

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal

Иркутск

2024, Том (Vol.) 3, № 2

ISSN 2949-0715 (Online)

16+

Байкальский медицинский журнал

Baikal
Medical
Journal



2024, Том (Vol.) 3, № 2

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 последипломного 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 последипломного 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; ПИНЦ: 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; ПИНЦ: 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)
ПИНЦ: 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)
ПИНЦ: 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 летнего номера «Байкальского медицинского журнала»
Малов И.В.

Message of the Editor-in-Chief to the readers of the summer issue of the Baikal Medical Journal
Igor V. Malov

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

11

Распространённость, клинические проявления и роль генетических факторов в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (обзор литературы)
Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Козлова Н.М., Малов С.И., Астахова Т.А., Абрамова А.Н., Убушеева Р.Г.

Prevalence, clinical manifestations and role of genetic factors in the development of metabolically associated fatty liver disease (literature review)
Elena A. Tkachuk, Igor Z. Seminsky, Natalia M. Kozlova, Sergey I. Malov, Tatiana A. Astakhova, Anastasia N. Abramova, Raisa G. Ubusheeva

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

25

Анализ предикторов развития осложнений после выполнения септопластики
Белобородов В.А., Воробьев В.А., Трушин Н.Д., Тухиев А.Р.

Analysis of predictors for complications after septoplasty 26
Vladimir A. Beloborodov, Vladimir A. Vorobev, Nikita D. Trushin, Artur R. Tukhiev

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CASE REPORTS

31

Повышение креатинфосфокиназы как диагностическая проблема у мультиморбидного пациента с COVID-19 (клиническое наблюдение)
Барановская Т.В., Гома Т.В., Петухова Р.Н., Лысанова А.А., Панкратова М.С.

Increased creatine phosphokinase as a diagnostic problem in a multimorbid patient with COVID-19 (clinical observation)
Tatiana V. Barakhovskaya, Tatyana V. Goma, Rimma N. Petukhova, Anastasia A. Lysanova, Maria S. Pankratova

39

Хирургическое лечение рецидивного многоузловатого шейно-грудного зоба
Ильичева Е.А., Лебедева Д.В., Григорьев Е.Г.

Surgical treatment of recurrent multinodular cervicothoracic goiter
Elena A. Illicheva, Daria V. Lebedeva, Evgeny G. Grigoryev

45

Случаи листериоза в Красноярском крае
Карпенко М.Ю., Камшилова В.В., Липнягова С.В., Прайзель О.В., Гарбер Ю.Г., Сорочкина О.В., Ботвинкин А.Д.

Listeriosis in the Krasnoyarsk Krai (Russian Federation): Case report study
Maria Yu. Karpenko, Vera V. Kamshilova, Svetlana V. Lipnyagova, Olga V. Praizel, Yulia G. Garber, Olga V. Sorokina, Aleksandr D. Botvinkin

54

Клинический случай мекониевого перитонита на фоне муковисцидоза
Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Кузнецова Н.Н., Богонослова Г.П., Фомичёва Н.В., Доржиева А.Р.

Clinical case of meconium peritonitis associated with cystic fibrosis
Elena A. Tkachuk, Daria M. Barykova, Nina N. Kuznetsova, Galina P. Bogonosova, Ninel V. Fomicheva, Aleksandra P. Dorzhieva

61

Случай лечения невринома грудного отдела позвоночника трансторакальным экстраплевральным доступом: описа-

Transthoracic extrapleural approach in the treatment of thoracic spinal neurinoma: description of the clinical case and literature

ние клинического случая и анализ литературы

Яриков А.В., Евграфов Д.П., Перлмуттер О.А., Фраерман А.П., Симонов А.Е., Истрелов А.К., Мухин А.С., Цыбусов С.Н., Соснин А.Г., Гунькин И.В.

analysis

Anton V. Yarikov, Dmitry P. Evgrafov, Olga A. Perlmutter, Alexander P. Fraerman, Alexander E. Simonov, Alexey K. Istrelov, Alexey S. Mukhin⁶, Sergey N. Tsybusov, Andery G. Sosnin, Ivan V. Gunkin

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ

71

Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция)

Гуцол Л.О., Егорова И.Э.

LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

Effect of tissue angiotensins on cardiovascular system elements (lecture)

Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ

82

Шалина Тамара Исмаиловна (к 70-летию со дня рождения)

Буланкина И.А., Изатулин В.Г., Герасимова И.Н., Шашкова О.Н., Глобенко Г.М., Синельникова А.Н

ANNIVERSARIES

Tamara Ismailovna Shalina (to the 70th anniversary)

Irina A. Bulankina, Vladimir G. Izatulin, Irina N. Gerasimova, Olga N. Shashkova, Galina M. Globenko, Anna N. Sinelnikova

ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-9-10>

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

Малов И.В.

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

Igor V. Malov

Уважаемые читатели «Байкальского медицинского журнала»!

Вышел в свет летний выпуск «Байкальского медицинского журнала», в котором приведены результаты научной работы наших коллег.

В разделе «Научные обзоры литературы» опубликована работа, посвящённая патогенезу неалкогольной жировой болезни печени «Распространённость, клинические проявления и роль генетических факторов в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (обзор литературы)» (авторы Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Козлова Н.М., Малов С.И., Астахова Т.А., Абрамова А.Н., Убушеева Р.Г.). В работе приводятся генетические полиморфизмы, определяющие развитие заболевания, а также рассматриваются основные синдромы и коморбидная патология.

Раздел «Оригинальные статьи» представлен статьёй «Анализ предикторов развития осложнений после выполнения септопластики» В.А. Белобородова, В.А. Воробьева, Н.Д. Трушина, А.Р. Тухиева. Полученные авторами сведения о предикторах послеоперационного кровотечения при септопластике позволили прогнозировать негативные исходы и предупреждать их развитие.

Уже традиционно для нашего журнала раздел, посвящённый клиническим случаям, стал самым популярным среди авторов. В нём представлены работы «Повышение креатинфосфокиназы как диагностическая проблема у мультиморбидного пациента с COVID-19 (клиническое наблюдение)» (Барановская Т.В., Гома Т.В., Петухова Р.Н., Лысанова А.А., Панкратова М.С.), «Хирургическое лечение рецидивного многоузлового шейно-загрудинного зоба» (Ильичева Е.А., Лебедева Д.В., Григорьев Е.Г.), «Случаи листериоза в Красноярском крае» (Карпенко М.Ю., Камшилова В.В., Липнягова С.В., Прайзель О.В., Гарбер Ю.Г., Сорокина О.В., Ботвинкин А.Д.), «Клинический случай меконияльного перитонита на фоне муковисцидоза» (Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Кузнецова Н.Н., Богонослова Г.П., Фомичева Н.В., Доржиева А.Р.) и «Случай лечения невриномы грудного отдела позвоночника трансторакальным экстраплевральным доступом: описание клинического случая и анализ литературы» (Яриков А.В., Евграфов Д.П., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Симонов А.Е., Истрелов А.К., Мухин А.С., Цыбусов С.Н., Соснин А.Г., Гунькин И.В.). Авторы приводят интересные и сложные клинические случаи, анализируют сочетание клинических симптомов и патогенетических механизмов развития патологии, предлагают своё видение предупреждения врачебных ошибок.

Раздел лекций представлен публикацией «Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция)», (Гуцол Л.О., Егорова И.Э.). В лекции подробно изложены молекулярные механизмы развития кардиоваскулярной патологии в ответ на действие ангиотензинов.

В летнем номере мы искренне поздравляем нашу коллегу Шалину Тамару Исмаиловну с 70-летием со дня рождения.

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

Для цитирования: Малов И.В. Обращение главного редактора к читателям летнего номера «Байкальского медицинского журнала». *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-9-10

For citation: Malov I.V. Message to the readers of the summer issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 9-10. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-9-10

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24>

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ткачук Е.А. ^{1, 2, 3}, Семинский И.Ж. ¹, Козлова Н.М. ¹, Малов С.И. ¹, Астахова Т.А. ²,
Абрамова А.Н. ¹, Убушеева Р.Г. 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. Заболевания печени являются серьёзной социальной проблемой. Изучение патогенетических механизмов развития этих заболеваний и поиск методов лечения, способных кардинально улучшить состояние пациента и остановить развитие заболевания, являются весьма актуальными и востребованными. Диагностика и лечение такого распространённого заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени, является одним из актуальных вопросов современной медицины.

Цель исследования. Провести анализ доступных литературных источников о распространённости, клинических проявлениях и роли генетических факторов в этиопатогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

Результаты исследования. В обзоре представлены генетические аспекты развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени (новое название) или неалкогольной жировой болезни печени (общепринятое название). Рассмотрены ведущие синдромы, сопровождающие развитие заболевания: астенический синдром; синдром нарушения циркадианных ритмов («циркадный» синдром); синдром обструктивного апноэ во сне; синдром цитолиза; синдром инсулинорезистентности; метаболический синдром; болевой синдром; диспепсический синдром; синдром раздражённого кишечника; синдром избыточного бактериального роста; синдром гепатомегалии и/или спленомегалии; синдром фиброза; синдром поликистозных яичников. Освещены основные коморбидные состояния: со стороны печени – гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени; внепечёночные осложнения – ожирение, сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые нарушения – атеросклероз; со стороны почек – хроническая почечная болезнь, и др. Приведены данные о генах, влияющих на развитие заболевания: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*.

Заключение. Изучение этиологических причин (генетических полиморфизмов) неалкогольной жировой болезни печени является основной задачей на пути решения проблем эффективной помощи пациентам. Изучению генетических полиморфизмов, связанных с неалкогольной болезнью печени и их роли в патогенезе должно уделяться больше внимания при разработке современных методов лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гены *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Козлова Н.М., Малов С.И., Астахова Т.А., Абрамова А.Н., Убушеева Р.Г. Распространённость, клинические проявления и роль генетических факторов в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24

PREVALENCE, CLINICAL MANIFESTATIONS AND ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Elena A. Tkachuk^{1,2,3}, Igor Z. Seminsky¹, Natalia M. Kozlova¹, Sergey I. Malov¹,
Tatiana A. Astakhova², Anastasia N. Abramova¹, Raisa G. Ubusheeva¹

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. Hepatic disorders are a serious social problem. Studying the pathogenetic mechanisms of their development and the search for treatment methods that can radically improve the patient's condition and stop the development of the disease are very relevant. Diagnosis and treatment of such a common disorder as non-alcoholic fatty liver disease is one of the pressing issues of modern medicine.

The aim of the study. To analyze the available literature on the prevalence, clinical manifestations and role of genetic factors in the etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Results. The review presents the genetic aspects of the development of metabolically associated fatty liver disease (new name) or non-alcoholic fatty liver disease (common name). The leading syndromes accompanying the development of the disease are considered: asthenic syndrome; circadian dysregulation syndrome; obstructive sleep apnea syndrome; cytolysis syndrome; insulin resistance syndrome; metabolic syndrome; pain syndrome; dyspeptic syndrome; irritable bowel syndrome; bacterial overgrowth syndrome; hepatomegaly and/or splenomegaly syndrome; fibrosis syndrome; polycystic ovary syndrome. The main comorbid conditions are covered: hepatic disorders – hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis; extrahepatic complications – obesity, type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disorders – atherosclerosis; kidney disorders – chronic renal disease, etc. The article presents data on genes that have an effect on the development of the disease: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*.

Conclusion. Studying the etiological causes (genetic polymorphisms) of non-alcoholic fatty liver disease is the main task towards solving the problem of effective patient's care management. The study of genetic polymorphisms associated with non-alcoholic liver disease and their role in pathogenesis should be given more attention when developing modern treatment methods.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Z., Kozlova N.M., Malov S.I., Astakhova T.A., Abramova A.N., Ubusheeva R.G. Prevalence, clinical manifestations and role of genetic factors in the development of metabolically associated fatty liver disease (literature review). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [1], или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), является наиболее распространённым заболеванием печени в западных странах и в России. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности частота распространения НАЖБП среди взрослого населения составляет от 17 до 46 % [2]. Прогноз динамики распространённости НАЖБП показывает, что к 2030 г. доля НАЖБП в форме стеатогепатоза увеличится до 15–56 % [3]. Несмотря на серьёзное социальное значение и ожидаемое увеличение тяжёлых форм НАЖБП эффективного патогенетического и тем более этиологического лечения НАЖБП не предложено. В связи с этим изучение этиопатогенетических механизмов развития НАЖБП и поиск методов лечения, способных кардинально улучшить состояние пациента и остановить развитие заболевания являются весьма актуальными.

ВВЕДЕНИЕ

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени (стеатоз) более чем в 5 % гепатоцитов и сопровождается инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [2]. На протяжении последних 20 лет вокруг критериев и определения понятия НАЖБП продолжаются споры. Международный экспертный консенсус в 2020 г. опубликовал заявление, где был предложен новый термин – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» – и приведены её диагностические критерии [3, 4].

На сегодня известно несколько основных форм проявления НАЖБП. Одна из форм – простой стеатоз. Он характеризуется накоплением жира в гепатоцитах, отсутствием воспаления и прогрессирования поражения печени. Некоторыми авторами простой стеатоз рассматривается только как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и вызванных ею осложнений. Вторая форма – это неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАСГ включает стеатоз, сопряжённый с лобулярным воспалением и баллонной дегенерацией; фиброз, сопряжённый с риском прогрессирования в цирроз печени (ЦП) и развитием гепатоцеллюлярного рака/гепатоцеллюлярной карциномы [2]. НАСГ является наиболее тяжёлой формой НАЖБП. НАСГ поражает примерно 3–5 % населения мира, большинство из которых страдают несколькими сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20 % пациентов, у которых развивается цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома, заболевание заканчивается летальным исходом. НАЖБП тесно ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, что значи-

тельно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [3, 4].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

Сведения о распространённости НАЖБП весьма противоречивы, но сходятся в выраженной тенденции к всё более широкому распространению в мире. По данным некоторых авторов, количество пациентов с НАЖБП составляет от 6,3 до 33 % (в среднем 20 % в мире) [5]. Распространённость неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35 %, НАСГ – 3 % [3, 6]. В США стеатоз печени регистрируется у 34 % взрослого населения, в Японии – у 29 % [7–9]. Более чем у 10 млн жителей Германии (из 82 млн населения) имеется стеатоз печени, в том числе примерно 3 млн страдают НАСГ [9]. В России были проведены два крупных клинико-эпидемиологических исследования по распространённости НАЖБП – DIREG 1 и DIREG 2. В 2007 г. была реализована первая скрининговая программа по выявлению распространённости НАЖБП и её форм. Было обследовано 30 754 человека в возрасте от 18 до 80 лет, обратившихся за поликлинической помощью (независимо от причины обращения и наличия или отсутствия симптомов заболевания печени). НАЖБП была диагностирована более чем у четверти (27,0 %) участников. Заболевание находилось на разных стадиях развития: начальная стадия (стеатоз) была обнаружена у 80,3 % обследуемых, более поздняя форма (стеатогепатит) – у 16,8 %, самая запущенная – цирроз печени – у 2,9 % больных. Анализ региональных особенностей показал значительные различия распространённости НАЖБП. Было выявлено, что наименьшая распространённость имеется в южных регионах европейской части России (19,6 %), а самая высокая – в Сибири (31,6 %) [4, 10].

Результаты DIREG 2 (опубликованы в 2015 г.) показали, что распространённость НАЖБП в России увеличилась до 37,3 % [1, 10]. При этом в группу исследования были включены пациенты с подозрением на НАЖБП, т. е. пациенты, имеющие ожирение, дислипидемию, сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), повышение уровня холестерина [2].

Аналогичные исследования в мире, проведённые в 2010 г., показали, что распространённость НАЖБП в Саудовской Аравии составила около 10 %, а в странах Азии – не более 15 %. Данные DIREG 1 были сопоставимы с западноевропейскими показателями: в этом регионе неалкогольная жировая болезнь печени диагностировалась у 20–30 % населения [9].

Показаны различия распространения НАЖБП и её форм в зависимости от методов диагностики. Так, в европейских странах НАСГ диагностируют почти у 11 % пациентов, при этом диагностика

проводится с помощью биопсии печени на основании повышения активности трансаминаз [11]. Распространённость НАСГ и НАЖБП может быть ещё выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь. Некоторые исследователи отмечают, что чаще болеют женщины в возрасте 40–50 лет, соотношение мужчин и женщин – 1 : 3, заболевание встречается во всех возрастных группах [11, 12]. Отмечено, что НАСГ может быть выявлен в возрасте 10–20 лет [13].

У пациентов с ожирением распространённость НАЖБП выше, чем в общей популяции (до 75–93 %). При этом НАСГ при нормальной массе тела диагностируется у 2,7 %, а при ожирении – у 18,5–26 %. Фиброз при НАЖБП в сочетании с ожирением встречается у 20–37 % пациентов, цирроз печени – у 9–10 % больных [13, 14]. Морбидное ожирение сопровождается НАЖБП в 95–100 % случаев. СД2 в сочетании с НАЖБП выявляется у 50–75 % пациентов [10], стеатоз печени – у 70 % больных. У 1–4 % тучных больных НАСГ отражает выраженность избытка массы тела, у 20–70 % больных НАСГ выявляется СД, а у остальных пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе.

Дислипидемия диагностируется у 20–80 % пациентов и чаще проявляется гипертриглицеридемией, в меньшей степени – гиперхолестеринемией [4]. Несмотря на полученные закономерности показано, что около 50 % пациентов с НАСГ имеют нормальные показатели массы тела, уровня глюкозы и липидов в крови [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Чаще всего НАЖБП начинается бессимптомно, особенно на ранних стадиях развития. Однако даже на ранних стадиях можно отметить *астенический синдром*, проявляющийся быстрой утомляемостью, снижением устойчивости к физическим нагрузкам. Одновременно с астеническим синдромом у части больных НАЖБП имеют место *синдром нарушения циркадных ритмов («циркадный» синдром)* и *синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС)*. Это показало эпидемиологическое исследование многотысячной китайской популяции. Циркадный синдром проявляется в виде диссомнии, депрессии, когнитивной дисфункции. Циркадный синдром коррелирует с стеатогепатитом, СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, нежели метаболический синдром [17].

При НАЖБП биохимические изменения могут обнаруживаться случайно. Биохимические изменения проявляются повышением активности в крови гамма-глутамилтрансферазы, увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в большей степени и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (на стадии НАСГ соотношение АЛТ и АСТ увеличивается в 5–7 раз, АСТ/АЛТ < 1,3),

повышением уровня щелочной фосфатазы. Всё это является следствием *синдрома цитолиза*. Повышение уровня общего билирубина, как правило, происходит на стадии цирроза [18, 19]. Нередким проявлением цитолиза и воспалительных процессов в печени является повышение С-реактивного белка (СРБ), что наиболее характерно для детей [20].

Среди биохимических маркеров НАЖБП на ранней стадии, которые в клинической картине часто остаются проигнорированными, отмечается незначительное повышение уровня глюкозы. Часто лёгкая гипергликемия трактуется как преддиабет, совершенно справедливо определяя *синдром инсулинорезистентности*, но никак нестораживает лечащего врача в отношении НАЖБП. В клинической картине такое состояние проявляется частыми сменами настроения, повышением аппетита, тягой к сладкой и калорийной пище, частыми перекусами и другими нарушениями пищевого поведения. При развитии СД2 эти изменения становятся более выраженными. Не менее 20 % пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена [8].

Другими биохимическими маркерами НАЖБП являются признаки нарушения липидного обмена по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение уровня общего холестерина. Дислипидемия отмечается у 40–50 % пациентов с НАЖБП [21].

Наличие дислипидемии в сочетании с инсулинорезистентностью клинически проявляется *метаболическим синдромом*, который выражается увеличенным жиротложением (особенно в области талии), повышением артериального давления. В результате избыточного накопления жира развивается ожирение. Другими проявлениями метаболического синдрома, помимо абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, могут быть ранний атеросклероз, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия и гиперандрогения [14]. Однако ожирение развивается только у 15 % пациентов с НАЖБП [22]. По некоторым данным, худощавыми являются от 5 до 45 % больных НАЖБП, из них около 20 % пациентов европейского происхождения [22].

Болевой синдром также встречается при НАЖБП и проявляется тупыми болями и/или тяжестью в правом подреберье [2].

Диспепсический синдром при НАЖБП проявляется метеоризмом, тошнотой, нарушением стула. Иногда диспепсический синдром трактуется как *синдром раздражённого кишечника*. В его основе может лежать как нарушение синтетической и секреторной функции печени, нарушение переваривания пищи, так и *синдром избыточного бактериального роста*, который является нередким при НАЖБП [2, 23].

Нарушение белково-синтетической функции печени проявляется изменениями в коагулограмме, снижением уровня тромбоцитов, альбумина и общего белка крови [2].

Зачастую НАЖБП диагностируется врачами случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Основными УЗИ-признаками являются: дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»); увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечёткость и обеднение сосудистого рисунка [24].

НАЖБП проявляется также **синдромом гепатомегалии** и/или **спленомегалии** с трансформацией в **фиброз** и в крайнем случае – в **цирроз**, которые в настоящий момент клиницистами рассматриваются как стадии или формы НАЖБП [2]. В некоторых случаях при НАЖБП может встречаться **синдром поликистозных яичников** [25].

ОСЛОЖНЕНИЯ, КОМОРБИДНОСТЬ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Течение НАЖБП сопровождается целым рядом тяжёлых осложнений: со стороны печени – гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени; внепеченочные осложнения – ожирение, СД2; сердечно-сосудистые нарушения – атеросклероз [26].

У больных ожирением распространённость различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93 %, причём НАСГ диагностируется у 18,5–26 %, фиброз – у 20–37 %, цирроз печени – у 9–10 % больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100 %. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75 % пациентов [26].

Считается, что **сердечно-сосудистые катастрофы** при НАЖБП связаны с метаболическим синдромом. Смертность среди пациентов НАЖБП, по данным базы NHANES-III, на стадии фиброза повышается на 70 %, которая почти полностью обусловлена ССЗ [27].

При НАЖБП развитие атеросклероза происходит за счёт нарушения обмена липидов с преобладанием атерогенных фракций, за счёт структурных изменений сердца и сосудов, снижения эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов и эндотелиальной дисфункции, активации образования соединительной ткани и ремодуляции сосудов [12].

Гиперинсулинемия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению пролиферации фибробластов, нарастанию продукции коллагена и, следовательно, к диастолической дисфункции левого желудочка [28]. Нарушения электрической активности сердца, в частности фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc (величина интервала QT, скорректированная относительно частоты

сердечных сокращений) – важнейшего предиктора внезапной сердечной смерти, часто регистрируются у пациентов с НАЖБП [29].

В развитии сердечно-сосудистой патологии надо отметить существенную роль метаболитов, которые активно образуются при НАЖБП, например, малонил-КоА. Так, было выявлено, что при кардиомиопатиях неясного генеза, протекающих с гипертрофией левого желудочка, а затем с дилатацией в крови у пациентов, можно выявить повышенное содержание малонил-КоА [30]. Увеличение активности малонил-КоА тормозит окисление свободных жирных кислот, а значит способствует накоплению триглицеридов в печени. Активность малонил-КоА обусловлена стимуляцией фактора транскрипции липогенеза SREBP-1c под воздействием большого уровня инсулина [9]. Таким образом, малонил-КоА можно рассматривать как маркер инсулинорезистентности. С другой стороны, есть сведения о том, что сам малонил-КоА в больших количествах может оказывать негативное действие на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, почки и непосредственно печень, снижая энергетические возможности этих органов [9]. 70 % пациентов с НАЖБП имеют СД2, из них гистологически подтверждённый НАСГ выявляется в 20 % случаев [31]. При этом важно отметить, что у подавляющего числа пациентов с СД2 и НАЖБП при первичном обследовании отсутствуют значимые отклонения в биохимическом анализе крови, но это не исключает наличия фиброза в печени [32].

Ожирение и низкая физическая активность являются доказанными факторами риска развития как СД2, так и НАЖБП. Интересно, что гиподинамия ассоциирована с формированием НАЖБП даже у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [33]. Увеличение отложения триглицеридов в гепатоцитах, по данным магнитнорезонансной спектроскопии, коррелирует с повышением показателей индексов инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), Caro [32]. Авторами отмечено, что среди пациентов с НАЖБП распространён **гипотиреоз** (15,2–36,3 % больных) [18]. Снижение продукции тиреоидных гормонов ассоциировано в том числе с нарушениями липидного профиля, развитием висцерального ожирения – основными факторами риска НАЖБП [34].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – клинический синдром, связанный с избыточной продукцией андрогенов. Установлено, что 60 % пациентов с СПКЯ имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, у 70 % из них диагностируется инсулинорезистентность, у 50 % – НАЖБП [11]. Отмечено, что риск формирования НАЖБП при СПКЯ повышен в 3,93 раза (95%-й доверительный интервал: 2,17–7,11) [12].

Хроническая почечная болезнь (ХБП) в последние десятилетия приобрела характер глобальной проблемы здравоохранения во всём мире. Дан-

ные, накопленные за последние несколько лет, свидетельствуют о прямой связи между НАЖБП и ХБП. Показано, что частота выявления ХБП у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП колеблется от 20 % до 55 % по сравнению с 5–30 % у пациентов без НАЖБП [34]. Независимая связь между НАЖБП и ранней дисфункцией почек (определяемой как микроальбуминурия или скорость клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м²) также была подтверждена в исследовании 596 детей с избыточной массой тела или ожирением [35].

Синдром obstructive апноэ во сне – состояние, которое характеризуется повторяющимися эпизодами окклюзии верхних дыхательных путей, избыточным отложением жировой ткани на уровне глотки во время сна, в результате чего прекращается лёгочная вентиляция, снижается насыщение крови оксигемоглобином и развивается хроническая гипоксия [17].

Как правило, СОАС встречается среди лиц с ожирением, и его распространённость возрастает параллельно с увеличением показателя ИМТ, достигая 60 % и более при ИМТ > 40 [36]. Авторами продемонстрирована связь СОАС со стеатозом (отношение шансов (ОШ) составило 2,99), НАСГ (ОШ = 2,37) и прогрессирующим фиброзом печени (ОШ = 2,30) в исходе НАЖБП независимо от ИМТ [36]. В других же исследованиях (Aron-Wisniewsky J. и соавт.), напротив, указывается, что клинически значимое повреждение печени в условиях хронической гипоксии реализуется именно у пациентов с ожирением и не воспроизводится у худых людей с СОАС [16, 36, 37].

Установлено, что у пациентов с НАЖБП минеральная плотность костей значительно ниже, а частота развития **остеопороза** – выше, чем у лиц без НАЖБП [38].

Как показали результаты эпидемиологических исследований, НАЖБП статистически значимо чаще ассоциируется с **аденомами толстой кишки**, и эта связь более значима в азиатской популяции [39].

По результатам проспективного популяционного исследования, проведённого в Дании, показано, что у больных **псориазом** статистически значимо чаще выявлялась НАЖБП (46,2 %), чем у лиц без псориаза (33,3 %) [40]. Сообщается, что для пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза и ЦП в исходе НАЖБП. Показано, что НАЖБП усугубляет течение псориаза в виде повышения экссудации в очагах поражения [41].

Немаловажным коморбидным состоянием при НАЖБП является гемохроматоз [42]. Гемохроматоз является сопутствующим заболеванием при НАЖБП. Ожирение для пациентов с гемохроматозом является фактором риска, усиливающим отложение железа в печени, и повреждающим фактором [43, 44].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ

Как классическое многофакторное заболевание НАЖБП в своей основе имеет сочетание внешних факторов (нарушение питания, снижение физической активности, потребление некоторых лекарственных препаратов), а также внутренних наследственных факторов. И если на сегодняшний момент внешние причины хорошо изучены и понятны (именно с ними связаны известные методы лечения и профилактики), то генетические основы НАЖБП при изучении патогенеза оставляют много вопросов [45].

Имеющиеся на данный момент сведения о причинах наследственных отклонений при НАЖБП указывают, что в основе развития заболевания лежат полиморфизмы генов. Главными из них являются полиморфизмы генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* [45]. Имеются сведения и о других генах, влияющих на развитие НАЖБП, и, конечно, немаловажное значение имеют гены, сопряжённые с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (*HSD17B13* кодирует 17 α -гидроксистероиддегидрогеназу 13; *GSKR* регулирует активность глюकोкиназы; *PPAR* кодирует рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом; *ENPP1* является эктонуклеотидом пирофосфатазы 1; *NCAN* кодирует нейрокан; *LYPLAL1* кодирует лизофосфолипазоподобный белок 1 [46]. Имеются сведения о генах, которые могут способствовать развитию НАЖБП через нарушения гормонального обмена (*AR*) [47]. Отмечено, что полиморфизмы генов, контролирующих ангиотензин-превращающий фермент, тоже задействованы в развитии НАЖБП [42]. Рассмотрим эти гены более подробно.

Ген *PNPLA3* кодирует белок адипонутрин (он же является ферментом фосфолипазой A2), который имеет гидролазную активность в отношении триглицеридов, ацилтрансферазную активность к лизофосфатидной кислоте, а также эстеразную активность к ретинола пальмитату. Замена изолейцина на метионин в 148-й позиции аминокислотной последовательности (полиморфизм I148M (rs738409 C>G)) приводит к потере этих функций и накоплению триглицеридов и ретинола пальмитата в печени [45].

Белок, кодируемый *TM6SF2*, выполняет функцию пространственной стабилизации апополипротеина В (АпоВ). При наличии мутации в гене *TM6SF2* (полиморфизм rs58542926) происходит уменьшение секреции триглицеридов печенью, кроме того, изменяется экспрессия АпоВ. В результате АпоВ накапливается в эндоплазматическом ретикулуле, и блокируется его транспорт в аппарат Гольджи, что в итоге затрудняет выход холестерина из клетки. Однако не у всех пациентов показана значимость полиморфизма *TM6SF2* в развитии НАЖБП [42, 45].

Ген *MBOAT7* кодирует белок LPIAT1, который является ацилтрансферазой. Это трансмембранный белок, который работает внутри клетки. LPIAT1

проявляет наибольшую активность по отношению к полиненасыщенным жирным кислотам, в частности к 20:4-КоА и 20:5-КоА (длинноцепочечные жирные кислоты). Миссенс-мутация rs641738 приводит к потере ацилтрансферазной активности этого белка. В результате отмечается избыточное накопление триглицеридов и коллагена в клетке. Отмечено, что наличие полиморфизма rs641738 ассоциировано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, а у детей – с ожирением, повышением уровня СРБ и АЛТ (выше нормы на 7–10 %). Некоторые исследователи отмечают, что у детей из европеоидной популяции данный полиморфизм оказался связан с повышенным уровнем инсулина и сниженной чувствительностью к нему, а также с большим процентом печёночного жира (однако этот эффект не подтверждён у детей из латиноамериканской и африканской популяций) [42, 48].

Ген *HSD17B13* кодирует 17 β -гидроксистероид дегидрогеназу типа 13, которая обладает выраженной активностью по отношению к ретинолу и участвует в образовании липидных капель. Ген *HSD17B13* локализован на длинном плече 4-й хромосомы. Полиморфизм rs72613567:ТА приводит к потере ретинол-дегидрогеназной активности и снижению экспрессии белка, но не влияет на процессы взаимодействия с липидными каплями [49]. Данный полиморфизм имеет протективный характер, сдерживающий развитие баллонной дистрофии гепатоцитов, лобулярное воспаление и фиброз, что выражается в отсутствии негативной динамики при оценке состояния печени методом эластометрии [50]. Однако данный полиморфизм не защищает от развития печёночной недостаточности, и протективный эффект снижается у пациентов старше 45 лет, у женщин с ожирением или СД2, а также у носителей аллеля СС полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [51]. Полиморфизм rs72613567:ТА имеет особенности влияния в зависимости от этнической принадлежности: в европеоидной популяции он снижает выраженность воспаления и фиброза печени, снижает АСТ, повышает уровень фосфотидилхолина в клетках печени [52], в то время как в азиатской популяции повышает риск развития фиброза и кардиоваскулярный риск [53]. Отмечается, что сочетание мутаций генов *PNPLA3* и *APOB*, приводящее к тяжёлому течению НАЖБП, не может быть сглажено носительством rs72613567:ТА. Одновременное носительство полиморфизмов *PNPLA3* rs738409:G и *HSD17B13* rs72613567:ТА имеет меньшие риски развития НАЖБП [54].

Ген *GCKR* экспрессирует в печени глюкокиназарегуляторный белок, который не только регулирует активность глюкокиназы, но и перемещает её из цитоплазмы к ядру, когда уровень глюкозы снижается. При его повышении глюкокиназа высвобождается и перемещается обратно в цитоплазму для фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы. Полиморфизмы ***GCKR*** (rs780094

и rs1260326) ассоциированы с развитием НАЖБП [55]. Отмечено, что полиморфизм rs780094 связан с большей выраженностью фиброза у пациентов-гомозигот по аллелю ТТ [56]. Тяжёлый и стремительный исход НАЖБП (развитие стеатогепатита в течение 5 лет) связывают с полиморфизмами rs149847328 С/Т и p.Arg227Ter [57]. У пациентов с СД2 носительство данной мутации ассоциировано с выраженным стеатозом [48]. Носители данной мутации также чаще имеют повышенные уровни триглицеридов и холестерина в крови [58]. При этом редкие мутации гена *GCKR* зачастую не влияют на изменение уровня триглицеридов [59]. Другим проявлением *GCKR* (rs780094) является влияние на уровень глюкозы и СРБ в крови. Этот полиморфизм (rs780094) способствует снижению показателей глюкозы, но приводит к повышению провоспалительного маркера СРБ у всех носителей аллеля ТТ вне зависимости от наличия НАЖБП [45, 60]. При этом носительство мутантного полиморфизма rs1260326 способствует повышению уровня глюкозы в крови, который, однако, лучше корректируется низкоуглеводной диетой [46]. У детей наблюдаются эффекты, сходные с таковыми у взрослых пациентов. Так, полиморфизмы rs780094 и rs1260326 у детей с НАЖБП связаны с риском развития фиброза и повышенным накоплением жира в печени [61]. Необходимо также учитывать этническую принадлежность пациента, поскольку в ряде популяций данный полиморфизм может препятствовать протективному эффекту [62].

