wu LC, Lu NM, Lee CH. Pigmented villous nodular synovitis mimicking metastases on ¹⁸F-FDG PET/CT in a patient with rectal mucosal melanoma: A case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 13. doi: 10.1186/s12891-019-3034-x
4. Денисов Л.Н., Нестеренко В.А., Смирнов А.В. Пигментный виллонодулярный синовит: обзор литературы и описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2022; 16(3): 91-95. [Denisov LN, Nesterenko VA, Smirnov AV. Pigmented villonodular synovitis: Literature review and case report. *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(3): 91-95. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-91-95
5. Xie GP, Jiang N, Liang CX, Zeng JC, Chen ZY, Xu Q, et al. Pigmented villonodular synovitis: A retrospec-

tive multicenter study of 237 cases. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0121451. doi: 10.1371/journal.pone.0121451

6. Koutalos AA, Ragias D, Rizniotopoulos E, Tsanadis K, Xydias E, Tsoukalas N, et al. Diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee joint: 3-year follow-up of a case report. *Radiat Oncol J*. 2022; 40(4): 270-275. doi: 10.3857/roj.2022.00122

7. Gu HF, Zhang SJ, Zhao C, Chen Y, Bi Q. A comparison of open and arthroscopic surgery for treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22(11): 2830-2836. doi: 10.1007/s00167-014-2852-5

8. Вакуленко И.П., Кулишова О.В. МРТ-диагностика первичного синовиального хондроматоза коленного сустава (случай из клинической практики). *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 29(1): 78-81. [Vakulenko IP, Kulishova OV. MRI diagnosis of primary synovial chondromatosis of the knee joint (a case from clinical practice). *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2020; 29(1): 78-81. (In Russ.)].

9. Wengle LJ, Hauer TM, Chang JS, Theodoropoulos J. Systematic arthroscopic treatment of synovial chondromatosis of the knee. *Arthrosc Tech*. 2021; 10(10): e2265-e2270. doi: 10.1016/j.eats.2021.07.001

10. Fang Y, Zhang Q. Recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: A case report with review of literature on the risk factors causing recurrence. *Medicine*. 2020; 99(16): e19856. doi: 10.1097/MD.00000000000019856

11. Keyhani S, Kazemi SM, Ahn JH, Verdonk R, Soleymanha M. Arthroscopic treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: Complete synovectomy and septum removal-midterm results. *J Knee Surg*. 2019; 32(5): 427-433. doi: 10.1055/s-0038-1646929

12. Cheng YH, Lin YH, Tseng IC, Chan YS. A case series of intra-articular diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: Prognosis of complete synovectomy under arthroscopic surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021; 29(2): 23094990211022042. doi: 10.1177/23094990211022042

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Комогорцев Игорь Евгеньевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0846-8455

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Igor E. Komogortsev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0846-8455

Мелкоступов Алексей Анатольевич – врач травматолог-ортопед, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5426-0412

Ангарская Екатерина Геннадьевна – врач травматолог-ортопед, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0750-5699

Комогорцева Евгения Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0002-2799-6656

Вклад авторов

Авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Для переписки

Мелкоступов Алексей Анатольевич, traumairk@yandex.ru

Alexey A. Melkostupov – Orthopedic Traumatologist, Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-5426-0412

Ekaterina G. Angarskaya – Orthopedic Traumatologist, Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0750-5699

Evgeniya G. Komogortseva – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Advanced Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0002-2799-6656

Authors' contribution

The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Corresponding author

Alexey A. Melkostupov, traumairk@yandex.ru

Получена 26.12.2023

Принята 11.02.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 26.12.2023

Accepted 11.02.2024

Published 10.03.2024

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЁННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Ткачук Е.А.^{1, 2, 3}, Барыкова Д.М.^{4, 5}, Ливадарова Ю.С.⁵, Михелсоне Ю.В.⁵,
Дорофеева Т.Ю.⁵, Осипова Е.Г.⁵, Ефремова В.В.¹, Таничева В.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия)

⁴ ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

⁵ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

РЕЗЮМЕ

В работе представлен клинический случай врождённого гипотиреоза. Ребёнок (девочка) рождён от матери, которой был поставлен диагноз гипотиреоз. Ребёнок из дихориальной диамниотической двойни. В период внутриутробного развития наблюдалась задержка роста второго плода. Ребёнок родился путём Кесарева сечения, с низкой массой тела; состояние после рождения тяжёлое за счёт респираторного дистресс-синдрома и недоношенности. По результату неонатального скрининга уровень тиреотропного гормона составил 305,75 мкМЕ/мл, на ультразвуковом исследовании отмечена агенезия щитовидной железы. Поставлен диагноз гипотиреоз. Отмечен незначительный клапанный стеноз лёгочной артерии, аневризма межпредсердной перегородки с дефектом, незавершённая васкуляризация сетчатки обоих глаз, паховая грыжа. Наличие стигм дизэмбриогенеза (грыжа, аневризма межпредсердной перегородки, низко расположенные уши, макроглоссия, умеренный мраморный цианоз, плоская переносица, умеренная гипотония) указывает на наследственный характер нарушений.

Проведён теоретический анализ возможных генов-кандидатов развития гипотиреоза. Показано, что за врождённый гипотиреоз отвечают гены *TSHR*, *NKX2-5*, *THRA*, *TSHB*, *TRHR*, *TBL1X*, *IRS4*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-1*. Отмечено, что данные гены являются регуляторами развития и созревания щитовидной железы либо кодируют рецепторы тиреоидных гормонов.

Заключение. Для лучшего понимания этиопатогенетических механизмов формирования врождённого гипотиреоза необходимо рассматривать возможность подтверждающей ДНК-диагностики.

Ключевые слова: врождённый гипотиреоз, щитовидная железа, агенезия щитовидной железы

Для цитирования: Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С., Михелсоне Ю.В., Дорофеева Т.Ю., Осипова Е.Г., Ефремова В.В., Таничева В.А. Клинический случай врождённого гипотиреоза. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 69-77. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-69-77

CLINICAL CASE OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Tkachuk E.A. ^{1,2,3}, Barykova D.M. ^{4,5}, Livadarova Yu.S. ⁵, Mikhelsone Yu.V. ⁵,
Dorofeeva T.Yu. ⁵, Osipova E.G. ⁵, Efremova V.V. ¹, Tanicheva V.A. ¹

¹ Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation)

³ East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation)

⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileiniy, 100, Russian Federation)

⁵ City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital (664009, Irkutsk, Sovetskaya str., 57, Russian Federation)

ABSTRACT

The article presents a clinical case of congenital hypothyroidism. A child (girl) was born from a mother who was diagnosed with hypothyroidism. The child is from dichorionic diamniotic twins. During intrauterine development, growth retardation of the second fetus was observed. The child was born by Caesarean section, with low body weight; the condition after birth was severe due to respiratory distress syndrome and prematurity. According to the result of neonatal screening, the level of thyroid-stimulating hormone was 305.75 μ U/ml, and ultrasound examination revealed thyroid gland agenesis. A diagnosis of hypothyroidism was made. A slight valvular stenosis of the pulmonary artery, an aneurysm of the interatrial septum with a defect, an incomplete vascularization of the retina of both eyes, and an inguinal hernia were revealed. The presence of dysembryogenesis stigma (hernia, aneurysm of the interatrial septum, low ears, macroglossia, moderate marbled cyanosis, flat-bridged nose, moderate hypotension) indicates the hereditary nature of the disorders.

A theoretical analysis of possible candidate genes for the development of hypothyroidism was carried out. It was shown that the *TSHR*, *NKX2-5*, *THRA*, *TSHB*, *TRHR*, *TBL1X*, *IRS4*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-1* genes are responsible for congenital hypothyroidism. It is noted that these genes are the regulators of the development and maturation of the thyroid gland or encode thyroid hormone receptors.

Conclusion. For better understanding the etiopathogenetic mechanisms of the formation of congenital hypothyroidism, it is necessary to consider the possibility of confirmatory DNA diagnostics.

Key words: congenital hypothyroidism, thyroid gland, thyroid agenesis

For citation: Tkachuk E.A., Barykova D.M., Livadarova Yu.S., Mikhelsone Yu.V., Dorofeeva T.Yu., Osipova E.G., Efremova V.V., Tanicheva V.A. Clinical case of congenital hypothyroidism. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 69-77. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-69-77

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипотиреоз — одно из распространённых заболеваний щитовидной железы, которое является актуальной проблемой детской эндокринологии. Однако генетические аспекты развития данной патологии изучены недостаточно [1].

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз представляет собой группу наследственных и приобретённых состояний и синдромов, которые обусловлены недостаточной продукцией гормонов щитовидной железы, что сопровождается снижением скорости общего метаболизма. Это приводит к снижению скорости проведения нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе. По данным неонатального скрининга, гипотиреоз в Российской Федерации встречается с частотой 1 случай на 4000 новорождённых [1].

В подавляющем большинстве случаев (85–90 %) гипотиреоз у новорождённых является первичным и врождённым. Среди первичного гипотиреоза 85 % случаев являются спорадическими и связаны с дисгенезией щитовидной железы. По данным авторов [1, 2], агенезия щитовидной железы встречается в 22–42 % случаев; в 35–42 % случаев ткань железы эктопирована, гипоплазия имеет место в 24–36 % случаев [1, 2].

Намного реже (в 5–10 % случаев) встречается вторичный или третичный врождённый гипотиреоз, который проявляется изолированным дефицитом тиреотропного гормона или гипопитуитаризмом [2].

В первом и в начале второго триместра беременности плод обеспечивается тиреоидными гормонами матери, поступающими через фетоплацентарный барьер. Поэтому симптомы гипотиреоза могут остаться незамеченными у новорождённых и детей первых месяцев жизни из-за трансплацентарного переноса гормонов и поступления гормонов щитовидной железы из грудного молока матери [3, 4].

Важно, что в период активного развития центральной нервной системы плода в организме можно обнаружить ядерные рецепторы для тиреоидных гормонов матери, взаимодействующие с клетками мозга плода. Эти гормоны активируют чувствительные к ним гены и стимулируют синтез белков, что способствует развитию нервной системы.

Чаще всего у ребёнка с дефицитом тиреоидных гормонов характерные клинические признаки могут появиться ближе ко второму полугодю жизни: задержка роста и речевого развития; хондропластические изменения в костной ткани; позднее прорезывание зубов и закрытие родничков, дистрофические изменения кожи, а также её придатков [4].

Со временем появляются специфические внешние признаки — короткая шея, узкие глазные щели, плоская широкая переносица, отёчный язык, склонность к гипотермии, брадикардия, приглушение сердечных тонов, артериальная гипотензия, снижение перистальтики кишечника и запоры. При отсутствии терапии происходят необратимое снижение интеллекта и развитие кретинизма, задержка формирования вторичных половых признаков [4].

Снижение интеллекта связано с нарушенной миелинизацией нервных волокон, которая происходит вплоть до завершения полового созревания, но наиболее активно протекает в первый год жизни ребёнка. Показано значительное влияние тиреоидных гормонов на формирование нервной системы не только пренатально, но и постнатально. Поэтому у детей с врождённым гипотиреозом так важна адекватная, вовремя начатая заместительная гормональная терапия [4].

Исследования, проведённые Н.А. Филимоновой и соавт. [5], показали, что у детей с врождённым гипотиреозом, получавших адекватную заместительную гормональную терапию в течение первого года жизни, есть возможность иметь нормальный уровень интеллекта. Дети с врождённым гипотиреозом, которым заместительная гормональная терапия была назначена поздно, имели олигофрению и задержку физического развития [5].

Систематический скрининг позволяет выявить заболевание в первые дни жизни ребёнка до появления явных клинических симптомов, начать терапию, что предотвращает серьёзные последствия для умственного и физического развития ребёнка. Несмотря на высокие затраты, эта программа экономически эффективна [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка родилась от четвёртой беременности и третьих родов. Матери 34 года, в 2017 г. выставлен диагноз гипертиреоз. В женской консультации наблюдалась с 8 недель беременности. Беременность дихориальной диамниотической двойней. Во время второго ультразвукового (УЗИ) скрининга обнаружена задержка роста одного из двух плодов (мальчик). Принято решение о госпитализации в отделение областного перинатального центра (ОПЦ) г. Иркутска для проведения преждевременного родоразрешения.

