

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2019, VOLUME 4, N 1

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Издатель:
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru
Статьи просьба направлять по адресу:
scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.
Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 48.
Подписано в печать 15.04.2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования/ Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor
д. м. н., профессор **А.Г. Васильев** Professor **A.G. Vasilev**, MD, PhD

Зам. гл. редактора Head Editor-in-Chief
д. м. н., профессор **Н.Р. Карелина** Professor **N.R. Karelina**, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor
М.А. Пахомова **M.A. Pahomova**

к. б. н., доцент **Н.С. Абдукаева** **N.S. Abdukaeva**, PhD
д. п. н., профессор **В.А. Аверин** **V.A. Averin**, PhD
Профессор **Г. Алиев** (США) **G. Aliev**, MD, PhD, Prof. (USA)
д. м. н., профессор **Э.И. Валькович** **E.I. Valkovich**, MD, PhD
д. м. н., профессор **Л.А. Данилова** **L.A. Danilova**, MD, PhD
д. м. н. профессор **А.Н. Дрыгин** **A.N. Drygin**, MD, PhD
д. м. н., профессор **Е.Н. Имянитов** **E.N. Imianitov**, MD, PhD
д. м. н., профессор **А.М. Королюк** **A.M. Koroljuk**, MD, PhD
д. м. н., профессор **С.А. Лытаев** **S.A. Lytaev**, MD, PhD
д. м. н., профессор **Г.Л. Микиртичан** **G.L. Mikirtichan**, MD, PhD
д. б. н., профессор **А.А. Миронов** (Италия) **A.A. Mironov**, MD, PhD, Prof. (Italy)
д. м. н., профессор **И.Б. Михайлов** **I.B. Mihailov**, MD, PhD
д. м. н., профессор **В.И. Николаев** **V.I. Nikolaev**, MD, PhD
д. б. н. **М.Л. Фирсов** **M.L. Firsov**, PhD
к. м. н., доцент **Л.П. Чурилов** **L.P. Churilov**, MD, PhD
д. б. н. **А.О. Шпаков** **A.O. Shpakov**, PhD

2019, ТОМ 4, № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Я.А. Ваганова, С.Н. Гайдуков, Г.А. Суслова
Исходы беременностей у женщин с дорсопатиями
при использовании медицинской реабилитации 3

*И.В. Беляева, Л.П. Чурилов, Л.Р. Михайлова,
А.В. Николаев, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский*
Исследование аутоантител к 24 антигенам
при разных формах туберкулеза и саркоидозе
на фоне недостаточности витамина Д..... 9

М.С. Хакбердиева
Современные взгляды на классификацию,
патогенез и лечение системной красной волчанки..... 20

*К.А. Шемеровский, П.В. Селиверстов,
С.Р. Шайдуллина, Т.П. Березина,
А.Ю. Юров, В.Н. Федорец*
Зависимость регулярности циркадианного
ритма дефекации от положения акрофазы
этого ритма в околосуточном цикле..... 31

ПЕРСОНАЛИИ

Ю.И. Строев
Острый живот (к 110-летию со дня рождения
профессора А.А. Русанова) 35

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 55

ORIGINAL PAPERS

Ya.A. Vaganova, S.N. Gaidukov, G.A. Suslova
Analysis of the impact of manual therapy techniques
on pregnancy outcomes in women with dorsopathies 3

*I.V. Belyaeva, L.P. Churilov, L.R. Mikhailova,
A.V. Nicolaev, A.A. Starshinova, P.K. Yablonskiy*
Autoantibodies to 24 antigens in various forms of tuberculosis
and sarcoidosis on the background
of vitamin D insufficiency 9

M.S. Khakberdieva
Modern views on classification, pathogenesis
and treatment of systemic lupus erythematosus 20

*K.A. Shemerovskiy, P.V. Seliverstov,
S.R. Shaydullina, T.P. Berezina,
A.Yu. Yurov, V.N. Fedorets*
The dependence of circadian defecation
rhythm regularity on the position of the rhythm's
acrophase in the circadian cycle 31

PERSONALIA

Y.I. Stroyev
Acute abdomen(to the 110th anniversary of the birth
of professor A.A. Rusanov) 35

INFORMATION

Rules for authors 55

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У ЖЕНЩИН С ДОРСОПАТИЯМИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

© Янина Аудрюсовна Ваганова, Сергей Николаевич Гайдуков, Галина Анатольевна Суслова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Янина Андрусевна Ваганова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: docgas@mail.ru