Ген *HFE* расположен на коротком плече 6-й хромосомы и кодирует одноименный белок, который является МНС (major histocompatibility complex) I-подобным белком и выполняет функцию контроля абсорбции железа. Белок связывает рецептор трансферрина, уменьшая его сродство к трансферрину. Полиморфизм rs1800562, C282Y нарушает фолдинг белка и его функциональность [63]. Мутация (rs1800562) приводит к нарушению регуляции абсорбции железа и его повышенному накоплению в гепатоцитах [63].

Ген *СР*, кодирующий церулоплазмин, также участвует в обмене железа. У пациентов с НАЖБП, имеющих мутации гена церулоплазмينا, наблюдаются повышенный уровень ферритина и сидероз печени; также в этой группе пациентов отмечался более выраженный фиброз [64].

Ген *INS* – ген инсулина – расположен в 11-й хромосоме на участке 11p15.5. Лocus в гене *INS* (IDDM2) отвечает за предрасположенность к сахарному диабету. Область предрасположенности IDDM2 состоит из tandemно повторяющейся последовательности AGAGGGGTGTGGGG (аллель VNTR). Число повторов VNTR может варьировать от 26 до более чем 200. В зависимости от их числа выделяют три класса аллелей: I класс содержит от 26 до 63 повторяющихся единиц (VNTR); II класс – от 64 до 140 VNTR; III класс – от 141 до 209 VNTR [65].

Наличие аллелей класса III связывают с абдоминальным ожирением и предрасположенностью к развитию СД2 за счёт повышения экспрессии гена и секреции инсулина. У женщин аллели класса III предрасполагают к развитию синдрома поликистозных яичников. Необходимо отметить, что предрасположенность к сахарному диабету связана ещё с 12 локусами предрасположенности к заболеванию на 9 различных хромосомах [66].

Ген *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) расположен на коротком плече третьей хромосомы (3p25), кодирует рецептор, отвечающий за пролиферацию пероксисом (увеличение количества пероксисом в печени). Выделяют несколько групп (альфа-, гамма- и дельта-рецепторы) и подгрупп (гамма-1, гамма-2 и гамма-3 рецепторы и т. д.). Все они служат факторами транскрипции в ядре. При этом гамма-2 рецепторы являются специфичными для жировой ткани. После открытия более широкого биологического значения эти рецепторы получили название лиганды PPAR. Естественными лигандами этих рецепторов являются свободные жирные кислоты и эйкозаноиды. Так, после активации данные рецепторы перемещаются в клеточное ядро, где активируют транскрипцию большого числа генов. В частности, активация гамма-2-PPAR-рецепторов (*PPAR γ 2*) приводит к снижению инсулинорезистентности, изменению дифференцировки адипоцитов, подавлению ангиогенеза, снижению уровня лептина (усиливает аппетит) и уровня некоторых цитокинов, повышению уровня адипонектина [67].

Полиморфизм Pro12Ala гена рецептора гамма-2 связан с риском ожирения, инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. Ген *PPAR γ 2* активно экспрессируется в жировой ткани, регулируя дифференцировку адипоцитов. Также ген *PPAR γ 2* экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы и влияет на секрецию инсулина. Считается, что носительство аллеля Ala12 является фактором риска ожирения и встречается в человеческой популяции у 12–15 % населения [67].

Ген *CYP11A* кодирует цитохром P450_{ssc} (side chain cleavage enzyme, фермент, отщепляющий боковую цепь). Этот фермент лимитирует скорость реакции образования стероидов в яичниках и надпочечниках. Ген *CYP11A* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в участке 15q24. Усиление его активности повышает продукцию андрогенов. Существующий полиморфизм гена затрагивает промоторную область *CYP11A*, в которой может встречаться разное количество пентануклеотидных повторов TTTTA, начиная с позиции 528. Данные варианты полиморфизмов получили название 216R, 226R, 236R и 241R [68].

Основными вариантами, наблюдаемыми в человеческой популяции, являются варианты 216R (60 %), 226R (30 %), 236R и 241R. Вариант 216R является благоприятным с точки зрения репродук-

тивной функции формой фермента. Все остальные варианты полиморфизмов приводят к повышению продукции андрогенов и ассоциируются с повышением риска развития синдрома поликистозных яичников у женщин и ранним выпадением волос у мужчин [68, 69].

Ген *AR* кодирует рецептор андрогенов (AR, androgen receptor), расположен на длинном плече X хромосомы (Xq12-13). Полиморфизм регуляторного участка рецептора (домена трансактивации) представлен разным количеством повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин, cytosine-adenine-guanine). Показано, что чем меньшее количество повторов («короткие» формы) в этой области гена *AR*, тем андрогены более активны. Так, мужчины, имеющие «короткую» форму рецептора с числом повторов меньше 22, подвергаются более высокому риску развития аденомы предстательной железы [69].

В исследованиях у женщин отмечено, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена *AR*. Другие исследования показали, что риск СПКЯ повышается при нормальном уровне тестостерона у женщин при наличии «коротких» форм полиморфизма, а также свидетельствовали о возможной роли коротких форм полиморфизма как дополнительного фактора инсулинорезистентности у женщин. В настоящее время полиморфизм гена *AR* должен считаться не самостоятельным, а дополнительным маркером риска гиперандрогений [69].

Ген *ENPP1* кодирует фосфодиэстеразу I (синонимы – нуклеотид пирофосфатазы 1, гликопротеин плазматической мембраны PDNPI PC-1; PC1 PCA1, гомолог щелочной фосфодиэстеразы I). A. Pizzuti и соавт. был описан вариант K121Q в гене *ENPP1* (rs1044498), который тесно связан с резистентностью к инсулину [70]. Носители аллеля Q показали более высокие уровни глюкозы и инсулина во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе и резистентность к инсулину с помощью эугликемического клэмп-теста [70].

Ген *MTTP* кодирует микросомальный белок-переносчик триглицеридов, который катализирует транспорт триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов между фосфолипидными поверхностями. Ингибирование микросомального белка-переносчика триглицеридов снижает уровень холестерина ЛПНП [71]. Мутации данного гена связывают с абеталипопротеинемией, которая проявляется накоплением жира в энтероцитах и стеатореей [72]. Однако полиморфизм гена *MTTP* по ile128-to-thr (I128T) приводит к значительно более низким постпрандиальным уровням инсулина, более низкому диастолическому артериальному давлению и более низкой распространённости нарушений метаболизма глюкозы и СД2. Исследователи сделали вывод, что полиморфизм МТР I128T может защищать от нарушения толерантности к глюкозе, СД2 и других параметров метаболического синдрома [73].

Некоторые авторы обсуждают роль и некоторых других генов в развитии НАЖБП, таких как *NCAN* (кодирует нейрокан), *LYPLAL1* (кодирует лизофосфолипазоподобный белок 1), *CD14* (кодирует эндотоксинальный рецептор CD14), *AT2R1* (кодирует ангиотензин II типа), *TNFA* (кодирует фактор некроза опухоли α), *TGFB1* (кодирует трансформирующий фактор роста β), *SOD2* (кодирует супероксиддисмутазу 2), *NAPEPLD* (кодирует фосфатидилэтанолламино-трансферазу), *APOE* (кодирует апополипротеин E), *APOC3* (кодирует апополипротеин C3). Однако участие этих генов в патогенезе НАЖБП имеет опосредованное значение, и их носительство трудно отнести к маркерам НАЖБП [21, 45, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Социальное и медицинское значение НАЖБП трудно переоценить, в связи с этим разработка новых методов диагностики и лечения этого заболевания является важной и актуальной задачей. Однако в настоящий момент нет достаточно ясного понимания роли взаимодействия различных генов в патогенезе НАЖБП. Изучение данного вопроса позволит выявить информативные маркеры НАЖБП, разработать новые методы патогенетического лечения, даст возможности предвидеть критическое течение НАЖБП и коморбидных состояний. Изучение вклада отдельных генов в развитие НАЖБП позволит применять этиологические методы лечения, такие как генотерапия, которая в свете новых достижений медицинской науки и генетических технологий может дать радикальный эффект и избавить пациентов от тяжёлых проявлений и последствий НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014; 18(1): 157-163. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.006.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации*. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2009. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines*. Moscow: Publishing House "M-Vesti"; 2009. (In Russ.).]
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 32-38. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of an open multicenter prospective observational study

DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 4: 32-38. (In Russ.).]

4. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(9): 3356 [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: Associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(9): 3356. (In Russ.).] doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356

5. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3): 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x

6. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018; 69(4): 896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036

7. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017; 12(2): 118-135 [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017; 12(2): 118-135. (In Russ.).] doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201

8. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017; 20(5): 335-342. [Mishina E.E., Mayorov A.Y., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Y., Bogolyubova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*. 2017; 20(5): 335-343. (In Russ.).] doi: 10.14341/DM9372

9. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проекты. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 4(2): 2-7. [Butrova S.A., Eliseeva A.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease: Current projects. *Obesity and Metabolism*. 2007; 4(2): 2-7. (In Russ.).] doi: 10.14341/2071-8713-5155

10. Елисеева Л.Н., Болотова Е.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре. *Доктор.Ру*. 2018; 7(151): 25-29. [Eliseeva L.N., Bolotova E.V. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatient

patients in Krasnodar. *Doctor.Ru*. 2018; 7(151): 25-29. (In Russ.]. doi: 10.31550/1727-2378-2018-151-7-25-29

11. Kelley C.E., Brown A.J., Diehl A.M., Setji T.L. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14172-14184. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14172

12. Драпкина О.М., Буверов А.О. *Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология*. М.: Видокс; 2017 [Drapkina O.M., Bueverov A.O. *Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology*. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ.)].

13. Ивашкин В.Т. (ред.) *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российской общества по изучению печени*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. [Ivashkin V.T. (ed.). *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for doctors*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.)].

14. Дедов И.И., Бутрова С.А. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1): 30-40. [Dedov I.I., Butrova S.A. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2006; 3(1): 30-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4940

15. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corraigan O.A., Edmonds P.J., Kittanamongkolchai W., Erickson S.B. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(12): 791-797. doi: 10.1111/nep.12343

16. Baguet J.P., Barone-Rochette G., Tamisier R., Levy P., Pépin J.L. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9(12): 679-688. doi: 10.1038/nrcardio.2012.141

17. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., et al.; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; 30(4): 633-646. doi: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b

18. Eshraghian A., Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(25): 8102-8109. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8102

19. Носов А.Е., Зенина М.Т., Горбушина О.Ю., Байдина А.С., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93(8): 883-889. [Nosov A.E., Zenina M.T., Gorbushina O.Y., Baidina A.S., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(8): 883-889. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200973

20. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018; 67(5): 1726-1736. doi: 10.1002/hep.29546

21. Rubin D., Helwig U., Pfeuffer M., Schreiber S., Boeing H., Fisher E., et al. A common functional exon polymorphism in the microsomal triglyceride transfer protein gene is associated with type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin levels. *J Hum Genet*. 2006; 51(6): 567-574. doi: 10.1007/s10038-006-0400-y

22. Das K., Chowdhury A. Lean NASH: Distinctiveness and clinical implication. *Hepatol Int*. 2013; 7(Suppl 2): 806-813. doi: 10.1007/s12072-013-9477-5

23. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 169-173. [Vakhrushev Y.M., Lukashevich A.P. The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(2): 169-173. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200622

24. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурцумия Д.Б., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. *РМЖ*. 2019; 5: 36-40. [Seliverstov P.V., Dzhadkhav S.N., Tsursumia D.B., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Diagnostic capabilities in non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*. 2019; 5: 36-40. (In Russ.)].

25. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Ведзизева Э.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Consilium Medicum*. 2016; 18(6): 52-58. [Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Vedzizheva E.R. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Consilium Medicum*. 2016; 18(6): 52-58. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2016.6.52-58

26. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170(10): 57-65. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: Comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 1(10): 57-65. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

27. Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13(5): 645-650. [Drapkina O.M., Yafarova A.A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(5): 645-650. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

28. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G.D., Lawlor D.A. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the British Women's heart and health study and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(12): 2729-2735. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.152298

29. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7): 1724-1745. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724
30. Руженцова Т.А. Кардиомиопатии у детей. *Медицинский совет.* 2014; (6): 66-69. [Ruzhentsova T.A. Cardiomyopathy in children. *Medical Council.* 2014; (6): 66-69. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2014-6-66-69
31. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(6): 2231-2238. doi: 10.1210/jc.2015-1966
32. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263-2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370
33. Ryu S., Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Kwon M.J., Choi Y., et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015; 63(5): 1229-1237. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.010
34. Pagadala M.R., Zein C.O., Dasarathy S., Yerian L.M., Lopez R., McCullough A.J. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(2): 528-534. doi: 10.1007/s10620-011-2006-2
35. Pacifico L., Bonci E., Andreoli G.M., Di Martino M., Gallozzi A., De Luca E., et al. The impact of nonalcoholic fatty liver disease on renal function in children with overweight/obesity. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(8): 1218. doi: 10.3390/ijms17081218
36. Aron-Wisnewsky J., Minville C., Tordjman J., Lévy P., Bouillot J.L., Basdevant A., et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012; 56(1): 225-233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022
37. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11(7): e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680
38. Targher G., Lonardo A., Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: Is there a link? *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(8): 817-825. doi: 10.1007/s40618-015-0315-6
39. Jinjavadia R., Lohia P., Jinjavadia C., Montoya S., Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: Systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(1): 33-44. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182688c15
40. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51(4): 778-786. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
41. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51(4): 758-764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020
42. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(3): 313-319. [Kiseleva E.V., Demidova T.Y. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The problem of conjunction and phasing. *Obesity and Metabolism.* 2021; 18(3): 313-319. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12758
43. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкащенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014; 3(4): 814. [Livzan M.A., Korolevets T.S., Lapteva I.V., Cherkashchenko N.A. Non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with abdominal obesity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014; 3(4): 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2014348-14
44. Кондратова М.А., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Алёшкина А.В., Воевода М.И., Кривошеев А.Б. Мутации в гене *HFE* у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 145(09): 18-24. [Kondratova M.A., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Aleschkina A.V., Voevoda M.I., Krivosheev A.B. The frequency of *HFE* gene polymorphism in patients with non-alcoholic liver disease and in persons of the general population. Features of metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2017; 145(09): 18-24. (In Russ.)].
45. Богомолов П.О., Коккина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17(6): 442-448. [Bogomolov P.O., Kokina K.Yu., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Pediatrics.* 2018; 17(6): 442-448. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974
46. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D., et al.; GOLD Consortium. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011; 7(3): e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324
47. Бурдули А.Г., Файзуллин Л.З., Васильев Е.В., Сметник В.П., Трофимов Д.Ю. Полиморфизм гена андрогенового рецептора и минеральная плотность костной ткани у женщин с аменореей. *Доктор.Ру.* 2012; 1(69): 24-27. [Burduli A.G., Faizullin L.Z., Vasiliev E.V., Smetnik V.P., Trofimov D.Yu. Androgen receptor gene polymorphism and bone mineral density in women with amenorrhea. *Doctor. Ru.* 2012; 1(69): 24-27. (In Russ.)].
48. Petta S., Miele L., Bugianesi E., Cammà C., Rosso C., Boccia S., et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014; 9(2): e87523. doi: 10.1371/journal.pone.0087523
49. Makkonen J., Pietiläinen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Järvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* 2009; 50(5): 1035-1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025

50. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009; 49(3): 791-801. doi: 10.1002/hep.22726
51. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P., et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51(4): 1209-1217. doi: 10.1002/hep.23622
52. Basantani M.K., Sitnick M.T., Cai L., Brenner D.S., Gardner N.P., Li J.Z., et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2011; 52(2): 318-329. doi: 10.1194/jlr.M011205
53. Kumari M., Schoiswohl G., Chitraju C., Paar M., Cornaciu I., Rangrez A.Y., et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012; 15(5): 691-702. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.008
54. Chen W., Chang B., Li L., Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(3): 1134-1142. doi: 10.1002/hep.23812
55. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017; 65(6): 1875-1890. doi: 10.1002/hep.29041
56. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S., et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 *I148M* polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 53(3): 791-799. doi: 10.1002/hep.24123
57. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A., et al. Exome-wide association study identifies a *TM6SF2* variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014; 46(4): 352-356. doi: 10.1038/ng.2901
58. Mahdessian H., Taxiarchis A., Popov S., Silveira A., Franco-Cereceda A., Hamsten A., et al. *TM6SF2* is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(24): 8913-8918. doi: 10.1073/pnas.1323785111
59. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., et al. *TM6SF2* rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014; 5: 4309. doi: 10.1038/ncomms5309
60. Milano M., Aghemo A., Mancina R.M., Fischer J., Dongiovanni P., De Nicola S., et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene *E167K* variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2015; 62(1): 111-117. doi: 10.1002/hep.27811
61. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M., et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(21): 4081-4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357
62. Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G., Kursawe R., et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012; 55(3): 781-789. doi: 10.1002/hep.24806
63. Пальцев И.В., Калинин А.Л. Мутации гена *HFE* как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010; (4): 53-57. [Paltsev I.V., Kalinin A.L. Mutations of gene *HFE* as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases. *Health and Ecology Issues*. 2010; (4): 53-57. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2010-7-4-10
64. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний. *Медицинский совет*. 2023; (8): 119-125 [Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases. *Medical Council*. 2023; (8): 119-125. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2022-026
65. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2019; 8: 28-31. [Akhmedov V.A., Melikov T.I. Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi vrach*. 2019; 8: 28-31. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2019.70.74.004
66. Шулькина С.Г., Эрбес П.Э., Смирнова Е.Н. Значение полиморфизма генов *MMP12* (rs652483) и *PPARG* (rs1801282) в формировании неалкогольной жировой болезни печени у женщин с ожирением. *Терапия*. 2022; 10: 79-88. [Shulkina S.G., Erbes P.E., Smirnova E.N. The contribution of the polymorphism of *MMP12* (rs652483) and *PPARG* (rs1801282) genes to the formation of NAFLD in obese patients. *Therapy*. 2022; 10: 79-88. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.10.79-88
67. Королева Е.И., Назаров В.Д., Лапин С.В., Мазинг А.В., Малышкин К.А., Лискер А.В., и др. Генетические аспекты неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников: литературный обзор и собственный опыт. *Молекулярная медицина*. 2020; 18(3): 11-19. [Koroleva E.I., Nazarov V.D., Lapin S.V., Mazing A.V., Malyshev K.A., Lisker A.V., et al. Genetic aspects of the non-classical form of congenital adrenal hyperplasia: Literature review and personal experience. *Molecular Medicine*. 2020; 18(3): 11-19. (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2020-03-02
68. Carmina E., Dewailly D., Escobar-Morreale H.F., Kelestimur F., Moran C., Oberfield S., et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(5): 580-599. doi: 10.1093/humupd/dmx014
69. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов *CYP11A1*, *CYP17*, *CYP19* у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2019; 12: 148-153. [Beglova A.Yu., Elgina S.I., Gordeeva L.A. Polymorphism of the *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1*

genes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 12: 148-153. (In Russ.]. doi: 10.18565/aig.2019.12.148-153

70. Pizzuti A., Frittitta L., Argiolas A., Baratta R., Goldfine I.D., Bozzali M., et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein *PC-I* gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes*. 1999; 48(9): 1881-1884. doi: 10.2337/diabetes.48.9.1881

71. Böttcher Y., Körner A., Reinehr T., Enigk B., Kiess W., Stumvoll M., et al. *ENPP1* variants and haplotypes predispose to early onset obesity and impaired glucose and insulin

metabolism in German obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(12): 4948-4952. doi: 10.1210/jc.2006-0540

72. Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O., Kolansky D.M., Wolfe M.L., Sarkis A., et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 148-156. doi: 10.1056/NEJMoa061189

73. Al-Shali K., Wang J., Rosen F., Hegele R.A. Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia. *Clin Genet*. 2003; 63(2): 135-138. doi: 10.1046/j.0009-9163.2002.00175.x

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. и Семинский И.Ж. являются заместителями главного редактора «Байкальского медицинского журнала» с 2022 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту 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.

Вклад авторов

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

Семинский И.Ж. – написание статьи, научное редактирование.

Козлова Н.М. – научное редактирование.

Малов С.И. – научное редактирование.

Астахова Т.А. – научное редактирование.

Абрамова А.Н. – сбор материала.

Убушеева Р.Г. – сбор 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 (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия) ORCID: 0000-0001-7525-2657

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-7530-0716

Козлова Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-0083-8845

Малов Сергей Игоревич – д.м.н., проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-3135-4616

Астахова Татьяна Александровна – к.м.н., врач-генетик, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия). ORCID: 0000-0003-1427-4734

Абрамова Анастасия Николаевна – ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Conflict of interest

Tkachuk E.A. and Seminsky I.Z. have been deputy editors-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.

Authors' contribution

Elena A. Tkachuk – development of study design, review of publications, writing of the manuscript.

Igor Z. Seminsky – writing of the article, scientific editing.

Natalia M. Kozlova – scientific editing.

Sergey I. Malov – scientific editing.

Tatyana A. Astakhova – scientific editing.

Anastasia N. Abramova – collecting material.

Raisa G. Ubusheeva – collecting 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 (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation); Senior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation); Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7525-2657

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-7530-0716

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-0083-8845

Sergey I. Malov – Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Science, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-3135-4616

Tatyana A. Astakhova – Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-1427-4734

Anastasia N. Abramova – Resident at the department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Убушеева Раиса Георгиевна – ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0005-0978-7991

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Raisa G. Ubusheeva – Resident at the department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0005-0978-7991

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 02.05.2024
Принята 10.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 02.05.2024
Accepted 10.05.2024
Published 10.06.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-25-30>

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ СЕПТОПЛАСТИКИ

Белобородов В.А., Воробьев В.А., Трушин Н.Д., Тухиев А.Р.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Септопластика – одна из наиболее востребованных операций в оториноларингологии и пластической хирургии.

Хирургическая техника выполнения операции широко вариативна: возможны эндоскопические, эндоназальные и открытые вмешательства. Методы устранения дефектов перегородки носа могут быть разделены на две категории – септэктомия по Killian и септопластика по Cottle. У септопластики по Cottle два основных преимущества: сохраняется большая порция перегородки и не требуется двусторонняя отсепаровка слизистой. Благодаря этому снижается риск опущения кончика носа, развития седловидной деформации и гематомы перегородки. Данная хирургическая техника приводит к типичным осложнениям, одним из наиболее распространённых из них является обильное кровотечение. У пациентов с комбинированной септопластикой и турбинопластикой значительно чаще встречаются гематома перегородки, гипосмия, длительное заживление из-за инфекции, спайки.

Цель исследования. Анализ развития осложнений после выполнения септопластики.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ клинических случаев за период с 2022 по 2023 г., в которых пациентам была выполнена септопластика в г. Иркутске. За указанный период критериям исследования соответствовали 34 пациента. Хирургическое лечение включало эндоназальную септопластику с турбинопластикой.

Результаты. При построении логистического анализа в качестве статистически значимого предиктора кровотечения установлена продолжительность операции более 100 мин (отношение шансов – 53,9; 95%-й доверительный интервал: 1,02–941,0; $p = 0,049$). Получена модель с хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,73$). Чувствительность и специфичность теста составили 50 % и 96,88 % соответственно. Общий уровень статистической значимости – 94,12 %.

Заключение. Полученные сведения о предикторах послеоперационного кровотечения после выполнения септопластики позволяют прогнозировать негативные исходы и предупреждать их развитие с помощью активных гемостатических процедур. Использование транексамовой кислоты для пациентов групп риска по послеоперационному кровотечению позволит снизить вероятность данного осложнения.

Ключевые слова: септопластика, кровотечения, предикторы осложнений

Для цитирования: Белобородов В.А., Воробьев В.А., Трушин Н.Д., Тухиев А.Р. Анализ предикторов развития осложнений после выполнения септопластики. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 25-30. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-25-30

ANALYSIS OF PREDICTORS FOR COMPLICATIONS AFTER SEPTOPLASTY

Vladimir A. Beloborodov, Vladimir A. Vorobev, Nikita D. Trushin, Artur R. Tukhiev

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

ABSTRACT

Background. Septoplasty is one of the most popular operative procedures in otorhinolaryngology and plastic surgery. The surgical technique of the operation is widely variable: endoscopic, endonasal and open interventions are possible. Methods for eliminating nasal septum defects can be divided into two categories – Killian incision and Cottle septoplasty. Cottle septoplasty has two main advantages: it allows preserving a large portion of the nasal septum and doesn't require bilateral mucosal separation. This reduces the risk of nasal tip droop, saddle nose deformity and septal hematoma. This surgical technique can cause typical complications; one of the most common is excessive bleeding. Patients with combined septoplasty and turbinoplasty more commonly have septal hematoma, hyposmia, prolonged healing due to infection, and adhesions.

The aim of the study. To analyze the development of complications after septoplasty.

Materials and methods. We carried out a retrospective analysis of clinical cases of patients who underwent septoplasty in Irkutsk for the period from 2022 to 2023. During this period, 34 patients met the study criteria. Surgical treatment included endonasal septoplasty with turbinoplasty.

Results. When constructing a logistic analysis, a surgery duration of more than 100 minutes was established as a statistically significant predictor of bleeding (odds ratio – 53.9; 95% confidence interval: 1.02–941.0; $p = 0.049$). A model with good predictive value was obtained (AUC = 0.73). The sensitivity and specificity of the test were 50 % and 96.88 %, respectively. The overall level of statistical significance is 94.12 %.

Conclusion. The information obtained on the predictors of postoperative bleeding after septoplasty allows us to predict negative outcomes and to prevent their development using active hemostatic procedures. The use of tranexamic acid for patients at risk for postoperative bleeding will reduce the complication rate.

Key words: *septoplasty, bleeding, predictors for complications*

For citation: Beloborodov V.A., Vorobev V.A., Trushin N.D., Tukhiev A.R. Analysis of predictors for complications after septoplasty. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 25-30. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-25-30

АКТУАЛЬНОСТЬ

Септопластика – одна из наиболее востребованных операций в оториноларингологии и пластической хирургии. Типичным показанием для её выполнения являются косметические и функциональные нарушения. К последним относится симптоматическая обструкция носовых ходов [1].

Хирургическая техника выполнения операции широко вариативна: возможны эндоскопические, эндоназальные и открытые вмешательства. Методы устранения перегородки носа могут быть разделены на две категории – септэктомия по Killian и септопластика по Cottle. У септопластики по Cottle выделяют два основных преимущества: во-первых, сохраняется большая порция перегородки; во-вторых, не требуется двусторонняя отсепаровка слизистой. Благодаря этому снижается риск опущения кончика носа, развития седловидной деформации и гематомы перегородки [2]. Септопластика может быть выполнена одновременно с ринопластикой или, например, как часть хирургического вмешательства в пазухах носа [3].

Результаты септопластики не всегда соответствуют ожиданиям пациентов. Недостаточная диагностика аномалии носового клапана, недостаточное разделение и резекция костно-хрящевого соединения, а также недостаточная коррекция отклонения каудальной перегородки могут стать причиной неудач септопластики [4]. Также возможны различные, преимущественно геморрагические, осложнения, негативно отражающиеся на восприятии результатов лечения и приводящие к страданию пациентов.

На основании крупного метаанализа с включением 5639 случаев установлено, что различные виды осложнений были отмечены у 193 (3,42 %) пациентов. Наиболее частым осложнением было обильное кровотечение. Существенные различия наблюдались между двумя исследуемыми группами. У пациентов с комбинированной септопластикой и турбинопластикой гематома перегородки, гипосмия, длительное заживление из-за инфекции, спайки встречались значительно чаще [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ развития осложнений после выполнения септопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование выполнено на базе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Клиническая часть исследования включает анализ результатов хирургического лечения пациентов за период 2022–2023 гг.

Критериями включения в исследование были:

- установленный диагноз симптоматического искривления носовой перегородки;
- выполненная септопластика с турбинопластикой;
- верификация диагноза до операции по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ);
- возраст пациента старше 18 лет.

Критерии невключения в исследование:

- выполненные симультанные операции;
- изменение хирургической техники;
- не выполнение пациенту вследствие различных причин стандарта обследования и лечения или выполнение другой операции, не соответствующей критериям группы.

Характеристика группы исследования

Выполнен ретроспективный анализ клинических случаев с установленным диагнозом «искривление носовой перегородки» за период с 2022 по 2023 г. За указанный период критериям исследования соответствовали 34 пациента.

Методы анализа/диагностики и лечения

Обязательный объём обследования включал сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, показатели коагулограммы, анализ электролитного состава крови, рентгенографию, МСКТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ), исследование носовых ходов и придаточных пазух.

Хирургическое лечение включало эндоназальную септопластику с турбинопластикой. Все хирургические операции выполнены постоянной командой врачей. Хирургическая техника стандартная. Во всех случаях применялась общая комбинированная анестезия.

Анализ данных

Анализ исходных данных и результатов хирургического лечения осуществляли с помощью программ Statistica для Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM Corp., США) и Stata, версия 14.2 (Stata Corp., США).

Послеоперационный период

Все пациенты после оперативного лечения находились в отделении интенсивной терапии и реанимации в течение 12 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоперационные параметры

Средний возраст пациентов составил $34,7 \pm 9,7$ года. Медиана давности выявления заболевания составила 10 (5; 15) лет. Предоперационные параметры пациентов представлены в та-

блице 1. В целом пациенты оказались соматически не отягощёнными по сопутствующим заболеваниям.

ТАБЛИЦА 1
ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ
ГРУПП СРАВНЕНИЯ ($n = 34$)

Параметры	Значения
Рост, см	170 ± 10,5
Вес, кг	77,2 ± 14,5
Женский пол, n (%)	11 (32,3 %)
Трудоспособные, n (%)	29 (85,2 %)
Гипертоническая болезнь, n (%)	3 (8,8 %)
Анемия, n (%)	2 (5,8 %)
Тромбоцитопения, n (%)	1 (2,9 %)
Тромбоцитоз, n (%)	1 (2,9 %)
Вирусный гепатит С, n (%)	2 (5,8 %)

Результаты лечения

Медиана (Q1; Q3) длительности операции составила 55 (45; 65) мин с минимумом 40 мин и максимумом 190 мин. Средняя продолжительность госпитализации составила $7 \pm 0,6$ койко-дня.

Выздоровление отмечено у 34 (100 %) пациентов. За указанный период наблюдения летальности среди пациентов, включённых в исследование, не выявлено. Признаков рецидива заболевания также не получено ни в одном случае. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 3 месяца.

Медиана объёма интраоперационной кровопотери составила 50 (40; 100) мл при минимуме 20 мл и максимуме 700 мл. Кровопотеря более 100 мл отмечена у 4 (11,7 %) пациентов. Послеоперационное кровотечение в раннем периоде зафиксировано в 2 (5,8 %) случаях клинического наблюдения. С гемостатической целью, помимо стандартных процедур, использовались этамзилат натрия и транексамовая кислота.

Логистический анализ

Для определения предикторов развития осложнений проведён однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Отбор предикторных переменных осуществляли по исходным параметрам (частично отображённым в таблице 1), а также по интраоперационным данным. Полученные результаты были использованы для построения модели прогноза риска послеоперационного кровотечения. Независимым предиктором кровотечения установлена ($p < 0,05$) продолжительность операции более 100 ми (отношение шансов – 53,9; 95%-й дове-

рительный интервал: 1,02–941,0; $p = 0,049$). При проведении многофакторного анализа (из предикторов с уровнем $p < 0,1$) статистически значимых предикторов не выявлено.

Получена модель с хорошей прогностической ценностью ($AUC = 0,73$), представленная в виде ROC-кривой на рисунке 1. Чувствительность и специфичность теста составили 50 % и 96,88 % соответственно. Общий уровень статистической значимости – 94,12 %.

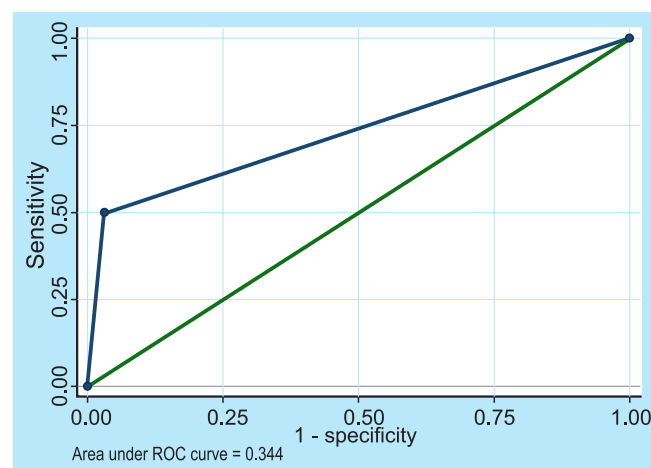


РИС. 1. ROC-кривая для однофакторной логит-регрессии предикторов послеоперационного кровотечения

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частым осложнением септопластики, по данным международных исследований, считается обильное кровотечение, которое может носить жизнеугрожающий характер [2, 3, 5]. Более серьёзные осложнения, такие как гипосмия или ликворея, встречаются значительно реже. Тщательное внимание к деталям, планирование хирургической операции, оценка анатомии каждого клинического случая и поддержание хорошей визуализации являются ключом к безопасной и эффективной септопластике, позволяющей добиться очень низкого уровня осложнений. Не следует пренебрегать любыми возможными средствами профилактики развития послеоперационных кровотечений, такими как тампонада, использование сплинтов или консервативный гемостаз [6–9].