Акушерский диагноз. Основной: Преждевременное родоразрешение с помощью операции кесарева сечения на сроке беременности 32–33 недели. Дихориальная диамниотическая двойня. Отклонение состояния одного плода (недостаточный рост плода, недостаточность фетоплацентарного кровотока с изменением центральной плацентарной области), требующее предоставления меди-

цинской помощи матери. Сопутствующий: Плацентарные нарушения. Поперечное положение плодов. Узловой токсический зоб. Анемия 1-й степени. Пособия и операции: Нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение по Дерфлеру.

Девочка родилась с массой тела 1640 г, длиной тела 42 см; окружность головы 30 см, окружность грудной клетки 28 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

Динамика клинических проявлений. Состояние ребёнка после рождения тяжёлое, связано с дыхательной недостаточностью 3-й степени в результате реализации респираторного дистресс-синдрома (РДС), низкой массой тела (НМТ) при рождении, недоношенностью. Переведена в отделение реанимации новорождённых. На 2-е сутки жизни состояние ребёнка характеризуется положительной динамикой по респираторному статусу, девочка экстубирована и в течение суток переведена на респираторную терапию – неинвазивную искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). С 3-х суток жизни дыхание самостоятельное, с дотацией кислорода в фоновом режиме. На 3-и сутки жизни принято решение о начале лечения препаратом Педея по схеме в связи с наличием гемодинамически значимого открытого аортального порока сердца (ОАП). С 9-х суток жизни ребёнок в кислородной поддержке не нуждается.

В ОПЦ проведён неонатальный скрининг. На 7-е сутки жизни получен результат: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – 305,75 мкМЕ/мл. На втором бланке уровень ТТГ – 451,9 мкМЕ/мл. Учитывая высокие значения ТТГ, ребёнок на 10-е сутки жизни был консультирован эндокринологом. Заключение: Врождённый гипотиреоз. Рекомендовано: заместительная терапия левотироксином 8–10 мкг/кг/сут. (12,5 мкг утром натощак с небольшим количеством воды за 30 мин до завтрака), контроль ТТГ, тироксина (Т4).

На 10-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей. Состояние ребёнка ближе к тяжёлому, обусловлено недоношенностью, незрелостью, перенесённым РДС, врождённым гипотиреозом.

Вскармливание через зонд. При объективном осмотре выявлена гипотония; кожа субиктеричная, дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий. Стул жёлтый.

Учитывая интенсивный систолический шум по всем лёгочным полям, проведением на спину с акцентом по левому краю, ребёнок на 17-е сутки жизни осмотрен кардиологом. Получено заключение: Незначительный клапанный стеноз лёгочной артерии (ЛА). Аневризма межпредсердной перегородки (МПП) с дефектом. В лечении в настоящее время не нуждается, рекомендован контроль эхокардиографии (ЭхоКГ). Проводилась оценка уровня тиреоидных гормонов (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
УРОВЕНЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Возраст	ТТГ(мкМЕ/мл)	Т4 (пмоль/л)
10 суток	443,75	0,00
18 суток	439,35	7,45
1 мес. 8 дней	417,84	3,09
1 мес. 25 дней	284,60	9,53
2 мес. 4 дня	241,87	10,24

В возрасте 1 месяц 8 дней принято решение об увеличении дозы левотироксина до 15 мкг/кг/сут.

Инструментальные исследования

Нейросонография: без эхо-структурной патологии. Нарушение мозгового кровообращения по типу гипоперфузии.

ЭхоКГ: ОАП гемодинамически значимый. Аневризма МПП. Открытое овальное окно (ООО) без признаков гиперволемии малого круга кровообращения.

УЗИ органов брюшной полости (комплексное): без эхо-структурной патологии.

Электрокардиография: ритм синусовый, с частотой 158–162 уд./мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Имеются признаки гипертрофии (усиление электрических потенциалов миокарда обоих желудочков). Отмечается умеренное нарушение процесса реполяризации миокарда.

Консультации специалистов

Детский невролог: неврологический статус соответствует постконцептуальному возрасту 34 недели. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести. Синдром мышечной гипотонии.

Детский хирург: на момент осмотра данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, не выявлено.

Детский офтальмолог: незавершённая васкуляризация сетчатки обоих глаз.

Детский кардиолог: врождённый порок сердца, клапанный стеноз ЛА. Открытый артериальный проток небольших размеров, ООО. Сердечная недостаточность 0-й степени. Недоношенность 32 недели. РДС в анамнезе. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Врождённый гипотиреоз. НМТ при рождении. Второй ребёнок из двойни.

Эндокринолог: врождённый гипотиреоз. Рекомендован L-тироксин 15 мкг/кг/с, продолжить 1 раз в сутки за 30 минут до завтрака.

За время наблюдения ребёнок получил лечение.

Лечебно-охранительный режим.

Среда выхаживания — сервоконтроль (система автоматического слежения за заданными параметрами и параметрами окружающей среды) температуры и влажности 10 дней, затем обычная кроватка.

1. Сурфактант 200 мг/кг.
2. ИВЛ 2 суток, Назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением 1 сутки, дотация кислорода фоново 5 суток.
3. Антибактериальная терапия: сульфасин 75 мг/кг/сут. 2 р/сут. внутривенно (в/в) в течение 4 суток; амикацин 10–7,5 мг/кг/сут. 1 р/сут. в/в в течение 4 суток.
4. Антимикотическая терапия: флуконазол 6–3 мг/кг каждые 72 часа в/в в течение 4 суток.
5. Кофеин 20–10 мг/кг/сут. подкожно с 10-х суток.
6. Педея № 3 (по схеме) в течение 3 суток.
7. L-тироксин 10 мкг/кг/сут. в течение 5 суток, затем L-тироксин 15 мкг/кг/сут. 1 раз/сут. в 08:30 *per os*, за 30 мин до кормления.
8. Энтеральное кормление: первые сутки жизни — молочная смесь ПреНан; с 10-х суток жизни — сцеженное грудное молоко + молочная смесь ПреНан; с 20-х суток жизни — грудь по требованию + молочная смесь Нестожен с расширением до 30 мл × 8 раз/сут. через соску.
9. Бифидумбактерин 5 доз 2 раза/сут. внутрь в течение 18 суток.
10. Витамин Д₃ 2 капли (1000 МЕ) 1 раз/сут. внутрь с 7-х суток жизни.
11. Эспумизан 8 капель 3 раза в течение 28 суток.

Переведена в отделение патологии новорождённых Ивано-Матрёнинской детской клинической больницы 19.10.2023. Возраст при поступлении 2 месяца 12 дней. Вес 3374 г, окружность головы 35 см, окружность груди 37 см, рост 50 см. Температура тела 36,9 °C. SpO₂ — 98 % без дотации кислорода. Состояние средней степени тяжести, обусловлено врождённым гипотиреозом, самочувствие не страдает. Реакция на осмотр спокойная. Двигательная активность достаточная, умеренная гипотония. Лицо симметричное, челюстно-мозговые нервы без особенностей. Большой родничок 2,5 × 2,5 см, швы черепа закрыты. Судорог, тремора не отмечено. Безусловные рефлексы: Бабкина (+), хватательный (+), Моро (+), опоры (±), автоматической походки (–), ползания (–).

Ребёнок удовлетворительного питания. Отмечается макроглоссия. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Кожа бледно-розовая, чистая, умеренный мраморный цианоз. Слизистые чистые. Пупочная ранка эпителизирована. Грудная клетка правильной формы, обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. Перкуторно лёгочный звук ясный. Аускультативно дыхание физиологи-

ческое, без дополнительных шумов. Одышки нет. Частота дыхания 45/мин. Область сердца внешне не изменена. Границы сердца не расширены. Верхушечный толчок в типичном месте, локализован. Тоны ритмичные, частота сердечных сокращений 150/мин. Аускультативно выслушивается систолический шум во 2-м межреберье. Пульс на периферии удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см. Селезёнка не пальпируется. Поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. Половые органы развиты по женскому типу, без особенностей. В паховой области слева пальпируется грыжа без признаков ущемления.

Отмечены следующие стигмы дизэмбриогенеза: грыжа, аневризма межпредсердной перегородки, низко расположенные уши, макроглоссия, умеренный мраморный цианоз, плоская переносица, умеренная гипотония.

Ребёнка проконсультировал генетик. Учитывая уровень ТТГ при неонатальном скрининге больше 100, есть вероятность полной агенезии щитовидной железы. На УЗИ признаков наличия железы нет.

В возрасте 2 месяцев 20 дней проведена операция по поводу наличия у девочки левосторонней паховой грыжи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящий момент известно, что агенезия щитовидной железы связана с влиянием мутаций в следующих генах: *TSHR*, *NKX2-5*, *THRA*, *TSHB*, *TRHR*, *TBLIX*, *IRS4*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-1*.

Ген *TSHR* кодирует рецептор тиреоидстимулирующего гормона или тиреотропина, картирован на длинном плече 14-й хромосомы (14q31.1) [7]. Мутации в гене *TSHR* вызывает врождённый гипотиреоз без зоба (неготрозный) [8], передающийся по аутосомно-рецессивному типу [9].

Ген *NKX2-5*, расположенный на хромосоме 5q35, больше изучен у дрозофилы, однако есть сведения, что у человека его мутация вызывает врождённый гипотиреоз, дефект межпредсердной перегородки (с дефектами AV-проводимости или без них), тетраду Фалло, дефект межжелудочковой перегородки [10].

Мутация гена *THRA* на хромосоме 17q21 вызывает нарушение α -рецептора тиреотропина, который представляет собой ядерный рецептор, опосредованно регулирующий гены тиреоидным гормоном. Тиреоидные рецепторы образуют мономеры, гомодимеры или гетеродимеры с ретиноидными X-рецепторами в сайтах связывания целевой ДНК, называемых тиреоид-чувствительными элементами. Нарушение функции рецептора вызывает врождённый гипотиреоз [11].

Мутация гена *TSHB*, расположенного на хромосоме 1p13.2, вызывает изолированный дефицит

тиреотропина, наследуется аутосомно-рецессивно, отвечает за синтез β -цепи тиреотропина [12]. Два разных гена, *THRA* и *THRB*, кодируют тиреоидный рецептор, и оба гена продуцируют множество его изоформ посредством альтернативного сплайсинга [12].

Ген *TRHR* на хромосоме 8q24 кодирует тиреотропин-рилизинг-гормон (TRH, thyrotropin-releasing hormone). Это небольшой нейропептид, широко распространённый в центральной и периферической нервной системе, а также в экстракеребральных тканях. Пептид синтезируется в гипоталамусе и транспортируется портальной сосудистой системой в переднюю долю гипофиза, где он действует на тиреотропные и лактотропные клетки, способствуя секреции ТТГ и пролактина соответственно. Рецептор TRH представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который активирует путь трансдукции инозитол — фосфолипид — кальций — протеинкиназа C при связывании TRH. Ген *TRHR* экспрессируется в тиреотропных клетках передней доли гипофиза. Его отсутствие или снижение активности вызывает врождённый гипотиреоз [13].

Ген *TBLIX* на хромосоме Xp22 является внутренним компонентом комплекса ядерного корепрессора. *TBLIX* также действует как специфический адаптер, который рекрутирует комплекс, конъюгирующий убиквитин/19S протеасому, который опосредует обмен корепрессоров. Мутация в гене *TBLIX* приводит к врождённому гипотиреозу [14].

Ген *IRS4* на хромосоме Xq22 — рецептор инсулина — представляет собой тирозинкиназу, которая фосфорилирует клеточные субстраты, когда она активируется связыванием инсулина. В исследованиях [15] у пациентов мужского пола из 5 неродственных семей с центральным гипотиреозом выявили гемизиготность по мутациям гена *IRS4*. Женщины-носители не пострадали, хотя объём щитовидной железы и уровень свободного Т4 у них были в нижней половине референсного интервала.

Гены из группы *PAX* кодируют семейство транскрипционных факторов, которые необходимы для формирования нескольких тканей из всех зародышевых листков эмбриона млекопитающих. В органогенезе они участвуют в запуске ранних событий клеточной дифференцировки. В щитовидной железе работа гена *PAX8* необходима для образования фолликулярных клеток, продуцирующих тироксин, которые имеют энтодермальное происхождение. Ген *PAX8* вызывает врождённый гипотиреоз, обусловленный дисгенезией/агенезией или гипоплазией щитовидной железы, картирован на хромосоме 2q14.1 [16]. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно [17]. Некоторые авторы предполагают связь влияния данного гена с материнской аутоиммунизацией щитовидной железы [8].