Аннотация: Проведено исследование, направленное на изучение влияния техник мануальной терапии у беременных женщин с дорсопатиями на исход беременностей и на внутриутробное состояние плода. За период с октября 2015 года по март 2018 года набрана исследуемая группа (в количестве 135 человек) и контрольная группа (n=135) беременных женщин с диагнозом «дорсопатии». Средний возраст обследуемых женщин составил: Me=31 (LQ=28; UQ=34) лет ($p>0,05$). Средний срок гестации составил Me=26 (LQ=21; UQ=31). Количество первобеременных женщин составило 117 пациенток (43,3%) ($p>0,05$), повторнобеременных — 153 (56,7%) ($p=0,001$); количество первородящих 152 (56,3%) ($p>0,05$) и повторнородящих — 118 (43,7%) ($p>0,05$). Большую часть беременных, состоящих на учете, составляют повторнобеременные, но первородящие женщины. Количество сеансов МТ, которое проходила каждая беременная женщина из первой группы исследования, составило от 1 до 4. Наибольшее число пациентов — 44% (n=60) соответствует прохождению двух сеансов МТ во время беременности. Во время исследования использовались такие методы как: кранио-сакральный метод, тракционный метод, миофасциальный релиз, постизометрическая релаксация, мягкотканые техники. Произведено сравнение влияния мануальных техник на внутриутробное состояние плода по группам методов родоразрешения. Использовались непараметрические статистические методы для обработки полученных данных, так как распределение не соответствует нормальному (гауссову). В ходе текущего исследования получены результаты, которые позволяют говорить об эффективности применения мануальной терапии у беременных женщин во втором и третьем триместрах с целью улучшения исходов беременностей и родов, а также влияние на внутриутробное состояние плода.

Ключевые слова: дорсопатии, беременность, боль в спине, исходы беременности, кесарево сечение.

ANALYSIS OF THE IMPACT OF MEDICAL REABILITATION ON PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH DORSOPATHIES

© Yanina A. Vaganova, Sergey N. Gaidukov, Galina A. Suslova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Yanina A. Vaganova — Postgraduate Student Department of Obstetrics & Gynecology. E-mail: docgas@mail.ru

Abstract: The present study the influence of manual therapy techniques in pregnant women with spinal diseases, also known as dorsopathy, on the outcome of the pregnancy and on the intrauterine state of the fetus. In the period from October 2015 to March 2018, an examination group (of 135 people) and a control group (n=135) of pregnant women diagnosed with «dorsopathy» were recruited. The average age of the examined women was Me=31 (LQ=28; UQ=34) years ($p>0.05$). The average gestation period was Me=26 (LQ=21; UQ=31). The number of first-pregnant women was 117 (43.3%) ($p>0.05$), 153 were re-pregnant(56.7%) ($p=0.001$); the number of primiparous women is 152 (56.3%) ($p>0.05$) and 118 were multiparous women (43.7%) ($p>0.05$). The majority of the surveyed pregnant women are re-pregnant, but primiparous women. The number of manual therapy (here in after MT) sessionsunderwent by each pregnant woman from

the first group of the study ranged from 1 to 4. A large percentage of patients (44%) (n=60) attended two sessions of MT during pregnancy. During the study, the following methods have been used: cranio sacral method, traction method, myofascial release, postisometric relaxation, soft tissue techniques. A comparison of groups of delivery methods and of the influence of manual techniques on the intrauterine state of the fetus. As the distribution does not comply with the normal (Gaussian) variant, nonparametric statistical methods have been used to process the data. The results obtained in the course of the current study allow to speak about an effective application of manual therapy in pregnant women in the second and third pregnancy trimesters in order to improve the outcomes of pregnancies and childbirth, as well as about a positive impact on the intrauterine state of the fetus.

Key words: dorsopathy, pregnancy; low back pain, outcomes of pregnancy, cesarean section.

INTRODUCTION

Pain in the lower back and pelvic pain in pregnant women caused by dorsopathies is the most common phenomenon and has recently been considered a normal part of pregnancy [12, 17]. Foreign (non-Russian) studies have shown about 50% of pregnant women to experience back pain at different stages of pregnancy [2, 15], preventing them from performing elementary actions, worsening of their emotional state (combined with increased irritability or depression), decreasing the sexual activity and causing sleep disorders [4, 7, 15]. At the same time, 25% of cases low-back pain in pregnant women leads to serious health problems, about half of the women even lose their ability to work already in the I-II trimesters and in 8% of the cases, it leads to invalidity of different severity [2, 17]. It is also reported that 94% of women who had low-back pain in previous pregnancies also recorded pain in subsequent pregnancies [18]. In the domestic (Russian) literature, there are clearly not enough studies on the course of this pathology in pregnant women and the possible methods of its treatment [3, 6, 8].