Установленная в результате логистического анализа негативная роль превышения среднего хирургического времени в развитии послеоперационных кровотечений подтверждается данными систематического обзора и метаанализа рисков развития осложнений при продлённых операциях [10]. Необходимо обратить внимание пациента на необходимость надлежащего послеоперационного ухода, который имеет решающее значение для процесса заживления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные сведения о предикторах послеоперационного кровотечения после выполнения септопластики позволяют прогнозировать данные негативные исходы и предупреждать их развитие с помощью активных гемостатических процедур. Активное использование транексамовой кислоты для пациентов групп риска по послеоперационному кровотечению позволит снизить вероятность данного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kim S.J., Chang D.S., Choi M.S., Lee H.Y., Pyo J.S. Efficacy of nasal septal splints for preventing complications after septoplasty: A meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42(3): 102389. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102389
2. Sclafani A.P. *Total otolaryngology – Head and neck surgery.* Thieme; 2014: 945-955.
3. Shah J., Roxbury C.R., Sindwani R. Techniques in septoplasty: Traditional versus endoscopic approaches. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; 51(5): 909-917. doi: 10.1016/j.otc.2018.05.007
4. Althobaiti K.H., Fida A.R., Almahmoudi A., AlGhamdi D., Alharbi M. Common causes of failed septoplasty: A sys-

tematic review. *Cureus.* 2022; 14(12): e33073. doi: 10.7759/cureus.33073

5. Dąbrowska-Bień J., Skarżyński P.H., Gwizdalska I., Łazęcka K., Skarżyński H. Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(7): 1789-1794. doi: 10.1007/s00405-018-4990-8
6. Ketcham A.S., Han J.K. Complications and management of septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(4): 897-904. doi: 10.1016/j.otc.2010.04.013
7. Koçak A., Gürlek A., Kutlu R., Celbiş O., Aydın N.E. An unusual complication of septorhinoplasty: Massive subarachnoid hemorrhage. *Ann Plast Surg.* 2004; 53(5): 492-495. doi: 10.1097/01.sap.0000120290.25592.2f
8. Quinn J.G., Bonaparte J.P., Kilty S.J. Postoperative management in the prevention of complications after septoplasty: A systematic review. *Laryngoscope.* 2013; 123(6): 1328-1333. doi: 10.1002/lary.23848
9. Zaman S.U., Zakir I., Faraz Q., Akhtar S., Nawaz A., Adeel M. Effect of single-dose intravenous tranexamic acid on postoperative nasal bleed in septoplasty. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019; 136(6): 435-438. doi: 10.1016/j.anorl.2018.10.019
10. Cheng H., Clymer J.W., Po-Han Chen B., Sadeghirad B., Ferko N.C., Cameron C.G., et al. Prolonged operative duration is associated with complications: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* 2018; 229: 134-144. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.022

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов 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.

Вклад авторов

Белобородов В.А. – анализ данных, литературный обзор (35 %).
Воробьев В.А. – анализ данных, литературный обзор (35 %).
Трушин Н.Д. – набор клинического материала, анализ данных (20 %).
Тухиев А.Р. – анализ данных, литературный обзор (10 %).

Информация об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-3299-1924

Воробьев Владимир Анатольевич – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-3285-5559

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patients 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.

Authors' contribution

Vladimir A. Beloborodov – data analysis, literature review (35 %).
Vladimir A. Vorobev – data analysis, literature review (35 %).
Nikita D. Trushin – collection of clinical material, data analysis (20 %).
Artur R. Tukhiev – data analysis, literature review (10 %).

Information about the authors

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-3299-1924

Vladimir A. Vorobev – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-3285-5559

Трушин Никита Дмитриевич – ординатор кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-3299-1924

Тухиев Артур Русланович – аспирант кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-1525-3425

Для переписки

Воробьев Владимир Анатольевич, terdenecer@gmail.com

Nikita D. Trushin – Resident at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-3299-1924

Artur R. Tukhiev – Postgraduate at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-1525-3425

Corresponding author

Vladimir A. Vorobev, terdenecer@gmail.com

Получена 28.02.2024
Принята 12.04.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 28.02.2024
Accepted 12.04.2024
Published 10.06.2024

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-31-38>

ПОВЫШЕНИЕ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА У МУЛЬТИМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С COVID-19 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Бараховская Т.В., Гома Т.В., Петухова Р.Н., Лысанова А.А., Панкратова М.С.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Креатинфосфокиназа является ферментом, который часто связывают с поражениями мышц и миокарда. Однако возможны другие причины повышенного уровня данного фермента, такие как инсульт, гипотиреоз, паранеопластический синдром, а также различные фармакологические воздействия, включая приём статинов и развитие статин-ассоциированных мышечных симптомов, последствия перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель работы. Определение причины повышения креатинфосфокиназы у пациента, перенёвшего коронавирусную инфекцию, на фоне сопутствующих заболеваний; проведение дифференциальной диагностики повышения данного фермента.

Результаты. Выполнен анализ истории болезни пациента со значительным повышением уровня креатинфосфокиназы и последующее проведение дифференциальной диагностики для выявления основных причин данного изменения. Исследование проводилось на основании оценки общего состояния пациента, а также результатов общего и биохимического анализов крови (включая уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы); также были выполнены инструментальные исследования, такие как электронейромиография, электрокардиография, эхокардиография и ультразвуковое исследование.

Были выявлены ишемическое сердечно-сосудистое заболевание и гипотиреоз. Однако повышение уровня креатинфосфокиназы не было связано с приёмом статинов, поскольку они были отменены во время наблюдения, а уровень фермента в динамике нарастал. Также были исключены другие причины повышения креатинфосфокиназы, и результаты указывают на то, что повышение уровня данного фермента, вероятно, вызвано перенесённой коронавирусной инфекцией на фоне сопутствующих заболеваний.

Заключение. Представленное исследование подчёркивает важность комплексного подхода к дифференциальной диагностике и лечению повышения уровня креатинфосфокиназы у пациентов с коморбидной патологией, так как это может быть следствием различных факторов, включая инфекции, сопутствующие заболевания и фармакологическое воздействие.

Ключевые слова: креатинфосфокиназа, миопатия, полинейропатия, коронавирусная инфекция (COVID-19), статины, статин-ассоциированные мышечные симптомы

Для цитирования: Бараховская Т.В., Гома Т.В., Петухова Р.Н., Лысанова А.А., Панкратова М.С. Повышение креатинфосфокиназы как диагностическая проблема у мультиморбидного пациента с COVID-19 (клиническое наблюдение). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 31-38. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-31-38

INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE AS A DIAGNOSTIC PROBLEM IN A MULTIMORBID PATIENT WITH COVID-19 (CLINICAL OBSERVATION)

Tatiana V. Barakhovskaya, Tatyana V. Goma, Rimma N. Petukhova, Anastasia A. Lysanova, Maria S. Pankratova

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

ABSTRACT

Background. Creatine phosphokinase is an enzyme that is often associated with muscle and myocardial disorders. However, other causes of elevated level of this enzyme are possible, such as stroke, hypothyroidism, paraneoplastic syndrome, as well as various pharmacological effects, including taking statins and the development of statin-associated muscle symptoms, the consequences of a previous coronavirus infection COVID-19.

The aim of the work. To determine the cause of increased creatine phosphokinase in a patient after coronavirus infection associated with concomitant diseases; to carry out differential diagnosis of an increase in this enzyme.

Results. We carried out an analysis of the patient's medical history with a significantly increased creatine phosphokinase and subsequent differential diagnosis in order to identify the main causes of this change. The study was performed based on the assessment of general medical condition of the patient, as well as of the results of complete and biochemical blood counts (including the level of creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase). Instrumental studies such as electroneuromyography, electrocardiography, echocardiography and ultrasound scanning were also carried out. The patient was diagnosed with ischemic cardiovascular disease and hypothyroidism. However, the increased creatine phosphokinase was not associated with statin use, since it was discontinued during observation, and the enzyme level increased over time. Other causes of increased creatine phosphokinase were also excluded, and the results indicate that the increase in this enzyme is likely caused by a previous coronavirus infection with concomitant diseases.

Conclusion. The present study highlights the importance of a comprehensive approach to the differential diagnosis and treatment of increased creatine phosphokinase levels in patients with comorbid pathology, as this may be a consequence of various factors, including infections, concomitant diseases and pharmacological intervention.

Key words: *creatine phosphokinase, myopathy, polyneuropathy, coronavirus infection (COVID-19), statins, statin-associated muscle symptoms*

For citation: Barakhovskaya T.V., Goma T.V., Petukhova R.N., Lysanova A.A., Pankratova M.S. Increased creatine phosphokinase as a diagnostic problem in a multimorbid patient with COVID-19 (clinical observation). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 31-38. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-31-38

ВВЕДЕНИЕ

Креатинфосфокиназа (КФК) – это фермент, преимущественно обнаруживаемый в скелетной мускулатуре, клетках сердечной мышцы, а также в гладких мышцах и головном мозге и в меньшей степени – в клетках лёгких и щитовидной железы [1]. Функция его заключается в обеспечении энергией для сокращения мышц за счёт превращения креатина в креатинфосфат [1, 2].

В детском возрасте активность этого фермента выше, чем у взрослых. Это связано с интенсивным ростом и развитием нервной и мышечной тканей. Повышение КФК нередко выявляется при интенсивных физических нагрузках и на поздних сроках беременности, хотя у женщин активность фермента ниже, чем у мужчин [2, 3].

Повышенный уровень КФК чаще всего связан с повреждением клеток и выходом клеточных компонентов в кровоток при таких состояниях, как инфаркт миокарда, инсульт, идиопатические и воспалительные заболевания мышц, гипотиреоз, паранеопластический синдром, рабдомиолиз, связанный с применением статинов, развитием синдрома острой мышечной слабости [1–4].

Повышение МВ-изофермента КФК в кардиологии ассоциировано с острым ишемическим повреждением сердечной мышцы. Увеличение содержания этого маркера прямо коррелирует с площадью инфаркта миокарда, но достаточно рано, на 3–4-е сутки, показатель нормализуется. При миокардитах значительного увеличения концентрации МВ-фракции КФК не наблюдается, но повышенный уровень данного биомаркера сохраняется длительное время [1, 5].

К повышению активности КФК могут привести заболевания головного мозга (травмы головы, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз), а также приём некоторых лекарственных препаратов (психотропные, наркотические препараты, глюкокортикостероиды, гемолиз или хилез исследуемой пробы крови [1–3]. Возможными причинами гиперКФКемии являются синдром обструктивного апноэ сна, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующие мышечные дистрофии, нейроакантоцитоз, алкогольная миопатия и синдром позиционной ишемии. Выделяется бессимптомное повышение КФК в крови без установленного диагноза, однако ряд исследований подчёркивают важность современных методик для диагностики редких генетических заболеваний [6–8].

В случае COVID-19 гипериммунное воспаление, вызванное продукцией провоспалительных цитокинов, активацией апоптоза и развитием васкулопатии, играет ключевую роль. Этот процесс сопровождается воспалительной инфильтрацией скелетных мышц, что приводит к повышению уровня КФК и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лабораторных анализах. Исследования показывают, что около

10,7 % пациентов проявляют вовлечение мышечной системы [9, 10].

У пациентов с лёгким и тяжёлым течением новой коронавирусной инфекцией уровни КФК и ЛДГ значительно выше при наличии мышечной слабости. При тяжёлой форме заболевания уровень этих ферментов также выше, чем при лёгком течении, что указывает на возможное влияние не только самого вируса, но и общего тяжёлого состояния с метаболическими нарушениями [11].

В этой статье приведён пример дифференциального диагноза повышенного уровня КФК у пациента с COVID-19 и коморбидной патологией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение причины повышения креатинфосфокиназы у пациента, перенёсшего коронавирусную инфекцию, на фоне сопутствующих заболеваний; проведение дифференциальной диагностики повышения креатинфосфокиназы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Г., 64 года, находился под наблюдением терапевта с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – 2018 г. Постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), риск по шкале CHA₂DS₂ VASc – 3 балла, по шкале HAS-BLED – 0 баллов. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2а стадии, ФК 3. Артериальная гипертензия (АГ) III стадии, риск 4 (ассоциирована с ИБС, ХСН 2а, сахарным диабетом (СД), полом, возрастом, абдоминальным ожирением, индексом массы тела (ИМТ) 42 кг/м²). СД 2-го типа, индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5 %. Ожирение 3-й степени. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз субклинический.

Поступил в кардиологическое отделение стационара с жалобами на давящую боль за грудиной, возникающую при ускорении шага при ходьбе, после волнения, при подъёме по лестнице (на несколько ступеней) длительностью около 3–5 минут. Боль проходит после кратковременного отдыха или приёма изокет-спрея. Также беспокоили слабость, одышка при небольшой физической нагрузке, головные боли, появление отёков на ногах к вечеру. Из анамнеза известно, что в течение года состояние больного было удовлетворительным, к врачам не обращался. Постоянно получал лекарственную терапию: бисопролол, дигоксин, верошпирон, ривароксабан, омега-3, метформин, гликлазид, инсулин (новорапид), эмпаглифлозин, а также аторвастатин в дозе 40 мг. В течение месяца на фоне приёма данной терапии отмечал ухудшение состояния: участились

и усилились загрудинные боли; увеличилась потребность в нитратах короткого действия; выросла одышка; увеличились отёки на ногах к вечеру. Больной был направлен на госпитализацию, так как от терапии, проводимой амбулаторно, не было улучшения. Также из анамнеза выяснено, что СД 2-го типа выявлен в 2007 г., инсулинотерапия проводится с 2015 г., в 2018 г. перенёс инфаркт миокарда, с этого же времени диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий. В июле 2021 г. пациент перенёс коронавирусную инфекцию COVID-19, после чего в течение месяца отметил нарастание слабости в руках, ногах, затруднения при ходьбе, ограничение объёма движений в руках и онемение в кистях рук.

Общий анализ крови, мочи – без патологии. Биохимический анализ: общий холестерин – 6,93 ммоль/л; холестерин (ХС) липопротеидов высокой плотности – 1,51 ммоль/л; ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 5,47 ммоль/л; триглицериды – 2,35 ммоль/л; глюкоза – 8,37 ммоль/л; креатинин, общий белок, билирубин и его фракции, мочевиная кислота, электролиты сыворотки крови – в норме; С-реактивный белок – 0. Также у пациента выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 174,4 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 113,8 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 1153 Ед/л, небольшое повышение гамма-глутамилтранспептидазы – 62,5 Ед/л; уровень щелочной фосфатазы и амилазы крови был в пределах референсных значений. Выявлен высокий уровень КФК – 3742 Ед/л. Тропониновый тест был отрицательный.

На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) для желудочков – 48–90/мин (нормоформа). Электрическая ось сердца отклонена влево, выявлены умеренные нарушения в фазе реполяризации.

Данные эхокардиографического исследования: аорта 3,7 см; объём левого предсердия – 60 мл. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер – 5,6 см, конечно-систолический размер – 3,9 см; толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,2 см. Ударный объём – 90 мл. Фракция выброса (по Simpson) – 58 %. Правое предсердие 5,4 × 4,2 см. Правый желудочек – 3,2 см. Тип наполнения – монопиковый. Тип выброса – нормокинетический. Заключение: глобальная сократимость ЛЖ нормальная, локальная сократимость не изменена. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Аритмия. Дилатация правого и левого предсердия, правого желудочка. Лёгочная гипертензия. Дегенеративные изменения на аортальном и митральном клапанах.

С учётом динамики ЭКГ и отрицательных результатов тропонинового теста диагностики острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда были исключены. Повышение уровня КФК до 3742 Ед/л было предположительно связано с побочным эффектом лекарств по нормализации липидов (ЛПНП), и было принято решение прекратить их приём.

На фоне гипотензивной, сахароснижающей терапии в стационаре уровень КФК составил 3922 Ед/л.

Однако после прекращения приёма статинов в течение полугода при последующих контрольных анализах наблюдалось значительное повышение уровня КФК, что позволило сделать вывод о том, что рост этого фермента не связан с приёмом ЛПНП. Так, через месяц после выписки пациент был осмотрен терапевтом повторно: отмечалось нарастание слабости в руках и ногах, он с трудом ходил, контрольная КФК составила 5991 Ед/л.

Пациенту была проведена электронейромиография (ЭНМГ). Результаты ЭНМГ (описание в сокращении): выявлено демиелинизирующее повреждение моторных волокон правого локтевого нерва на участке т. Эрба – верхняя 1/3 плеча – в виде блока проведения импульса до 67,7 %, левого локтевого нерва – в виде блока проведения возбуждения до 22 %, правого и левого срединного нерва – в виде задержки проведения возбуждения на участке запястье – кисть. Выявлено аксональное повреждение правого подкрыльцового нерва, правого и левого малоберцового нервов, волокон левого большеберцового нерва. Выявлено аксонально-демиелинизирующее повреждение сенсорных волокон правого локтевого и правого срединного нервов в виде снижения амплитуды потенциала действия нерва (5,3 и 4,6 мкВ соответственно при норме не менее 10 мкВ). Отмечалось снижение скорости распространения возбуждения по нерву на уровне запястье – кисть и на предплечье (43,3 и 41,7 м/с соответственно при норме не менее 50 м/с). На уровне локтя и предплечья ответ от нервов не зарегистрирован.

Консультация невролога: миопатический синдром в сочетании с полинейропатией сочетанного генеза после перенесённой в июле 2021 г. новой коронавирусной инфекции и длительного течения СД 2-го типа (на инсулинотерапии). Умеренно выраженный тетрапарез со слабостью мышц в проксимальных отделах конечностей с преобладанием в ногах и слева, медленно прогрессирующее течение.

С учётом отрицательной динамики нарастания миопатического синдрома больной был госпитализирован в неврологическое отделение стационара. Контроль КФК при поступлении составил 6526,4 Ед/л. Диагноз аутоиммунных заболеваний был исключён ревматологом с учётом отрицательных значений ревматоидного и антинуклеарного факторов. Показатели липидограммы остались без существенной динамики. Гликированный гемоглобин составил 7,62 %.

Больному была проведена терапия цитофлавином, адеметионином, витаминотерапия и физиотерапия. Также к лечению был добавлен метилпреднизолон 16 мг по схеме.

На фоне терапии отмечена динамика АЛТ – 174,4–157,3–162 МЕ/л, АСТ – 113,8–93,6–146,5 МЕ/л, ЛДГ – 1153–940 Ед/л.

Проведено обследование щитовидной железы: уровень тиреотропного гормона составил

4,34 мкМЕ/мл; показатели свободного тироксина, тиронина и антител к тиреопероксидазе были в пределах нормы. На УЗИ щитовидной железы выявлены признаки тиреоидита (общий объем железы составил 13,31 см³).

На фоне проведенного лечения состояние пациента улучшилось: уменьшилась слабость в руках и ногах, снизилось онемение кистей рук. Отметилась значительная положительная клиническая динамика – уровень КФК после терапии составил 3742 Ед/л. Пациенту были рекомендованы динамический контроль КФК и повторные курсы лечения в неврологическом стационаре.

Диагноз при выписке: Миопатический синдром сочетанного генеза (дисметаболического, последствие перенесенной в июле 2021 г. коронавирусной инфекции на фоне идиопатической воспалительной миопатии) в сочетании с дисметаболической полинейропатией на фоне СД 2-го типа, гипотиреоза. Медленно прогрессирующее течение, ухудшение. Умеренно выраженный периферический квадрипарез с преобладанием в проксимальных отделах нижних конечностей. Сопутствующий диагноз: Артериальная гипертензия контролируемая, III стадия, риск 4 (пол, возраст, СД, ИБС, ХСН, ПИКС). СД 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина – менее 7,5 %. Диабетическая макроангиопатия (ПИКС, 2019 г.). Диабетическая полинейропатия, дистальный тип. Ожирение 3-й степени (ИМТ = 42 кг/м²). Хронический аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз. ИБС. Стенокардия напряжения, ФК 3. ПИКС (2019 г.). Постоянная форма фибрилляции предсердий: 3 балла по CHA₂DS₂ VASc, 0 баллов по HAS-BLED. ХСН 2а стадии с сохранной фракцией выброса, ФК 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины повышения КФК в сыворотке крови многообразны. Так, наряду с острым мышечным повреждением при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда или инсульт, повышение активности данного фермента встречается при миопатиях различной этиологии. Согласно клиническому опыту, от 7 до 29 % пациентов сталкиваются с развитием симптомов поражения мышц, ассоциированных с применением статинов [4].

Механизмы развития этого состояния и миопатии, вызванной статинами, остаются недостаточно понятными. Предполагается, что статины могут вызывать патологическое изменение функции митохондрий, что сопровождается снижением уровня коэнзима Q10 в клетках, что в свою очередь приводит к нарушению процесса образования энергии и деградации мышечных белков [12]. Обычно такие симптомы соотносятся с нормальным или слегка повышенным уровнем КФК в крови. Однако в нашем случае уровень КФК возрастал в несколько десят-

ков раз. После прекращения приема статинов более 6 месяцев при последующих контрольных анализах наблюдалось значительное повышение уровня КФК, что позволило сделать вывод о том, что рост этого фермента не связан с приемом ЛПНП.

Исследование, проведенное Л.А. Луговой и соавт., выявило, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом, принимающих статины, распространенность мышечных симптомов была в 2–2,5 раза выше, чем у пациентов без гипотиреоза, принимающих статины, а также у больных с тиреоидной недостаточностью, достигших медикаментозного эутиреоза, но не принимающих статины. Была выявлена статистически значимая связь между мышечной болью, повышением уровня КФК и продолжительностью приема статинов у пациентов с гипотиреозом [13]. Общим механизмом развития поражения мышц при гипотиреозе и у пациентов, получающих терапию статинами, считается нарушение функции митохондрий и повреждение мембранных ионных каналов [14]. При сниженной функции щитовидной железы нарушается катаболизм лекарственных препаратов, что приводит к их кумуляции и усилению побочных эффектов. И наоборот, выявлено, что статины могут снижать эффект от заместительной терапии через нарушение синтеза селенпротеинов. В результате нехватки этих белков уменьшается конверсия тироксина в трийодтиронин, что может усилить проявления гипотиреоза [2, 15]. В описанном нами клиническом примере у пациента наблюдался субклинический гипотиреоз, тогда как уровень КФК повышался в десятки раз. Также при динамическом обследовании значения этого фермента менялись вне зависимости от уровня тиреоидных гормонов, что позволяет утверждать, что повышение КФК в данном случае не связано со снижением функции щитовидной железы.

Огромный интерес представляют поражения нервной системы и мышц при вирусных заболеваниях, в частности при коронавирусной инфекции COVID-19. В патогенезе данных нарушений лежит не только прямое поражение вирусом, но и запуск аутоиммунных реакций, системного воспаления и гипоксия, а также опосредованное повреждение через нарушение работы других органов и систем [11, 16].

Описано поражение не только центральной, но и периферической нервной системы, а также с вовлечением мышечной ткани [11, 16]. Поражение мышц при COVID-19 может быть как прямым, так и опосредованным, что часто наблюдается при тяжелом течении коронавирусной инфекции. Так, миалгии и значительное повышение уровня КФК, указывающее на повреждение мышечной системы, чаще наблюдались у тяжелых пациентов с COVID-19 [9, 17]. На аутопсии у таких пациентов не всегда удается выявить возбудителя, что говорит о необходимости учитывать влияние других этиологических факторов, в том числе аутоиммунных. Дополнительно нужно учитывать влияние ряда лекар-

ственных препаратов, например, глюкокортикостероидов и противовирусных средств [11, 18].

Повышение КФК и её изоферментов требует тщательной оценки в соответствии с клинической картиной и особенностями пациента, а также необходимо учитывать изменения этого показателя при ревматологических и онкологических заболеваниях [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учётом обследования пациента, повышение КФК оказалось не связано с приёмом статинов, так как они были отменены, и в течение нескольких месяцев наблюдалось дальнейшее повышение данного показателя. Хронический аутоиммунный тиреоидит и субклинический гипотиреоз не дают повышения КФК в десятки раз. Онкопатологии после дополнительного обследования выявлено не было. Также исключены острый коронарный синдром и инфаркт миокарда.

Данные изменения КФК и прогрессирование клиники мышечного и миопатического синдромов, вероятно, связаны с перенесённой коронавирусной инфекцией на фоне дисметаболической полинейропатии при сахарном диабете и гипотиреозе.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В., Новоженнова Ю.В., Кобызева О.М., Дубравитский В.А., и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. *Лечащий врач*. 2018; 10: 80-83 [Ruzhentsova T.A., Mileykova E.I., Mozhenkova A.V., Novozhenova Yu.V., Kobyzeva O.M., Dubravitsky V.A., et al. Role of increase of MB-creatinine kinase in different extracardiac pathologies *Lechashchiy vrach*. 2018; 10: 80-83. (In Russ.)].

2. Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *РМЖ*. 2021; 2: 18-25. [Evdokimova N.E., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D. Evaluation of plasma creatine phosphokinase as a diagnostic dilemma. *RMJ*. 2021; 2: 18-25. (In Russ.)].

3. Moghadam-Kia S., Oddis C.V., Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83(1): 37-42. doi: 10.3949/ccjm.83a.14120

4. Симптомы поражения мышц, обусловленные приемом статинов – влияние на тактику применения статинов: основные положения согласованного мнения экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза о подходах к оценке, об этиологии и тактике ведения. Доказательная кардиология (электронная версия). 2015; (1): 36-46. [Symptoms of muscle damage caused by taking statins – impact on the tactics of using statins: The main provisions of the consensus opinion of experts from the European Society for the Study of Atherosclerosis on approaches to assessment, etiology and management tactics. *Evidence-Based*

Cardiology. 2015; (1): 36-46. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokkardio2015136-46

5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Glob Heart*. 2018; 13(4): 305-338. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.08.004

6. Rubegni A., Malandrini A., Dosi C., Astrea G., Baldacci J., Battisti C., et al. Next-generation sequencing approach to hyperCKemia: A 2-year cohort study. *Neurol Genet*. 2019; 5(5): e352. doi: 10.1212/NXG.0000000000000352

7. Invernizzi F., Izzo R., Colangelo I., Legati A., Zanetti N., Garavaglia B., et al. NGS-based genetic analysis in a cohort of Italian patients with suspected inherited myopathies and/or hyperCKemia. *Genes (Basel)*. 2023; 14(7): 1393. doi: 10.3390/genes14071393

8. Руденская Г.Е., Миронович О.Л., Муртазина А.Ф., Щагина О.А. Разнообразие фенотипов, связанных с геном VCP: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2021; 11(1): 25-38. [Rudenskaya G.E., Mironovich O.L., Murtazina A.F., Shchagina O.A. Diversity of VCP-related phenotypes: Case report and literature review. *Neuromuscular Diseases*. 2021; 11(1): 25-38. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38

9. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

10. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(2): 62-69. [Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020; 14(2): 62-69. (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.8

11. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(6): 7-16. [Gusev E.I., Martynov M.U., Boyko A.N., Voznyuk I.A., Latsh N.Yu., Sivertseva S.A., et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: Pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(6): 7-16. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20201200617

12. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

13. Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Клинико-патогенетические особенности мышечных симптомов у больных компенсированным гипотиреозом, получающих терапию статинами. *Фарматека*. 2017; 20: 43-48. [Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasova T.A. Clinical and pathogenetic features of muscle symptoms against the background of therapy with statins in patients

with compensated hypothyroidism. *Farmateka*. 2017; 20: 43-48. (In Russ.).

14. Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014; 10(4): 26-33. [Petrov A.V., Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasova T.A. Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014; 10(4): 26-33. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2014426_33

15. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Демидова О.А., Александрова Т.В., Александров А.А. Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019; 7(4): 163-175. [Arkhipov V.V., Gorodetskaya G.I., Demidova O.A., Alexandrova T.V., Alexandrov A.A. Analysis of safety issues of using statins in patients with diabetes and hypothyroidism. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019; 7(4): 163-175. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175

16. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты

COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий врач*. 2021; 2(24): 54-60. [Demianovskaia E.G., Kryzhanovskiy S.M., Vasiliev A.S., Shmirev V.I. Neurological aspects of COVID-19. Management of patients with neurological diseases considering epidemiological situation. *Lechaschi vrach*. 2021; (2): 54-60. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2021.63.96.011

17. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

18. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А., Андрияшкина Д.Ю., Саакян Ю.М., и др. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии. *Клиницист*. 2021; 15(1-4): 31-41. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A., Andryashkina D. Yu., Saakyan Yu.M., et al. Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: Focus on arthralgia and myalgia. *The Clinician*. 2021; 15(1-4): 31-41. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K650

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 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 эту статью. Статья прошла принятие в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

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

Вклад авторов

Бараховская Т.В. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи, проверка и утверждение текста статьи.

Гома Т.В. – обзор публикаций, редактирование и написание текста рукописи, проверка и утверждение текста статьи.

Петухова Р.Н. – сбор фактического материала.

Лысанова А.А. – сбор фактического материала.

Панкратова М.С. – сбор фактического материала.

Информация об авторах

Бараховская Татьяна Васильевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-2572-1248

Гома Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-3441-3498

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

Tatyana V. Goma has been the executive secretary of the Baikal Medical Journal since 2022, but has 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.

Authors' contribution

Tatiana V. Barakhovskaya – development of the study design, review of publications, writing the text of the manuscript, checking and approving the text of the article.

Tatyana V. Goma – review of publications, editing and writing the text of the manuscript, checking and approving the text of the article.

Rimma N. Petukhova – collecting factual material.

Anastasia A. Lysanova – collecting factual material.

Maria S. Pankratova – collecting factual material.

Information about the authors

Tatiana V. Barakhovskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-2572-1248

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-3441-3498

Петухова Римма Николаевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0003-1873-6040

Лысанова Анастасия Алексеевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0009-1917-9032

Панкратова Мария Сергеевна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0003-9688-1593

Для переписки

Бараховская Татьяна Васильевна, tvbar@bk.ru

Rimma N. Petukhova – 6th year Student at the Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0003-1873-6040

Anastasia A. Lysanova – 6th year Student at the Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0009-1917-9032

Maria S. Pankratova – 5th year Student at the Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0003-9688-1593

Corresponding author

Tatiana V. Barakhovskaya, tvbar@bk.ru

Получена 28.05.2024
Принята 31.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 28.05.2024
Accepted 31.05.2024
Published 10.06.2024

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-39-44>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОГО МНОГОУЗЛОВОГО ШЕЙНО-ЗАГРУДИННОГО ЗОБА

Ильичева Е.А.¹, Лебедева Д.В.², Григорьев Е.Г.^{1,2}

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

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ошибки в диагностике загрудинного зоба составляют 0,2–45 % всех наблюдений. В связи с этим рассмотрение клинических случаев данной патологии является актуальным.

Описание клинического случая. В статье приводится наблюдение рецидива шейно-згрудинного зоба из цервикального доступа спустя 34 года после первой операции. Причиной рецидива зоба следует считать неадекватный объём предшествующего оперативного вмешательства. В описанном наблюдении узел ретро-стернально распространялся на глубину до 8 см, был спаян с паратрахеальной клетчаткой, кровоснабжался из правой внутренней грудной артерии и интимно прилежал к дуге аорты, что осложняло выполнение оперативного вмешательства из классического доступа. Отмечено нетипичное течение ишемической болезни сердца как проявление рецидива тиреотоксикоза. Отсутствие эффекта от консервативной терапии «кардиогенной» патологии могло быть связано с внутригрудным расположением зоба и возникновением субклинического тиреотоксикоза. Обосновано оперативное вмешательство в объёме тиреоидэктомии с обязательным удалением внутригрудных узлов с ликвидацией всех симптомов тиреотоксикоза. Загрудинный зоб с распространением ниже дуги аорты может быть удалён из цервикального доступа. Учитывая особенности кровоснабжения и другие риски оперативного вмешательства, внутригрудное расположение узла не исключает продолжение операции из торакальных доступов, таких как манубриотомия, стернотомия или боковая торакотомия.

Ключевые слова: многоузловой зоб, загрудинный зоб, цервикотомия, тиреотоксикоз, тиреоидэктомия

Для цитирования: Ильичева Е.А., Лебедева Д.В., Григорьев Е.Г. Хирургическое лечение рецидивного многоузлового шейно-згрудинного зоба. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 39-44. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-39-44

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT MULTINODULAR CERVICOTHORACIC GOITER

Elena A. Ilicheva ¹, Daria V. Lebedeva ², Evgeny G. Grigoryev ^{1, 2}

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

² Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Mistakes in the diagnosis of thoracic goiter account for 0.2–45 % of all observations. In this regard, consideration of clinical cases of this pathology is relevant.

Case report. The article presents an observation of recurrent cervicothoracic goiter from the cervical approach 34 years after the first surgery. An inadequate extent of previous surgery should be considered the cause of the recurrence. In the described observation, the node extended retrosternally at a depth of 8 cm, was fused with paratracheal tissue, was supplied with blood from the right internal mammary artery and was intimately adjacent to the aortic arch, which complicated surgical intervention from the classical approach. An atypical course of coronary heart disease was noted as a manifestation of recurrent thyrotoxicosis. The lack of effect from conservative therapy for “cardiogenic” pathology could be associated with intrathoracic goiter location and the occurrence of subclinical thyrotoxicosis. Thyroidectomy with mandatory intrathoracic nodectomy with the elimination of all thyrotoxicosis symptoms is justified. Thoracic goiter extending below the aortic arch can be removed through a cervical approach. Taking into account the peculiarities of the blood supply and other surgical risks, the intrathoracic location of the node does not exclude the continuation of the surgery from thoracic approaches, such as manubriotomy, sternotomy or lateral thoracotomy.