Ген *FOXE1* кодирует фактор транскрипции щитовидной железы 1. Ген картирован на хромосоме 9q22.33, его мутация вызывает синдром Бэмфорта — Лазара и немедуллярный рак щитовидной железы. *FOXE1* принадлежит к большому семейству транскрипционных факторов, участвует в органогенезе щитовидной железы. В ходе органогенеза происходит дорсо-каудальная миграция срединного энтодермального зачатка, который образуется из задней области дна глотки. Функциональная дифференциация при экспрессии тиреоглобулина происходит в клетках щитовидной железы (TFC, thyroid follicular cells) после миграции. Это указывает на то, что миграция и функциональная дифференцировка могут исключать друг друга. Три фактора транскрипции — *TTF1* (NKX2-1), *TTF2* и *PAX8* — присутствуют с самого начала морфогенеза щитовидной железы. *TTF2* (также экспрессируется в большей части энтодермы передней кишки в краниофарингеальной энтодерме) временно экспрессируется в этих участках с 8–13-го эмбрионального дня. Исследователями М. De Felice и соавт. [18] показано, что мРНК, кодирующая *TTF2*, подавляется в предшественниках TFC после их миграции и непосредственно перед их дифференцировкой. Авторы предположили, что *TTF2* участвует либо в стимулировании процесса миграции, либо в подавлении дифференциации TFC до тех пор, пока не произойдёт миграция [18]. Таким образом, было предсказано, что отсутствие *TTF2* приведёт к изменению миграции зачатков щитовидной железы и/или преждевременной функциональной дифференцировке [18].

Ген *NKX2-1* кодирует фактор транскрипции, который экспрессируется во время раннего развития областей щитовидной железы, лёгких и переднего мозга, особенно базального отдела мозга, ганглиев и гипоталамуса [19].

Таким образом, развитие щитовидной железы контролирует сложная совместная работа нескольких генов. Понимание процессов взаимодействия этих генов позволит разрабатывать более эффективные патогенетически обоснованные методы лечения врождённого гипотиреоза.

Однако в настоящий момент в клинической практике не проводится ДНК-диагностика генетических дефектов при врождённом гипотиреозе, и диагноз ставится лишь на основании уровня содержания тиреоидных гормонов в крови. Благодаря внедрению неонатального скрининга удаётся своевременно диагностировать врождённый гипотиреоз. При этом этиологические причины развития врождённого гипотиреоза и агенезии щитовидной железы остаются в каждом клиническом случае неизвестными. Анализ функциональной активности генов, участвующих в развитии и работе щитовидной железы, может помочь в разработке более эффективных методов лечения врождённого гипотиреоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай демонстрирует клиническую картину врождённого гипотиреоза и подтверждает необходимость неонатального скрининга. Учитывая стёртую клиническую картину, только раннее определение уровня тиреоидных гормонов позволило вовремя начать заместительную терапию, что, безусловно, имеет важное значение для дальнейшего умственного и физического развития ребёнка. Несмотря на отсутствие в настоящий момент обязательной подтверждающей ДНК-диагностики следует всё же рассматривать такую возможность для лучшего понимания этиопатогенетических механизмов формирования врождённого гипотиреоза и разработки эффективных методов лечения врождённого гипотиреоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бельмер С.В., Ильенко Л.И. *Госпитальная педиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Belmer SV, Ilyenko LI. *Hospital pediatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian)].
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., Чукулаева О.А., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68(2): 90-103. [Peterkova VA, Bezlepina OB, Shiryayeva TU, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikulaeva OA, et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(2): 90-103. (In Russ.).] doi: 10.14341/probl12880
3. Пименова Н.Р., Каширская Е.И. Практическое значение неонатального скрининга врожденного гипотиреоза. *Астраханский медицинский журнал*. 2021; 16(2): 71-75. [Pimenova NR, Kashirskaya EI. Practical significance of neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Astrakhan Medical Journal*. 2021; 16(2): 71-75. (In Russ.).] doi: 10.17021/2021.16.2.71.75
4. Филимонова Н.А., Шилин Д.Е., Печора О.Л., Андрейченко А.П., Касаткина Э.П. Интеллектуальное развитие детей с врожденным гипотиреозом. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 49(4): 26-32. [Filimonova NA, Shilin DY, Pechora OL, Andreichenko AP, Kasatkina EP. Intellectual development of children with congenital hypothyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2003; 49(4): 26-32. (In Russ.).] doi: 10.14341/probl11674
5. Воронин С.В., Куцев С.И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022; 10(4): 34-39. [Voronin SV, Kutsev SI. Neonatal screening for hereditary diseases in Russia: Yesterday, today, and tomorrow. *Neonatology: News. Opinions. Training*. 2022; 10(4): 34-39. (In Russ.).] doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39
6. Biebertmann H, Schüneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(10): 3471-3480. doi: 10.1210/jcem.82.10.4286
7. Jordan N, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The *W546X* mutation of the thyrotropin receptor gene: Potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(3): 1002-1005. doi: 10.1210/jc.2002-021301
8. Blizzard RM, Chandler RW, Landing BH, Pettit MD, West CD. Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyrotic cretinism. *N Engl J Med*. 1960; 263: 327-336. doi: 10.1056/NEJM196008182630702
9. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> [date of access: 12.12.2023].
10. Shiojima I, Komuro I, Inazawa J, Nakahori Y, Matsushita I, Abe T, et al. Assignment of cardiac homeobox gene *CSX* to human chromosome 5q34. *Genomics*. 1995; 27(1): 204-206. doi: 10.1006/geno.1995.1027
11. Nagaya T, Nomura Y, Fujieda M, Seo H. Heterodimerization preferences of thyroid hormone receptor alpha isoforms. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 226(2): 426-430. doi: 10.1006/bbrc.1996.1372
12. Shaki D, Eskin-Schwartz M, Hadar N, Bosin E, Carmon L, Refetoff S, et al. *TSHB R75G* is a founder variant and prevalent cause of low or undetectable TSH in Indian Jews. *Eur Thyroid J*. 2022; 11(1): e210072. doi: 10.1530/ETJ-21-0072
13. Matre V, Karlsen HE, Wright MS, Lundell I, Fjeldheim AK, Gabrielsen OS, et al. Molecular cloning of a functional human thyrotropin-releasing hormone receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 195(1): 179-185. doi: 10.1006/bbrc.1993.2027
14. Perissi V, Scafoglio C, Zhang J, Ohgi KA, Rose DW, Glass CK, et al. *TBL1* and *TBLR1* phosphorylation on regulated gene promoters overcomes dual CtBP and NCoR/SMRT transcriptional repression checkpoints. *Mol Cell*. 2008; 29(6): 755-766. doi: 10.1016/j.molcel.2008.01.020
15. Boelen A, Zwaveling-Soonawala N, Heijboer AC, van Trotsenburg ASP. Neonatal screening for primary and central congenital hypothyroidism: Is it time to go Dutch? *Eur Thyroid J*. 2023; 12(4): e230041. doi: 10.1530/ETJ-23-0041
16. Mansouri A, St-Onge L, Gruss P. Role of genes in endoderm-derived organs. *Trends Endocrinol Metab*. 1999; 10(4): 164-167. doi: 10.1016/s1043-2760(98)00133-7
17. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in *PAX8* associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: Evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8): 3962-3967. doi: 10.1210/jcem.86.8.7765
18. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, et al. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet*. 1998; 19(4): 395-398. doi: 10.1038/1289
19. Thorwarth A, Schnittert-Hübener S, Schruppf P, Müller I, Jyrch S, Dame C, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel *NKX2-1* mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet*. 2014; 51(6): 375-387. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102248

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. является заместителем главного редактора «Байкальского медицинского журнала» с 2022 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать данную статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». ORCID: 0000-0001-7525-2657

Барыкова Дарья Михайловна – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница»; врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-4258-1475

Ливадарова Юлия Сергеевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-3115-6684

Михелсоне Юлия Викторовна – врач-неонатолог ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», Россия, 664009, г. Иркутск, Советская, 57. ORCID: 0000-0001-8570-8320

Дорофеева Татьяна Юрьевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-8079-4319

Осипова Елена Геннадьевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-2406-5995

Ефремова Виктория Викторовна – студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-7033-9531

Таничева Вероника Андреевна – студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0001-3658-3143

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи.

Барыкова Д.М. – сбор фактического материала.

Ливадарова Ю.С. – сбор фактического материала.

Михелсоне Ю.В. – сбор фактического материала.

Дорофеева Т.Ю. – сбор фактического материала.

Осипова Е.Г. – сбор фактического материала.

Ефремова В.В. – обзор публикаций, сбор фактического материала.

Таничева В.А. – обзор публикаций, сбор фактического материала.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient's legal representative for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Conflict of interest

Elena A. Tkachuk has been deputy editor-in-chief of the Baikal Medical Journal since 2022, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the «Ivano-Matreninsk City Children's Clinical Hospital» for the opportunity to collect clinical material.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University; Senior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Daria M. Barykova – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Geneticist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4258-1475

Yulia S. Livadarova – Neonatologist, «City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital». ORCID: 0000-0003-3115-6684

Yulia V. Mikhelsone – Neonatologist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8570-8320

Tatyana Yu. Dorofeeva – Neonatologist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8079-4319

Elena G. Osipova – Neonatologist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2406-5995

Victoria V. Efremova – Sixth-Year Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0001-7033-9531

Veronika A. Tanicheva – Sixth-Year Student at the Pediatric Faculty, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0001-3658-3143

Authors' contribution

Tkachuk E.A. – study design development, review of publications, writing the text of the article.

Barykova D.M. – collecting factual material.

Livadarova Yu.S. – collecting factual material.

Mikhelsone Yu.V. – collecting factual material.

Dorofeeva T.Yu. – collecting factual material.

Osipova E.G. – collecting factual material.

Efremova V.V. – review of publications, collecting factual material.

Tanicheva V.A. – review of publications, collecting factual material.

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 09.02.2024

Принята 14.02.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 09.02.2024

Accepted 14.02.2024

Published 10.03.2024

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ (ЛЕКЦИЯ)

Ткачук Е.А.^{1, 2, 3}, Семинский И.Ж.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Наследственные заболевания печени являются серьёзной проблемой во всех возрастных группах. Диагностика наследственного характера нарушений со стороны печени во многих случаях оказывается затруднительной, и до момента окончательного диагноза пациент успевает сменить не одного врача и потерять время, что может привести к ухудшению течения заболевания. Поэтому вопрос своевременной диагностики наследственных заболеваний печени остаётся до сих пор актуальным.

В лекции рассматриваются вопросы диагностики наследственных заболеваний, протекающих с поражением печени. Рассматриваются как моногенные синдромы, так и мультифакториальные заболевания. Приводятся заболевания из групп нарушений обмена цикла мочевины, аминокислотопатий и органических ацидурий, лизосомных болезней накопления, митохондриальных и пероксисомных болезней, нарушений β -окисления жирных кислот, нарушений обмена углеводов, липидов и холестерина и другие.

В работе описаны синдромы печёночных нарушений, которые встречаются при наследственных заболеваниях. Приводятся сочетания отдельных синдромов, имеющих диагностическое значение. Рассмотрены патогенетические аспекты развития печёночных проявлений наследственных заболеваний.

Заключение. Симптомы поражения печени нередко встречаются в практике любого врача. Большинство из них являются проявлением соматической патологии. Однако определённые сочетания симптомов поражения печени (синдромы) указывают на наследственную патологию. Поэтому крайне важно знать основные синдромы со стороны печени при конкретных наследственных заболеваниях, понимать этиопатогенез таких нарушений, грамотно проводить дифференциальную диагностику.

Ключевые слова: наследственные заболевания печени, синдромы поражения печени, орфанные болезни, наследственные гепатопатии

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (лекция). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(1): 78-95. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95

HEREDITARY DISEASES OCCURRING WITH LIVER DAMAGE (LECTURE)

Tkachuk E.A.^{1,2,3}, Seminsky I.Z.¹

¹ Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation)

³ East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Hereditary liver diseases are a serious problem in all age groups. Diagnosis of the hereditary liver disorders in many cases turns out to be difficult, and before final diagnosis, the patient can change more than one doctor and lose time, which can lead to a worsening of the disease. Therefore, the issue of timely diagnosis of hereditary liver diseases remains relevant.