Key words: multinodular goiter, thoracic goiter, cervicotomy, thyrotoxicosis, thyroidectomy

For citation: Ilicheva E.A., Lebedeva D.V., Grigoryev E.G. Surgical treatment of recurrent multinodular cervicothoracic goiter. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 39–44. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-39-44

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин «загрудинный», или «субстернальный», зоб предложен Альбрехтом фон Галлером в 1749 г. Объединённое итальянское общество эндокринной хирургии определяет загрудинный зоб (ЗЗ) как обнаруженное клинически или рентгенологически расположение щитовидной железы (ЩЖ) за ярёмной вырезкой [1]. В 1992 г. А.Ф. Романчишен и соавт. предложили пятиступенную классификацию зоба шейно-загрудинной локализации, на основании которой возможно обоснованно планировать хирургическое вмешательство, что упрощает выполнение доступа к ЗЗ [2].

Симптоматика ЗЗ обычно связана с компрессией близлежащих структур и/или обусловлена гормональным статусом пациента (гипо- или гипертиреоз).

М.Ф. Заривчацкий и соавт. в 25 % наблюдений рецидивного ЗЗ установили субклинический тиреотоксикоз, а в 75 % – манифестный [3]. Частота субклинического тиреотоксикоза увеличивается с возрастом, достигая 15,4 % у пациентов старше 75 лет [4].

При выполнении первого оперативного вмешательства в 0,1–0,5 % наблюдений остаётся внутригрудной тиреоидный компонент, который через какое-то время (чаще через 4 года) обуславливает рецидив заболевания [5].

В литературе продолжается дискуссия о доступе к загрудинному компоненту зоба. М. Uludag и соавт. на основании наблюдений оперативного лечения ЗЗ установили, что у 84 % пациентов выполняется цервикальный доступ, у 3,1 % – манубриотомия, у 6,6 % – стернотомия, у 4 % – боковая торакотомия [6].

Стернотомия или боковые торакальные доступы выполнялись в 1–11 % наблюдений, как правило, когда ЗЗ достигал дуги аорты [6]. Цервикотомия применяется значительно чаще, причём S. Sandasecra и соавт. утверждают, что все загрудинные узлы могут быть удалены через этот доступ [7].

ЦЕЛЬ ДЕМОНСТРАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Обсуждение особенностей диагностики и оперативного лечения рецидивного шейно-загрудинного зоба, распространяющегося дистальнее дуги аорты.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка, 72 года, в 1986 г. перенесла левостороннюю гемитиреоидэктомию по поводу многоузлового зоба. Принимала левотироксин 50 мкг. В 1999 г. в связи с рецидивом заболевания выполнена субтотальная резекция ЩЖ. Гистологическое исследование установило аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием. Длительное время страдала сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2015 г. появились приступы тахикардии. Назначено лечение тиамазолом 5 мг в течение 3 месяцев.

В 2016 г. препараты отменены. Тиретропный гормон (ТТГ) – 0,66 мкМЕ/мл. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) общий объём ЩЖ составлял 9,43 см³; правая культя – 0,17 см³; левая доля – 9,26 см³ с очаговыми образованиями размерами 11 × 22 мм и 2 мм. Через 2 года они увеличились в 1,7 раза. При тонкоигольной аспирационной биопсии установлен тиреоидит.

В 2018 г. выполнена сцинтиграфия ЩЖ с Тс^{99m}: за грудиной обнаружено объёмное образование размером 43 × 46 × 34 мм, соответствующее тиреоидной ткани. ТТГ – 0,04 мкМЕ/мл. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием левая доля 19 × 27 × 35 мм, перешеек 7 × 10 × 24 мм. В передне-верхнем средостении ретростернально определялось образование неоднородной плотности размером 26 × 49 × 72 мм с множественными кальцинатами до 3 мм (рис. 1).

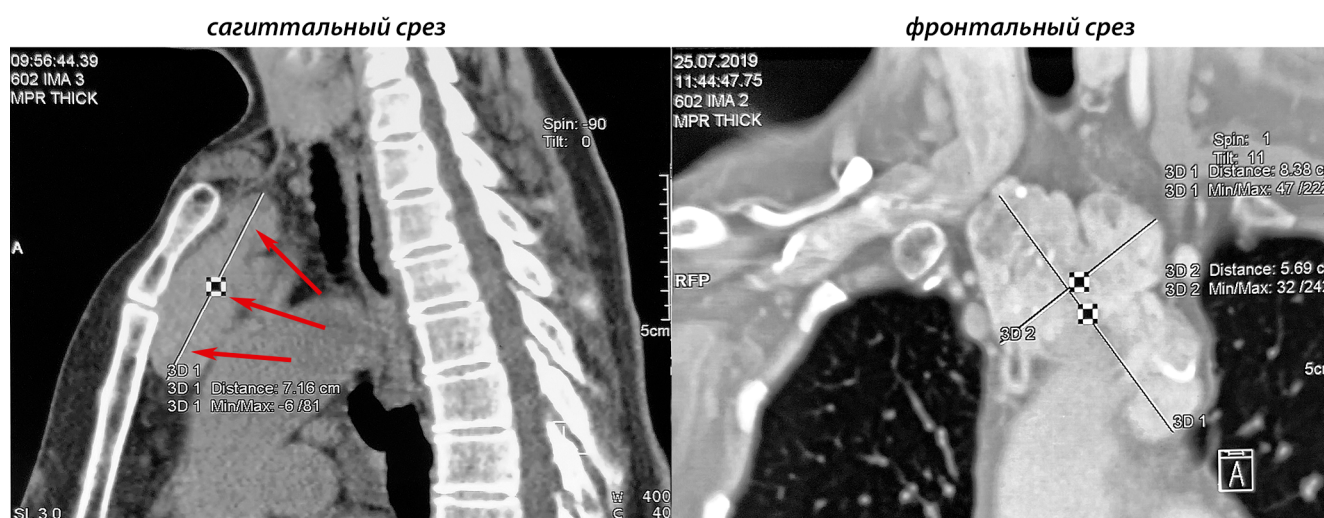


РИС. 1. МСКТ-ангиограмма шеи: внутригрудной компонент щитовидной железы за грудиной (указан стрелкой)

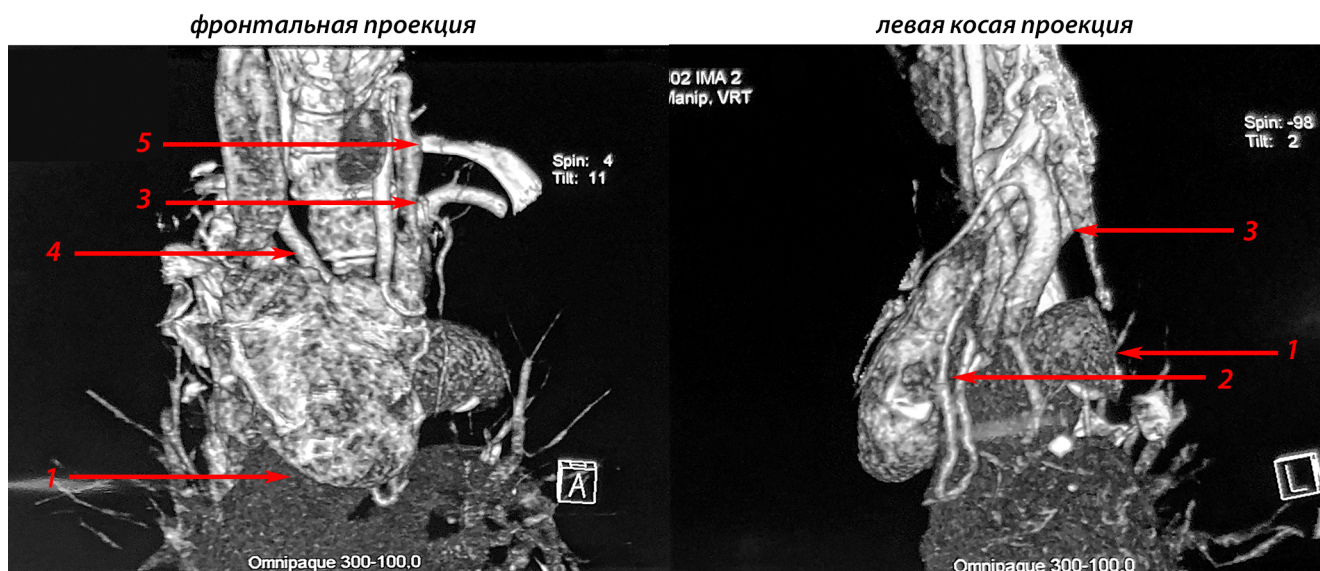


РИС. 2. МСКТ-ангиограмма шеи (брахиоцефальных сосудов). Кровоснабжение внутригрудного компонента щитовидной железы: 1 – дуга аорты; 2 – левая внутренняя грудная артерия; 3 – левая подключичная артерия; 4 – плечеголовный ствол; 5 – I ребро

Новообразование кровоснабжалось ветвью левой внутренней грудной артерии, слева кровь дренировалась в верхнюю полую и в левую подключичную вены. Оно интимно прилежало к дуге аорты и плечеголовному стволу, к правой яремной вене и левой подключичной артерии (рис. 2). Трахея интактна.

Диагноз: рецидивный шейно-загрудинный многоузловой зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита без сдавления органов шеи; субклинический тиреотоксикоз.

В 2020 г. на МСКТ установлено увеличение левой доли ЩЖ до $19 \times 26 \times 29$ мм и ретростернального образования до $84 \times 57 \times 21$ мм. Данные электрокардиограммы (ЭКГ): нарушение ритма по типу неустойчивой наджелудочковой тахикардии из 15 комплексов. За время наблюдения возобновилось учащённое сердцебиение, головокружение, чувство сдавления за грудиной, удушье, потливость. ТТГ – 0,38 мкМЕ/мл.

Пациентка госпитализирована в сентябре 2020 г. Рост 157 см, вес 70 кг, индекс массы тела $28,4 \text{ кг/м}^2$. При пальпации ЩЖ мягкая, неоднородная, подвижная, безболезненная. Увеличена в размерах за счёт левой доли (II ст. по критериям Всемирной организации здравоохранения). В лёгких дыхание везикулярное, хрипов не было. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Число сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин. Давление на плечевых артериях 140/90 мм рт. ст. ТТГ – 0,71 мкМЕ/мл. При ларингоскопии патологии гортани не выявлено.

Выполнена операция. После цервикотомии выделена культя левой доли ЩЖ размером $40 \times 25 \times 20$ мм, неоднородная, мягкой консистенции. Удалена единым блоком с перешейком и пирамидальной долей без особенностей. В загрудинном пространстве выделен верхний край узла. Распро-

странялся на глубину до 8 см, интимно связан с паратрахеальной клетчаткой. Путём тракции за верхний край последовательно рассечены рубцы. Узел размером $75 \times 40 \times 20$ мм удалён. Установлены дренажи.

Гистологическое заключение: в загрудинном компоненте ткань ЩЖ с узловой гиперплазией, смешанного макро- и нормофолликулярного строения с пролиферацией эпителия и зонами резорбции. Культи левой доли: ткань ЩЖ с узловой гиперплазией и лимфоплазмочитарной инфильтрацией с формированием фолликулов и атрофией – аутоиммунный тиреоидит.

Ларингоскопия: подвижность голосовых связок сохранена. На 2-е сутки удалён дренаж из переднего средостения, на 3-и сутки – из ложа ЩЖ. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 65 уд/мин. На 5-е сутки выявлена гипокальциемия, назначены соответствующие препараты. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на поддерживающей дозе левотироксина (100 мкг) с последующей коррекцией лечения по уровню ТТГ. Препараты кальция отменены через 4 месяца (нормокальциемия). В марте 2021 г. ТТГ – 1,2 мкМЕ/мл. Спустя полгода жалоб не предъявляла, приступы тахикардии не повторялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной «рецидива» зоба в подобных наблюдениях следует считать неадекватный объём первого оперативного вмешательства при доброкачественных заболеваниях ЩЖ. По сути дела, это не рецидив, а продолжение болезни. До 2005 г. чаще выполняли субтотальную резекцию ЩЖ с сохранением тиреоидного остатка массой до 3 г. Теоретически исключались рецидив тиреотоксикоза и развитие гипотиреоза. С 2005 г. в большинстве крупных центров

при лечении доброкачественных заболеваний ЩЖ стали выполнять тиреоидэктомию. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2014 г., при лечении диффузно-токсического зоба операцией выбора является тиреоидэктомия, в то время как объём оперативного вмешательства при многоузловом зобе остаётся предметом дискуссий [8]. Тем не менее, целесообразность проведения органосохраняющих операций сомнительна и не оправдана патогенетически. Ряд рандомизированных исследований и метаанализов ассоциируют данный вид оперативных вмешательств с высокой частотой рецидивирующего тиреотоксикоза [9, 10]. В то же время противники тиреоидэктомии аргументируют свою позицию низкой частотой преходящего гипопаратиреоза при выполнении субтотальной резекции ЩЖ [11, 12]. L. Му и соавт. продемонстрировали увеличение послеоперационных осложнений при субтотальной резекции ЩЖ в сравнении с тиреоидэктомией [9].

У большинства пациентов рецидив узлового зоба после резекции ЩЖ протекает без клинических проявлений. Показания к повторному оперативному вмешательству выявляются у 14,1 % [13]. В представленном клиническом наблюдении явные симптомы компрессии отсутствовали, но субъективно наличие загрудинного компонента ЩЖ снижало качество жизни пациентки. Имеющийся аутоиммунный тиреоидит проявлялся в форме субклинического тиреотоксикоза, непосредственно влияя на сердечно-сосудистую и другие системы.

Несмотря на отсутствие симптомов сдавления и признаков функциональной автономии, нетипичное течение ИБС с приступами загрудинных болей и тахикардия были расценены как проявление ЗЗ, что послужило основанием предложить хирургическое лечение. Значительное загрудинное распространение вызывало сомнение в выборе доступа, и предполагалось пересечение грудины при возникновении трудностей с выделением внутригрудного компонента. В то же время низкая травматичность цервикотомии казалась привлекательной, особенно у пожилой пациентки. Отсутствие осложнений операции и устранение симптомов зоба (загрудинные боли, тахикардия) подтверждают правильность выбранной лечебной тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При первом оперативном вмешательстве по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ целесообразно выполнение тиреоидэктомии с обязательным удалением внутригрудных узлов. Отсутствие эффекта от консервативной терапии «кардиогенной» патологии может быть связано с внутригрудным расположением зоба. Загрудинный зоб с распространением ниже дуги аорты может быть удалён из шейного доступа. Учитывая особенности кровос-

набжения и другие риски оперативного вмешательства, внутригрудное расположение узла не исключает продолжение операции из торакальных доступов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Rio P., Polistena A., Chiofalo M.G., De Pasquale L., Dionigi G., Docimo G., et al. Management of surgical diseases of thyroid gland indications of the United Italian Society of Endocrine Surgery (SIUEC). *Updates Surg.* 2023; 75(6): 1393-1417. doi: 10.1007/s13304-023-01522-7
2. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В., Вабалайте К.В. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода. *Педуамп.* 2013; 4(4): 103-115. [Romanchishen A.F., Romanchishen F.A., Karpatsky I.V., Vabalayte K.V. Urgent surgery for thyroid diseases and complications of early postoperative period. *The Pediatrician.* 2013; 4(4): 103-115. (In Russ.)].
3. Заривчакский М.Ф., Денисов С.А., Блинов С.А., Мугатаров И.Н., Теплых Н.С., Колыванова М.В., и др. Диагностика и лечение рецидивного послеоперационного зоба. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2017; 176(1): 52-55. [Zarivchatskiy M.F., Denisov S.A., Blinov S.A., Mugatarov I.N., Teplykh N.S., Kolyvanova M.V., et al. Diagnostics and treatment of recurrent postoperative goiter. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017; 176(1): 52-55. (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-1-52-55
4. Diez J.J., Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction and its relationship to income level and employment status: A nationwide population-based study in Spain. *Hormones (Athens).* 2023; 22(2): 243-252. doi: 10.1007/s42000-023-00435-9
5. Unlu M.T., Aygun N., Kostek M., Isgor A., Uludag M. Substernal goiter: From definitions to treatment. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022; 56(2): 167-176. doi: 10.14744/SEMB.2022.30806
6. Uludag M., Unlu M.T., Aygun N., Isgor A. Surgical treatment of substernal goiter. Part 2: Cervical and extracervical approaches, complications. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022; 56(4): 439-452. doi: 10.14744/SEMB.2022.41103
7. Sandaseca S., Yahya M.M., Zuhdi Mamat A., Soh J.Y., Ramely R., Aziz M.E. A monster in the chest: A tale of a goiter. *Cureus.* 2022; 14(6): e25827. doi: 10.7759/cureus.25827
8. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Пряников И.Р., Панькин И.В. Многоузловой и конгломератный зоб, диагностика и хирургическая тактика. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2019; 2: 15-20. [Piksin I.N., Davydkin V.I., Vilkov A.V., Golubev A.G., Pryanikov I.R., Pankin I.V. Conglomerate and multinodular goiter, diagnosis and surgical tactics. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2019; 2: 15-20. (In Russ.)].
9. Mu L., Ren C., Xu J., Guo C., Huang J., Ding K. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Gland Surg.* 2021; 10(2): 729-738. doi: 10.21037/gs-20-757
10. Лукьянов С.В., Чаплыгина Е.В., Кучиева М.Б., Бликян К.М., Лукьянов Н.С. Анатомическая вариабельность щитовидной железы как фактор риска развития

рецидива болезни Грейвса. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 3: 110. [Lukyanov S.V., Chaplygina E.V., Kuchieva M.B., Blikyan K.M., Lukyanov N.S. Anatomical variability of the thyroid gland as a risk factor for the development of recurrence of Graves disease. *Modern Problems of Science and Education*. 2023; 3: 110. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.32611

11. Thomusch O., Sekulla C., Billmann F., Seifert G., Dralle H., Lorenz K; Prospective Evaluation Study of Thyroid Surgery (PETS 2) Study Group. Risk profile analysis and complications after surgery for autoimmune thyroid disease. *Br J Surg*. 2018; 105(6): 677-685. doi: 10.1002/bjs.10770

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

Благодарности

Авторы выражают благодарность ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Вклад авторов

Ильичева Е.А. – разработка концепции, редактирование текста статьи.

Лебедева Д.В. – обзор и анализ литературы, написание текста рукописи.

Григорьев Е.Г. – разработка методологии, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Информация об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-2081-8665

Лебедева Дарья Владимировна – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0001-7388-1679

Григорьев Евгений Георгиевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия); заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-5082-7028

Для переписки

Григорьев Евгений Георгиевич, egg.irk@gmail.com

12. Bojic T., Paunovic I., Diklic A., Zivaljevic V., Zoric G., Kalezic N., et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease – analysis of 1432 patients. *BMC Surg*. 2015; 15: 39. doi: 10.1186/s12893-015-0023-3

13. Меньков А.В. Рецидив узлового зоба после тканесохраняющих операций на щитовидной железе. Хирургическая коррекция эндокринных нарушений. Рязань; 2017: 83-86. [Menkov A.V. Recurrence of nodular goiter after tissue-preserving surgery on the thyroid gland. *Surgical Correction of Endocrine Disorders*. Ryazan; 2017: 83-86. (In Russ.)].

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 apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Irkutsk Regional Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

Authors' contribution

Elena A. Ilicheva – development of the concept, editing of the article.

Daria V. Lebedeva – literature review and analysis, writing the text of the manuscript.

Evgeny G. Grigoryev – development of the methodology, scientific editing, approval of the final version of the article.

Information about the authors

Elena A. Ilicheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-2081-8665

Daria V. Lebedeva – Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7388-1679

Evgeny G. Grigoryev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Academic Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation); Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-5082-7028

Corresponding author

Evgeny G. Grigoryev, egg.irk@gmail.com

Получена 10.03.2024
Принята 09.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 10.03.2024
Accepted 09.05.2024
Published 10.06.2024

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-45-53>

СЛУЧАИ ЛИСТЕРИОЗА В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Карпенко М.Ю.^{1, 2}, Камшилова В.В.¹, Липнягова С.В.¹, Прайзель О.В.³, Гарбер Ю.Г.³,
Сорокина О.В.⁴, Ботвинкин А.Д.²

¹ КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17, стр. 3, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

³ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А, Россия)

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» (660100, г. Красноярск, ул. Сопочная, 38, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Официальная статистика заболеваемости листериозом не отражает реального распространения этой инфекции, несмотря на рост регистрируемых случаев заболевания в различных регионах России.

Цель исследования. Привлечь внимание к диагностике листериоза, особенно в родовспомогательных учреждениях.

Материалы и методы. Проведено описательное исследование 8 больных листериозом (7 взрослых, 1 ребёнок), зарегистрированных в 2022–2023 гг. в Красноярских краевых больницах. Бактериологическое исследование проводилось в лабораториях больниц, где проходили лечение пациенты. Идентификацию выделенных бактерий проводили методом Maldi-Tof на масс-спектрометрах Vitec MS (BioMerieux, Франция) и Microflex (Bruker, Германия).

Описание клинических случаев. В 2022–2023 гг. в Красноярском крае впервые за последние 10 лет зарегистрировано 8 случаев листериоза (7 взрослых женщин, 1 ребёнок). Из них 5 женщин поступили в инфекционное отделение после преждевременных осложнённых родов, в том числе 4 – после кесарева сечения. Все дети родились с дефектами развития различной степени тяжести. Один ребёнок умер на 2-е сутки после рождения. Два случая не связаны с беременностью – острый аппендицит и бактериальный менингит. Все взрослые были госпитализированы в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи. Результаты бактериологического исследования имели решающее значение для постановки диагноза. Инцидентность листериоза составила 0,15 на 100 тыс. населения региона и 0,84–0,98 на 1000 родильниц и пациентов инфекционного отделения.

Заключение. Описанные случаи подтверждают актуальность применения современных методов лабораторной диагностики листериоза и инфекционного контроля, особенно в родовспомогательных медицинских организациях.

Ключевые слова: листериоз, перинатальная инфекция, менингит, клиника, диагностика

Для цитирования: Карпенко М.Ю., Камшилова В.В., Липнягова С.В., Прайзель О.В., Гарбер Ю.Г., Сорокина О.В., Ботвинкин А.Д. Случаи листериоза в Красноярском крае. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 45-53. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-45-53

LISTERIOSIS IN THE KRASNOYARSK KRAI (RUSSIAN FEDERATION): CASE REPORT STUDY

Maria Yu. Karpenko ^{1,2}, Vera V. Kamshilova ¹, Svetlana V. Lipnyagova ¹, Olga V. Praizel ³,
Yulia G. Garber ³, Olga V. Sorokina ⁴, Aleksandr D. Botvinkin ²

¹ Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich (660041, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, build. 3, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

³ Krasnoyarsk State Clinical Center for Maternal and Child Health (660074, Krasnoyarsk, Akademika Kirenskogo str., 2A, Russian Federation)

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Krai (660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya str., 38, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Official statistics on the incidence of listeriosis does not reflect its real incidence rate, despite the increase in registered cases of the disease in various regions of Russia.

The aim of the study. To draw attention to the diagnosis of listeriosis, especially in maternity institutions.

Materials and methods. We conducted a descriptive study of 8 patients with listeriosis (7 adults, 1 child), registered in 2022–2023 in Krasnoyarsk regional hospitals. Bacteriological testing was carried out in the laboratories of hospitals where the patients were treated. Identification of isolated bacteria was carried out using the Maldi-Tof method on Vitec MS (BioMerieux, France) and Microflex (Bruker, Germany) mass spectrometers.

Description of clinical cases. In 2022–2023, in the Krasnoyarsk Krai, for the first time in the last 10 years, 8 cases of listeriosis were registered (7 women, 1 child). 5 women were admitted to the infectious diseases department after premature complicated labor, including 4 cases of cesarean section. All children were born with congenital disorders of varying severity. One child died on the second day after birth. Two cases are not associated with pregnancy – acute appendicitis and bacterial meningitis. All adults were hospitalized for a medical emergency. The results of bacteriological examination were crucial for making a diagnosis. The incidence of listeriosis was 0.15 per 100 thousand population of the region and 0.84–0.98 per 1000 postpartum women and patients in the infectious diseases department.

Conclusion. The described cases confirm the relevance of using modern methods of laboratory diagnosis of listeriosis and infection control, especially in obstetric medical institutions.

Key words: *listeriosis, perinatal infection, meningitis, clinic, diagnostics*

For citation: Karpenko M.Yu., Kamshilova V.V., Lipnyagova S.V., Praizel O.V., Garber Yu.G., Sorokina O.V., Botvinkin A.D. Listeriosis in the Krasnoyarsk Krai (Russian Federation): Case report study. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 45-53. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-45-53

ОБОСНОВАНИЕ

Листерия – широко распространённая, но трудная для диагностики сапронозная инфекция. Клинические проявления листериоза многообразны, напоминают симптомы многих других бактериальных инфекций, и без лабораторного подтверждения поставить диагноз в большинстве случаев не представляется возможным [1–3]. Выявляются преимущественно тяжёлые формы болезни. Особенно опасен листериоз для беременных женщин в связи с угрозой тяжёлой внутриутробной инфекции плода; летальность среди новорожденных может достигать 20–50 % [2–5]. Основные группы риска – беременные женщины и лица с иммунодефицитами различного генеза [6–8]. В последние годы участились сообщения о выявлении спорадических случаев листериоза в различных регионах России [4, 9–11].

Заболевания людей чаще всего связаны с *Listeria monocytogenes*. В современных условиях основное значение имеет пищевой путь передачи, а основными факторами передачи служат продукты животного происхождения, которые хранят в холодильниках и употребляются без термической обработки: сыры (особенно мягкие сорта), молочные продукты, салаты с добавлением мяса и рыбы. Рост заболеваемости связывают с увеличением ассортимента таких продуктов, расширением торговли полуфабрикатами, а также с изменением технологий производства, хранения и продажи продуктов питания [1, 2, 12]. Имеются сообщения о распространении листериоза внутри медицинских организаций при оказании медицинской помощи [7, 13].

ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Привлечь внимание к диагностике листериоза, особенно в родовспомогательных учреждениях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено описательное клинко-эпидемиологическое исследование серии случаев. В анализ включено 8 случаев лабораторно подтверждённого листериоза, выявленных в 2022–2023 гг. в краевом перинатальном центре и больнице скорой медицинской помощи (БСМП) в г. Красноярске. Проанализированы данные из экстренных извещений (форма № 058/у) и электронных копий историй болезни пациентов. Диагностика и лечение проводились в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях» (№ 114н от 21.02.2020). Персональные данные пациентов в процессе исследования не раскрывались. Для бактериологического исследования использовали посев биологического материала (кровь, плацента, перитонеальная жидкость жид-

кость, ликвор) на питательные среды, выбор которых зависел от клинического материала. Для бактериологического исследования перитонеальной жидкости и плаценты использовали набор питательных сред для выделения широкого спектра микроорганизмов. Исследование спинномозговой жидкости проводилось согласно методическим указаниям «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» (МУК 4.21887-04 от 04.03.2004). В качестве селективной среды для выделения листерий использовали шоколадный агар. Обнаружение грамположительных палочек с закруглёнными концами (одиночных или коротких цепочек) оценивали как предварительный положительный результат. Для исследования крови использовали флаконы с готовой питательной средой для быстрого обнаружения микроорганизмов и автоматизированные системы BactAlert (BioMerieux, Франция). Идентификацию выделенных культур проводили с помощью метода Maldi-Tof на масс-спектрометрах Vitec MS (BioMerieux, Франция) и Microflex (Bruker, Германия); дополнительно проводили тест на каталазу и CAMP-тест. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01) с использованием критериев EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2023 г.

Показатели частоты регистрации листериоза среди населения Красноярского края приведены по данным статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Инцидентность листериоза в стационарах, на базе которых проводилось исследование, рассчитана на 1 тысячу пациентов в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все заболевшие госпитализированы в связи с необходимостью оказания неотложной медицинской помощи. Только одна пациентка (случай 6) сразу поступила в инфекционное отделение, остальные переведены из родильного отделения или хирургического стационара. Все заболевшие были женского пола. Среди взрослых преобладали среднетяжёлые формы болезни; наиболее тяжёлое течение наблюдалось у женщины пенсионного возраста. Зарегистрирован 1 случай листериоза у новорождённого (случай 2).

КРАТКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ

Случай 1. Пациентка Е., поступила в инфекционное отделение БСМП из КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (ЦОМид). Заболела остро, вечером повысилась

температура тела до 38 °С; на следующее утро появились выделения из половых путей и схваткообразные боли внизу живота. Скорой помощью доставлена в ЦОМид, где проведено экстренное кесарево сечение. В отделе цервикального канала и плаценте обнаружена *L. monocytogenes* (цервикальный канал – 1×10^5 КОЕ/мл; плацента – сплошной рост).

При поступлении в инфекционное отделение БСМП общее состояние средней тяжести. Температура тела 37,2 °С. Антибактериальное лечение: ампициллин + сульбактам по схеме. Через 5 дней после госпитализации в БСМП (через 7 дней после кесарева сечения) пациентка выписана на амбулаторное лечение.

Случай 2. Новорожденная Е. (дочь пациентки 1), более 5 месяцев находилась в перинатальном центре и за это время перенесла 3 операции. Основной диагноз при выписке: экстремально низкая масса тела (недоношенность 25 недель, масса тела при рождении 600 г, рост 30 см). Сопутствующий диагноз: некротизирующий энтероколит; перфорация кишечника; перитонит; операция (04.08.2022) – лапаротомия, резекция подвздошной кишки, илеостомия; операция (10.11.2022) – релапаротомия, разделение спаек, наложение илео-илеокишечного анастомоза «конец в конец»; энуклеация кисты левого яичника; операция (17.11.2022) – релапаротомия, ушивание передней брюшной стенки; бронхолегочная дисплазия лёгкой степени тяжести, полная ремиссия. Осложнения: умеренная лёгочная гипертензия; врождённый порок сердца; дефект межпредсердной перегородки вторичного типа; пиелокаликоектазия слева; вентилятор-ассоциированная пневмония; синдром утечки воздуха; левосторонний напряжённый пневмоторакс и дренирование левой плевральной полости; неонатальный (диссеминированный) листериоз (подтверждённый выделением листерий из крови); респираторный дистресс-синдром новорождённого; ретинопатия недоношенного (I стадия правого глаза, II стадия левого глаза); анемия недоношенного тяжёлая, смешанного генеза; перинатальный контакт по Lues.

Случай 3. Пациентка В., доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приёмное отделение БСМП с жалобами на боли в нижних отделах живота, тошноту, сухость во рту, общую слабость, повышение температуры тела до 38,2 °С. При пальпации живота отмечено локальное напряжение мышц в нижних отделах справа; симптомы раздражения брюшины положительные. Диагноз: острый аппендицит. В этот же день проведена лапароскопическая аппендэктомия. Во время операции в брюшной полости обнаружен серозно-фибринозный выпот, при бактериологическом исследовании которого выделена *L. monocytogenes* (1×10^5 КОЕ/мл), чувствительная к эритромицину, меропенему, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Антибактериальное лечение: ципрофлоксацин по схеме. Пациентка выписана на амбулаторное лечение на 10-й день после госпитализации.

Случай 4. Пациентка Н., поступила в инфекционное отделение БСМП из ЦОМид. Госпитализирована с диагнозом: листериоз, первично-генерализованная лихорадочная форма, средней степени тяжести, поздний послеродовой период, 2-е сутки после операции кесарево сечение.

Заболевание началось с болей в правой подвздошной области, затем в нижних отделах живота, повышения температуры тела до 37,2 °С; беспокоили заложенность носа, учащённое, дискомфортное мочеиспускание. На следующий день состояние ухудшилось, температура тела повысилась до 39 °С, появились кровянистые выделения из половых путей. Пациентка доставлена машиной скорой медицинской помощи в приёмное отделение БСМП с диагнозом: острый аппендицит? После осмотра хирургом диагноз изменён: дискинезия кишечника, беременность 23 недели, подозрение на острый цистит, восходящий пиелонефрит. В связи с началом родовой деятельности переведена в ЦОМид, где проведено кесарево сечение. При бактериологическом посеве плаценты и крови выделена *L. monocytogenes*.

Общее состояние при поступлении в инфекционный стационар средней тяжести. Температура тела 36,5 °С. Проведено антибактериальное лечение: меропенем по схеме. Пациентка выписана на 10-й день после госпитализации. Новорождённый умер в отделении анестезиологии и реанимации в первые сутки после рождения от тяжёлой формы асфиксии.

Случай 5. Пациентка У., доставлена машиной скорой медицинской помощи в инфекционное отделение БСМП из ЦОМид. Госпитализирована с диагнозом: листериоз, септическая форма, средняя степень тяжести, поздний послеродовой период, 2-е сутки после операции кесарево сечение. Заболевание началось с повышения температуры тела до 38 °С, кашля и насморка. В связи с началом родовой деятельности пациентка госпитализирована в ЦОМид с диагнозом: преждевременные роды на 32–33-й неделе беременности. При бактериологическом посеве плаценты выделены *L. monocytogenes* и *L. innocua*.

Общее состояние при поступлении в инфекционное отделение средней тяжести. Температура тела 36,7 °С. Антибактериальное лечение: ампициллин + сульбактам по схеме. Пациентка выписана на 10-й день после госпитализации в инфекционное отделение. Новорождённый находился в перинатальном центре 28 дней. Выписан с диагнозом: респираторный дистресс-синдром новорождённого; недоношенность, масса при рождении 1730 г, рост 42 см; гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга; субэпендимальные кровоизлияния с двух сторон; врождённый дакриоцистит правого глаза.

Случай 6. Пациентка О., доставлена в инфекционное отделение БСМП. При поступлении жалоб не предъявляет ввиду тяжести состояния, нару-

шение сознания до уровня оглушения. Со слов сопровождающего, отмечено повышение температуры тела до 39 °С и заторможенность. При поступлении общее состояние тяжёлое. Температура тела 38 °С. На обращённую речь открывает глаза, следит взором, утвердительно/отрицательно кивает головой, команды не выполняет.

При люмбальной пункции получен мутный ликвор, вытекающий под повышенным давлением. В ликворе лимфоцитоз (798,0 кл/мкл), повышение общего белка (1,820 г/л). Диагноз при поступлении: острый гнойный менингит с общемозговой симптоматикой. При микробиологическом исследовании ликвора выделена *L. monocytogenes*, устойчивая к триметоприму/сульфаметоксазолу, чувствительная к эритромицину, меропенему, пенициллину. Диагноз: листериоз, менингеальная форма, тяжёлое течение.

Антибактериальное лечение: меропенем по схеме. Пациентка около 7 недель находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении.

Случай 7. Пациентка К., доставлена в инфекционное отделение БСМП из ЦОМид, куда была госпитализирована в связи с началом преждевременных родов на 26-й неделе беременности. В инфекционном отделении поставлен диагноз: листериоз, первично-генерализованная лихорадочная форма, средней степени тяжести, поздний послеродовой период,

2-е сутки после операции кесарево сечение. В начале заболевания появились жалобы на слабость, ломоту в теле, повышение температуры тела до 37,5–39,0 °С; была однократная рвота. При бактериологическом посеве плаценты выделена *L. monocytogenes*.

Общее состояние на момент поступления в инфекционный стационар средней тяжести. От госпитализации пациентка отказалась. Назначено антибактериальное лечение амбулаторно: амоксициллин + клавулановая кислота по схеме. Диагноз у новорождённого: синдром дыхательного расстройства, крайне низкая масса тела при рождении (960 г, длина тела 31 см). Тяжёлая асфиксия при рождении.

Случай 8. Пациентка Б. в течение недели находилась на стационарном лечении в ЦОМид с диагнозом: самопроизвольные преждевременные роды на 29-й неделе, листериоз. При исследовании плаценты выделена *L. monocytogenes*.

Новорождённый около 2 месяцев находился в перинатальном центре и выписан с диагнозом: синдром дыхательного расстройства у новорождённого, низкая масса тела при рождении (1730 г; длина тела 39 см), гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, аневризма межпредсердной перегородки, септицемия, бронхолёгочная дисплазия, анемия.

Основные клинико-лабораторные данные по описанным случаям листериоза представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ЛИСТЕРИОЗА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ В 2022–2023 ГГ.

№	Даты заболевания/поступления в инфекционное отделение/лабораторного подтверждения	Диагноз при поступлении в инфекционное отделение	Клинический диагноз	Лейкоциты, кл/л*	СОЭ, мм/ч**	Гемоглобин, г/л***
1	26/29/29 июля 2022 г.	A32.9 (190) Листериоз неуточнённый	Другие формы листериоза	$8,7 \times 10^9$	64	96
2	29 июля 2022 г.	Новорождённая (описание в тексте)		нет данных		
3	18/20/23 сентября 2022 г.	K35.8 (15635) Острый аппендицит другой и неуточнённый	Острый флегмонозный аппендицит. Местный серозный перитонит. Листериоз, висцеральная форма, средней степени тяжести	$19,9 \times 10^9$	53	131
4	11/14/14 октября 2022 г.	A32.8 (189) Другие формы листериоза	Листериоз, первично-генерализованная лихорадочная форма, средней степени тяжести	$16,5 \times 10^9$	49	99
5	14 февраля/02/02 марта 2023 г.	A32.7 (188) Листериозный сепсис	Листериоз, септическая форма, средней степени тяжести	$9,1 \times 10^9$	58	100,0
6	27/28/29 июля 2023 г.	G03.9 (2918) Менингит неуточнённый	Листериозный менингит и менингоэнцефалит, тяжёлое течение	$12,5 \times 10^9$	30	149,0
7	05/07/09 сентября 2023 г.	A32.9 (190) Листериоз неуточнённый	Листериоз, первично-генерализованная лихорадочная форма, средней степени тяжести	$13,3 \times 10^9$	33	132,0
8	04/XX/07 декабря 2023 г.	В инфекционное отделение не поступала	Преждевременные роды на 29-й неделе, листериоз	$13,4 \times 10^9$	нет данных	115,0

Примечание. Нормы: * – $4,0\text{--}8,5 \times 10^9/\text{л}$; ** – $0\text{--}15 \text{ мм/ч}$; *** – $120,0\text{--}145,0 \text{ г/л}$; XX – от госпитализации отказалась.

АКУШЕРСКАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ

Из общего числа заболевших 5 пациенток поступили после преждевременных осложнённых родов, в том числе 4 – после кесарева сечения. Все дети родились с дефектами развития различной степени тяжести. Один ребёнок умер на 2-е сутки после рождения (табл. 2).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Никто из заболевших не был связан с сельскохозяйственным производством; только в случае 1 не исключён контакт с продуктами от сельскохозяйственных животных из личного подсобного хозяйства. Большинство заболевших – городские жители, занятые на административной работе или в сфе-

ре услуг (табл. 3). Заболевания регистрировались в разные месяцы года без явных признаков сезонности. В случае 5 ретроспективно выявлены острые инфекционные заболевания в семье (с 24.03.2023 по 09.02.2023): у мужа и детей (2 и 5 лет) отмечалась фебрильная температура на протяжении нескольких дней. При осмотре детей педиатром обнаружен налёт на миндалинах и поставлен диагноз: тонзиллит. Не исключено, что имела место семейная вспышка, но заболевшие члены семьи бактериологически не обследовались.

По данным формы 2, заболевания листериозом в Красноярском крае за последние 10 лет впервые зарегистрированы в 2022 г., а затем в 2023 г. Показатель заболеваемости в эти годы составил 0,15 на 100 тыс. совокупного населения, заболеваемость среди детей до 17 лет в 2023 г. – 0,17 на 100 тыс. этой группы населения. Относительный показатель заболеваемости листериозом среди родильниц в ЦОМид

ТАБЛИЦА 2

АКУШЕРСКИЙ АНАМНЕЗ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЁННОГО РЕБЁНКА ПАЦИЕНТОК С ЛИСТЕРИОЗОМ

№	Беременность	Дата поступления в роддом	Роды	Состояние ребёнка
1/2	25 недель	27.07.2022	Преждевременные роды, кесарево сечение	Недоношенность, множественная врождённая патология, лечение в стационаре более 5 мес.
4	23 недели	12.10.2022	Преждевременные роды, кесарево сечение	Недоношенность, умер в первые сутки жизни
5	32–33 недели	26.02.2023	Преждевременные роды, кесарево сечение	Недоношенность, лечение в стационаре около 1 мес.
7	26 недель	07.09.2023	Преждевременные роды, кесарево сечение	Синдром дыхательного расстройства, крайне малая масса тела при рождении, тяжёлая асфиксия
8	29 недель	05.12.2023	Самопроизвольные преждевременные роды	Недоношенность, множественная врождённая патология

ТАБЛИЦА 3

ВЫБОРОЧНЫЕ ДАННЫЕ ИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ЛИСТЕРИОЗА

№	Пол	Возраст	Работа	Условия проживания	Место проживания	Контакты с животными
1	ж	35 лет	Администратор (почта)	Частный дом	Село	Куры, утки, собаки*
2	ж	Новорождённый ребёнок (мать – см. случай 1)				
3	ж	27 лет	Администратор (руководитель отдела)	Благоустроенная квартира	Город	Кошка, попугай
4	ж	33 года	Администратор (руководитель службы)	Благоустроенная квартира	Село	Контакты отрицает
5	ж	31 год	Не работает	Частный дом	Город	Крысы в подвале дома
6	ж	68 лет	Лифтёр	Благоустроенная квартира	Город	Контакты отрицает
7	ж	37 лет	Продавец разливных напитков	Частный дом	Город	Кошки, собаки
8	ж	23 года	Продавец продовольственных товаров	Благоустроенная квартира	Город	Кошка

Примечание. * – муж пациентки 1 свежеевал лошадь и барана (личное хозяйство).

в 2022 г. составил 0,86, в 2023 г. – 1,0 на 1 тыс. родов. Примерно с такой же частотой листериоз выявлялся в инфекционном отделении БСМП: в 2022 г. – 0,84, в 2023 г. – 0,98 на 1 тыс. пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Участившиеся случаи выявления листериоза в Красноярском крае, как и в других регионах России [4, 9–11], очевидно, связаны с улучшением качества бактериологической диагностики. Большинство случаев выявлены в родильных или хирургических отделениях в процессе оказания неотложной медицинской помощи пациентам, поступившим с другими диагнозами. Основными аргументами для постановки диагноза явились выделение и идентификация листерий в биологическом материале, после чего пациентов переводили в инфекционное отделение. При осмотре и клинико-лабораторном обследовании пациентов при поступлении в инфекционное отделение выявлены признаки инфекционного воспаления, подтверждавшие ранее поставленный этиологический диагноз. Лишь в 1 случае из 8 диагнозов был первично установлен в инфекционном стационаре при бактериологическом исследовании ликвора пациента с менингитом. За исключением этого случая, пациенты поступали в инфекционный стационар в состоянии средней тяжести и быстро поправлялись на фоне антибактериальной терапии. Две пациентки даже отказались от госпитализации. Более серьезные последствия для здоровья отмечены у детей, которые долечивались в отделении патологии новорождённых. Особенно показателен случай 2, при котором потребовалась комплексная многоэтапная терапия.

Для взрослых ни в одном из случаев не удалось точно установить источник инфекции, обстоятельства, пути передачи, а следовательно, и продолжительность инкубационного периода. Данные эпидемиологического анамнеза больше согласуются с версией о том, что факторами передачи возбудителя могли быть продукты питания, приобретённые в магазине, чем с версией о заражении от животных в быту или на работе. Хорошо известно, что реальные показатели заболеваемости листериозом значительно превышают данные официальной статистики [1–3]. По нашим данным, инцидентность листериоза в 2022–2023 гг. среди совокупного населения Красноярского края и среди пациентов отделений, где были выявлены случаи, различалась на 2 порядка.

Особенно следует отметить возможность заражения листериозом при оказании медицинской помощи: описаны случаи инфицирования детей в отделениях новорождённых и иммунокомпроментированных взрослых. В этих работах показана высокая эффективность современных методов анализа ДНК листерий при диагностике и эпидемиологическом расследовании [7, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целенаправленное бактериологическое обследование беременных с преждевременными родами и врождённой патологией плода, пациентов после осложнённой аппендэктомии и с бактериальным менингитом позволило выявить листериозную инфекцию и скорректировать лечение. Инцидентность листериоза среди родильниц и пациентов инфекционного отделения составила около 1 случая на 1000 пациентов в год.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тартаковский И.С. Листерии: роль в патологии человека и лабораторная диагностика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002; 2(2): 20–30. [Tartakovski I.S. Listeriae: The role in infectious diseases and laboratory diagnostics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 2(2): 20–30. (In Russian)].
2. Каретина Г.Н., Ющук Н.Д. Листериоз. В кн.: Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.). *Инфекционные болезни. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2009: 387–395. [Karetina G.N., Yushchuk N.D. Listeriosis. In: Yushchuk N.D., Vengerov Yu. Ya. (eds). *Infectious diseases. National manual*. Moscow: GEOTAR Media; 2009: 387–395. (In Russ.)].
3. Schlech W.F. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(3): 10. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018
4. Нафеев А.А., Модникова В.И., Попов В.В., Жданова В.Ю. Случай врожденного листериоза. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 88(1): 145–147. [Nafeev A.A., Modnikova V.I., Popov V.V., Zhdanova V.Yu. Case of congenital listeriosis. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2009; 87(1): 145–147. (In Russ.)].
5. Судаков Д.С., Ковальчук А.С., Бузмакова А.Л., Козловский С.Н., Кучерявенко А.Н. Листериоз в III триместре беременности: течение заболевания и исходы для матери и плода. *Журнал инфектологии*. 2023; 15(3): 119–127. [Sudakov D.S., Kovalchuk A.S., Buzmakova A.L., Kozlovsky S.N., Kucheryavenko A.N. Listeriosis in the third trimester of pregnancy: The course of the disease and outcomes for the mother and fetus. *Journal Infectology*. 2023; 15(3): 119–127. (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-119-127
6. Климова Е.А., Воронина О.Л., Кареткина Г.Н., Посуховский Е.А., Рыжова Н.Н., Кунда М.С., и др. Листериоз и пандемия COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022; 11(1): 102–112. [Klimova E.A., Voronina O.L., Karetkina G.N., Posukhovskiy E.A., Ryzhova N.N., Kunda M.S., et al. Listeriosis and the COVID-19 pandemic. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022; 11(1): 102–112. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-102-112
7. Choi M.H., Park Y.J., Kim M., Seo Y.H., Kim Y.A., Choi J.Y., et al. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes. *Ann Lab Med*. 2018; 38(2): 102–109. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.102

8. McLauchlin J., Amar C.F.L., Grant K.A. Neonatal cross-infection due to *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol Infect.* 2022; 150: 1-31. doi: 10.1017/S0950268822000504

9. Мельникова А.Б., Покусасева В.Н., Гуркина О.В., Кретьова М.В., Мариновичева Е.И. Клиническое наблюдение врожденного листериоза с благоприятным исходом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 19(2): 19-123. [Melnikova A.B., Pokusae-va V.N., Gurkina O.V., Kretova M.V., Marinovichева E.I. A case report with a congenital listeriosis with good clinical outcome. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020; 19(2): 19-123. (In Russ.)].

10. Честнова Т.В., Останин М.А., Марийко А.В., Карлова Л.Р., Руднева А.А., Хромушин В.А. Редкие случаи листериоза на территории Тульской области (клинический случай). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27(1): 87-91. [Chestnova T.V., Ostanin M.A., Mariyko A.V., Karlova L.R., Rudneva A.A., Khromushin V.A. Rare cases of listeriosis in the Tula region (practical case). *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 27(1): 87-91. (In Russ.)].

11. Честнова Т.В., Протасеня А.Н., Новичков М.В. Случай неонатального листериоза на территории Тульской области (клинический случай). *Вестник новых меди-*

цинских технологий. 2022; 29(4): 73-78. [Chestnova T.V., Protasenyia A.N., Novichkov M.V. A case of neonatal listeriosis in the Tula region (practical case). *Journal of New Medical Technologies*. 2022; 29(4): 73-78. (In Russ.)]. doi: 10.24412/1609-2163-2022-4-73-78

12. Тагирова З.Г., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Музыка А.Д., Краснова С.В. Менингоэнцефалит листериозной этиологии. Случай из практики. *Лечащий врач*. 2023; 11(26): 21-25. [Tagirova Z.G., Ponezheva Z.B., Makashova A.D., Muzyka A.D., Krasnova S.V. Meningoencephalitis of listeriosis etiology. A case from practice. *Lechaschi vrach*. 2023; 11(26): 21-25. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2023.26.11.003

13. Lachmann R., Halbedel S., Adler M., Becker N., Allerberger F., Holzer A., et al. Nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with consumption of meat products in health care facilities, Germany, 2014–2019. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(7): 1035.e1-1035.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.020

14. Wang H.L., Ghanem K.G., Wang P., Yang S., Li T.S. Listeriosis at a tertiary care hospital in Beijing, China: High prevalence of nonclustered healthcare-associated cases among adult patients. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(5): 666-676. doi: 10.1093/cid/cis943

Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (протокол № 2 от 28.03.2024). 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.

Вклад авторов

Карпенко М.Ю. – сбор и обработка сводных данных о пациентах, написание черновика статьи.

Камшилова В.В. – бактериологические исследования.

Липнягова С.В. – сбор и обработка клинических данных о пациентах инфекционного отделения.

Прайзель О.В. – сбор и обработка клинических данных о пациентах перинатального центра.

Гарбер Ю.Г. – сбор и обработка клинических данных о пациентах перинатального центра.

Сорокина О.В. – анализ официальных статистических данных и данных эпидемиологического анамнеза.

Ботвинкин А.Д. – план подготовки статьи, разработка дизайна исследования, основная часть работы по редактированию рукописи.

Все авторы принимали участие в обсуждении и написании статьи.

Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patients and their legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee of the Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich (minutes No. 2 dated 28.03.2024). 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.

Authors' contribution

Maria Yu. Karpenko – collection and processing of summary data about patients, writing a draft article.

Vera V. Kamshilova – bacteriological studies.

Svetlana V. Lipnyagova – collection and processing of clinical data about patients in the infectious diseases department.

Olga V. Praizel – collection and processing of clinical data about patients of the perinatal center.

Yulia G. Garber – collection and processing of clinical data about patients of the perinatal center.

Olga V. Sorokina – analysis of official statistical data and epidemiological anamnesis data.

Aleksandr D. Botvinkin – article project plan, development of the study design, the main part of the work on editing the manuscript.

All authors took part in the discussion and writing of the article.

Информация об авторах

Карпенко Мария Юрьевна – заведующая эпидемиологическим отделом, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17, стр. 3, Россия); ординатор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0007-9459-3343

Камшилова Вера Владимировна – к.б.н., заведующая бактериологической лабораторией, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17, стр. 3, Россия)

Липнягова Светлана Викторовна – заведующая инфекционным отделением № 3, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17, стр. 3, Россия)

Прайзель Ольга Викторовна – главная акушерка, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А, Россия)

Гарбер Юлия Григорьевна – заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А, Россия)

Сорокина Ольга Валиахметовна – заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» (660100, г. Красноярск, ул. Сопочная, 38, Россия)

Ботвинкин Александр Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-1324-7374

Для переписки

Карпенко Мария Юрьевна, m.u.karpenko@mail.ru

Получена 21.05.2024
Принята 31.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Information about the authors

Maria Yu. Karpenko – Head of the Epidemiological Department, Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich (660041, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, build. 3, Russian Federation); Resident at the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0007-9459-3343

Vera V. Kamshilova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Bacteriological Laboratory, Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich (660041, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, build. 3, Russian Federation)

Svetlana V. Lipnyagova – Head of the Infectious Diseases Department No. 3, Krasnoyarsk State Emergency Hospital named after N.S. Karpovich (660041, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, build. 3, Russian Federation)

Olga V. Praizel – Chief Midwife, Krasnoyarsk State Clinical Center for Maternal and Child Health (660074, Krasnoyarsk, Akademika Kirenskogo str., 2A, Russian Federation)

Yulia G. Garber – Deputy Chief Physician on Obstetric and Gynecology, Krasnoyarsk State Clinical Center for Maternal and Child Health (660074, Krasnoyarsk, Akademika Kirenskogo str., 2A, Russian Federation)

Olga V. Sorokina – Head of the Epidemiological Department, Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in the Krasnoyarsk Krai (660100, Krasnoyarsk, Sopochnaya str., 38, Russian Federation)

Aleksandr D. Botvinkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-1324-7374

Corresponding author

Maria Yu. Karpenko, m.u.karpenko@mail.ru

Received 21.05.2024
Accepted 31.05.2024
Published 10.06.2024

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-54-60>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕКОНИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА НА ФОНЕ МУКОВИСЦИДОЗА

Ткачук Е.А.^{1, 2, 3}, Барыкова Д.М.^{4, 5}, Кузнецова Н.Н.⁵, Богоносова Г.П.^{1, 2, 5},
Фомичёва Н.В.¹, Доржиева А.Р.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 ордена «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

Актуальность. Тяжёлые осложнения, которые вызывает муковисцидоз, требуют всестороннего изучения. Рассмотрение редких клинических вариантов течения заболевания является важной задачей для понимания полиморфизма клинических проявлений муковисцидоза.

Цель работы. Представить клинический случай врождённого мекониального перитонита, заворота тонкой кишки и некроза мекониальной псевдокисты брюшной полости, которые развились на фоне муковисцидоза, для дальнейшего совершенствования лечения и профилактики осложнений.

Результаты. Рассмотрен клинический случай муковисцидоза, причиной которого явилось сочетание патогенных мутаций в гене *CFTR* (мутация дельта F508; p.Phe508 и *CFTR*dele2,3). На этом фоне сформировались мекониальная псевдокиста, мекониальный перитонит и заворот тонкой кишки.

Заключение. Необходима насторожённость врачей в отношении наследственной патологии в случае наличия у пациентов сочетанных врождённых пороков развития кишечника.

Ключевые слова: мекониальная киста, муковисцидоз, ген *CFTR*

Для цитирования: Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Кузнецова Н.Н., Богоносова Г.П., Фомичёва Н.В., Доржиева А.Р. Клинический случай мекониального перитонита на фоне муковисцидоза. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 54-60. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-54-60

CLINICAL CASE OF MECONIUM PERITONITIS ASSOCIATED WITH CYSTIC FIBROSIS

Elena A. Tkachuk^{1, 2, 3}, Daria M. Barykova^{4, 5}, Nina N. Kuznetsova⁵,
Galina P. Bogonosova^{1, 2, 5}, Ninel V. Fomicheva¹, Aleksandra P. Dorzhieva¹

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, Yubileyny, 100, Russian Federation)

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

ABSTRACT

Background. The severe complications caused by cystic fibrosis require comprehensive study. Consideration of rare clinical variants of the course of the disease is an important task for understanding the polymorphism of cystic fibrosis clinical manifestations.

The aim of the work. To present a clinical case of congenital meconium peritonitis, small intestine volvulus and necrosis of meconium pseudocyst of the abdominal cavity associated with cystic fibrosis, for further treatment improvement and prevention of complications.

Results. The article presents a clinical case of cystic fibrosis caused by a combination of pathogenic mutations in the *CFTR* gene (mutation delta F508; p.Phe508 and *CFTR*dele2,3). Against this background, meconium pseudocyst, meconium peritonitis and small intestine volvulus developed.

Conclusion. Doctors are required to be wary of hereditary pathology if patients have concomitant congenital intestinal malformations.

Key words: meconial cyst, cystic fibrosis, *CFTR* gene

For citation: Tkachuk E.A., Barykova D.M., Kuznetsova N.N., Bogonosova G.P., Fomicheva N.V., Dorzhieva A.P. Clinical case of meconium peritonitis associated with cystic fibrosis. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 54-60. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-54-60

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз (МВ) – это заболевание, вызванное нарушением транспорта хлорид-ионов через клеточную мембрану [1–3], что в итоге приводит к тяжёлым поражениям органов, в которых выделение слизистого секрета является основой их функции. Распространённость муковисцидоза в различных популяциях варьирует; в России в год рождается около 300 детей с муковисцидозом [4].

МВ поражает множество органов, чаще всего желудочно-кишечный тракт и дыхательную систему [3]. Синдром дистальной кишечной непроходимости считается довольно редким осложнением у пациентов с муковисцидозом [3]. Однако некоторые авторы насчитывают распространённость этого синдрома на уровне 23,3–35,5 эпизода на 1000 пациентов с муковисцидозом в год [5, 6].

Таким образом, подробное рассмотрение редких клинических вариантов течения заболевания является важной задачей для понимания клинических проявлений муковисцидоза.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз – тяжёлое наследственное ауто-сомно-рецессивное заболевание, которое поражает все экзокринные железы, жизненно важные органы и системы. Распространённость муковисцидоза варьирует от 1:2500 в Австралии до 1:25 000 в Финляндии [1]. Причиной заболевания является мутация в гене *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ген расположен на длинном плече 7-й хромосомы и содержит 27 экзонов и 250 000 нуклеотидов. В настоящий момент насчитывается до 1939 мутаций гена *CFTR*, которые служат причиной развития различных форм муковисцидоза [2]. Часть из них чаще встречаются в России: дельта F508 (53,2 %); *CFTR*dele2,3(21kb) (5,9 %); N1303K (2,7 %); 2184insA (2 %); 2143delT (2 %); W1282X (1,8 %); G542X (1,7 %); 3849+10kbCT (1,7 %); R334W (0,8 %); S1196X (0,6 %) [2].

В литературе описаны случаи сочетания муковисцидоза с синдромом дистальной интестинальной обструкции [3] у ребёнка 9,5 лет; мекониевая непроходимость кишечника развивается у 10–15 % новорождённых детей, страдающих муковисцидозом [2]. В данной статье мы рассматриваем клинический случай, при котором муковисцидоз сочетался с врождённым меконияльным перитонитом на фоне заворота тонкой кишки и некроза меконияльной псевдокисты брюшной полости.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать редкий клинический случай сочетания муковисцидоза с врождённым меконияльным пери-

тонитом на фоне заворота тонкой кишки и некроза меконияльной псевдокисты брюшной полости для совершенствования лечения и профилактики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребёнок (девочка) в возрасте 2 месяцев 01.08.2023 поступил в отделение хирургии новорождённых и недоношенных детей ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (ОГАУЗ ГИМДКБ) переводом из Областного перинатального центра ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница» с жалобами на вздутие живота, неустойчивый, жидкий, водянистый стул, плохую прибавку массы тела.

Анамнез

Ребёнок от 6-й беременности, 3-х родов. Со слов матери, беременность протекала с осложнениями: на 12-й неделе был поставлен диагноз: кандидозный вульвовагинит. Проведена санация половых органов. Ультразвуковое звуковое исследование (УЗИ) на 18-й неделе выявило подозрение на обструктивное поражение кишечника плода. Повторно УЗИ проведено на 21-й и 25-й неделях: достоверных данных, свидетельствующих о патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не было выявлено. На 30-й неделе выявлен врождённый порок развития (ВПР) ЖКТ: обструктивное поражение кишечника, возможно, множественные атрезии участков тонкого и толстого кишечника. Проведён натальный консилиум: прогноз для выздоровления сомнительный. С 20-й недели назначен приём утрожестана, кардиомагнила.

Преждевременное родоразрешение состоялось в 36 недель путём Кесарева сечения по поводу краевой отслойки плаценты; ребёнок находился в головном предлежании. Вес при рождении – 3030 г, рост – 48 см, оценка по шкале Апгар – 6–7 баллов. После рождения дыхание регулярное, крик негромкий, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 100/мин. Сатурация кислорода – 78 %. Выявлены видимые ВПР: живот увеличен в размере до 40 см в окружности; в гастральном зонде имеется обильное количество отделяемого кишечного характера. На 5-й минуте после рождения отмечается отрицательная динамика по респираторному статусу, дыхание у ребёнка ослабленное, с участием вспомогательной мускулатуры, на 30-й минуте – в транспортном кувете с автономной искусственной вентиляцией лёгких. Ребёнок переведён в отделение реанимации новорождённых № 9.

Был проведён осмотр хирургом, после чего показано экстренное оперативное вмешательство по поводу врождённого меконияльного перитонита на фоне заворота тонкой кишки и некроза, меконияльной псевдокисты брюшной полости. Проведены верхняя поперечная лапаротомия, энтеролизис,

резекция нежизнеспособных участков кишечника; наложен еюноилеоанастомоз. Послеоперационно в динамике состояние ребёнка тяжёлое, отсутствует прибавка в весе, потери со стулом составляют 28 мл/кг/с. Стул светлый, разжиженный, в копрограмме нейтральный жир в большом количестве. Проведена коррекция питания с заменой 3 кормлений на ночную смесь с расщеплёнными триглицеридами (Monogen (Nutricia, Россия)), дипептивен в объёме 2 мл/кг/с. Наблюдается отрицательная динамика: лейкопения, повышение С-реактивного белка (СРБ), эпизоды повышения температуры до 37,5 °С. Назначена коррекция антибактериальной, противогрибковой терапии.

Девочка была переведена в отделение хирургии новорождённых и недоношенных детей ОГА-УЗ ГИМДКБ.

Объективный статус при поступлении

Общее состояние очень тяжёлое, сознание ясное, положение пассивное, температура тела в аксиллярной области – 36,8 °С, ЧСС – 166/мин, частота дыхательных движений – 52/мин, вес – 2555 г, должностный вес – 3630 г, дефицит массы тела – 1075 г (29,6 %), окружность головы – 34 см, окружность грудной клетки – 31,5 см. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые, влажные на ощупь. Подкожно-жировой слой выражен умеренно, распределён равномерно. Лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны, подвижны. Мышечная система развита удовлетворительно.

Грудная клетка цилиндрическая, симметричная, пальпаторно безболезненная во всех отделах, перкуторно – ясный лёгочный звук. Над всей поверхностью лёгких аускультативно: везикулярное дыхание проводится ослаблено во все отделы, хрипов нет, от увлажнённого кислорода не зависит, сатурация – 98 %.

Границы относительной сердечной тупости – в проекции возрастной нормы, аускультативно: тоны сердца ритмичные, над областью сердца выслушивается интенсивный систолический шум с проведением на спину, подмышечную область, пульс на периферии удовлетворительный.

Язык при осмотре чистый, влажный; живот увеличен в размере, вздут, пальпации доступен, болезненный; печень выходит из-под края рёберной дуги на 2 см; селезёнка пальпируется у края рёберной дуги; стул водянистый, слабо пигментирован.

При осмотре поясничной области пастозности не выявлено, отёки отсутствуют, при пальпации почки не определяются, диурез в пределах нормы.

Локальный статус: на послеоперационном шве репарация первичным натяжением, шов состоятелен, без признаков воспаления.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $3,73 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $7,7 \times 10^9/л$; лимфоциты – 51,3 %; гемо-

глобин – 109 г/л; гематокрит – 32,4 %; тромбоциты – $193 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,37 ммоль/л; общий билирубин – 98,34 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза – 32,05 МЕ/л; аланинаминотрансфераза – 31,35 МЕ/л; лактатдегидрогеназа – 192,25 МЕ/л; гамма-глутамилтрансфераза – 290,32 Ед/л; щелочная фосфатаза – 607,32 Ед/л; креатинин – 17,69 мкмоль/л; общий белок – 45,15 г/л, альбумин – 32,51 г/л; СРБ – 62,35 мг/л; ферритин – 306,11 мкг/л.

Общий анализ мочи в норме.

Иммунохроматографический анализ кала выявил антигены к токсину А и В *Clostridium difficile*.

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма: в пределах возрастных показателей.

УЗИ брюшной полости и мочевыделительной системы: без грубой экоструктурной патологии.

Эхокардиография: врождённый порок сердца – дефект межпредсердной перегородки малых размеров.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости: данных, свидетельствующих о задержке пассажа контрастного препарата, по данной рентгенограмме не выявлено (рис. 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенография органов брюшной полости

Консультация невролога: перинатальное поражение центральной нервной системы смешанной этиологии. Синдром угнетения.

При молекулярно-генетическом исследовании крови ребёнка и родителей была выявлена му-

тация в гене *CFTR*: мутация дельта F508; p.Phe508 у матери и *CFTR*dele2,3 у отца в гетерозиготном состоянии.

Была проведена коррекция питания, начата заместительная ферментная терапия, коррекция антибактериальной терапии:

Питание смесью Monogen (Nutricia, Россия) по 20 мл через 3 часа, соска + зонд.

Смекта в течение суток – 1 пакет на 50 мл воды.

Антибактериальная терапия: цефотаксим внутривенно (в/в) 100 мг/кг/сут. 86 мг 3 раза в сутки; ванкомицин в/в 20 мг/кг/сут. 50 мг 3 раза в сутки.

Противогрибковая терапия: вориконазол 18 мг/кг/сут. 46 мг 1 раз в сутки.

Гепатопротекторы: Урсофальк 30 мг/кг/сут. 8 мл 2 раза в сутки.

Заместительная ферментная терапия: Креон 13 тыс. ЕД/кг/сут.

Витамин D 1000 ЕД 1 раз в сутки; Пепидол 2 мл 8 раз в сутки.

После коррекции питания и проведенного лечения отмечена положительная динамика в наборе веса, урежении стула, улучшении аппетита и общего состояния.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *CFTR*, отвечающий за развитие муковисцидоза, кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости [4], который функционирует как Cl-селективный канал с низкой проводимостью, управляемый циклами связывания и гидролиза аденозинтрифосфата [7]. Из-за мутации этого гена нарушается формирование хлорного канала в мембранах эпителиальных клеток, что приводит к задержке ионов натрия и воды, обезвоживанию и сгущению секретов экзокринных желез [3].

Сложный молекулярно-генетический дефект сочетания мутаций гена *CFTR* дельта F508; p.Phe508, полученных от матери, и *CFTR*dele2,3, полученной от отца, стал причиной тяжелой кишечной формы муковисцидоза у ребенка.

Авторы, исследовавшие особенности мутации дельта F508 [8], считают, что отсутствие фенилаланина-508 вызывает нарушение нормального процесса биосинтеза и тем самым приводит к сохранению и последующей деградации мутантного белка в эндоплазматическом ретикулуме, однако это не влияет на связывание нуклеотидов белком [8]. Авторы пришли к выводу, что дефект delF508 представляет собой сочетание неправильной локализации и нестабильности белка в дополнение к частичным дефектам функции канала [8].

Мутация дельта F508 *CFTR* приводит к образованию неправильно свернутого белка CFTR, который сохраняется в эндоплазматическом ретикулуме и подвергается распаду [9]. Есть сведения, что му-

тация дельта F508 составляет 33,8 % от еврейских аллелей CF [10].

Мутация F508del является самой распространенной мутацией гена *CFTR* во всем мире, частота в России составляет 52 % [11].

Вторая по частоте мутация муковисцидоза – мутация *CFTR*dele2,3(21kb), которая носит название «славянская» из-за распространения среди славян [11]. Ее распространенность в России составляет 5,9 % [11]. Мутация *CFTR*dele2,3(21kb) (с.54-5940_273+10250del21080, p.Ser18Argfs*16) является делецией 21 080 нуклеотидов с потерей экзона 2 и 3 гена *CFTR* и сдвигом рамки считывания в эпителиальной мРНК *CFTR* [11], в результате чего создается сигнал преждевременной термации в экзоне 4 [12].