The lecture discusses the issues of diagnosing hereditary diseases occurring with liver damage. Both monogenic syndromes and multifactorial diseases are reviewed. Urea cycle disorders, aminoacidopathias and organic acidurias, lysosomal storage diseases, mitochondrial and peroxisomal diseases, disorders of fatty acids β -oxidation, carbohydrate, lipid and cholesterol metabolism disorders and other diseases are described.

The article describes the syndromes of liver disorders that occur in hereditary diseases; presents the combinations of individual syndromes having diagnostic significance. The pathogenetic aspects of the development of hepatic manifestations of hereditary diseases are considered.

Conclusion. Symptoms of liver damage are often in the practice of any physician. Most of them are the manifestations of somatic pathology. However, certain combinations of symptoms of liver damage (syndromes) indicate hereditary pathology. Therefore, it is extremely important to know the main liver syndromes in specific hereditary diseases, to understand the etiopathogenesis of such disorders and to carry out proper differential diagnosis.

Key words: *hereditary liver diseases, liver damage syndromes, orphan diseases, hereditary hepatopathies*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Z. Hereditary diseases occurring with liver damage (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(1): 78-95. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95

ВВЕДЕНИЕ

Все наследственные заболевания печени можно разделить на моногенные и мультифакториальные [1]. Моногенные заболевания возникают при наличии патогенной мутации в одном из генов, отвечающих за определённое звено метаболизма. Мультифакториальные заболевания связаны с совместным влиянием нескольких патогенных вариантов мутаций разных генов и факторов окружающей среды [2].

Мультифакториальные заболевания связаны с генами, которые, как правило, отвечают за метаболические процессы и имеют в своём составе нуклеотидные замены — так называемые полиморфизмы. Не все полиморфизмы могут приводить к патологии; как и мутации, они могут быть вредными, полезными и нейтральными для организма [3]. Наличие такого полиморфизма можно считать предрасположенностью к развитию определённого заболевания, и это, как правило, точка зрения терапевта. С точки зрения генетики, которая учитывает пенетрантность и экспрессивность гена, это наследственное мультифакториальное заболевание с различной степенью проявления гена, а факторы внешней среды и образ жизни определяют, с какой скоростью развивается заболевание и когда оно манифестирует. Тип наследования при многофакторных заболеваниях проследить можно, однако сделать это на практике бывает сложно из-за участия в патогенезе данной группы заболеваний сразу многих факторов (включая ненаследственные) и стёртого характера проявлений [1–3].

Моногенные заболевания печени связаны с мутацией в одном из генов и подчиняются механизмам наследования, известным в генетике; в этом случае можно проследить тип наследования. Однако при изучении генеалогического анамнеза надо помнить, что любая мутация может наследоваться, а может появиться *de novo* [1–3].

Все наследственные заболевания печени (в т. ч. моногенные, на примере которых будет рассматриваться дифференциальная диагностика) проявляются различными синдромами, известными в гепатологии. К ним относятся: синдром холестаза; синдром желтухи; синдром печёчно-клеточной недостаточности; иммуновоспалительный (мезенхиально-воспалительный) синдром; синдром цитолиза; синдром портальной гипертензии; синдром фульминантной печёчной недостаточности; синдром нарушения белково-синтетической функции печени; отёчно-асцитический синдром; синдром печёчной энцефалопатии; синдром острой и хронической печёчной недостаточности; гепаторенальный синдром; геморрагический синдром; астеноневротический синдром; синдром интоксикации; болевой син-

дром; диспептический синдром; синдром гиперэстрогемии; гепатомегалия; гепатоспленомегалия; цирроз печени; жировой гепатоз. Именно с выделения синдромов начинается диагностика наследственных заболеваний печени, после того как врач убедится, что заболевание носит именно наследственный характер [4].

В сравнении с другими орфанными заболеваниями, нозологических форм наследственных заболеваний печени не так и много, но они встречаются чаще, чем все остальные. Более частое поражение печени также связано с её ведущей ролью в клинической картине наследственных болезней [5]. Так, поражения печени происходят при нарушениях цикла мочевины, обмена углеводов, обмена металлов, окисления жирных кислот, обмена аминокислот; митохондриальных болезнях; нарушениях синтеза жирных кислот, обмена гема и порфиринов, метаболизма холестерина; наследственных нарушениях гликозилирования; артериопечёчных дисплазиях (синдром Алажиля); дефектах секреции желчи (внутрипечёчный семейный холестаз); нарушениях обмена липидов. При этих заболеваниях поражения печени выходят на первый план, определяя тяжесть и исходы заболевания [1, 3, 5].

Можно также выделить группу наследственных заболеваний, при которых поражения печени имеют место, но являются второстепенными, потому что не определяют клинические исходы заболевания. К ним относятся лизосомные болезни накопления (болезнь Гоше, мукополисахаридозы, альфа-маннозидоз, болезнь Помпе) и пероксисомные болезни (синдром Целлевегера, болезнь Рефсума) [6].

Как видно из примеров приведённых заболеваний, клинические проявления наследственных поражений печени многообразны, поэтому для эффективной диагностики в клинической практике важно придерживаться синдромального подхода. Это позволяет на первом этапе диагностики очертить круг патологии, которую необходимо рассмотреть.

ГРУППЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Среди наследственной патологии, при которой оказывается затронута печень, выделяют самые разные группы заболеваний. Поэтому патогенетические механизмы печёчных проявлений могут быть самыми разнообразными, как и исходы заболеваний. В клинической диагностике важно определить характер и степень поражения печени, время манифестации заболевания и сопоставить с другими внепечёчными проявлениями (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

ГРУППЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Группа заболеваний	Заболевания	Печёночные синдромы	Другие синдромы и клинические особенности
Нарушения цикла мочевины	Цитруллинемия 1-го типа; дефициты орнитинтранскарбамилазы, аргининосукцинатлиазы, аргиназы 1-го типа; синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии; синдром Рея	Гепатомегалия Цитолиз Нарушение белково-синтетической функции Печёночная энцефалопатия Печёночная недостаточность	Гипераммониемия Респираторный алкалоз Угнетение сознания от сомноленции до комы; необычные и необъяснимые неврологические расстройства; эпизодический характер проявлений Подозрение на отравление Отказ/отвращение к мясной пище
Нарушения обмена углеводов	Галактоземия; фруктоземия; гликогенозы (болезнь Помпе, болезнь Данон, болезнь Гирке, болезнь Андерсена, болезнь Таруи, болезнь Хага, болезнь Херса, болезнь Форбса-Корби); альфа-маннозидоз; мукополисахаридозы; GM-1 ганглиозидоз	Гепатомегалия	Гипогликемия Диспепсия (диарея; запоры; вздутие живота) Задержка в физическом развитии Задержка в психическом развитии Нарушение почек Повышенная уязвимость к инфекциям
Нарушения обмена металлов	Болезнь Вильсона – Коновалова	Синдром желтухи Гепатомегалия Печёночная недостаточность	Неврологическая симптоматика: тремор; атаксия; судороги Психические расстройства: депрессия; агрессия; беспокойство; раздражительность и эмоциональная лабильность Гематологические симптомы: тромбоцитопения; анемия Нарушения функции почек: повышенное выделение меди с мочой Остеопороз: ухудшение костной ткани из-за меди, которая накапливается в костях Кайзер-Флейшерово кольцо: кольцо, образующееся в радужке глаза из-за отложения меди Повышенное выделение меди с мочой
Нарушения обмена аминокислот и органических кислот	Тирозинемия 1-го типа; метилмалоновая ацидурия; лейциноз; глутаровая ацидемия II типа; изовалериановая ацидурия	Гепатомегалия Цирроз Печёночная недостаточность	Неврологические нарушения: задержка физического и психического развития; энцефалопатия; эпилепсия Астенический синдром Нарушения пищеварения: органические кислоты в моче; тошнота; рвота; запоры; поносы и т. д. Нарушения пигментации кожи, волос и глаз Различные формы анемии Повышенная уязвимость к инфекциям
Нарушения окисления жирных кислот	Дефицит среднецепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (MCADD); недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (LCHAD); дефицит очень длинноцепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (VLCADD); глутаровая ацидемия II типа; Рейе-подобный синдром	Гепатомегалия Печёночная недостаточность (LCHAD) Жировой гепатоз Цирроз Фиброз	Гипогликемия (MCAD) Резкая слабость и усталость Повышенная уязвимость к инфекциям Кетоацидоз Кардиомиопатия Неврологические нарушения: судороги; задержка в психомоторном развитии; психические расстройства Нарушение функций почек Нарушение роста и развития

Митохондриальные болезни	Синдром Альперса – Хуттенлохера (синдром истощения митохондриальной ДНК 4A); DGUOK-синдром (синдром истощения митохондриальной ДНК 3); дефицит митохондриального комплекса I ядерный тип 20	Острая печёночная недостаточность Синдром цитолиза Синдром холестаза Стеатоз Фиброз Цирроз (микро- и макронодулярный)	Неврологические нарушения: эпилепсия; параличи; сильная усталость; слабость и повышенная чувствительность к физической активности; нарушения координации и моторики Задержка развития и умственное отставание Нарушения зрения, слуха и речи Кардиомиопатия, аритмии Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диспепсические расстройства (рвота, поносы, запоры) Изменение цвета и текстуры кожи, волос и глаз Ослабление иммунитета и повышенная уязвимость для бактериальных, вирусных и грибковых инфекций
Лизосомные болезни накопления (мукополисахаридозы)	Мукополисахаридозы (МПС): МПС I типа (синдром Гурлера (H), Шейе (S) и Гурлера – Шейе (H/S)); МПС II типа (синдром Хантера); МПС III типа (синдром Санфилиппо); МПС IV типа (синдром Моркио); МПС VI типа (синдром Марото – Лами); МПС VII типа (синдром Слая) и др.	Гепатомегалия Гепатоспленомегалия Фиброз Жировой гепатоз	Скелетные дисплазии Кардиомиопатия с кардиомегалией; митральный пролапс; недостаточность клапанов сердца Дыхательные нарушения Нарушения соединительной ткани Нарушения роста и развития Интеллектуальные нарушения
Пероксисомные болезни	Синдром Целльвегера; неонатальная адренолейкодистрофия; болезнь Рефсума новорождённых и взрослых; недостаточность пероксисомной 3-оксоацил-КоА-тиолазы; ризомиелическая точечная остеохондродисплазия; X-сцепленная адренолейкодистрофия; глутаровая ацидурия III типа; гипероксалурия I типа	Гепатоспленомегалия Желтуха	Неврологические нарушения: моторные и психомоторные задержки; общая гипотония мышц; появление патологических рефлексов; судорожный синдром; задержка психомоторного развития; психоневрологические нарушения; косоглазие и слепота Метаболические изменения: появление кристаллов оксалата кальция; повышенный уровень желчных кислот Поражение внутренних органов: почек, сердца, скелетных мышц, глаз, костей Рост и развитие: задержка роста; деформации костей; появление множественных кистозных образований; задержка полового развития Врождённые аномалии: дефекты развития скелета, лица и других органов
Нарушения обмена гема и порфиринов	Порфирия с дефицитом дегидратазы-АЛК (дельта-аминолевулиновой кислоты); острая перемежающаяся порфирия; наследственный гемохроматоз	Цирроз Гепатоспленомегалия	Боли в животе, запоры или диарея; тошнота; гипертензия; тахикардия; парез мочевого пузыря Неврологический дефицит; моторная полиневропатия; энцефалопатия; дыхательная недостаточность; тревога; депрессия; психоз Фотодерматоз Рабдомиолиз и развитие острого интерстициального нефрита Слабость; быстрая утомляемость; признаки анемии; снижение аппетита; потеря веса; лихорадка