Обе мутации, полученные и от отца, и от матери, являются причиной внутриутробного течения клинических проявлений муковисцидоза, которые сформировали врожденный меконияльный перитонит на фоне заворота тонкой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение проходимости кишечника является одним из тяжелых осложнений муковисцидоза. Однако данная патология развивается не у всех новорожденных с муковисцидозом. Сочетание двух патогенных мутаций, полученных от отца и от матери, в данном клиническом случае привело к развитию меконияльной кисты. В связи с этим пренатальная профилактика имеет важное значение для прерывания патологической беременности по медицинским показателям. Не менее важна настороженность врачей в отношении наследственной патологии при наличии у пациента врожденных пороков развития кишечника [13].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Толстова В.Д., Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3(4): 50-55. [Tolstova V.D., Kapranov N.I. Cystic fibrosis: Present day aspects of diagnostics and treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2006; 3(4): 50-55. (In Russ.)].
2. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31(2): 135-146. [Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M. Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N. Yu., et al. Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020. *Pulmonologiya*. 2021; 31(2): 135-146. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146
3. Камилова А.Т., Геллер С.И., Дустмухамедова Д.Х., Насирова Л.Х. Синдром дистальной интестинальной

обструкции у ребенка с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023; 17(1): 233-239. [Kamilova A.T., Geller S.I., Dustmukhamedova D.Kh., Nasirova L.Kh. Distal intestinal obstruction syndrome in a child with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2023; 17(1): 233-239. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2022-023

4. Эседов Э.М., Гаджимирзаев Г.А., Ахмедова Ф.Д., Мурадова В.Р., Гаджимирзаева Р.Г., Меджидова Р.А., и др. Муковисцидоз – актуальная проблема медицины. *Вестник оториноларингологии*. 2016; 81(5): 1518. [Esedov E.M., Gadzhimirzaev G.A., Akhmedova F.D., Muradova V.R., Gadzhimirzaev R.G., Medzhidova R.A., (In Russ.) Mu-coviscidosis, a challenging medical problem. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016; 81(5): 15-18. (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino201681515-18

5. Andersen H.O., Hjelt K., Waever E., Overgaard K. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: The impact of high-energy intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11(3): 356-360. doi: 10.1097/00005176-199010000-00012

6. van der Doef H.P., Kokke F.T., van der Ent C.K., Houwen R.H. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: Meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011; 13(3): 265-270. doi: 10.1007/s11894-011-0185-9

7. Wang Y., Wrennall J.A., Cai Z., Li H., Sheppard D.N. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt *CFTR*

function: From single molecules to animal models. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014; 52: 47-57. doi: 10.1016/j.bio-cel.2014.04.001

8. Logan J., Hiestand D., Daram P., Huang Z., Mucio D.D., Hartman J., et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations that disrupt nucleotide binding. *J Clin Invest*. 1994; 94(1): 228-236. doi: 10.1172/JCI117311

9. Egan M.E., Pearson M., Weiner S.A., Rajendran V., Rubin D., Glöckner-Pagel J., et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science*. 2004; 304(5670): 600-602. doi: 10.1126/science.1093941

10. Lerer I., Sagi M., Cutting G.R., Abeliovich D. Cystic fibrosis mutations delta F508 and G542X in Jewish patients. *J Med Genet*. 1992; 29(2): 131-133. doi: 10.1136/jmg.29.2.131

11. Маркова Е.В., Татару Д.А. STR-маркеры хромосом, несущих мутации F508del и CFTRdele2,3(21kb) гена *CFTR*. *Медицинская генетика*. 2017; 16(6): 9-20 [Markova E.V., Tataru D.A. STR markers of chromosomes carrying F508del and CFTRdele2,3(21kb) mutations of *CFTR* gene. *Medical Genetics*. 2017; 16(6): 9-20. (In Russ.)].

12. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Роль генетики в современной медицине. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 81-88. [Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. The role of genetics in modern medicine. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 81-88. (In Russ.)]. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-81-88

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

Ткачук Е.А. является заместителем главного редактора «Байкальского медицинского журнала» с 2022 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту 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-Матрёнская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи.
Барыкова Д.М. – сбор фактического материала.
Кузнецова Н.Н. – сбор фактического материала.
Богоносова Г.П. – сбор фактического материала.
Фомичёва Н.В. – обзор публикаций, сбор фактического материала.
Доржиева А.Р. – 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

Tkachuk E.A. has been deputy editors-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 City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

Authors' contribution

Elena A. Tkachuk – development of study design, review of publications, writing of the manuscript.
Daria M. Barykova – collecting factual material.
Nina N. Kuznetsova – collecting factual material.
Galina P. Bogonosova – collecting factual material.
Ninel V. Fomicheva – review of publications, collecting factual material.
Aleksandra R. Dorzhieva – review of publications, collecting factual material.

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 (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия) ORCID: 0000-0001-7525-2657

Барыкова Дарья Михайловна – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия). ORCID: 0000-0003-4258-1475

Кузнецова Нина Николаевна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

Богонослова Галина Петровна – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия); аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-9039-2743

Фомичева Нинель Владимировна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0008-8778-6750

Доржиева Александра Рабдановна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0009-3409-5478

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Получена 09.05.2024
Принята 14.05.2024
Опубликована 10.06.2024

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 (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation); Senior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation); Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7525-2657

Daria M. Barykova – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation); Geneticist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital (664009, Irkutsk, Sovetskaya str., 57, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-4258-1475

Nina N. Kuznetsova – Neonatologist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital (664009, Irkutsk, Sovetskaya str., 57, Russian Federation)

Galina P. Bogonosova – Neonatologist, City Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital (664009, Irkutsk, Sovetskaya str., 57, Russian Federation); Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation); Teaching Assistant at the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of Continuing Professional Education, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-9039-2743

Ninel V. Fomicheva – 6th year student at the Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0008-8778-6750

Aleksandra R. Dorzhieva – 6th year student at the Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0009-3409-5478

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Received 09.05.2024
Accepted 14.05.2024
Published 10.06.2024

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-61-70>

СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРИНОМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ТРАНСТОРАКАЛЬНЫМ ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

Яриков А.В.^{1, 2, 3}, Евграфов Д.П.², Перльмуттер О.А.², Фраерман А.П.², Симонов А.Е.⁴,
Истрелов А.К.⁵, Мухин А.С.⁶, Цыбусов С.Н.³, Соснин А.Г.⁷, Гунькин И.В.⁸

- ¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (603001, г. Нижний Новгород, Нижневолжская наб., 2, Россия)
- ² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144, Россия)
- ³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23, Россия)
- ⁴ ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России (660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26, корп. 2, Россия)
- ⁵ ФГБУ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России (690022, г. Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 161, Россия)
- ⁶ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)
- ⁷ ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России (662971, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, 5, Россия)
- ⁸ ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Россия)

РЕЗЮМЕ

Введение. Опухоли спинного мозга составляют 1,4–10,0 % в структуре всех новообразований центральной нервной системы. Среди новообразований спинного мозга частота встречаемости опухолей по типу «песочных часов» (с интраканальным/паравертебральным расположением) составляет 13–14 %. Встречаемость неврином в структуре первичных экстрамедуллярных опухолей достигает 40 % с наиболее частой локализацией в грудном отделе позвоночника.

Цель работы. Представить клинический случай оперативного лечения паравертебральной невриномы трансторакальным экстраплевральным доступом, показать его безопасность и преимущество.

Клинический случай. В работе описан редкий клинический случай хирургического лечения невриномы грудного отдела позвоночника. Перед операцией была выполнена пункционная биопсия под навигацией с помощью компьютерной томографии. Было проведено тотальное удаление опухоли из трансторакального экстраплеврального доступа. Описаны технические нюансы вмешательства и продемонстрированы оперативные возможности трансторакального экстраплеврального доступа при удалении опухолей заднего средостения нейрогенного происхождения. Опыт применения трансторакального экстраплеврального доступа показал его эффективность при удалении неврином грудного отдела позвоночника. Далее в статье проведён сравнительный анализ различных доступов для удаления неврином опухолей заднего средостения нейрогенного происхождения. Через 6 месяцев пациентке была выполнена радиочастотная нейроабляция межрёберного нерва из-за сохраняющегося постторакотомического болевого синдрома.

Заключение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует преимущества трансторакального экстраплеврального доступа, которые позволяют успешно использовать их при удалении паравертебральных неврином. Трансторакальный экстраплевральный доступ показывает преимущества в плане снижения интраплевральных осложнений: плеврит, ателектаз, пневмоторакс, спаечный процесс в плевральной полости.

Ключевые слова: невринома, опухоль типа «песочных часов», *N-bloc* резекция, постторакотомический болевой синдром, 3D-печать

Для цитирования: Яриков А.В., Евграфов Д.П., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Симонов А.Е., Истрелов А.К., Мухин А.С., Цыбусов С.Н., Соснин А.Г., Гунькин И.В. Случай лечения невриномы грудного отдела позвоночника трансторакальным экстраплевральным доступом: описание клинического случая и анализ литературы. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 61-70. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-61-70

TRANSTHORACIC EXTRAPLEURAL APPROACH IN THE TREATMENT OF THORACIC SPINAL NEURINOMA: DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE AND LITERATURE ANALYSIS

Anton V. Yarikov^{1, 2, 3}, Dmitry P. Evgrafov², Olga A. Perlmutter², Alexander P. Fraerman², Alexander E. Simonov⁴, Alexey K. Istrellov⁵, Alexey S. Mukhin⁶, Sergey N. Tsybusov³, Andery G. Sosnin⁷, Ivan V. Gunkin⁸

¹ Volga District Medical Center (603001, Nizhny Novgorod, Nizhnevolzhskaya emb., 2, Russian Federation)

² City Clinical Hospital No. 39 of Nizhny Novgorod (603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoe highway, 144, Russian Federation)

³ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (603950, Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23, Russian Federation)

⁴ Federal Siberian Research Clinical Center (660037, Krasnoyarsk, Kolomenskaya str., 26, block 2, Russian Federation)

⁵ Far Eastern District Medical Center (690022, Vladivostok, Stoletiya Vladivostoka ave., 161, Russian Federation)

⁶ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznaya str., 1, Russian Federation)

⁷ Clinical Hospital No. 51 (662971, Krasnoyarsk Territory, Zheleznogorsk, Kirova str., 5, Russian Federation)

⁸ Ogarev Mordovia State University (430005, Saransk, Bolshevistskaya str., 68, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Spinal tumors account for 1.4–10.0 % of all central nervous system tumors. Among spinal tumors, the incidence of hourglass tumors (with intracanal/paravertebral location) is 13–14 %. The incidence of neurilemmomas in the structure of primary extramedullary tumors reaches 40 %, and the most common location is thoracic spine.

The aim of the work. To present a clinical case of surgical treatment of paravertebral neurilemmoma using transthoracic extrapleural approach, to show its safety and advantage.

Clinical case. The article describes a rare clinical case of surgical treatment of neurilemmoma of the thoracic spine. Before surgery, a puncture biopsy was performed using computed tomography navigation. Total tumor resection was performed through a transthoracic extrapleural approach. The article describes the technical nuances of the surgery and demonstrates the surgical capabilities of transthoracic extrapleural approach for resection of the posterior mediastinum tumors of neurogenic origin. Using transthoracic extrapleural approach has shown its effectiveness in thoracic spine neurilemmoma resection. A comparative analysis of various approaches for the resection of posterior mediastinum neurilemmomas of neurogenic origin was carried out. After 6 months, the patient underwent radiofrequency neuroablation of the intercostal nerve due to persistent post-thoracotomy pain syndrome.

Conclusion. This clinical observation demonstrates the advantages of transthoracic extrapleural approach, which allow their successful use in the paravertebral neurilemmomas resection. Transthoracic extrapleural approach shows advantages in reducing intrapleural complications: pleurisy, atelectasis, pneumothorax, pleural cavity adhesions.

Key words: neurilemmoma, hourglass tumor, N-bloc resection, post-thoracotomy pain syndrome, 3D printing

For citation: Yarikov A.V., Evgrafov D.P., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Simonov A.E., Istrellov A.K., Mukhin A.S., Tsybusov S.N., Sosnin A.G., Gunkin I.V. Transthoracic extrapleural approach in the treatment of thoracic spinal neurinoma: description of the clinical case and literature analysis. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 61-70. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-61-70

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли спинного мозга (СМ) составляют 1,4–10,0 % всех новообразований центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Невриномы (шванномы, нейролеммомы, неврилеммомы) – это доброкачественные медленно растущие опухоли, морфологическим субстратом которых являются шванновские клетки миелиновых оболочек. Термин «невринома», выдвинут J. Verocay в 1910 г. [2, 3]. В 1929 г. G.J. Neuber впервые анонсировал новообразование СМ по типу «гантели» или «песочных часов» [4]. Регистрируются невриномы СМ в основном у лиц в возрасте 20–50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Среди новообразований СМ частота встречаемости опухолей по типу «песочных часов» (с интраканальным/паравертебральным расположением) составляет 13–14 % [5]. Встречаемость неврином в структуре первичных экстрамедуллярных опухолей достигает 40 % с наиболее частой локализацией в грудном отделе позвоночника (ГОП) [6]. Шваннома заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство встречается от 1 % до 5 % среди всех шванном [7]. Частота малигнизации неврином не превышает 1 % [2]. Сама шваннома не малигнизируется: вначале она трансформируется в нейрофибром, а затем подвергается злокачественному превращению [8]. Нейрофиброма экспрессирует S100, SOX10, GLUT1, стромальные клетки могут окрашиваться CD34. В 76 % случаев злокачественные трансформации фиксируются при невриномах более 5 см в диаметре [9]. Прогноз при данном виде неблагоприятный, и наблюдается быстрое прогрессирование опухоли с метастазированием в печень и лёгкие.

Существует классификация опухолей СМ по типу «песочных часов» K. Eden в зависимости от их топографо-анатомических взаимоотношений с нервными и структурами позвоночника [2, 10]:

I тип – опухоли с интра- и экстрадуральными компонентами;

II тип – опухоли с интра-, экстрадуральным и паравертебральным компонентами;

III тип – опухоли с экстрадуральным и паравертебральным компонентами;

IV тип – опухоли с фораминальным и паравертебральным компонентами.

В 2001 г. K. Sridhar предложил классификацию, которая учитывала не только локализацию опухоли СМ, но также размеры и наличие инвазивного роста [11]:

Тип I – интра- или экстрадуральная опухоль СМ, занимающая менее двух позвоночных сегментов в длину.

Тип II – интраспинальная опухоль, занимающая более 2 позвоночных сегментов в длину.

Тип III – интраспинальная опухоль с распространением в фораминальное отверстие.

Тип IV – интраспинальная опухоль с экстравертебральным распространением: экстравертебральный компонент меньше или больше 2,5 см.

Тип V – опухоль более 2,5 см с остеоллизом тела позвонка (считается гигантской).

Сложность ранней диагностики неврином, локализованных за пределами позвоночного канала, сопряжена с медленным неинвазивным ростом и неспецифичностью возникающих симптомов. Это может привести к тому, что к моменту верификации опухоль может достигать значительных размеров, что затрудняет процесс её удаления [12–14]. Своевременная радикальная операция позволяет предупредить злокачественную трансформацию опухоли, избавляет больного от неизбежного сдавления висцеральных органов, магистральных артерий, СМ, органов и структур средостения [15, 16].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клинический случай оперативно-го лечения паравертебральной невриномы трансторакальным экстраплевральным доступом, показать его безопасность и преимущество.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 1983 г. р., поступила в нейрохирургическое отделение № 2 ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород) в июне 2022 г. с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника справа с иррадиацией в правую половину грудной клетки.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2018 г., когда стали беспокоить боли в грудном отделе позвоночника. Лечилась амбулаторно в поликлинике по месту жительства, где симптомы заболевания были расценены как проявления остеохондроза ГОП. В дальнейшем отмечает появление болей в правой половине грудной клетки. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, но интенсивность болевого синдрома увеличивалась. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника, на которой была выявлена опухоль СМ на уровне позвонков Th7–Th8 справа с ростом в плевральную полость. Операционное планирование проводили в программе, обладающей достаточным для сегментации функционалом – Inobites DICOM Viewer (Россия). В дальнейшем была выполнена 3D-печать модели на 3D-принтере FDM для планирования этапов оперативного лечения. 3D-модель позволяла изучить взаимоотношение опухоли с сосудами, рёбрами, позвоночником.

Неврологический статус: сила в верхних и нижних конечностях соответствовала 5 баллам. Сухожильные рефлексы с конечностей средней живости S = D. Нарушений чувствительности выявлено не было. Функции тазовых органов не нарушены. Интенсивный болевой синдром – 7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

МРТ ГОП и грудной клетки с внутривенным контрастированием зафиксировала экстрамедуллярное новообразование, однородно накапливающее контрастный препарат, исходящее из правого фораминального отверстия на уровне позвонков Th7–Th8 справа с ростом в плевральную полость. Размеры образования $4,8 \times 3,9 \times 4,5$ см (рис. 1). По классификации K. Sridhar – IV тип, по K. Eden – IV тип.

Первым этапом лечения была выполнена биопсия под навигацией с помощью компьютерной томографии (КТ). По результатам гистологического исследования определена нейрофиброма (grade I).

Положение на операционном столе: пациентка располагается на левом боку на валике. Тело пациентки дополнительно разгибается в противоположную сторону от разреза операционным столом.

Ход операции. Производился разрез кожи и мягких тканей по ходу VI ребра, от лопаточной до средней подмышечной линии, длиной до 10 см. Ребро было резецировано на протяжении 7 см. Париеетальная плевра прецизионно отделена от внутренней поверхности грудной стенки на всём протяжении. После этого париеетальная плевра полностью отделена от опухоли и переднебоковой поверхности позвоночного столба. В правом рёберно-позвоночном углу выявлена несмещаемая опухоль. Опухоль была мобилизована и после пересечения нерва СМ на уровне выхода из фораминального отверстия удалена N-блоком. Перед зашиванием раны произведе-

на инфильтрация растворами местного анестетика и гормона с целью обезболивания. Операция длилась 90 мин, кровопотеря составила 200 мл. Послеоперационный период протекал без особенностей, рана зажила первичным натяжением, без признаков воспаления. На 1-е сутки после операции была выполнена КТ органов грудной клетки, на которой не было выявлено пневмоторакса. После операции у пациентки отмечалась положительная динамика в виде регресса болевого синдрома до 2 баллов по ВАШ.

Через 6 мес. у пациентки отмечается усиление боли по ходу правого межреберья в области послеоперационного рубца до 6–7 баллов по ВАШ, плохо купируемых НПВП, антидепрессантами и габапентиноидами. Пациентке была выполнена блокада межрёберного нерва под ультразвуковой (УЗ) навигацией, после чего отмечался регресс болевого синдрома до 3 баллов по ВАШ. Через неделю у пациентки зафиксирован рецидив болевого синдрома, рефрактерного к медикаментозной терапии. Пациентке была выполнена радиочастотная нейроабляция межрёберного нерва под УЗ-навигацией, после чего пациентка прекратила приём анальгетиков.

Оценка результатов операции проведена через 12, 24 мес. При осмотре больная жалоб не предъявляла, неврологической симптоматики не выявлено. На контрольной МРТ данных, свидетельствующих о продолженном росте опухоли, не обнаружено.

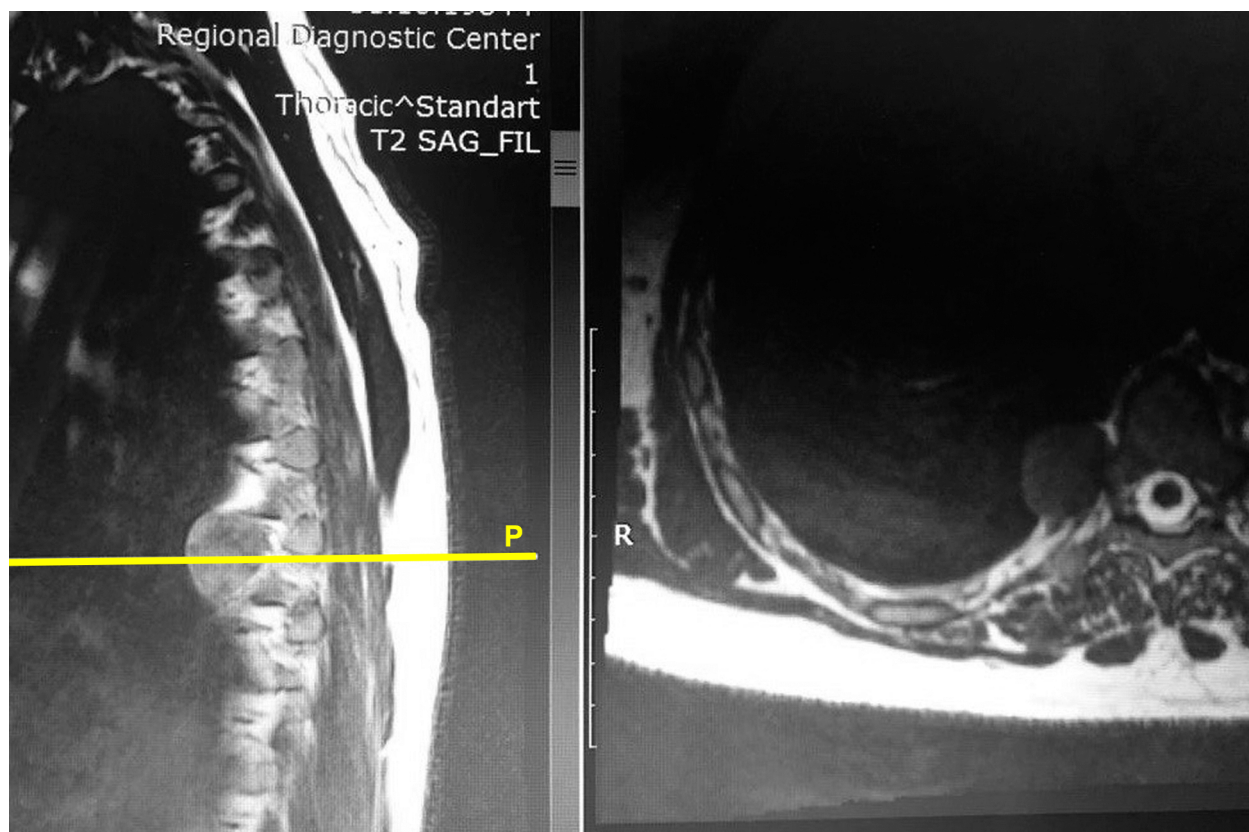


РИС. 1. Пациентка М., данные МРТ грудного отдела позвоночника: новообразование, исходящее из правого фораминального отверстия на уровне позвонков Th7–Th8 справа с ростом в плевральную полость

ОБСУЖДЕНИЕ

Внеорганные новообразования грудной клетки требуют дифференцированного подхода в диагностике и лечении в зависимости от гистологического диагноза [17, 18]. В грудной клетке чаще присутствуют следующие виды объёмных образований: тератома, тимома, невринома (доброкачественная и злокачественная), мезотелиома, тератома, метастаз, фиброма, липома, липосаркома, энтерогенная киста, туберкулёз. Для определения тактики лечения необходимо определение гистологической природы опухоли, так как она может кардинально отличаться. Возможно получение биопсии открытым хирургическим, видеоторакоскопическим, пункционным способами. В нашем случае биопсия была получена с помощью пункции под КТ-навигацией [19].

В настоящее время для оперативного удаления паравerteбральных неврином ГОП применяют торакотомию (интраплевральную, экстраплевральную), миниторакотомию, торакоскопию, а также костотрансверзэктомию [20–22].

Заднебоковая торакотомия представляется главным доступом при удалении опухолей заднего средостения, в том числе неврином (по типу «песочных часов» и паравerteбральных) [23]. Основным достоинством торакотомии являются прямой подход к опухоли и исчерпывающий визуальный контроль за выполнением её мобилизации [24]. При торакотомии с расширенной диссекцией возможна прямая визуализация ключевых структур грудной клетки:

грудного отдела аорты, верхней поллой вены и лёгких. Но стоит отметить, что большое оперативное пространство и свобода хирургических манипуляций приводят к значительной операционной травме, большой кровопотере, высокой частоте послеоперационного болевого синдрома и выраженному рубцово-спаечному процессу в плевральной полости [25].

Торакоскопия открыла новую эру в лечении патологии ГОП, в том числе и опухолевого генеза [26]. В настоящее время этот метод широко применяется при удалении новообразований заднего средостения. Однако торакоскопия не может конкурировать с торакотомией при гигантских опухолях СМ, при наличии признаков инвазивного роста и подозрении на злокачественный характер опухоли, необходимости раздельной вентиляции, коллабирования лёгкого и при наличии спаечного процесса в плевральной полости [5, 27]. По частоте развития послеоперационных лёгочных осложнений и постторакотомического болевого синдрома (ПТБС) торакоскопия не отличается от торакотомии [28].

Впервые костотрансверзэктомию к ГОП описана R. Menard в 1894 г. для дренирования туберкулёзных абсцессов [24]. В настоящее время различные модификации костотрансверзэктомии применяются при удалении неврином заднего средостения. К недостаткам доступа можно отнести отсутствие визуального контроля за выполнением мобилизации передних отделов паравerteбральной опухоли: операция по сути проводится вслепую, что может быть сопряжено с серьёзными осложнениями,

ТАБЛИЦА 1

СРАВНЕНИЕ ДОСТУПОВ К ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫМ ОПУХОЛЯМ СПИННОГО МОЗГА
ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Показатели	Костотрансверзэктомию	Экстраплевральная торакотомия	Интраплевральная торакотомия	Интраплевральная миниторакотомия	Торакоскопия
Размер разреза	10–30 см	12–40 см	12–40 см	5–7 см	1 см (3–4 порта)
Пересечение мышц	Значительное	Значительное	Значительное	Незначительное	Минимальное
Резекция (дистракция) рёбер	7–20 см (значительная)	10–30 см (значительная)	10–30 см (значительная)	0–5 см	1 см головки (нет)
Взаимоотношение с плеврой	Экстраплеврально	Экстраплеврально	Интраплеврально	Интраплеврально	Интраплеврально
Рубцово-спаечный процесс в плевральной полости	–	–	+	+/-	–
Дренаж	Нет	Нет	Да	Да	Да
Эстетический эффект	–	–	–	+/-	+
Быстрая активизация пациента, сокращение срока реабилитации	–	–	–	+	+
КТ (рентгенография) органов грудной клетки после операции	По показаниям	По показаниям	Да	Да	Да

а также с необходимостью резекции нескольких рёбер при больших размерах невриномы.

Все преимущества и недостатки доступов при паравертебральных опухолях СМ ГОП представлены в таблице 1.

Для хирурга, в отличие от рентгенолога, при планировании операции большое значение имеют взаимоотношения различных образований, которые на двухмерных томограммах иногда невозможно оценить. Эти взаимоотношения легче проанализировать с помощью 3D-модели. Применение как компьютерных, так и напечатанных индивидуальных 3D-моделей больного должно рассматриваться как дополнительный полезный инструмент предоперационного планирования, особенно при редких, труднодоступных опухолях СМ, тесном расположении новообразования с магистральными сосудами и внутренними органами [29, 30].

После операций на лёгких и пищеводе хронический ПТБС развивается у 30–40 % больных. Частота возникновения ПТБС возрастает, поскольку он развивается не только после торакотомии, но и после миниторакотомий, торакоскопий, при которых не производят стандартную торакотомию, а площадь межрёберных отверстий для установки навигационных систем минимальна. Считается, что причиной ПТБС может быть травма межрёберных нервов. Женский пол, молодой возраст, наличие боли в грудной клетке до операции, тревоги и депрессии, переломы рёбер коррелируют с увеличением вероятности формирования ПТБС [31]. Торакоскопия сопровождается меньшей интенсивностью боли и потребностью в анальгетиках у пациентов в послеоперационном периоде в сравнении со стандартной торакотомией, но в отдалённом периоде наблюдения разницы нет. Наиболее часто в лечении ПТБС применяются препараты следующих групп: антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), габапентиноиды, опиоиды и местноанестезирующие средства. Из нефармакологических методов преимущества имеет радиочастотная нейроабляция межрёберных нервов, ганглиев задних корешков СМ. В нашем клиническом случае ПТБС был рефрактерным к медикаментозной терапии, и его удалось купировать радиочастотной нейроабляцией.

ВЫВОДЫ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует преимущества трансторакального экстраплеврального доступа, которые позволяют успешно использовать этот метод при удалении паравертебральных неврином. Трансторакальный экстраплевральный доступ показывает преимущества в плане снижения интраплевральных осложнений, таких как плеврит, ателектаз, пневмоторакс, спаечный процесс в плевральной полости и др.

Индивидуальное предоперационное 3D-моделирование и 3D-печать должны быть обязательными в хирургии «сложных» опухолей СМ.

Также данный клинический случай показывает необходимость владения перкутанными видами вмешательства (биопсия, радиочастотная нейроабляция, блокада нерва) и инструментальными видами навигации (КТ, УЗ) для полноценного сопровождения пациента.

Необходимо дальнейшее изучение вопросов этиологии, патогенеза и лечения ПТБС.

Необходимо дальнейшее обучение нейрохирургов всем видам доступов в хирургии ГОП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ступак В.В., Шабанов С.В., Пендюрин И.В., Рabinovich С.С. Результаты хирургического лечения пациентов с экстремедуллярными опухолями типа песочных часов. *Хирургия позвоночника*. 2014; (4): 65-71. [Stupak V.V., Shabanov S.V., Pendyurin I.V., Rabinovich S.S. Results of surgical treatment in patients with extramedullary dumbbell-shaped tumors. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2014; (4): 65-71. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2014.4.65-71
2. Васильев И.А., Пендюрин И.В., Бузунов А.В., Цветовский С.Б., Ступак Е.В., Ступак В.В. Одномоментное тотальное удаление шванномы спинного мозга типа «песочные часы» с распространением в грудную клетку из заднего паравертебрального доступа без вскрытия плевральной полости (клиническое наблюдение). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 157-164. [Vasilyev I.A., Pendyurin I.V., Buzunov A.V., Tsvetkovskiy S.V., Stupak E.V., Stupak V.V. An hourglass-type spinal schwannoma spreading to the chest treated with one-stage total removal through posterior paravertebral approach without opening the pleural cavity (clinical observation). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 157-164. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.18
3. Лутков М.А., Дубских А.О. Хирургическое лечение гигантской невриномы шейного и грудного отделов позвоночника. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 166(11): 53-56. [Lutkov M.A., Dubskih A.O. Surgical treatment of giant neuroma of the cervical and thoracic spine. *Ural Medical Journal*. 2018; 156(11): 53-56. (In Russ.)].
4. Heuer G.J. So-called hour-glass tumors of the spine. *Arch Surg*. 1929; 18: 935-961. doi: 10.1001/archsurg.1929.01140130023001
5. Васильев И.А., Ступак В.В., Цветовский С.Б., Пендюрин И.В., Селякова М.С., Воронина Е.И., и др. Поздний рецидив невриномы спинного мозга после одномоментного тотального удаления. *Хирургия позвоночника*. 2018; 15(3): 100-105. [Vasilyev I.A., Stupak V.V., Tsvetovsky S.B., Pendyurin I.V., Selyakova M.S., Voronina E.I., et al. Late recurrence of spinal neurinoma after its single-stage total removal. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2018; 15(3): 100-105. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2018.3.100-105
6. Басанкин И.В., Нарыжный Н.В., Гюльзатян А.А., Малахов С.Б. Клинический случай гибридного удаления гигантской невриномы по типу «песочных часов»

в грудном отделе позвоночника. *Инновационная медицина Кубани*. 2020; (4): 43-47. [Basankin I.V., Naryzhnyi N.V., Gilulzatyay A.A., Malakhov S.B. A case report of hybrid surgical resection of a giant dumbbell neurinoma in the thoracic spine. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020; (4): 43-47. (In Russ.)]. doi: 10.35401/2500-0268-2020-20-4-43-47

7. Островский В.В., Бажанов С.П., Арсениевич В.Б., Лихачев С.В., Зарецков В.В., Мизюров С.А., и др. Нейроортопедический подход к тактике лечения пациента со шванномой и агрессивной гемангиомой на уровне одного позвоночно-двигательного сегмента: клиническое наблюдение. *Хирургия позвоночника*. 2022; 19(2): 67-73. [Ostrovskij V.V., Bazhanov S.P., Arsenievich V.B., Likhachev S.V., Zaretskov V.V., Mizyurov S.A., et al. Neuroorthopedic approach to treating a patient with schwannoma and aggressive hemangioma at a single spinal motion segment: A case study. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2022; 19(2): 67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2022.2.67-73

8. Романов М.Д., Киреева Е.М. Нейрогенная опухоль средостения с распространением в забрюшинное пространство. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018; (1): 64-70. [Romanov M.D., Kireeva E.M. Neurogenetic tumor of the mediastinum proliferating into retroperitoneum. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2018; (1): 67-70. (In Russ.)]. doi: 10.23648/UMBJ.2018.29.11361

9. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И., Савелов Н.А., Ахмедов Б.Б. Нейрогенные опухоли средостения. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007; 18(4): 3-12. [Machaladze Z.O., Davydov M.I., Polotsky B.E., Karseladze A.I., Savelov N.A., Akhmedov B.B. Neurogenic tumors of the mediastinum. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2007; 18(4): 3-12. (In Russ.)].