Нарушения метаболизма холестерина	Семейная гиперхолестеринемия	Жировой гепатоз Фиброз Цирроз Печёночная недостаточность	Атеросклероз Цереброваскулярные заболевания Панкреатит Ксантомы
Наследственные нарушения гликозилирования	Болезнь Жакена (PMM2-CDG, CDG-Ia, наследственный дефицит фосфоманномутазы 2); синдром нарушения гликозилирования 1b типа	Гепатомегалия Жировой гепатоз Печёночная недостаточность Синдром желтухи	Задержка психомоторного развития Гипотония Интеллектуальная отсталость Эпилепсия Поражения сердца Нарушение слуха и зрения Костные дисплазии Снижение иммунной функции
Артериопечёночные дисплазии	Синдром Алажиля	Синдром холестаза (внутрипечёночный) Гепатомегалия Синдром цитолиза Синдром желтухи	Задержка психомоторного развития Умственная отсталость Нарушения зрения, слуха Костные аномалии: остеопороз; остеомалация; костные деформации; амилоидоз костей Нарушения нервной системы: мышечная слабость; онемения; нарушения чувствительности и координации движений, Увеличение белков крови, связанных с амилоидозом
Дефекты секреции желчи	Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (PCBX): PCBX I типа (болезнь Байлера); PCBX II типа (синдром Байлера); PCBX III типа. Синдром Жильбера, синдром Криглера – Найяра	Синдром холестаза (внепечёночный) Синдром желтухи Гепатоспленомегалия	Гиперпигментация кожи Анемия Неврологические нарушения: интеллектуальные отклонения; задержка психомоторного развития; судороги Наличие кристаллических инклюзий в эритроцитах
Нарушения обмена липидов	Болезнь Гоше; болезнь Вольмана (ДЛКЛ); болезнь Нимана – Пика С (также А и В); НАЖБП; абеталипопротеинемия (синдром Бассена – Корнцвейга); болезнь Фабри; G1- и G2-ганглиозидозы; болезнь Краббе; метахроматическая лейкодистрофия	Жировой гепатоз Гепатит Синдром желтухи Холестаз Цирроз Фиброз печени Снижение белково-синтетической функции печени	Цереброваскулярные заболевания Атеросклероз Риск развития диабета Подагра Ксантомы вокруг глаз и на суставах. Повышенный риск развития рака
Нарушение функции и/или структуры белков	Недостаточность альфа-1-антитрипсина (A1AT)	Синдром холестаза Синдром желтухи Печёночная недостаточность Гепатомегалия Печёночная карцинома	Хронические обструктивные заболевания лёгких (эмфизема и др.) Эритема узелковидная Панкреатит Ревматологические проявления Соединительнотканная патология Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт)

Примечание. MCADD – medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; LCHAD – long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; VLCADD – very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; DGUOK – deoxyguanosine kinase; ДЛКЛ – дефицит лизосомной кислой липазы; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Нарушения цикла мочевины. Это группа наследственных заболеваний, при которых в организме нарушается обмен или утилизация мочевины. Цикл мочевины ещё называется орнитинным циклом или циклом Кребса – Гензелейта. Он представляет собой цикл преобразования азотсодержащих компонентов (в основном белковых), а также пуринов и пиримидинов в орнитин и мочевину [7] (рис. 1).

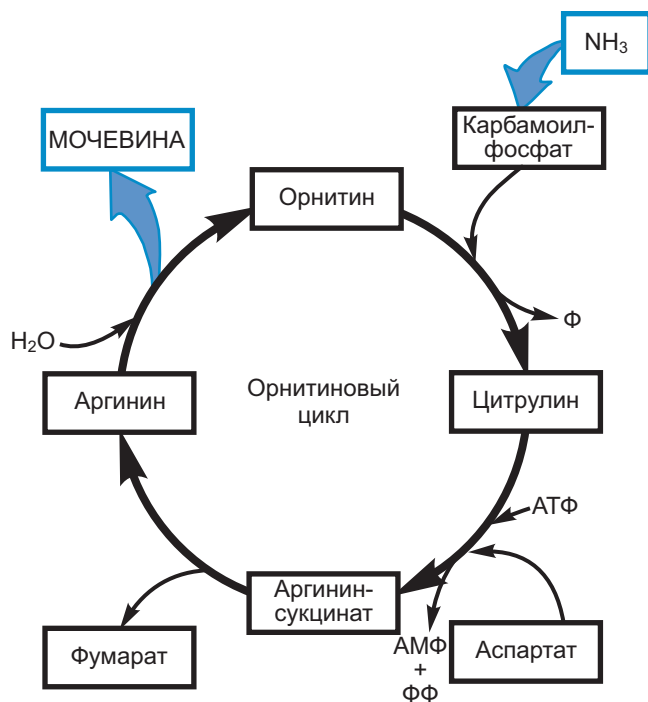


РИС. 1. Цикл образования мочевины

В основном цикл мочевины функционирует в печени (в митохондриях или цитозоле гепатоцита). В результате осуществления цикла мочевины происходит переработка самого токсичного вещества в организме – аммиака. Цикл мочевины позволяет преобразовать аммиак в мочевину, которая затем выделяется через почки с мочой [7].

Нарушения цикла мочевины (НЦМ) могут быть вызваны дефицитом ферментов, необходимых для нормального протекания этого процесса, в результате чего повышается уровень аммиака в крови (гипераммониемия – повышение уровня аммония (NH_4^+) в крови выше 100 мкМ/л у доношенных детей, более 150 мкМ/л у глубоко недоношенных новорождённых детей, более 50 мкМ/л у старших детей и взрослых), что приводит к разнообразным токсическим проявлениям, в том числе к неврологическим нарушениям. Симптомы и тяжесть нарушений цикла мочевины могут различаться в зависимости от конкретного генетического дефекта. Некоторые общие симптомы могут включать задержку развития, повышенную раздражительность, энцефалопатию, рвоту, судороги и кому. И, конечно, происходит повреждение

печени, которое проявляется в виде гепатомегалии, цитолиза, нарушения белково-синтетической функции печени, печёночной недостаточности [7].

НЦМ часто характеризуются манифестацией в раннем возрасте, кризами и в отсутствие своевременного лечения могут заканчиваться летальным исходом в раннем детском возрасте. Как правило, они связаны с дефектом ферментов (нет фермента или уровень его снижен, или изменена его структура). Такие заболевания ещё называют первичными гипераммониемиями. Выделяют проксимальные гипераммониемии (в зависимости от локализации ферментного дефекта, т. е. до включения в орнитинный цикл, дефекты генов *CPS1*, *NAGS* и *OTC*) и дистальные, протекающие в цитоплазме клеток печени (дефекты генов *ASS*, *ASL*, *ARG*, *SLC25A15*). Также выделяют дефекты трансмембранных транспортеров орнитина и цитруллина, вызывающие ННН-синдром (гипераммониемия, гиперорнитинемия, гомоциструлинурия (*hyperammonemia*, *hyperornithinemia*, *homocitrullinuria*) – дефект гена *SLC25A15*) и недостаточность цитрина (дефекты генов *ORNT1*, *CTLN2*) [8].

Позднее начало НЦМ развивается при незначительном снижении активности ферментов орнитинного цикла. Первые клинические признаки могут появляться в подростковом и взрослом возрасте, при этом гипераммониемия бывает менее выражена, а клинические проявления слабее, чем при неонатальных формах НМЦ. Основными клиническими симптомами являются рвота, снижение аппетита, вялость, головная боль и нарушения поведения, нарушения сна, бред, галлюцинации и психозы [7].

К наиболее часто встречающимся и опасным НЦМ относят цитруллинемию 1-го типа (ген *CTLN2*), дефицит орнитинтранскарбамилазы (ген *OTC*), недостаточность аргининсукцинатсинтетазы (ген *ASSD*), дефицит аргининосукцинатлиазы (ген *ASL*), дефицит аргиназы 1-го типа (ген *ARG*), ННН-синдром (ген *ORNT1*), синдром Рея [8].

Для НЦМ характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Исключение составляет дефицит орнитинтранскарбомилазы (ген *OTC*), имеющий X-сцепленное наследование. Суммарная частота НЦМ составляет в среднем 1:8000 живых новорождённых, однако несвоевременная диагностика, как правило, приводит к тяжёлым последствиям [2, 7].

Цитруллинемия 1-го типа – одно из самых тяжёлых нарушений цикла мочевины – имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, связана с мутацией в гене *ASS1*, кодирующем аргининосукцинатсинтетазу, которая участвует в цикле мочевины. Неонатальная форма цитруллинемии 1-го типа протекает тяжело и остро; манифести-

рует, как правило, через 24–72 часа после рождения. Появляются срыгивания, отказ от еды, рвота, дыхательные расстройства (тахипноэ, апноэ и другие), признаки сепсиса и гипотермия, повышенная возбудимость или угнетение центральной нервной системы, диффузная мышечная гипотония с гипертонусом в дистальных отделах конечностей, судорожный синдром, позднее развивается кома.

Следует помнить, что клинический фенотип поздних форм НЦМ во многом сходен [7].

Нарушения обмена углеводов. Наследственные нарушения обмена углеводов — это группа редких генетических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма гликогена, либо других углеводов [9].

Гликогенозы обусловлены дефектами ферментов, которые участвуют в синтезе или расщеплении гликогена. В результате этих дефектов гликоген накапливается в тканях организма, в том числе в печени, что может привести к различным клиническим признакам. Общими симптомами гликогенозов могут быть гипогликемия, задержка физического развития, гепатомегалия, мышечная слабость, кардиомиопатия и другие проявления [9]. Известны такие гликогенозы, как болезнь Помпе (ген *GAA*), болезнь Данон (ген *LAMP2*), болезнь Гирке (ген *G6PC*), болезнь Андерсена (ген *KCNJ2*), болезнь Таруи (ген *PFKM*), болезнь Хага (ген *PHKA2*), болезнь Херса (ген *PYGM*), болезнь Форбса — Корби (ген *AGL*). Практически все гликогенозы сопровождаются поражением печени, однако степень поражения может быть разной [8].

Мутация гена D-маннозидазы (*MAN2B1*) вызывает альфа-маннозидоз, при котором накопление в лизосомах маннозо-содержащих олигосахаридов приводит, в том числе, к гепатомегалии [7, 9].

GM-1 ганглиозидоз (мутация гена лизосомной галактозидазы (*GLB1*)) вызывает нарушение распада в лизосомах кератансульфата и ганглиозида GM1, который является важным компонентом мембранных структур нейронов. Увеличение количества кератансульфата в лизосомах печени и селезёнке приводит к гепатоспленомегалии [9].

Галактоземия (дефект фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы, кодируемого геном *GALT*) сопровождается накоплением нерасщеплённой галактозы в просвете кишечника, что оказывает токсический эффект на головной мозг, печень, почки и кишечник. Возникают срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела; появляются признаки поражения печени: гепатомегалия, гепатоспленомегалия, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, повышение уровня печёночных ферментов, нарушения свёртываемости крови, асцит. Нередко галактоземия сопровождается гипогликемией. Сопутствующим всегда бывает синдром избыточного бактериального роста, который про-

воцирует остро развивающийся сепсис, вызванный *E. coli* [9].

При фруктоземии (дефект фермента альдолазы В, кодируемого геном *ALDOB*) возникает резкая нагрузка на печень из-за вынужденной метаболизации липидов, и всё это происходит в условиях дефицита энергии, что приводит к нарушению функции печени [9].

Нарушения обмена металлов. Среди всех наследственных нарушений обмена металлов серьёзное поражение печени происходит при болезни Вильсона — Коновалова. При этом заболевании избыточное отложение меди в органах и тканях возникает из-за мутации гена *ATP7B*, который способствует встраиванию ионов меди в белок церулоплазмин. Так как церулоплазмин синтезируется печенью, то и нарушения его метаболизма оказывают значительное патологическое влияние на печень. Поэтому, помимо разнообразной неврологической и психической симптоматики, у больных развиваются синдром желтухи, гепатомегалия, печёночная недостаточность. Это заболевание относится к числу трудно диагностируемых в связи с длительным латентным течением и разнообразной клинической симптоматикой; оно может манифестировать как в детском и подростковом, так и в старшем возрасте [10].

Нарушения обмена аминокислот (аминоацидопатии) и органических кислот (органические ацидурии). Аминоацидопатии и органические ацидурии вызваны образованием токсичных веществ в результате нарушенного обмена определённых кислот. Как правило, это либо сам субстрат обмена (который поступает с пищей), либо избыточный метаболит прямого или обходного пути. В случае, если эти вещества в большом объёме являются для организма токсичными, то в первую очередь повреждается печень как основной орган детоксикации. Начало большинства заболеваний данной группы связано с грудным вскармливанием и поступлением белка. Однако, как показывает практика, некоторые нарушения обмена аминокислот и органические ацидурии могут долго компенсироваться организмом и клинически не проявляться. Основными внепечёночными нарушениями при этом являются неврологические синдромы [7].

Тирозинемия 1-го типа (HT1) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *FAH*, кодирующем фермент фумарилацетогидролазу. Данный фермент осуществляет конечный этап деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. В результате мутации в гене *FAH* распад тирозина осуществляется по альтернативному пути с образованием высокотоксичных и канцерогенных сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата. Накопление этих токсических продуктов тормозит окислительное фосфорилирование и блокирует цикл Кребса, что приводит к прогрессирующей

патологии печени с развитием печёночной недостаточности, цирроза. Кроме этого, развиваются тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемического рахита, синдрома Фанкони [7].

Метилмалоновая ацидемия (ММА) — наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена метилмалоновой кислоты (ген *MUT*) и кобаламина (витамина В12) (ген *MCEE*) на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, сопровождающееся нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина [7].

Другие заболеваний из этой группы (лейциноз, глутаровая ацидемия II типа, изовалериановая ацидурия) также связаны с нарушениями отдельных ферментов и имеют тяжёлое течение, в основном манифестирующее в раннем возрасте [7].

Нарушения окисления жирных кислот. Наследственные нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (FAOD, fatty acid oxidation disorders) — группа моногенных заболеваний, связанных с нарушением митохондриального β -окисления жирных кислот и транспорта их карнитином в митохондрии. Эта группа заболеваний всегда протекает с нарушением энергетического обмена, а также сопровождается метаболическим ацидозом, гипогликемией, гипераммониемией и поражением внутренних органов, в том числе печени как органа, который продуцирует кетонные тела. Как известно, жирные кислоты (ЖК) являются важным источником энергии. Особое значение ЖК имеют для скелетных мышц, сердца и печени, так как обеспечивают их энергией в условиях голодания. Жирные кислоты мобилизуются из жировой ткани и транспортируются в кровоток в связанном с альбумином состоянии [11].

Большинство тканей способны расщеплять ЖК до углекислого газа и воды. На поздних стадиях голодания они становятся преимущественным источником продукции энергии через их окисление в скелетных мышцах и использования для синтеза кетонных тел в печени. ЖК являются главным источником энергии для сердца: в норме 60–70 % энергии, необходимой для сердечной мышцы, обеспечивается окислением ЖК, и выше 70 % — при голодании и диабете [7, 11].

Для многих форм FAOD характерно поражение мышечной ткани с развитием миопатии и/или кардиомиопатии, что связано как с истощением энергетических ресурсов, так и с токсическим действием субстратов заблокированных ферментных реакций на мышечную ткань [7, 11].

Выделяют следующие важные наследственные нарушения окисления жирных кислот: дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCADD; отвечает ген *ACADM*), недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидро-

геназы (LCHAD; отвечает ген *HADHA*), дефицит очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCADD; отвечает ген *ACADVL*), глутаровая ацидемия II типа, Рейе-подобный синдром. Клиника этих заболеваний сходна и характеризуется полиморфизмом проявлений, связанных с энергетической недостаточностью [12].

Митохондриальные болезни. Эта группа заболеваний всегда протекает с нарушением энергетического обмена и затрагивает ткани, которые наиболее чувствительны к недостатку энергии (табл. 2). Печень как раз относится к органам с большим энергопотреблением, однако не все митохондриальные болезни протекают с выраженным поражением печени. Чаще поражения печени отмечаются при младенческих и детских энцефалопатиях [13].

Митохондриальные болезни — одна из самых сложных групп в диагностике. Эти сложности связаны с наличием ядерного и митохондриального типов наследования, явлениями гетероплазмии и широким спектром клинических проявлений (от латентных вариантов до тяжёлых клинических форм). Наиболее известные митохондриальные заболевания, при которых имеет место поражение печени: синдром Альперса — Хуттенлохера (синдром истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) 4A), DGUOK-синдром (синдром истощения мтДНК 3), дефицит митохондриального комплекса I ядерный тип 20 [13].

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) — патология лизосом, при которой из-за дефекта фермента вещества, в норме метаболизирующиеся в лизосомах, не могут расщепиться и накапливаются в лизосомах. Накопление происходит во всех органах и тканях, в том числе и в печени. Поэтому практически все лизосомные болезни накопления протекают с поражением печени в основном по типу гепатомегалии и гепатоспленомегалии. Насчитывается около 70 нозологических форм лизосомных болезней [14]. В основном ЛБН с поражением печени представлены мукополисахаридами. Однако некоторые авторы указывают, что поражения печени могут иметь место и при гликопротеинозах (аспартилглюкозаминурия, сиалидоз, фукозидоз, болезнь Шиндлера, галактосиалидоз), муколипидозах (муколипидоз 2, 3С, 4), нейронных цероидных липофусцинозах (НЦЛ) (младенческая форма (НЦЛ 1-го типа), подростковая форма (НЦЛ 2-го типа), юношеская форма (НЦЛ 3-го типа), другие НЦЛ 5-го, 6-го, 7-го, 8-го, 10-го типов) и других ЛБН (цистиноз, болезнь Салла, множественная сульфатная недостаточность) [15].

Мукополисахаридозы (МПС) — один из видов лизосомных болезней накопления. По своей структуре мукополисахариды — это углеводно-белковые комплексы. Мукополисахариды являются важной составной частью костей, хрящей, сухожилий, ро-

ТАБЛИЦА 2

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (МЗ) [2]

Система органов	Симптомы	Примеры МЗ
Нервная и мышечная	Задержка психомоторного развития Синдромом «вялого ребёнка» Мышечная гипотония, мышечная слабость (проксимальные > дистальные и верхние > нижние конечности) Периферическая невропатия Атаксия Дизартрия Птоз Офтальмоплегия Бульбарные нарушения Пирамидные нарушения Инсультподобные эпизоды Мигрень Тремор, хорея Дистония Судороги Миоклонии Лейкоэнцефалопатия (по данным МРТ)	Большинство митохондриальных заболеваний
Сердечно-сосудистая	Гипертрофическая кардиомиопатия; фибрилляция предсердий; атриовентрикулярная блокада; синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта; блокада проведения по пучку Гиса	Синдромы KSS, MERRF и MELAS; синдром Сенгерса; синдром Барта
Пищеварительная	Острая печёночная недостаточность; синдром цитолиза; синдром холестаза; стеатоз; фиброз; микро- и макронодулярный цирроз Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта	Младенческие и детские энцефалопатии
Выделительная	Острая или хроническая почечная недостаточность; нефролитиаз; нефротический синдром; почечные кисты; почечный канальцевый ацидоз; Барттер-подобный синдром; синдром де Тони – Дебре – Фанкони (фосфатурия, глюкозурия, аминокацидурия); очаговый сегментарный гломерулосклероз; тубулоинтерстициальный нефрит; нефрокальциноз	Дефекты генов, кодирующих комплекс дыхательной цепи
Эндокринная	Сахарный диабет первого типа Недостаточность гормона роста; гипотиреоз; гипопаратиреоз; гипогонадотропный гипогонадизм	Синдромы KSS, Пирсона, MELAS
Кроветворная	Сидеробластная анемия в сочетании с нейтропенией и/или панцитопенией	Синдром Пирсона. МЗ с выраженным лактат-ацидозом
Орган зрения и орган слуха	Атрофия зрительного нерва Пигментная дегенерация сетчатки Нейросенсорная тугоухость	Синдромы Ли, KSS, LHON, PEO, NARP, MERRF, MELAS; синдромы истощения мтДНК

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; KSS – Kearns – Sayre syndrome; MERRF – myoclonic epilepsy with ragged red fibers; MELAS – mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; LHON – Leber’s hereditary optic neuropathy; PEO – progressive external ophthalmoplegia; NARP – neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa; мтДНК – митохондриальная ДНК.

говицы, кожи и соединительной ткани. Поэтому основными нарушениями при мукополисахаридозах будут изменения в этих органах. Накапливаясь в лизосомах клеток органов и тканей, мукополисахариды нарушают развитие костной, хрящевой и соединительной ткани, вызывая дизостозы, грыжи, кардиомиопатию; нарушают развитие нервной системы, вызывая интеллектуальные расстройства; нарушают функцию печени, вызывая фиброз и её увеличение. Часто именно нарушения со стороны печени обращают на себя внимание, несмотря на имеющиеся более яркие фенотипиче-

ские проявления мукополисахаридозов. Выделяют около 11 типов мукополисахаридозов, однако более распространены МПС I типа (синдром Гурлера (H), Шейе (S) и Гурлера – Шейе (H/S)), МПС II типа (синдром Хантера), МПС III типа (синдром Санфилиппо), МПС IV типа (синдром Моркио), МПС VI типа (синдром Марото – Лами), МПС VII типа (синдром Слая) и др. [16].

Пероксисомные болезни – группа заболеваний пероксисом. Этот вид внутриклеточных органелл отвечает за метаболизм активных форм кислорода и азота, плазмалогенов, синтез фактора активации

тромбоцитов, N-ацилглицинов, N-ацилтауринов, докозагексоеновой, фитановой и пристановой жирных кислот, простаноидов и другие функции. Пероксисомы осуществляют функцию нейтрализации токсичных продуктов метаболизма и экотоксикантов, в том числе и этанола. Недостаточность функции пероксисом может приводить к тяжёлым нейродегенеративным заболеваниям, нарушениям развития и дизморфиям, а также к поражениям печени. Механизм поражения печени при пероксисомных болезнях связан с большим количеством пероксисом в гепатоцитах, процессами β -окисления жирных кислот, за счёт которых печень осуществляет синтез желчных кислот [17, 18]. На последних этапах желчные кислоты конъюгируются с таурином или глицином при помощи пероксисомальной ацил-КоА и уже в этой форме поступают в цитоплазму. Поэтому пероксисомы играют важную роль в метаболизме и гомеостазе холестерина в организме [19]. В связи с этим поражение печени при пероксисомных заболеваниях приводит к гепатоспленомегалии и желтухе.

К пероксисомным заболеваниям относят синдром Целвегера (ген *PEX1*), недостаточность пероксисомной 3-оксоацил-КоА-тиолазы (гены *RTG1*, *RTG2*), неонатальную адренолейкодистрофию (ген *PEX*), болезнь Рефсума (ген *PHYH*),

ризомиелическую точечную остеохондродисплазию (ген *EBP*), X-сцепленную адренолейкодистрофию (ген *ABCD1*), гипероксалурию I типа (ген *AGXT*) [8].

Нарушение обмена гема и порфиринов. Порфирии — это группа заболеваний, связанных с нарушением синтеза гема. Синтез гема проходит в 8 этапов, за каждый из которых отвечает конкретный фермент, кодируемый определённым геном. Соответственно, для каждой формы порфирии существует специфичный ферментативный дефект (рис. 2) [20].

Наиболее активно процесс синтеза гема идёт в печени и костном мозге. В печени гем включается в состав белков, участвующих в клеточном дыхании, расщеплении токсичных свободных радикалов и детоксикации ксенобиотиков. В костном мозге гем необходим для синтеза гемоглобина. Снижение активности ферментов становится причиной торможения синтеза гема, что ведёт к накоплению его токсичных промежуточных метаболитов и поражению печени [20].

К нарушениям обмена гема и порфиринов можно отнести порфирию с дефицитом дегидратазы-АЛК (дельта-аминолевулиновой кислоты) (ген *ALAD*), острую перемежающуюся порфирию, наследственный гемохроматоз (ген *HFE*) [8].



РИС. 2. Обмен порфиринов и порфирии

Нарушения метаболизма холестерина. Наиболее часто встречается семейная гиперхолестеринемия. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождается значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза. Самая частая причина семейной гиперхолестеринемии — это мутация в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (*LDLR*). Рецептор расположен на поверхности гепатоцитов, участвует в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛПНП [21]. Известно более 1600 мутаций гена *LDLR*. Ещё одна возможная причина — мутация в гене аполипопротеина В (*APOB*), который кодирует апобелок В100 (апоВ), входящий в состав ЛПНП и ответственный за их связывание с рецептором. Мутация гена *PCSK9* является ещё одной причиной семейной гиперхолестеринемии. Ген *PCSK9* кодирует пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 — сериновую протеазу. Его мутация приводит к разрушению рецептора ЛПНП. Мутации, приводящие к усилению функциональной активности *PCSK9* (миссенс-мутации), могут вызывать повышение разрушения ЛПНП-рецепторов, в результате чего уменьшается количество рецепторов на поверхности клетки и развивается гиперхолестеринемия. Мутации в генах *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* наследуются рецессивно и клинически проявляются только у гомозигот по семейной гиперхолестеринемии. В последнее время в качестве генов-кандидатов семейной гиперхолестеринемии рассматриваются мутации в генах *STAP1*, *LIPA* и *PNPLA5* [8].