10. Eden K. The dumb-bell tumours of the spine. *Br J Surg*. 1941; 28: 549-570. doi: 10.1002/bjs.18002811205

11. Sridhar K., Ramamurthi R., Vasudevan M.C., Ramamurthi B. Giant invasive spinal schwannomas: Definition and surgical management. *J Neurosurg*. 2001; 94(Suppl 2): 210-215. doi: 10.3171/spi.2001.94.2.0210

12. Яриков А.В., Шпагин М.В., Лобанов И.А., Перлмуттер О.А., Фраерман А.П., Гунькин И.В., и др. Клиническая картина, современная диагностика и тактика лечения опухолей спинного мозга (обзор литературы). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2022; (10): 721-739. [Yarikov A.V., Shpagin M.V., Lobanov I.A., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Gunkin I.V. et al. Clinical picture, modern diagnostics and tactics of treatment of spinal cord tumors (literature review). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022; (10): 721-739. (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-01-2210-01

13. Ступак В.В., Шабанов С.В. Клинические результаты микрохирургии опухолей спинного мозга типа «песочные часы». *Лазерная медицина*. 2011; 15(2): 45-46. [Stupak V.V., Shabanov S.V. Clinical results of microsurgical treatment of «hourglass» tumours in the spinal cord. *Laser Medicine*. 2011; 15(2): 45-46. (In Russ.)].

14. Мусаев Э.Р., Соболевский В.А., Валиев А.К., Сушенцов Е.А., Кропотов М.А., Давыдов М.И. Клиническое наблюдение. Двухэтапное удаление нейрогенной опухоли

шеи по типу «песочных часов» с пластикой позвоночной артерии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011; (1): 62-65. [Musaev E.R., Sobolevsky V.A., Valiev A.K., Sushentsov E.A., Kropotov M.A., Davidov M.I. Case report. Double-stage surgery of dumbbell neurogenic tumor of cervical spine with reconstruction of the a. vertebralis. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2011; (1): 62-65. (In Russ.)].

15. Яриков А.В., Дубских А.О., Смирнов И.И., Фраерман А.П., Перлмуттер О.А., Цыбусов С.Н., и др. Принципы диагностики и лечения первичных экстрамедуллярных опухолей спинного мозга. *Врач*. 2022; (11): 27-34. [Yarikov A.V., Dubskikh A.O., Smirnov I.I., Fraerman A.P., Perlmutter O.A., Tsybusov S.N., et al. Principles of diagnosis and treatment of primary extramedullary spinal cord tumors. *Vrach*. 2022; 33(11): 28-34. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2022-11-05

16. Орлов В.П., Идричан С.М., Кравцов М.Н., Свистов Д.В., Поярков К.А. Опыт хирургического лечения больных с опухолями позвоночника и спинного мозга в специализированном стационаре. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014; 2(46): 63-66. [Orlov V.P., Idrichan S.M., Kravzov M.N., Svistov D.V., Poyarkov K.A. Experience of surgical treatment of patients with spine and spinal cord tumours in specialized intreatment facility. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2014; 2(46): 63-66. (In Russ.)].

17. Белов С.А., Бобырева М.Г., Суднищников В.В., Шаповалов А.С. Случай торакоскопического удаления опухоли средостения в условиях противотуберкулезного диспансера. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012; (2): 133-135. [Belov S.A., Bobyрева M.G., Sudnishchikov V.V., Shapovalov A.S. Videothoracoscopic tumor resection in mediastinum. *Far East Medical Journal*. 2012; (2): 133-135. (In Russ.)].

18. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Волков М.Ю. Видеоторакоскопия как метод дифференциальной диагностики внутригрудных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; (S2): 9-10. [Afanasyev S.G., Augustinovich A.V., Volkov M.U. Videothoracoscopy as a method of differential diagnosis of intracoracic neoplasms. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; (S2): 9-10. (In Russ.)].

19. Афанасьев С.Г., Августинович А.В. Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении опухолей средостения. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; (S2): 8. [Afanasyev S.G., Augustinovich A.V. The possibilities of videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of mediastinal tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; (S2): 8. (In Russ.)].

20. Перлмуттер О.А., Яриков А.В., Фраерман А.П., Смирнов И.И., Гунькин И.В., Мазеев С.С., и др. Экстрамедуллярные опухоли спинного мозга: клиника, диагностика и принципы. *Поволжский онкологический вестник*. 2020; 11(1): 64-73. [Perlmutter O.A., Yarikov A.V., Fraerman A.P., Smirnov I.I., Gunkin I.V., Mazeev S.S., et al. Extramedullary tumors of the spinal cord: Clinic, diagnosis and principles of surgical treatment. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2020; 11(1): 64-73. (In Russ.)].

21. Ступак В.В., Шабанов С.В. Отдаленные результаты хирургического лечения первичных опухолей спинного моз-

га типа «песочные часы». *Лазерная медицина*. 2014; 18(4): 24. [Stupak V.V., Shabanov S.V. Long-term results of surgical treatment of primary tumors of the spinal cord of the “hourglass” type. *Laser Medicine*. 2014; 18(4): 24. (In Russ.)].

22. Городнина А.В., Кудзиев А.В., Назаров А.С., Малышок Д.Э., Орлов А.Ю. Комбинированная тактика хирургического лечения пациентов с гигантской опухолью оболочек периферических нервов по типу «песочных часов» правого реберно-позвоночного угла. *Педиатр*. 2022; 13(1). 43-50. [Gorodnina A.V., Kudziev A.V., Nazarov A.S., Malyshev D.E., Orlov A.Y. Combined surgical treatment of a giant peripheral nerve tumors of the “hourglass type” of the right cost-vertebral corner. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022; 13(1): 43-50. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED13143-50

23. Лисицкий И.Ю., Боев М.В., Вирганский А.О., Евсюков А.А., Белобородов Е.Т. Хирургическое лечение гигантских спинальных неврином. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010; (4): 38-41. [Lisitsky I. Yu., Boev M.V., Virgansky A.O., Evsyukov A.A., Beloborodov E.T. Surgical treatment of giant spinal neuromas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2010; (4): 38-41. (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro20238701184

24. Назаров А.С., Беляков Ю.В., Кудзиев А.В., Олейник Е.А., Орлов А.Ю. Хирургические доступы к опухолям поясничного сплетения. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; (5): 142. [Nazarov A.S., Belyakov Y.V., Kudziev A.V., Oleinik E.A., Orlov A.Yu. Surgical approaches to lumbar plexus tumors. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; (5): 142. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.32009

25. Фастаковский В.В., Фокин А.А. Миниторакотомия – альтернатива торакоскопическим и видеоассистированным операциям в лечении онкопатологии органов грудной клетки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2008; 9(5): 101-103. [Fastakovsky V.V., Fokin A.A. Mini-thoracotomy is an alternative to thoracoscopic and video-assisted surgery in the treatment of oncopathology of the chest organs. *Medical Science and Education of Ural*. 2008; 9(5): 101-103. (In Russ.)].

26. Гринь А.А., Ощепков С.К., Кайков А.К., Алейникова И.Б. Видеоэндоскопический способ лечения повреждений и заболеваний позвоночника. *Нейрохирургия*. 2013; (1): 53-58. [Grin A.A., Oshepkov S.K., Kaykov A.K., Aleynikova I.B. Videoendoscopic technique for treatment of spinal trauma and spinal diseases. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2013; (1): 53-58. (In Russ.)].

27. Гуца А.О., Арестов С.О. Торакоскопические операции на позвоночнике. *Нейрохирургия*. 2011; (1): 12-20. [Gushcha A.O., Arestov S.O. Thoracoscopic operations of the spine. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2011; (1): 12-20. (In Russ.)].

28. Гуца А.О., Арестов С.О. Торакоскопическая хирургия в лечении новообразований позвоночника и параспинальных нейрогенных опухолей. *Травматология и ортопедия России*. 2010; 2(56): 129-131. [Gushcha A.O., Arestov S.O. Thoracoscopic surgery for spine and paraspinal neurogenic tumors. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2010; 2(56): 129-131. (In Russ.)].

29. Коваленко Р.А., Кашин В.А., Чербило В.Ю., Руденко В.В., Данилов И.Н., Чернов А.В., и др. Удаление гигантских пресакральных нейрогенных опухолей с применением индивидуальных 3D-моделей: анализ серии случаев и обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2021; 18(2): 73-82. [Kovalenko R.A., Kashin V.A., Cherebillo V. Yu., Rudenko V.V., Danilov I.N., Chernov A.V., et al. Removal of giant presacral neurogenic tumors with application of the customized 3D-printed models: Case series analysis and literature review. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2021; 18(2): 73-82. (In Russ.)]. doi: 10.14531/ss2021.2.73-82

30. Окишев Д.Н., Подопригра А.Е., Белоусова О.Б., Пилипенко Ю.В., Шехтман О.Д., Ласунин Н.В., и др. Индивидуальное предоперационное 3D-моделирование сосудистой патологии головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2019; 83(4): 3445. [Okishev D.N., Podoprigha A.E., Belousova O.B., Pilipenko Yu.V., Shechtman O.D., Lasunin N.V., et al. Individual preoperative 3D modeling of vascular brain pathology. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2019; 83(4): 3445. (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro20198304134

31. Тимербаев В.Х., Лесник В.Ю., Генов П.Г. Хронический болевой синдром после операций на грудной клетке. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(1): 14-20. [Timerbayev V.K., Lesnik V.Y., Genov P.G. Chronic post-thoracotomy pain (literature review). *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2014; 8(1): 14-20. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RA36201

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 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.

Вклад авторов

Яриков А.В. – проведение оперативного вмешательства, написание текста статьи.

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.

Authors' contribution

Anton V. Yarikov – performing surgical intervention, writing the text of the article.

Евграфов Д.П. – формирование списка литературы, анализ литературы.
Перльмуттер О.А. – создание дизайна статьи, редакция текста статьи.
Фраерман А.П. – создание дизайна статьи, анализ литературы.
Симонов А.Е. – лечение пациента, анализ литературы.
Истрелов А.К. – лечение пациента, поиск статей.
Цыбусов С.Н. – научный поиск.
Соснин А.Г. – проведение оперативного вмешательства.
Гункин И.В. – анализ литературы.

Информация об авторах

Яриков Антон Викторович – к.м.н., нейрохирург, травматолог-ортопед, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (603001, г. Нижний Новгород, Нижневолжская наб., 2, Россия), ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144, Россия); ассистент кафедры хирургических болезней, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23, Россия). ORCID: 0000-0002-4437-4480

Евграфов Дмитрий Павлович – врач, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144, Россия). ORCID: 0009-0009-8021-9144

Перльмуттер Ольга Александровна – д.м.н., профессор, нейрохирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144, Россия). ORCID: 0000-0002-7934-1437

Фраерман Александр Петрович – д.м.н., профессор, нейрохирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» (603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144, Россия). ORCID: 0000-0002-2221-2042

Симонов Александр Евгеньевич – к.м.н., нейрохирург, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России (660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26, корп. 2, Россия).

Истрелов Алексей Константинович – к.м.н., нейрохирург, ФГБУ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России (690022, г. Владивосток, просп. 100-летия Владивостока, 161, Россия).

Мухин Алексей Станиславович – д.м.н., профессор кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-2336-8900

Цыбусов Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель медицинского факультета, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (603950, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23, Россия).

Соснин Андрей Геннадьевич – к.м.н., травматолог-ортопед, ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России (662971, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, 5, Россия). ORCID: 0000-0003-1370-3904

Гункин Иван Владимирович – к.м.н., нейрохирург, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Россия). ORCID: 0000-0001-6241-3474

Для переписки

Яриков Антон Викторович, anton-yarikov@mail.ru

Dmitry P. Evgrafov – forming list of references, analysis of literature.

Olga A. Perlmutter – creating the design of the article, editing the text of the article.

Alexander P. Fraerman – creating the design of the article, literature analysis.

Alexander E. Simonov – treatment of the patient, literature analysis.

Alexey K. Istrellov – treatment of the patient, literature searching.

Sergey N. Tsybusov – scientific literature searching.

Andrey G. Sosnin – performing surgical intervention.

Ivan V. Gunkin – literature analysis.

Information about the authors

Anton V. Yarikov – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Orthopaedic Traumatologist, Volga District Medical Center (603001, Nizhny Novgorod, Nizhnevolzhskaya emb., 2, Russian Federation), City Clinical Hospital No. 39 of Nizhny Novgorod (603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoe highway, 144, Russian Federation); Teaching Assistant at the Department of Surgical Diseases, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (603950, Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-4437-4480

Dmitry P. Evgrafov – Physician, City Clinical Hospital No. 39 of Nizhny Novgorod (603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoe highway, 144, Russian Federation). ORCID: 0009-0009-8021-9144

Olga A. Perlmutter – Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, City Clinical Hospital No. 39 of Nizhny Novgorod (603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoe highway, 144, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-7934-1437

Alexander P. Fraerman – Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, City Clinical Hospital No. 39 of Nizhny Novgorod (603028, Nizhny Novgorod, Moskovskoe highway, 144, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-2221-2042

Alexander E. Simonov – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Federal Siberian Research Clinical Center (660037, Krasnoyarsk, Kolomenskaya str., 26, block 2, Russian Federation).

Alexey K. Istrellov – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Far Eastern District Medical Center (690022, Vladivostok, Stoletiya Vladivostoka ave., 161, Russian Federation).

Alexey S. Mukhin – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-2336-8900

Sergey N. Tsybusov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Medical Faculty, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (603950, Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23, Russian Federation).

Andrey G. Sosnin – Cand. Sci. (Med.), Orthopaedic Traumatologist, Clinical Hospital No. 51 (662971, Krasnoyarsk Territory, Zheleznogorsk, Kirova str., 5, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-1370-3904

Ivan V. Gunkin – Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Associate Professor at the Department of Nervous Diseases and Psychiatry, Ogarev Mordovia State University (430005, Saransk, Bolshhevistskaya str., 68, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-6241-3474

Corresponding author

Anton V. Yarikov, anton-yarikov@mail.ru

Получена 19.04.2024
Принята 02.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 19.04.2024
Accepted 02.05.2024
Published 10.06.2024

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

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81>

ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВЫХ АНГИОТЕНЗИНОВ НА ЭЛЕМЕНТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ (ЛЕКЦИЯ)

Гуцол Л.О., Егорова И.Э.

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ренин-ангиотензиновая система является на сегодняшний день одним из старейших и наиболее изученных пептидных каскадов. Понимание работы этой системы является актуальной задачей для изучения в медицинских высших учебных заведениях. Ренин-ангиотензиновая система является важной регуляторной системой, поддерживающей метаболизм и функционирование многих органов, в том числе сосудов и миокарда. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности, то изучение позитивных и негативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей на современном этапе.

Цель работы. Рассмотреть современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и её роли в регуляции гомеостаза.

Результаты. В лекции рассмотрены классическая и тканевая ренин-ангиотензиновая система, основные метаболиты-ангиотензины, пути их образования и ферменты, катализирующие эти превращения. Показаны эффекты, реализуемые ангиотензинами через различные рецепторы. Рассмотрена современная точка зрения на уровни организации ренин-ангиотензиновой системы в организме и взаимосвязь различных ангиотензинов-антагонистов друг с другом.

Заключение. Ренин-ангиотензиновая система – одна из наиболее сложных систем гормональной регуляции, включающая несколько органов, которые взаимодействуют, регулируя множество функций организма. Эффекты ангиотензинов сложны и часто противоположны. Дисбаланс в регуляции гомеостаза ангиотензинов приводит к нарушениям метаболизма органов и тканей и проявляется при патологиях, в основе которых лежат воспалительные, гипертрофические и фиброзные явления, а также связан с развитием хронических заболеваний, поражающих различные органы и ткани.

Ключевые слова: ангиотензин, ренин, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензинпревращающий фермент 2, тканевая ренин-ангиотензиновая система

Для цитирования: Гуцол Л.О., Егорова И.Э. Влияние тканевых ангиотензинов на элементы кардиоваскулярной системы (лекция). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 71-81. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81

EFFECT OF TISSUE ANGIOTENSINS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM ELEMENTS (LECTURE)

Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova

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

ABSTRACT

Relevance. The renin-angiotensin system is now one of the oldest and most studied peptide cascades. Understanding the operation of this system is an urgent task for study in medical higher education institutions. The renin-angiotensin system is an important regulatory system that supports the metabolism and functioning of many organs, including blood vessels and the myocardium. Since cardiovascular diseases are the main cause of mortality, the study of positive and negative mechanisms of regulation of the cardiovascular system is an urgent task at the present stage.

The aim of the work. To consider modern ideas about the renin-angiotensin system and its role in the regulation of homeostasis.

Results. The lecture discusses the classical and tissue renin-angiotensin system, the main angiotensin metabolites, the pathways of their formation and the enzymes that catalyze these transformations. The effects realized by angiotensins through various receptors are shown. The modern point of view on the levels of organization of the renin-angiotensin system in the body and the relationship between various angiotensin antagonists is considered.

Conclusion. The renin-angiotensin system is one of the most complex systems of hormonal regulation, including several organs that interact to regulate many body functions. The effects of angiotensins are complex and often opposite. An imbalance in the regulation of angiotensin homeostasis leads to metabolic disorders of organs and tissues and manifests itself in pathologies based on inflammatory, hypertrophic and fibrotic phenomena, and is also associated with the development of chronic diseases affecting various organs and tissues.

Key words: *angiotensin, renin, angiotensin converting enzyme, angiotensin converting enzyme 2, tissue renin-angiotensin system*

For citation: Gutsol L.O., Egorova I.E. Effect of tissue angiotensins on cardiovascular system elements (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 71-81. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-71-81

ВВЕДЕНИЕ

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является на сегодняшний день одним из старейших и наиболее изученных пептидных каскадов. Исследования, посвящённые РАС, начались в 1898 г. в Финляндии, когда Роберт Тигерстедт и Пер Бергман идентифицировали вещество, повышающее почечное артериальное давление – ренин [1].

Со временем представление о РАС как о простом линейном каскаде, включающем только один субстрат-предшественник, две протеазы, два пептида и один рецептор, превратилось в понимание её как сложной системы, состоящей из множества медиаторов, функционально универсальных ферментов и различных рецепторов, которые активируются рядом пептидов-ангиотензинов [1].

В настоящее время принято выделять гуморальную и тканевую РАС. РАС является важной регуляторной системой, поддерживающей метаболизм и функционирование многих органов, в том числе сосудов и миокарда. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности, то изучение позитивных и негативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы является актуальной задачей на современном этапе [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в классическом понимании – это гуморальная система, участвующая только в кратковременной и долгосрочной регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. Однако в настоящее время элементы этой системы локально обнаруживаются в различных органах и тканях. При этом их эффекты разнообразны и связаны с физиологическими особенностями тканей [1].

С современной точки зрения, производные ангиотензиногена имеют несколько уровней организации, повсеместно распространены в организме и взаимосвязаны друг с другом. Метаболиты, образуемые из ангиотензиногена, участвуют в реализации эффектов классической гуморальной РААС и тканевых ренин-ангиотензиновых систем (РАС) различных органов и тканей [1].

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КЛАССИЧЕСКОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

В классической (гуморальной) РААС выделяют два основных регулятора – ангиотензин (АТ) II и альдостерон [1].

Активация этой системы начинается с синтеза в юктагломерулярных клетках препроенина, который здесь же превращается в проренин и затем – в ренин. Проренин на N-конце имеет последовательность из 43 аминокислот, которая маскирует активный центр ренина. Ренин, являясь аспартилпротеазой, расщепляет единственный субстрат – ангиотен-

зиноген – и только в одном положении, высвобождая аминоконцевой пептид АТ I. В кровоток поступают и проренин, и ренин. В крови здорового человека содержание проренина в несколько раз превышает содержание ренина. Однако известно, что в крови нет фермента, превращающего проренин в ренин. При этом активность ренина в кровотоке снижается в два раза в течение 10–15 минут [2].

При некоторых нарушениях гомеостаза число клеток, секретирующих ренин, возрастает и распространяется за пределы области юктагломерулярного аппарата, что приводит к увеличению циркулирующего в крови ренина и восстановлению гомеостаза организма [2].

Зрелый ренин хранится в гранулах клеток юктагломерулярного аппарата, и основными стимулами для его высвобождения в кровоток являются уменьшение почечной перфузии, гипонатриемия, гиперкалиемия [3], стимуляция β 2-адренергических рецепторов. К ингибированию же экспрессии гена ренина по принципу отрицательной обратной связи приводят повышенное артериальное давление, избыток АТ II, гипернатриемия, агонисты α 2-адренорецепторов и некоторые цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа) [3].

Субстратом ренина является ангиотензиноген, синтезируемый в печени и постоянно присутствующий в кровотоке, где из него образуется АТ I. Биологическая активность у АТ I не обнаружена. Далее ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) превращает АТ I в октапептид АТ II – один из основных эффекторов РААС. Источником АПФ крови являются эндотелиоциты, преимущественно сосудов лёгких [4]. АТ II интернализуется клетками-мишенями посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, и этот механизм защищает его от быстрой деградции эндотелиальными пептидазами. Исследования показали, что период полувыведения *in vivo* интактного АТ II в сердце, почках и надпочечниках составляет примерно 15 минут, в то время как в кровотоке – 30 секунд [5].

Непосредственные эффекты АТ II, согласно классическим представлениям, опосредуются через два типа рецепторов: рецептор 1-го типа (АТ₁-R) и рецептор 2-го типа (АТ₂-R), – принадлежащих к классу сопряжённых с G-белком рецепторов и имеющих 7 трансмембранных доменов. Причём через эти рецепторы реализуются различные и часто противоположные физиологические реакции [6].

Большая часть биологических функций гуморального АТ II у человека опосредована через АТ₁-R, которые широко распространены в клетках многих органов, включая сердце, сосудистую систему, почки, надпочечники, гипофиз и центральную нервную систему [7, 8].

АТ II вызывает вазоконстрикцию прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул. Его прямой сосудосуживающий эффект сильнее всего выражен в почках и несколько меньше – в органах брюшной полости. Также АТ II стимулирует освобождение норадреналина из симпатических нейронов, уменьшает его обрат-

ный захват и таким образом усиливает тонус сосудов. Также АТ II вызывает полидипсию, стимулируя центр жажды, и усиливает освобождение антидиуретического гормона из нейрогипофиза. Кроме того, описано прямое влияние низких концентраций АТ II на проксимальную реабсорбцию натрия, хлорида и воды [9].

Второй регулятор системы РААС – альдостерон – синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников. Синтез и секреция этого гормона контролируется АТ II и концентрацией внеклеточных ионов натрия и калия. Классический эффект альдостерона заключается в увеличении транспорта натрия через клетку почечных канальцев в обмен на ионы калия и водорода. Около 50 % альдостерона в крови находится в свободном состоянии, остальная часть альдостерона связана с белками крови. Период полувыведения альдостерона составляет менее 15 минут [10].

Альдостерон опосредует свои эффекты через минералокортикоидные рецепторы на эпителиальных клетках собирательных трубочках коры почек. Натрий реабсорбируется через эпителиальные натриевые каналы на апикальных мембранах клеток собирательных трубочек. Альдостерон приводит к увеличению концентрации эпителиальных натриевых каналов, в результате чего реабсорбция натрия возрастает. Также под действием альдостерона происходит активация Na^+ , K^+ -АТФазы на базолатеральной мембране апикальных клеток, и транспорт натрия во внеклеточное пространство также возрастает [10].

Стойкое повышение концентрации альдостерона приводит к развитию окислительного стресса и патологического ремоделирования кардиоваскулярной системы [10].

Таким образом, результатом повышенного образования АТ II и альдостерона, согласно классическим представлениям о РААС, является увеличение тонуса сосудов и объема циркулирующей крови. Этот эффект усугубляется действием АПФ, который разрушает ряд сосудорасширяющих пептидов, включая брадикинин. Также снижается стимулируемый брадикинином синтез других вазодилаторов – монооксида азота (NO^*), простагландинов E_2 , I_2 , а также снижается образование второго посредника циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к усилению натрийуреза [10].

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ТКАНЕВОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В последние десятилетия накоплены обширные данные, которые показывают присутствие различных ангиотензинов во многих тканях, включая мышцы, нервную систему, кости, гонады, желудочно-кишечный тракт, иммунную систему, жировую ткань, поджелудочную железу, печень и кроветворную ткань. Поскольку эффекты ангиотензинов тканей реализуются без альдостерона, появился термин «тканевая (местная, локальная) ренин-ангиотензиновая систе-

ма» [11]. Местные эффекты РАС разнообразны и зависят от вида тканей и функции органа. Тканевая РАС может действовать локально и полностью или частично независимо от циркулирующего аналога [11].

МЕТАБОЛИЗМ АНГИОТЕНЗИНОВ В ТКАНЯХ

С современной точки зрения, семейство ангиотензинов состоит из нескольких активных элементов, которые являются последовательными производными ангиотензиногена. Эффекты ангиотензинов противоположны и зависят от рецептора, с которым они взаимодействуют. Таким образом компоненты РАС уравновешивают друг друга и осуществляют регуляцию ответной реакции клеток-мишеней. Предшественник всех пептидов-ангиотензинов – ангиотензиноген – синтезируется не только клетками печени, но и клетками других тканей, хотя и в меньшем количестве: клетками миокарда, почек, головного мозга, надпочечников, адипоцитами и эндотелиоцитами. При этом адипоциты являются вторым после гепатоцитов источником ангиотензиногена. Продукция ангиотензиногена в тканях регулируется многими факторами, включая медиаторы воспаления, инсулин, эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и АТ II [11].

В циркуляторном русле превращение ангиотензиногена в АТ I происходит под действием ренина. При этом экспрессия ренина была обнаружена в нескольких внепочечных тканях, включая сосудистую стенку, сердечную, жировую ткань и ткани глаза [11].

Ренин и проренин действуют не только как ферменты, но и как гормоны, поскольку могут связываться с ренин/прорениновым рецептором (R/PR) [12]. Этот рецептор обнаружен в почках, сердце, гладких мышцах сосудов, мозге, жировой ткани, печени, ткани глаза, плаценте и др. [12].

Связывание ренина с этим рецептором увеличивает каталитическую активность ренина примерно в четыре-пять раз [11]. Кроме того, при связывании проренина с R/PR изменяется его конформация и обнажается активный центр, в результате чего проренин, который не проявляет каталитической активности при превращении ангиотензиногена в АТ I, приобретает ферментативную активность, сравнимую с активностью ренина [12].

Параллельно с образованием АТ I комплекс ренин/проренин-рецептор активирует внутриклеточные сигнальные пути рецептора, независимые от РАС, – систему киназ MAPK (митоген-активируемых протеинкиназ), связанных с продукцией провоспалительных цитокинов и процессами клеточной дифференцировки [12].

В тканях ангиотензиноген является субстратом для нескольких ферментов: катепсина D, катепсина G, калликреина, активатора тканевого плазминогена, тонина, которые могут превращать его в АТ I (АТ (1–10), АТ II (АТ (1–8)) или АТ (1–12) (рис. 1) [13].

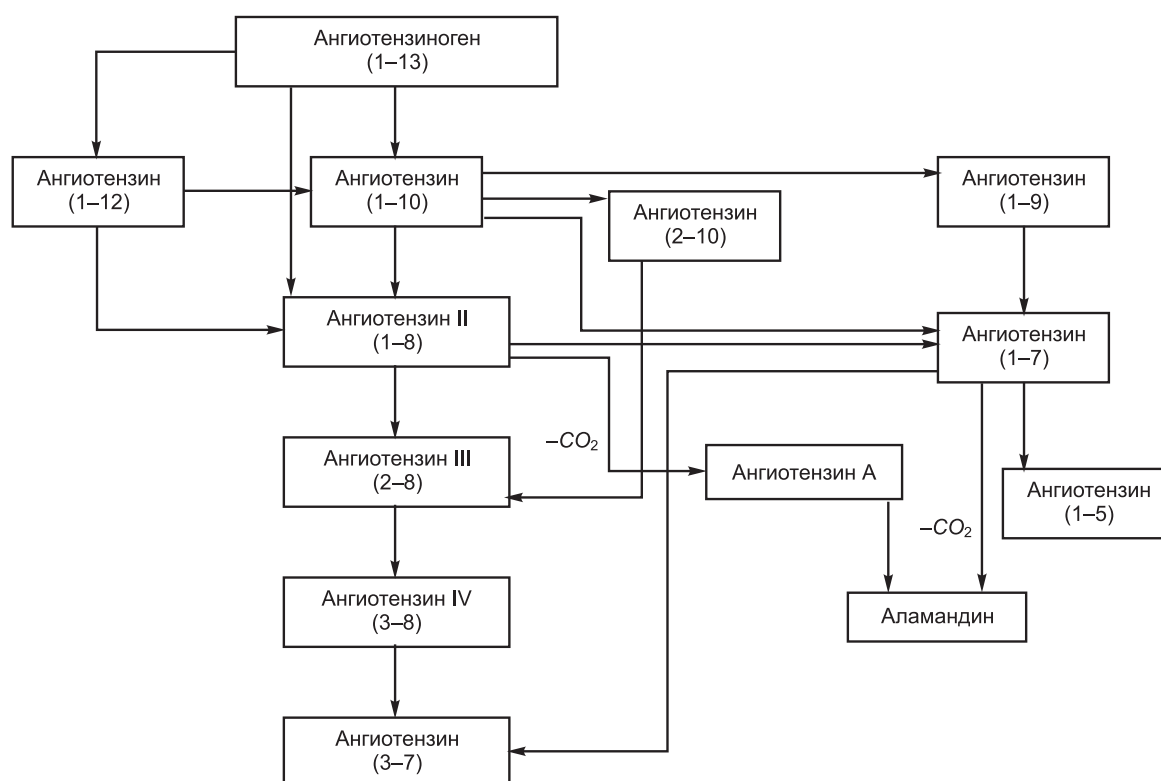


РИС. 1. Метаболизм ангиотензинов в тканях

При этом АТ (1–12) может служить альтернативным предшественником АТ II, образуемого независимо от АТ I [12].

В процессе метаболизма АТ I может превращаться в различные виды ангиотензинов:

- АТ II при участии ферментов АПФ тканей, химазы и других протеаз;
- АТ (2–10) под действием аминопептидазы А;
- АТ (1–9) при участии ферментов АПФ2, катепсина А, химазы, карбоксипептидазы А3 [12];
- АТ (1–7) при участии неприлизина. Особенностью этого пути является то, что АТ (1–7) далее также расщепляется неприлизином на несколько более мелких пептидов [14] (рис. 2), активность которых пока не обнаружена.

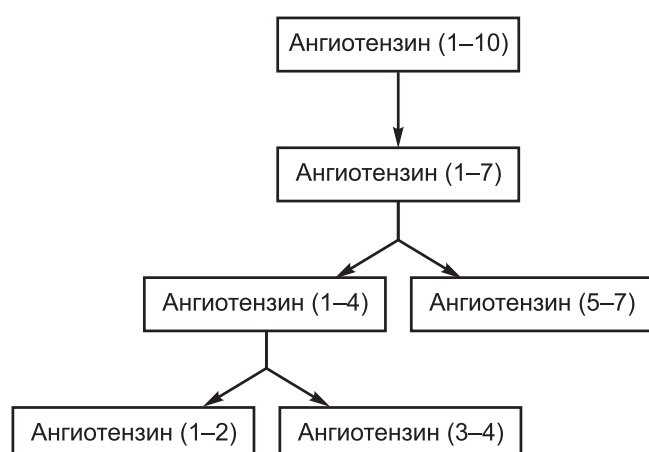


РИС. 2. Участие неприлизина в метаболизме АТ I

Таким образом, ингибирование неприлизина может способствовать сохранению АТ (1–7), даже несмотря на снижение опосредованной неприлизином генерации АТ (1–7) [12].

АТ (1–9) является предшественником АТ (1–7) и также обладает самостоятельной активностью. В эксперименте на крысах с артериальной гипертензией было показано, что АТ (1–9) способствует снижению артериального давления и секреции предсердного натрийуретического пептида [15], уменьшает явления ремоделирования в сердце и сосудах (гипертрофию и фиброз), снижает окислительный стресс и, таким образом, улучшает функцию сердца и эндотелия. Все эти эффекты опосредуются АТ₂-R [12].

Самый распространённый ангиотензин – АТ II (1–8) – вырабатывается во многих тканях, включая надпочечники, головной мозг, сердце, почки, сосудистую сеть, жировую ткань, гонады, поджелудочную железу, простату, ткани глаза и плаценту. В циркуляторной РААС фактором, ограничивающим скорость образования АТ II в плазме, является ренин, синтезируемый в почках. В тканях же образование АТ II также регулируют АПФ, химаза и другие пептидазы. Также локальному образованию АТ II может способствовать рецептор ренина, который связывается с циркулирующими ренином и проренином и активирует их [12].

Ещё один из наиболее значимых ангиотензинов – АТ (1–7) – образуется двумя путями: первый – из АТ II с помощью АПФ2 [16]; второй – из АТ I через промежуточное соединение АТ (1–9), который

образуется при участии АПФ2, с последующим превращением последнего под действием АПФ или не-прилизина в АТ (1–7) [12].

Первый механизм более распространён, поскольку сродство АПФ2 к АТ II в 400 раз выше, чем к АТ I. Также АТ (1–7) также может образовываться непосредственно из АТ I с помощью пролилэндопептидазы, тиметологопептидазы I и нейролизина [12].

АТ (1–7) присутствует в кровотоке и во многих тканях, включая сердце, кровеносные сосуды, почки и печень. Экспрессия этого пептида связана с ремоделированием сердца, и его синтез возрастает в пограничной зоне при ишемии миокарда [12].

АТ (1–7) оказывает множественные эффекты и уравнивает действие АТ II. Он вызывает противовоспалительный, сосудорасширяющий, антиоксидантный, антигипертензивный и антифибротный эффекты. Эти эффекты опосредуются рецептором Mas. Период полувыведения циркулирующего АТ (1–7) составляет примерно 10 с из-за быстрого метаболизма пептидазами [13].

Ангиотензин А (АТ А) – ангиотензин, производный АТ II. Этот пептид имеет такое же сродство к АТ₁-R, как и АТ II, и несколько более высокое сродство к АТ₂-R. АТ А отличается от АТ II только наличием в первом положении аланина вместо аспартата вследствие декарбоксилирования последнего. АТ А вызывает АТ₁-R-зависимые эффекты, такие как вазоконстрикция в изолированной перфузируемой почке крысы, прессорный эффект и почечная вазоконстрикция у анестезированных нормотензивных и гипертензивных крыс. В целом эти АТ₁-R-опосредованные эффекты АТ А менее выражены, чем эффекты, вызываемые самим АТ II [14].