Хотя семейная гиперхолестеринемия не является непосредственной причиной поражения печени, высокое содержание холестерина в крови может привести к формированию жировых отложений в печени и жировому гепатозу [21].

Наследственные нарушения гликозилирования. Гликозилирование — это посттрансляционная модификация белков, при которой молекулы глюкозы присоединяются к белкам. Этот процесс играет важную роль в регуляции стабильности белков, их транспорте и взаимодействии с другими молекулами [22].

Одним из основных механизмов поражения печени при нарушениях гликозилирования является накопление промежуточных продуктов гликолиза и других метаболитов в гепатоцитах. Это может привести к дисфункции митохондрий, повреждению клеточных мембран и активации воспалительных процессов в органе.

Кроме того, гликозилирование играет важную роль в обмене липидов и участвует в формировании и секреции липопротеинов печенью. Нарушение этих процессов также может привести к жировому гепатозу, воспалительным явлениям в печени [22].

К нарушениям гликозилирования относятся болезнь Жакена (*PMM2-CDG*, *CDG-Ia*, наследственный дефицит фосфоманномутаза 2) (ген *PMM2*) и синдром нарушения гликозилирования 1b типа (ген *MPI*) [8].

Артериопечёчные дисплазии. Самым характерным заболеванием в этой группе является синдром Алажиля (*ALGS*, *Alagille syndrome* или *CA*). *CA*, также известный как гепатолентикулярная дегенерация, является редким наследственным заболеванием печени. Патогенез печёчных нарушений при синдроме Алажиля обусловлен мутациями в гене *JAG1* (в хромосоме 20p12.2) и в гене *NOTCH2* (в хромосоме 1p12). *NOTCH2* кодирует трансмембранный белок, а *JAG1* — его рецептор. Мутации в этих генах вызывают нарушения развития желчных протоков. В результате желчные протоки печени формируются суженными и деформированными. Желчь не может проходить через деформированные протоки и накапливается в печени, вызывая холестаз, гепатомегалию, цитоллиз и желтуху. Внепечёчные проявления включают врождённый порок сердца, дефекты костей, аномалии глазного яблока и особые черты лица. Летальные случаи при *CA*, как правило, связаны с поражением лёгочной артерии и её ветвей (чаще стеноз) и клапанов, тетрадой Фалло, дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стенозом аорты и её коарктацией, аневризмами головного мозга, артериопатией, долихоэктазией. При *CA* распространены костные аномалии, такие как выпуклый лоб, слияние позвонков, бабочковидные позвонки, полупозвонки, межрёберные соединения, брахидактилия, умеренный гипертелоризм с глубоко посаженными глазами, седловидный или прямой нос с уплощённо-выпуклым кончиком и большие уши. *CA* проявляется также хроническим истощением, задержкой роста, умеренной умственной отсталостью. Больные предъявляют жалобы на сильный зуд, сухость, стянутость кожи [23].

Дефекты секреции желчи. К данной группе заболеваний относится прогрессирующий семейный внутрипечёчный холестаз (ПСВХ): ПСВХ I типа (болезнь Байлера; ген *ATP8B1*), ПСВХ II типа (синдром Байлера; ген *ATP8B1*), ПСВХ III типа (ген *ABCB4*), синдром Жильбера (ген *UGT1A1*), синдром Криглера — Найяра (ген *UGT1A1*) [8].

Патогенез поражения печени при данной группе заболеваний сводится к холестазу, что приводит к желтухе, образованию камней в желчных протоках, боли и воспалению печени. В конечном итоге может развиваться холангиолитиаз и желчный цирроз. Этиологическим фактором является мутация в гене *UGT1A1*. Ген *UGT1A1* кодирует фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФГТ). Этот фермент функционирует в гепатоцитах, преобразуя билирубин. Мутация в гене *UGT1A1* вызывает ряд синдромов, выраженность которых за-

висит от активности фермента (синдром Криглера – Найяра I типа (синдром К-Н I), синдром Криглера – Найяра II типа (синдром К-Н II) и синдром Жильбера (СЖ)). Синдром К-Н I характеризуется практически полным отсутствием УДФГТ в гепатоцитах (частота 0,6–1 случай на 1 млн). Содержание непрямого билирубина может достигать 800–850 мкмоль/л, при этом отмечается злокачественное прогрессирующее течение с летальным исходом в раннем возрасте (при отсутствии трансплантации печени). При синдроме К-Н II активность УДФГТ составляет менее 20–30 % от нормальной. Непрямой билирубин может повышаться до 300–350 мкмоль/л. Пациенты живут при естественном течении заболевания до 45–50 лет. СЖ отличается благоприятным течением. Частота распространения СЖ в мире среди взрослого населения вариabельна: в европейской популяции она составляет 5–10 %, среди амбулаторных пациентов в г. Москве – 24 % [7]. При СЖ уровень непрямого билирубина чаще всего не превышает 85–90 мкмоль/л, что вызвано нерезким снижением активности УДФГТ. Продолжительность жизни пациентов с СЖ такая же, как у здоровых людей [24].

Развитие болезни Байлера обусловлено мутацией гена *ATP8B1*, расположенного в 18-й хромосоме (локус 18q21-22). Этот ген отвечает за синтез аденозинтрифосфатазы (АТФазы) Р-типа, которая поддерживает липидный баланс путём перемещения фосфолипидов. Данный фермент располагается на поверхности гепатоцитов. Его основная функция заключается в регулировании транспорта урсодезоксихолевой и хенодесоксихолевой кислот из печёночных клеток в желчные протоки. Тип наследственной передачи патологии – аутосомно-рецессивный [25]. В результате генетической мутации активность энзима Р-типа АТФазы резко снижается, нарушается транспорт желчных кислот в протоки, желчные кислоты задерживаются в гепатоцитах, возникает внутрипечёночный холестаз [24, 25]. Это приводит к гибели печёночных клеток, разрастанию соединительной ткани, желтухе, гепатопоспленомегалии, циррозу печени [25].

Нарушения обмена липидов

Это группа заболеваний, которая характеризуется наследственными дефектами метаболизма жиров. При этом механизмы печёночных нарушений могут быть разными, но в итоге липиды накапливаются в организме, в том числе в клетках печени, повреждая последние [26].

Болезнь Гоше вызывается мутацией гена *GBA* и сопровождается снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характер-

ных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоеза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. В результате накопления макрофагов регистрируются спленомегалия (95 %), гепатомегалия (87 %), костные изменения (81 %), хронические боли в костях (27 %) и костные кризы (9 %), тромбоцитопения (50 %) и анемия (40 %), задержка роста (34 %). Болезнь Гоше наследуется аутосомно-рецессивно и встречается с частотой 1:40000–1:70000 (у евреев-ашкенази достигает 1:450–1:1000) [26].

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ), что приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, а также в селезёнке, стенках кровеносных сосудов и других органах и тканях. В результате этого развиваются слабость, гепатомегалия или/и гепатоспленомегалия, задержка физического развития, повышение утомляемости, диарея, боли в животе, стеаторея, желтушный синдром, асцит, варикозное расширение вен пищевода (при развитии цирроза). Частота ДЛКЛ составляет 1:40000–1:300000 [26].

Болезнь Ниманна – Пика типа С (НП-С) – наследственное мультисистемное заболевание. Причиной заболевания являются мутации в генах *NPC1* (в 95 % случаев) или *NPC2* (около 4 % случаев), что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в печени, головном мозге, селезёнке, лёгких, костном мозге и других тканях. Со стороны нервной системы при НП-С наблюдаются глазодвигательные расстройства в виде нарушений саккадических движений глаз или вертикального надъядерного паралича взора, мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), дистония, дизартрия, дисфагия и геластическая катаплексия, эпилептические судорожные приступы. Наследуется аутосомно-рецессивно. Частота распространения заболевания в среднем составляет 0,66–0,83 на 100 000 живых новорождённых [26].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространённых хронических заболеваний печени в мире и относится к наследственным мультифакториальным заболеваниям. Считается, что распространённость НАЖБП в странах Запада составляет 20–30 %, а в Азии – 5–18 %. [27].

Причинами НАЖБП являются мутация гена *PNPLA3*, а также мутация гена *TM6SF2*. Ген *PNPLA3* кодирует адипонутрин, который по сути является фосфолипазой А, а мутация в этом гене (I148M) вызывает нарушение мета-

болизма триглицеридов. Носители аллели I148M гена *PNPLA3* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Полиморфизм гена *TM6SF2* (rs58542926) вызывает нарушения функции белка, отвечающего за метаболизм стерола. НАЖБП является мультифакторальным заболеванием, и за её развитие отвечают и другие гены, определяющие инсулинорезистентность и метаболический синдром, поэтому клиническая картина НАЖБП отличается большим полиморфизмом проявлений. В итоге происходят отложение липидов в гепатоцитах и жировой гепатоз [27].

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена — Корнцвейга) вызывается мутациями в гене МТТР, который индуцирует создание белка-переносчика микросомальных триглицеридов. Этот белок необходим для создания молекул, называемых β -липопротеинами в печени и кишечнике [28].

Благодаря β -липопротеинам осуществляется транспорт жиров, холестерина и жирорастворимых витаминов из кишечника в кровоток, поэтому эти питательные вещества могут усваиваться тканями всего организма. Достаточный уровень жиров, холестерина и витаминов необходим для нормального роста, развития и поддержания клеток и тканей [28].

Большинство мутаций гена МТТР приводят к продукции микросомального белка — переносчика триглицеридов с пониженной функцией или отсутствием функции, — не способного участвовать в образовании β -липопротеинов. Недостаток β -липопротеинов вызывает серьёзное снижение всасывания (мальабсорбция) пищевых жиров и жирорастворимых витаминов из пищеварительного тракта в кровоток [28].

Нарушение функции и/или структуры белков, приводящее к патологии печени

Недостаточность альфа-1-антитрипсина (A1AT), как правило, сочетается с поражением печени. Это заболевание вызывает мутация в гене *SERPINA1* (наиболее распространённые варианты мутаций — S (p.Glu288Val) и Z (p.Glu366Lys)), что приводит к снижению альфа-1-антитрипсина в крови. A1AT является главным ингибитором сериновых протеаз в плазме человека. Его дефицит приводит к ускоренному разрушению паренхимы лёгких, приводящему к эмфиземе. Часть патологического A1AT блокируется в гепатоцитах из-за неправильной упаковки и полимеризации. Накопление полимеризованного белка в эндоплазматической сети гепатоцитов приводит к хроническим заболеваниям печени — циррозу и злокачественным новообразованиям. Недостаточность A1AT зачастую ошибочно диагностируется как ХОБЛ, бронхиальная астма или криптогенное заболевание печени. Наследуется по ауто-

сомно-рецессивному или кодминантному типу. Заболеваемость среди жителей Европы составляет 1:1500—1:5000. Поражение печени чаще выявляется в раннем детском возрасте (до 4 месяцев). Для взрослых более характерна лёгочная форма, которая может проявляться частыми бронхитами, пневмониями, развитием бронхообструктивного синдрома, эмфиземы и/или бронхоэктазов. Значимым фактором является курение: у курящих пациентов эмфизема лёгких развивается гораздо раньше [29].

ПЕЧЁНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ИМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При диагностике наследственных заболеваний с поражением печени важно помнить, какие заболевания протекают с тем или иным печёночным синдромом. Например, **синдром гепатомегалии** является ведущим при следующих заболеваниях: гликогенозы (болезнь Помпе, болезнь Гирке); нарушения окисления жирных кислот; нарушения цикла мочевины; болезнь Вильсона — Коновалова; нарушения обмена аминокислот (тирозинемия I-го типа); мукополисахаридозы; наследственные нарушения гликозилирования; синдром Алажиля; недостаточность альфа-1-антитрипсина. Гепатомегалия при данных синдромах имеет разные механизмы формирования и может быть более или менее выражена. Так, наибольшую степень выраженности гепатомегалия достигает при гликогенозах и нарушении окисления жирных кислот.

Гепатоспленомегалия характерна для мукополисахаридозов, пероксисомных болезней и порфирии.

Холестаз характерен для синдрома Алажиля, дефектов секреции желчи (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз: ПСВХ I типа (болезнь Байлера), ПСВХ II типа (синдром Байлера), ПСВХ III типа, синдром Жильбера, синдром Криглера — Найяра), недостаточности альфа-1-антитрипсина, митохондриальных заболеваний (выражен слабо),

Жировой гепатоз может развиваться при нарушении окисления жирных кислот, митохондриальных болезнях, мукополисахаридозах, нарушениях метаболизма холестерина, наследственных нарушениях гликозилирования, нарушениях обмена липидов.

Желтушный синдром характерен для нарушения обмена металлов, наследственных нарушений гликозилирования, синдрома Алажиля, дефектов секреции желчи, нарушений обмена липидов, недостаточности альфа-1-антитрипсина.

Синдром печёночной недостаточности часто развивается при нарушениях цикла мочевины, обмена аминокислот и металлов, митохондриальных

ТАБЛИЦА 3

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМОВ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
С ДРУГИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Сочетание синдромов	Заболевания/группы заболеваний
Гепатомегалия + гипогликемия	Гликогенозы Нарушения окисления жирных кислот
Поражения печени + неврологические нарушения	Митохондриальные гепатопатии Лизосомные болезни накопления Пероксисомные болезни Врожденные нарушения гликозилирования Болезнь Вильсона – Коновалова
Поражение печени + пневмоторакс	Дефицит альфа-1-антитрипсина
Острое начало + прогрессирующая фульмитантная печёночная недостаточность	Галактоземия 1-го типа Нарушение цикла мочевины Митохондриальные гепатопатии Тирозимнемия 1-го типа Болезнь Вильсона – Коновалова Болезнь Вольмана (ДЛКЛ)
Поражение печени + синдром избыточного бактериального роста	Галактоземия
Поражение печени + гипераммониемия	Нарушения цикла мочевины
Поражение печени + кольцо Кайзера – Флейшера	Болезнь Вильсона – Коновалова

заболеваниях, нарушениях обмена холестерина и гликозилирования, нарушениях обмена липидов и функции белков.

Синдром нарушения белково-синтетической функции встречается при нарушениях обмена цикла мочевины и обмена липидов.

Синдром цитолиза чаще всего наблюдается при нарушениях обмена цикла мочевины.

Цирроз может быть финалом заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот и органическими ацидуриями, нарушением окисления жирных кислот и липидов, митохондриальных болезней, нарушений обмена гема и холестерина.

Фиброз развивается чаще всего при нарушении обмена липидов и холестерина, лизосомных болезнях накопления, митохондриальных заболеваниях, нарушении окисления жирных кислот.

Выделяют сочетания синдромов и других проявлений, имеющие важное диагностическое значение (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания печени в практике врача встречаются часто. Большинство из них не являются наследственными, но для дифференциальной

диагностики врачам всех специальностей важно знать группы наследственных болезней, при которых имеются печёночные синдромы.

К сожалению, не всегда нарушения со стороны печени распознаются как наследственная патология, и поэтому необходимо применять методы современной генетики для диагностики [30]. Некоторые пациенты могут долгое время наблюдаться у гастроэнтеролога, терапевта или педиатра, но не иметь реального диагноза и, соответственно, не получать должного лечения. В связи с этим знание врачами всех специальностей форм наследственной патологии, при которых имеются поражения печени, — важная задача медицинского образования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. (ред.). *Клиническая генетика: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnikhina SA (eds). *Clinical genetics: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].
2. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. (ред.). *Медицинская генетика: национальное руководство*. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2022. [Ginter EK, Puzyrev VP, Kutsev SI (eds). *Medical genetics: national guidelines*. Moscow:

GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)) doi: 10.33029/9704-6307-9-GEN-2022-1-896

3. Мutowин Г.Р. Клиническая генетика. *Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Mutowin GR. *Clinical genetics. Genomics and proteomics of hereditary pathology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].

4. Бородулин В.И., Тополянский А.В. *Клинические синдромы и симптомы. Эпонимический справочник практикующего врача*. М.; 2017. [Borodulin VI, Topolyansky AV. *Clinical syndromes and symptoms. Eponymous reference book for a practicing physician*. Moscow; 2017. (In Russ.)].

5. Строкова Т.В. Наследственные метаболические болезни печени. *Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии. Школа для практикующих врачей*. 2012; Спецвыпуск: 60-65. [Strokova TV. Hereditary metabolic liver diseases. *Current Problems in Pediatric Gastroenterology. School for Practicing Doctors*. 2012; Special Issue: 60-65. (In Russ.)].

6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431

7. Краснополяская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей*. М.; 2005. [Krasnopolskaya KD. *Hereditary metabolic diseases. Manual for doctors*. Moscow; 2005. (In Russ.)].

8. *Online Mendelian inheritance in man*. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; 2023. URL: <https://www.omim.org> [date of access: 07.02.2024].

9. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(5): 362-369. [Litvitsky PF, Maltseva LD. Carbohydrate metabolism disorders in children: Hypoglycemia, hyperglycemia, glycogenosis, aglycogenosis, hexosemia. *Current Pediatrics*. 2017; 16(5): 362-369. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1800

10. Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона — Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023; 33(1): 77-83. [Samodova OV, Smirnova GP, Krieger EA. Wilson — Konovalov disease: Clinical cases with different manifestations and outcomes. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023; 33(1): 77-83. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83

11. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Смирнова О.Я., Сергиенко Н.С., Овсяник Н.Г., и др. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(6S): 522-528. [Zhurkova NV, Vashakmadze NV, Surkov AN, Smirnova OYa, Sergienko NS, Ovsyanik NG, et al. Mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders in children: Literature review. *Current Pediatrics*.

2022; 21(6S): 522-528. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v21i6S.2503

12. Печатникова Н.Л., Краснощекова Н.А., Какаulina В.С. Диетотерапия при нарушениях митохондриального бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот и опыт применения специализированной смеси Lipano® у детей с дефицитом длинноцепочечной 3-гидрокси-ацилКоА-дегидрогеназы жирных кислот. *Медицинская генетика*. 2022; 21(1): 44-50. [Pechatnikova NL, Krasnosheikova NA, Kakaolina VS. Experience of using Lipano in children with fatty acid oxidation disorders. *Medical Genetics*. 2022; 21(1): 44-50. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.44-50

13. Мазунин И.О. Особенности митохондриальных заболеваний. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2012; (1): 86-88. [Mazunin IO. Features of mitochondrial diseases. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2012; (1): 86-88. (In Russ.)].

14. Захарова И.Н., Горяйнова А.Н., Майкова И.Д., Короид Н.В., Катарасова Л.П., Елфимова О.И., и др. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. Современные способы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016; 1(1): 128-135. [Zakharova IN, Goryaynova AN, Maikova ID, Koroid NV, Katasonova LP, Elfimova OI, et al. Lysosomal lipid storage diseases in children. Modern diagnostic and treatment methods. *Medical Council*. 2016; 1(1): 128-135. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-128-135

15. Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражение печени при болезнях накопления. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(24): 64-67. [Skvortsov VV, Gorbach AN. Liver pathology due to accumulation diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(24): 64-67. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-64-67

16. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Смирнова Г.В., и др. Мукополисахаридозы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007; 52(4): 22-29. [Semyachkina AN, Novikov PV, Voskoboeva EYu, Zakharova EYu, Bukina TM, Smirnova GV, et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007; 52(4): 22-29. (In Russ.)].

17. Chorny S, Ijlst L, van Roermund CWT, Wanders RJA, Waterham HR. Peroxisomal metabolite and cofactor transport in humans. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 8: 613892. doi: 10.3389/fcell.2020.613892

18. Visser WF, van Roermund CW, Ijlst L, Waterham HR, Wanders RJ. Metabolite transport across the peroxisomal membrane. *Biochem J*. 2007; 401: 365-375.

19. Wanders RJ, Waterham HR, Ferdinandusse S. Metabolic interplay between peroxisomes and other subcellular organelles including mitochondria and the endoplasmic reticulum. *Front Cell Dev Biol*. 2016; 3: 83. doi: 10.3389/fcell.2015.00083

20. Ахмадеев А.Р., Муслимова Е.В., Апакова М.А., Терехова С.Н. Острая перемежающаяся порфирия (описание случая). *Практическая медицина*. 2011; 55: 168-169. [Ahmadeev AR, Muslimova EV, Apakova MA, Terехова SN. Acute intermittent porphyria (description of a case). *Prakticheskaya medicina*. 2011; 55: 168-169.

Terekhova SN. Acute intermittent porphyria (case report). *Practical Medicine*. 2011; 55: 168-169. (In Russ.)]

21. Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. *Общая реаниматология*. 2015; 11(5): 67-74. [Perepelitsa SA, Sednev OV. Pathogenetic role of cholesterol and triglyceride metabolic disturbances in the development of critical conditions. *General Reanimatology*. 2015; 11(5): 67-74. (In Russ.)]. doi: 10.15360/1813-9779-2015-5-67-74

22. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования. *Педиатр*. 2018; 9(3): 5-15. [Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician*. 2018; 9(3): 5-15. (In Russ.)].

23. Омельченко Е.В., Ермолаев М.Н., Сенаторова А.С., Шипко А.Ф., Омельченко-Селюкова А.В., Ермолаева М.М., и др. Артериопеченочная дисплазия (синдром Алажиля) у ребенка (клиническое наблюдение). *Здоровье ребёнка*. 2015; (62): 128-132. [Omelchenko YeV, Yermolaev MN, Senatorova AS, Shipko AF, Omelchenko-Seliukova AV, Yermolaeva MM, et al. Arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome) in a child (clinical case). *Children's Health*. 2015; (62): 128-132. (In Russ.)].

24. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Цветкова А.Г., Гавриленко Е.Г., Миронов К.О., и др. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Криглера – Найяра II типа и синдрома Жильбера). *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021; 5(1): 79-84. [Ilchenko LY, Fedorov IG, Totolyan GG, Tsvetkova AG, Gavrilenko EG, Mironov KO, et al. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (combination of Crigler – Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome). *Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 5(1): 79-84. (In Russ.)]. doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84

25. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Мачулан И.В., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Случай синдрома Байлера. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; (1): 43-49. [Kaganov BS, Strokov TV, Machulan IV, Kamenets EA, Zakharova EYu. A case of Byler's syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012; (1): 43-49. (In Russ.)].

26. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного обмена. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11(6): 48-62. [Litvitskii P.F. Disturbances of lipid metabolism. *Current Pediatrics*. 2012; 11(6): 48-62. (In Russ.)].

27. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. [(In Russ.)]. doi: 10.1002/hep.28431

28. Полякова С.И., Смирнов И.Е., Задкова Г.Ф., Ходунова Т.В. Диагностика и лечение абеталипопротеинемии (клинический случай). *Российский педиатрический журнал*. 2012; (4): 53-57. [Polyakova SI, Smirnov IE, Zadkova GF, Khodunova TV. Diagnosis and treatment of abetalipoproteinemia (clinical example). *Russian Pediatric Journal*. 2012; (4): 53-57. (In Russ.)].

29. Ларшина ЕА, Милованова НВ, Каменец ЕА. Недостаточность альфа-1-антитрипсина: диагностика и лечение (обзор литературы). *Медицинская генетика*. 2021; 20(1): 12-24. [Larshina EA, Milovanova NV, Kamenets EA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis and treatment (literature review). *Medical Genetics*. 2021; 20(1): 12-24. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2021.01.12-24

30. Ткачук Е.А., Семинский ИЖ. Методы современной генетики. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 60-71. [Tkachuk EA, Seminsky IZ. Methods of modern genetics. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 60-71. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2023-1-60-71

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». ORCID: 0000-0001-7525-2657

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Conflict of interest

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

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University; Senior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research. ORCID: 0000-0001-7525-2657

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи.

Семинский И.Ж. – написание текста рукописи, научное редактирование.

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Authors' contribution

Elena A. Tkachuk – development of the study design, review of publications, writing the manuscript.

Igor Z. Seminsky – writing the manuscript, scientific editing.

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 10.02.2024

Принята 01.03.2024

Опубликована 10.03.2024

Received 10.02.2024

Accepted 01.03.2024

Published 10.03.2024

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 25.03.2024.
Подписано в печать 26.03.2024, дата выхода в свет 02.04.2024.
Печ. л. 12,0. Усл. печ. л. 11,16. Уч. изд. л. 10.3. Зак. 012-24.

Подготовлено в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com