АТ III (гексапептид 2–8) образуется из АТ II аминопептидазой А. Исследования показали, что АТ III оказывает аналогичное, но менее мощное действие по сравнению с АТ II, воздействуя на АТ₁-R и АТ₂-R с более высоким сродством к первому. Было показано, что АТ III повышает кровяное давление, высвобождение вазопрессина и альдостерона в дополнение к индукции экспрессии генов, участвующих в развитии воспалительных реакций [12].

АТ III в свою очередь может преобразоваться в АТ IV (пентапептид 3–8) под действием аминопептидазы N и, возможно, аминопептидазы B [15].

В почках АТ IV увеличивает кровоток в коре почки без изменения системного кровяного давления и снижает транспорт Na⁺ в изолированных проксимальных почечных канальцах. С другой стороны, другие исследования показали, что этот пептид может снижать общий и регионарный почечный кровоток у крыс [16].

На животных моделях экспрессия АТ IV изучалась в коре головного мозга, и было показано, что он участвует в когнитивных процессах. Также он был идентифицирован в других тканях, включая почки, кору надпочечников, лёгкие и сердце, где он способствует вазодилатации и модуляции поглощения глюкозы [17].

АТ (1–7) в результате декарбоксилирования аспартата преобразуется в аламандин [17]. Аламандин и АТ (1–7) имеют почти идентичные аминокислотные последовательности. Они отличаются только одной аминокислотой: остаток аспартата в аламандине декарбоксилирован до аланина. Другой путь образования аламандина – гидролиз АТ А под действием АПФ2 [17]. Сходная структура АТ (1–7) и аламандина объясняет их схожие биологические свойства. Было показано, что аламандин так же, как и АТ (1–7), вызывает вазодилатацию, антифибротные, антигипертензивные эффекты. В отличие от АТ (1–7), аламандин лишён антипролиферативной активности [12].

Ещё один метаболит ангиотензиногена, функции которого пока не исследованы, – АТ (3–7) – образуется при расщеплении АТ (1–7) или АТ IV аминопептидазами или карбоксипептидазами [12].

Метаболизм ангиотензиногена прослежен до пептидов, состоящих из 2–4 аминокислотных остатков: АТ (1–4), АТ (5–7), АТ (1–2) и АТ (3–4). Однако функции этих пептидов ещё не известны [18].

РЕЦЕПТОРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

В настоящий момент известны два основных типа рецепторов, с которыми связывается АТ II: АТ₁-R и АТ₂-R (рис. 3). Эффекты АТ II определяются видом рецептора, через который он действует [19].

Рецептор АТ₂ широко экспрессируется в тканях плода, но его экспрессия резко снижается после рождения и ограничивается несколькими органами, такими как мозг, надпочечники, сердце, почки, миокардий, кожа и яичники. АТ₁-R преобладает во взрослом организме, и его экспрессия увеличивается при некоторых патологических состояниях: повреждение сосудов, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ишемия головного мозга [19].

АТ II через АТ₂-R активирует эндотелиальную NO[•]-синтазу (eNOS), при участии которой образуется NO[•]. Он в свою очередь активирует растворимую гуанилилциклазу (ГЦ), при участии которой из ГТФ образуется цГМФ. Образовавшаяся цГМФ активирует протеинкиназу G (ПК G). При её участии происходит фосфорилирование белков, которые будут реализовывать эффекты АТ II. Эффекты, реализуемые через АТ₁-R, связаны с активацией фосфолипазы C (ФЛ C), при участии которой фосфатидилинозитолбисфосфат (ФИФ₂) расщепляется до диацилглицерида (ДАГ) и инозитол-3-фосфата (ИФ₃). ДАГ активирует протеинкиназу C (ПК C), фосфорилирующую белки, которые будут реализовывать эффекты АТ II. ИФ₃ мобилизует Ca²⁺ из эндоплазматической сети и открывает медленные кальциевые каналы в плазматической мембране, благодаря

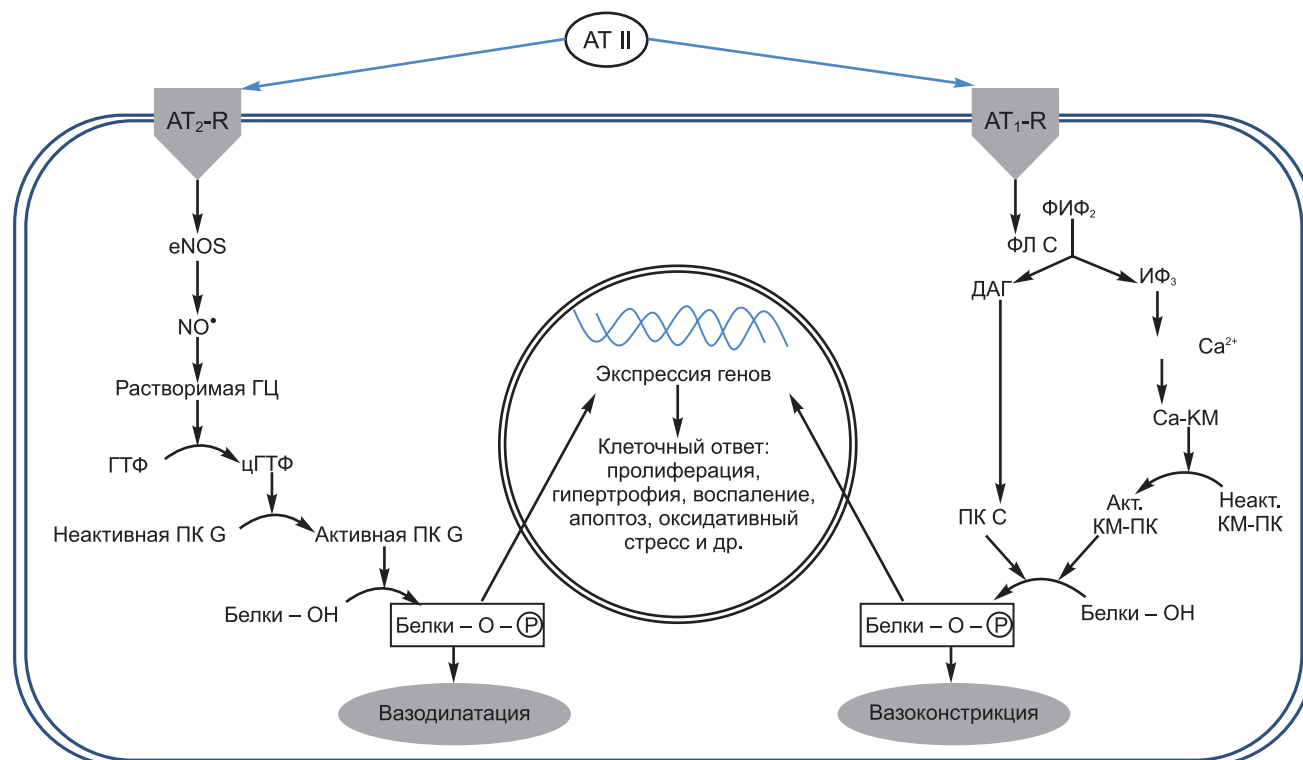


РИС. 3. Эффекты, реализуемые AT II через рецепторы AT₁ и AT₂

чему в клетку входит межклеточный Ca^{2+} . Мобилизованный кальций связывается со своим эффекторным белком – кальмодулином (КМ), – образуя комплекс Ca^{2+} -КМ, который активирует КМ-зависимую протеинкиназу (КМ-ПК); при её участии происходит фосфорилирование белков, которые будут реализовывать эффекты [19].

AT₁-R, активируемый системно или локально генерируемым AT II, опосредует сократительный ответ через фосфолипазу С-зависимые механизмы [20], что приводит к увеличению внутриклеточного кальция (рис. 3). Кроме того, он стимулирует синтез других вазоконстрикторов, например, эндотелина-1. Эффекты, реализуемые через AT₁-R, включают: генерализованную вазоконстрикцию [21]; повышенное высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, усиливающее вазоконстрикцию и увеличивающее скорость и силу сокращений сердца; стимуляцию проксимальной канальцевой реабсорбции ионов натрия; секрецию альдостерона корой надпочечников; рост клеток в левом желудочке сердца и в артериальной стенке. AT II сужает прекапиллярные артериолы и в меньшей степени – посткапиллярные венулы – путём активации AT₁-R, расположенных на гладкомышечных клетках сосудов. Прямая вазоконстрикция наиболее сильна в почках и значительно меньше в сосудах головного мозга, лёгких и скелетных мышцах. Это действие может быть обусловлено циркулирующим AT II, а также AT II, вырабатываемым в тканях. Экспрессия эндотелина-1 в ответ на AT II также может способствовать сосудосуживающему эффекту

AT II. Аномальная активация рецептора AT₁ приводит к ряду патофизиологических процессов, включая ремоделирование и гипертрофию сердечно-сосудистой системы, воспаление сосудов и атеросклероз [22], дисфункцию эндотелия [19], окислительный стресс [23], повышенный синтез внеклеточного матрикса, резистентность к инсулину, ангиогенез и рак, а также злокачественную гипертензию [19].

Рецептор AT₂ оказывает защитное действие при чрезмерной стимуляции AT₁-R, противодействуя эффектам, опосредованным через этот рецептор. Например, в то время как AT II, действуя через AT₁-R, стимулирует пролиферацию клеток, через AT₂-R он оказывает антипролиферативное действие и способствует дифференцировке клеток. Кроме того, активация AT₂-R ингибирует симпатическую активность и способствует противовоспалительному действию [19].

AT II, действуя через AT₂-R, запускает несколько сигнальных путей, таких как активация NO[•]/цГМФ, ингибирование MAPK протеинфосфатазами, что приводит к дефосфорилированию белков и, таким образом, к торможению эффектов, опосредуемых AT II, через AT₁-R [21].

AT II, действуя через AT₂-R, стимулирует продукцию NO[•] [24] и впоследствии второго посредника цГМФ, который, в свою очередь, активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G, вызывая вазодилатацию [21], натрийурез.

Кроме того, антиростовые, антифибротические и противовоспалительные свойства этого рецептора могут способствовать снижению артериального

давления и предотвращать ремоделирование при гипертонии. В то время как острая сосудорасширяющая роль рецептора AT_2 хорошо описана, длительная стимуляция этого рецептора приводит к минимальному снижению артериального давления [22].

AT_1 -R и AT_2 -R могут действовать и синергически, вызывая адипогенез и накопление липидов в жировой ткани, где через AT_1 -R ингибируется липолиз, а через AT_2 -R индуцируется экспрессия ферментов, участвующих в биосинтезе жира [23].

AT II играет важную роль в поддержании гомеостаза сосудистой стенки, увеличивая или уменьшая биодоступность NO^* в зависимости от активации AT_1 -R или AT_2 -R [12, 24].

Эффекты, реализуемые через AT_2 -R, позволяют ему играть роль контррегулятора, предотвращающего патологические изменения в сосудах [25].

Поскольку AT_1 -R и AT_2 -R оказывают противоположное действие, окончательные локальные эффекты AT II определяются комбинированным результатом, полученным от активации обоих рецепторов [25].

Рецепторы Mas представляют собой трансмембранные белки, связанные с G-белками и кодируемые протоонкогеном MAS1. Этот протоонкоген индуцирует развитие опухолей у животных. Основным лигандом этого рецептора является AT (1–7). Связываясь с MasR [26], AT (1–7) может вызывать эффекты, противоположные эффектам AT II через AT_1 -R: вазодилатацию, ингибирование роста клеток, антитромбические и антиаритмические эффекты. Также этот рецептор может соединяться с аламандином, AT III, AT IV (рис. 4) [25].

Также рецептор Mas, связанный с AT (1–7) и G-белком, может гетероолигомеризоваться с AT_1 -R и тем самым ингибировать действие AT II. Предполагают, что протективное воздействие ингибиторов АПФ при заболеваниях сердца и почек связано в том числе и с повышением синтеза AT (1–7) [26].

AT IV действует через свой рецептор ангиотензина типа 4 (AT_4 -R) [28]. Рецептор AT_4 , помимо AT IV, связывает также и его производное – AT (3–7).

Эффекты аламандина опосредованы через активацию специфического MrgD рецептора [19, 27], который также является альтернативным рецептором для AT (1–7). Экспрессия этого рецептора обнаружена в нервной системе, особенно в ноцицептивных нейронах, мышцах, сердце и семенниках [27].

НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ ФЕРМЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

У человека существуют две формы АПФ – соматическая и зародышевая. Обе формы кодируются одним и тем же геном посредством транскрипции с альтернативных промоторов. Соматический АПФ имеет два рядом расположенных активных центра с различными каталитическими свойствами, тогда как зародышевый АПФ, функция которого в значительной степени неизвестна, имеет только один активный сайт [27].

На экспрессию АПФ эндотелиоцитами влияют разнообразные стимулы: стероиды, йодтиронины, уровень внутриклеточного кальция и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), ингибиторы АПФ и др. [27].

АПФ экспрессируется во многих тканях, включая эндотелий сосудов, сердца, лёгких, тонкого и толстого кишечника, активированные макрофаги и некоторые области мозга, где физиологические эффекты АПФ являются результатом ткани, а не циркулирующей активности АПФ. Наибольшее количество АПФ обнаружено в лёгких. В почках не обнаружено присутствия АПФ на эндотелиоцитах. Сниженное содержания АПФ в почечной сосудистой сети защищает почечный кровоток от избыточно-

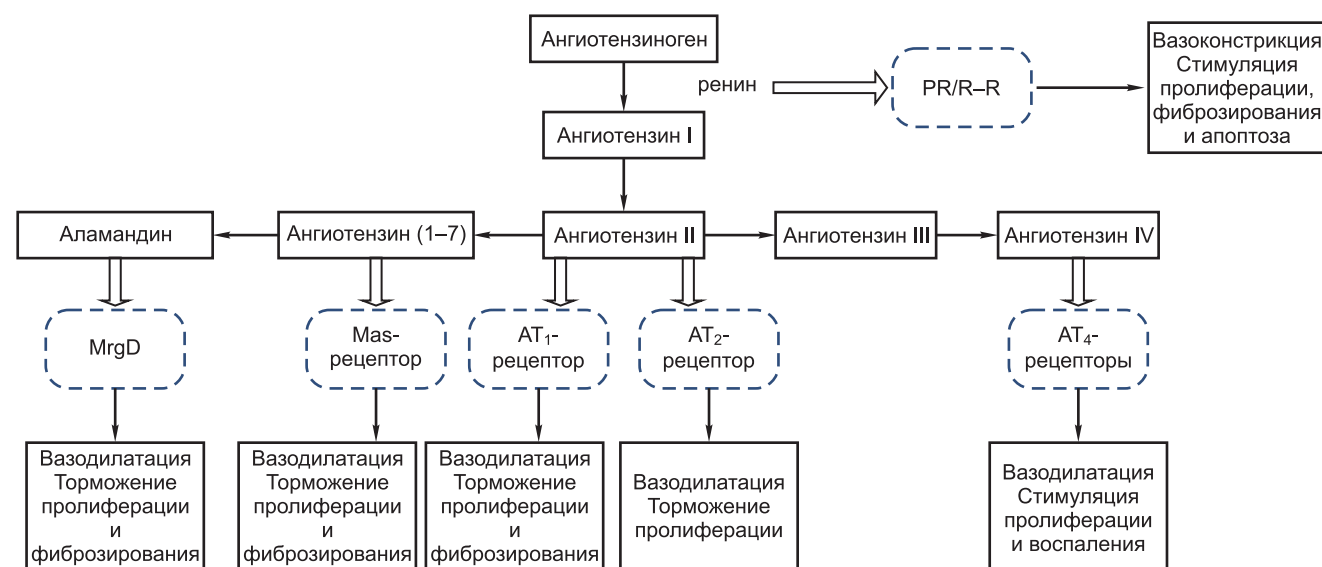


РИС. 4. Рецепторы ангиотензинов и эффекты, реализуемые через эти рецепторы

го образования АТ II и истощения кининов, а также поддерживает высокий почечный кровоток [27].

Выделяют две формы АПФ: фиксированную на мембранах клеток и растворимую (сывороточную). Кровь, семенная жидкость и другие биологические жидкости содержат различное количество растворимого АПФ. Сывороточный АПФ попадает в кровоток после протеолитического отщепления от клеточной поверхности под действием мембраносвязанной шеддазы (фермент, разрезающий внеклеточные участки трансмембранных белков, расположенных рядом с АПФ в клеточной мембране) [27].

Сывороточный альбумин связывает и почти полностью ингибирует активность циркулирующего АПФ в его физиологических концентрациях.

Хорошо известной функцией АПФ является преобразование АТ I в АТ II и деградация вазодилаторов, включая АТ (1–7) и брадикинин. Таким образом, АПФ является важным вазопрессорным ферментом [27].

Поскольку АПФ является относительно неспецифической пептидазой, она способна расщеплять широкий спектр субстратов. Имеются исследования, показывающие участие АПФ в кроветворении, репродукции, развитии почек, функции почек и иммунном ответе [27].

АПФ2 – мембранная экзопептидаза, которая удаляет гидрофобные или основные аминокислоты с С-конца [28] и катализирует превращение АТ I в АТ (1–9) и АТ II в АТ (1–7).

АПФ и АПФ2 имеют схожие биохимические белковые последовательности, но действуют на разные субстраты [27].

АПФ2 экспрессируется во многих тканях. Первоначально этот фермент был выявлен на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитах, эндотелиоцитах, а также гладкомышечных клетках. Позднее экспрессия мРНК АПФ2 была выявлена практически во всех органах и тканях человека. Помимо активации продукции АТ (1–7), АПФ2 участвует в поглощении нейтральных аминокислот эпителиальными клетками кишечника [27].

АПФ2, как и АПФ, также имеет две формы: связанную с клеточной мембраной и растворимую. Вторая форма является продуктом первой, которая расщепляется ферментом шеддазой АПФ2. Повышение активности шеддазы АПФ2 приводит к избыточной потере АПФ2 с поверхности клетки и уменьшению превращения АТ II в АТ (1–7), что вызывает накопление АТ II. Растворимый циркулирующий АПФ2 может служить биомаркером при гипертонии и сердечной недостаточности [29]. Важно, что классические ингибиторы АПФ на активность АПФ2 не влияют [30].

Химаза представляет собой химотрипсиноподобную сериновую протеазу, секретируемую тучными клетками. Химазы млекопитающих подразделяются на две подгруппы (α и β) в зависимости от структуры и субстратной специфичности; химаза человека представляет собой α -химазу. Важным

действием химазы является независимое от АПФ превращение АТ I в АТ II, но химаза также разрушает внеклеточный матрикс, активирует трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, transforming growth factor β 1) и интерлейкин- β 1, образует эндотелины из 31 аминокислоты и участвует в метаболизме липидов. В физиологических условиях роль химазы в кровеносных сосудах неясна. Однако в патологических ситуациях химаза может иметь важное значение [31].

Химаза также может ферментативно расщеплять проматриксную металлопротеиназу и латентный TGF- β 1 до их активных форм [32]. Эти два фактора тесно участвуют в ремоделировании сердца, которое происходит после инфаркте миокарда [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РААС в первую очередь развивалась как эндокринная система, обеспечивающая гомеостаз водно-солевого обмена и контроль тонуса сосудов, которые являются центральными звеньями регуляции артериального давления. Исследования последних лет расширили список известных ангиотензинов в тканях, которые модифицируют и настраивают эффекты классической РААС. Местные и циркулирующая РАС взаимодействуют со множеством других регуляторных и сигнальных механизмов в различных тканях и органах. Таким образом, они участвуют в ряде клинических расстройств со сложными патофизиологическими механизмами. Влияние на звенья РАС в настоящее время является предметом исследований для терапевтического воздействия [27].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fyhrquist F., Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008; 264(3): 224-236. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01981.x
2. Fountain J.H., Kaur J., Lappin S.L. *Physiology, renin angiotensin system*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты АТ1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 9(2): 115-124. [Maksimov M.L., Dralova O.V., Starodubtsev A.K. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: Focus on the organ protection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010; 9(2): 115-124. (In Russ.)].

4. Vargas Vargas R.A., Varela Millán J.M., Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects – A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022; (1): 52-62. doi: 10.1016/j.endien.2022.01.005
5. van Kats J.P., de Lannoy L.M., Jan Danser A.H., van Meegen J.R., Verdouw P.D., Schalekamp M.A. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life *in vivo*. *Hypertension*. 1997; 30(1 Pt 1): 42-49. doi: 10.1161/01.hyp.30.1.42
6. Carey R.M., Wang Z.Q., Siragy H.M. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000; 35(1 Pt 2): 155-163. doi: 10.1161/01.hyp.35.1.155
7. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Press*. 2003; 12(2): 70-88. doi: 10.1080/08037050310001057
8. Eguchi S., Kawai T., Scalia R., Rizzo V. Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018; 71(5): 804-810. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266
9. Capric V., Chandrakumar H.P., Celenza-Salvatore J.N., Makaryus A. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease: Pathogenetic insights and clinical implications. *Renin-Angiotensin Aldosterone System*. IntechOpen; 2021. doi: 10.5772/intechopen
10. Holst J.P., Soldin O.P., Guo T., Soldin S.J. Steroid hormones: Relevance and measurement in the clinical laboratory. *Clin Lab Med*. 2004; 24(1): 105-118. doi: 10.1016/j.cll.2004.01.004
11. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 86(3): 747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
12. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm*. 2014; 2014: 689360. doi: 10.1155/2014/689360
13. Ahmad S., Varagic J., Groban L., Dell'Italia L.J., Nagata S., Kon N.D., et al. Angiotensin (1-12): A chymase-mediated cellular angiotensin II substrate. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(5): 429. doi: 10.1007/s11906-014-0429-9
14. Esser N., Zraika S. Neprilysin inhibitors and angiotensin (1-7) in COVID-19. *Br J Cardiol*. 2020; 27(4): 109-111. doi: 10.5837/bjc.2020.031
15. Yu L., Yuan K., Phuong H.T., Park B.M., Kim S.H. Angiotensin (1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides*. 2016; 86: 33-41. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.009
16. Varagic J., Ahmad S., Nagata S., Ferrario C.M. ACE2: Angiotensin II/angiotensin (1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(3): 420. doi: 10.1007/s11906-014-0420-5
17. Martyniak A., Tomasik P.J. A new perspective on the renin-angiotensin system. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 13(1): 16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
18. Januzzi J.L. Jr, Ibrahim N.E. Renin-angiotensin system blockade in heart failure: More to the picture than meets the eye. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 820-822. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.083
19. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(2): 116-129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8
20. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood Pressure*. 2009; 12(2): 70-88. doi: 10.1080/08037050310001057
21. van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2015; 763(Pt A): 3-14. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.090
22. Verma K., Pant M., Paliwal S., Dwivedi J., Sharma S. An insight on multicentric signaling of angiotensin II in cardiovascular system: A recent update. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 734917. doi: 10.3389/fphar.2021.734917
23. Beyazit Y., Purnak T., Guven G.S., Haznedaroglu I.C. Local bone marrow renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Cardiol Res Pract*. 2010; 2011: 714515. doi: 10.4061/2011/714515
24. Flores-Monroy J., Lezama-Martínez D., Martínez-Aguilar L. Function of renin angiotensin system on heart failure. *J Integr Cardiol*. 2016; 2(5): 380386. doi: 10.15761/JIC.1000180
25. Padia S.H., Carey R.M. AT2 receptors: Beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch*. 2013; 465(1): 99-110. doi: 10.1007/s00424-012-1146-3
26. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016; 118(8): 1313-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
27. Suzuki S., Iida M., Hiroaki Y., Tanaka K., Kawamoto A., Kato T., et al. Structural insight into the activation mechanism of MrgD with heterotrimeric Gi-protein revealed by cryo-EM. *Commun Biol*. 2022; 5(1): 707. doi: 10.1038/s42003-022-03668-3
28. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6702. doi: 10.3390/ijms22136702
29. Mehta J.K., Kaur G., Buttar H.S., Bagabir H.A., Bagabir R.A., Bagabir S.A., et al. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Front Physiol*. 2023; 14: 1034170. doi: 10.3389/fphys.2023.1034170
30. Turner A.J. ACE2 cell biology, regulation, and physiological functions. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015: 185-189. doi: 10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0
31. Doggrell S.A., Wanstall J.C. Vascular chymase: Pathophysiological role and therapeutic potential of inhibition. *Cardiovasc Res*. 2004; 61(4): 653-662. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.029
32. Tchougounova E., Lundquist A., Fajardo I., Winberg J.O., Abrink M., Pejler G. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem*. 2005; 280(10): 9291-9296. doi: 10.1074/jbc.M410396200

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.

Вклад авторов

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

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-4217-0617

Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0001-7504-4938

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Получена 27.05.2024
Принята 01.06.2024
Опубликована 10.06.2024

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.

Authors' contribution

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

Information about the authors

Lyudmila O. Gutzol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-4217-0617

Irina E. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7504-4938

Corresponding author

Lyudmila O. Gutzol, gutzol@list.ru

Received 27.05.2024
Accepted 01.06.2024
Published 10.06.2024

ПОЗДРАВЛЕНИЯ С ЮБИЛЕЕМ ANNIVERSARIES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-82-88>

ШАЛИНА ТАМАРА ИСМАИЛОВНА (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Буланкина И.А., Изатулин В.Г., Герасимова И.Н., Шашкова О.Н., Глобенко Г.М.,
Синельникова А.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Заведующей кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины Иркутского государственного медицинского университета доктору медицинских наук, профессору Тамаре Исмаиловне Шалиной исполнилось 70 лет. Тамара Исмаиловна родилась 5 мая 1954 года в г. Черкесске Ставропольского края. После окончания школы поступила в медицинское училище, закончила его с отличием в 1975 году. Поработав фельдшером во врачебно-физкультурном диспансере и в противотуберкулезном диспансере, поняла, что медицина – это её призвание, и больше всего её интересуют профилактическая медицина и научные исследования. Поэтому она решила продолжить учёбу и в 1979 году поступила на санитарно-гигиенический факультет Иркутского государственного медицинского института. По окончании института в 1985 году она была приглашена на кафедру анатомии человека на должность ассистента, где и работает по настоящее время. Коллективы кафедр анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, гистологии, эмбриологии, цитологии, нормальной физиологии, сотрудники вуза и студенты горячо поздравляют Тамару Исмаиловну с 70-летием, желают крепкого здоровья, семейного благополучия и дальнейших достижений в трудовой деятельности.

Ключевые слова: Шалина Т.И., анатомия человека, биография

Для цитирования: Буланкина И.А., Изатулин В.Г., Герасимова И.Н., Шашкова О.Н., Глобенко Г.М., Синельникова А.Н. Шалина Тамара Исмаиловна (к 70-летию со дня рождения). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 82-88. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-73-77

**TAMARA ISMAILOVNA SHALINA
(TO THE 70TH ANNIVERSARY)**

**Irina A. Bulankina, Vladimir G. Izatulin, Irina N. Gerasimova, Olga N. Shashkova,
Galina M. Globenko, Anna N. Sinelnikova**

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

ABSTRACT

Tamara Ismailovna Shalina, Dr. Sc. (Med.), Professor, the head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine of *the* Irkutsk State Medical University, turned 70 years old. Tamara Ismailovna was born on May 5, 1954 in Cherkessk, Stavropol Territory. After graduating from school, she entered medical school and graduated with honors in 1975. Having worked as a paramedic in an exercise therapy centre and in an antituberculosis dispensary, she realized that medicine was her calling, and that she was most interested in preventive medicine and scientific studies. Therefore, she decided to continue her *education* and in 1979 she entered the faculty of public health of the Irkutsk State Medical Institute. After graduating from the institute in 1985, she was invited to the Department of Human Anatomy as *a teaching* assistant, where she continues to work.

The teams of the Departments of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Histology, Embryology, Cytology, Normal Physiology, university staff and students warmly congratulate Tamara Ismailovna on her 70th birthday, wishing her good health, well-being and further achievements in her career.

Key words: *Tamara Shalina, human anatomy, biography*

For citation: Bulankina I.A., Izatulin V.G., Gerasimova I.N., Shashkova O.N., Globenko G.M., Sinelnikova A.N. Tamara Ismailovna Shalina (to the 70th anniversary). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 82-88. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-82-88



В 2024 году отмечает свой юбилей доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины Иркутского государственного медицинского университета Тамара Исмаиловна Шалина.

Тамара Исмаиловна Шалина родилась 5 мая 1954 года в г. Черкесске Ставропольского края. После окончания в 1971 году средней школы в г. Майкопе Адыгейской автономной области обучалась на фельдшерском отделении Майкопского медицинского училища, которое окончила с отличием в 1975 году. Трудовую деятельность начала в практическом здравоохранении в Адыгейском областном врачебно-физкультурном диспансере, затем продолжила в Адыгейском областном противотуберкулезном диспансере.

В 1979 году поступила и в 1985 году окончила санитарно-гигиенический факультет Иркутского государственного медицинского института. После окончания вуза была приглашена профессором В.А. Флоренсовым на кафедру анатомии человека на должность ассистента, где и проработала в этой должности 10 лет.

С 1992 по 1995 год Тамара Исмаиловна – аспирантка Санкт-Петербургской медицинской педиатрической академии по специальности «анатомия человека». В 1995 году она успешно защитила кандидатскую диссертацию по теме «Особенности развития костной системы у детей в некоторых регионах Восточной Сибири».

В этом же году Тамара Исмаиловна избирается на должность доцента кафедры анатомии человека и назначается ответственной за учебно-методическую работу, которую выполняет с 1998 по 2006 год. С 2006 года по настоящее время Та-

мара Исмаиловна – заведующая кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины. Её трудовой стаж на кафедре составляет 38 лет. Т.И. Шалина обладает высокой профессиональной подготовленностью, эрудицией, работоспособностью; своей энергией, открытостью и честностью она располагает к себе сотрудников и студентов. Прекрасный наставник, педагог и организатор, она в течение 30 лет читает лекции по анатомии студентам 1-х и 2-х курсов лечебного, медико-профилактического факультетов, иностранным студентам на английском языке по программе «English medium». Излагаемый лекционный материал содержит в себе элементы новизны и достаточной информативности, носит проблемный характер и имеет высокую практическую направленность. Большую педагогическую, научную работу Тамара Исмаиловна сочетает с активной воспитательной работой. Тамара Исмаиловна активно продолжает заниматься научными исследованиями и в 2009 году успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Загрязнение окружающей среды фтористыми соединениями алюминиевого производства и их влияние на морфогенез костей». Является автором монографии «Морфогенез костей кисти у детей промышленных городов», соавтором монографии «Профилактическая медицина. Актуальные медико-экологические проблемы Сибири», многочисленных практических рекомендаций, автором учебных, учебно-методических пособий, учебных и научных статей.

Т.И. Шалина систематически повышает свой профессиональный уровень и педагогическое мастерство. В рамках академической мобильности преподавателей ИГМУ выезжала на практику

со студентами 5–6-х курсов лечебного и педиатрического факультетов в г. Харбин (Китай), проходила стажировку по английскому языку в г. Тривандрум (Индия). Выполняла обязанности заместителя декана медико-профилактического факультета. На протяжении ряда лет Т.И. Шалина была заместителем председателя Государственной итоговой аттестации на лечебном факультете, членом Ученого совета, методического совета лечебного факультета, членом проблемной комиссии «Общая патология, морфология, физиология, фармакология».

За многолетний плодотворный труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в дело подготовки и воспитания медицинских кадров Тамара Исмаиловна награждена грамотами ректора ИГМУ, Почётной грамотой министра здравоохранения Иркутской области, имеет благодарность от губернатора Иркутской области и министра здравоохранения РФ.

В настоящее время Т.И. Шалина возглавляет объединённую кафедру анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины.

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.

Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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.

Информация об авторах

Буланкина Ирина Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0001-6315-083X

Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0003-4531-1854X

Герасимова Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Шашкова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Глобенко Галина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Коллективы кафедр анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины; гистологии, эмбриологии, цитологии; нормальной физиологии, сотрудники вуза и студенты горячо поздравляют Тамару Исмаиловну с 70-летием, желают крепкого здоровья, семейного благополучия и дальнейших достижений в трудовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Иркутский государственный медицинский университет (1919–1999)*. Иркутск: Иркутская областная типография № 1; 1999. [Irkutsk State Medical University (1919–1999). Irkutsk: Irkutsk Regional Printing House No. 1; 1999. (In Russ.)].

2. *Иркутский государственный медицинский университет (1919–2009)*. – Иркутск: Иркутская областная типография № 1; 2009. [Irkutsk State Medical University (1919–2009). Irkutsk: Irkutsk Regional Printing House No. 1; 2009. (In Russ.)].

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.

Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. 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.

Information about the authors

Irina A. Bulankina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-6315-083X

Vladimir G. Izatulin – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-4531-1854X

Irina N. Gerasimova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Olga N. Shashkova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Galina M. Globenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Синельникова Анна Николаевна – ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Для переписки

Буланкина Ирина Анатольевна, bulankina777@mail.ru

Anna N. Sinelnikova – Teaching Assistant at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Corresponding author

Irina A. Bulankina, bulankina777@mail.ru

Получена 16.05.2024
Принята 31.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 16.05.2024
Accepted 31.05.2024
Published 10.06.2024

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 25.03.2024.
Подписано в печать 10.06.2024, дата выхода в свет 10.06.2024.
Печ. л. 11,12. Усл. печ. л. 10,35. Уч. изд. л. 8,9. Зак. 026-24.

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