In 2016, a systematic review was conducted (HG Hall, L. Ward, H. Cramer, J. Adams et al.) including a meta-analysis (PRISMA) of the evaluation of effectiveness of treatment for pregnancy-related back and pelvic pain using additional impact methods (manual, "hand") [14]. When comparing the effectiveness of MT techniques with the usual treatment/observation of patients during pregnancy (considering a high risk of systematic errors), the MT was found effective in reducing pain and in improving the quality of life of pregnant women. However, the study did indicate neither the results of pregnancy outcomes, nor a condition evaluation of children at birth. In an earlier study we could also confirm an improvement in the quality of life of pregnant women [1, 2].

The purpose of the present study is to assess the impact of the use of manual techniques in pregnant women with dorsopathies on pregnancy outcomes and the condition of the newborn.

MATERIALS AND METHODS

A total of 270 pregnant women with dorsopathies were subject of examination. 135 patients entered the first (examined) group being treated by a chiropractor. The second (control) group consisted of 135 pregnant women who did not receive treatment.

The average age of the examined women was Me=31 (LQ=28; UQ=34) years ($p>0.05$ between the groups). The average gestation period was Me=26 (LQ=21; UQ=31). 117 were first-pregnant women

(43.3%) ($p>0.05$), 153 re-pregnant (56.7%) ($p = 0.001$); 152 primiparous (56.3%) ($p>0.05$) and 118 multiparous (43.7%) ($p>0.05$). Consequently, the majority of the surveyed pregnant women were re-pregnant, but primiparous women, due to the high percentage of burdened obstetric and gynecological anamnesis in patients nowadays. The number of MT sessions underwent by each pregnant woman from the first group of the study ranged from 1 to 4. A large percentage of patients (44%) (n=60) attended two sessions of MT during pregnancy, $\chi^2 = 1843.2$, $p>0.05$. The following manual techniques have been used: (1) diagnosis and correction of dysfunction of the thoraco-abdominal diaphragm; (2) decompression at the level of the lumbar spine, balancing the thoracolumbar fascia, lumbar and square muscles; (3) correction of the lumbosacral junction L5S; (4) correction of the sacroiliac joint; (5) diagnosis and correction of the dysfunction of the pubic symphysis; (6) diagnosis and correction of the coccyx dysfunction; (7) diagnosis and correction of pelvic muscle dysfunction: a) m. levatori ani; b) balancing the pelvic diaphragm (methods of raising the pelvic floor); c) method of balancing the perineum fibrous center; d) method of correction of the lumbar-iliac muscle; e) method of correction of the internal obturator muscle; f) method of correction of the piriformis muscle; (7) diagnosis and correction of uterine torsion; (8) techniques for balancing the muscle layers of the pregnant uterus; (9) methods for the correction of the sacro-uterine ligaments (per rectum); (10) correction of the nervous regulation of the uterus: a) methods for suppressing sympathetic ganglia; b) methods for stimulating sympathetic ganglia; c) methods of accelerating the parasympathetic system at the level of the sacral bone; d) methods of suppressing the parasympathetic system at the level of the sacral bone [4].

Calculations of the descriptive statistics of the obtained data were processed using the software package STATISTICA for Windows (10.0 (StatSoft inc.) and Microsoft Excel 2010 for Windows XP. The statistical significance (p-value) for this study was set at 0.05. A distribution different from the normal was determined: the number of research objects (n), median (Me), upper and lower quartiles (LQ/Q and UQ/Q). Non-parametric methods were used for the comparison of the three independent (unrelated) groups: χ^2 (for $n > 30$). For cases in which $n < 30$ Fisher's exact test (ϕ) was used. Pairwise comparison of independent groups was carried out using the non-parametric Mann-Whitney test. For the median test, contingency tables were created using the χ^2 criterion. To determine whether the two characteristics are correlating by groups,

Spearman's correlation analysis or Pearson contingency coefficient were used (C).

RESULTS

During the analysis of delivery methods, statistically significant differences between the examined groups were found. Thus, in the first group vaginal births occurred in 80.7% of cases, whereas in the second group the percentage of normal deliveries was with 62.9% significantly lower. Accordingly, the level of abdominal delivery was higher in the second group (table 1).

Table 1

Characteristics of delivery methods by groups

Delivery	Total (n=270)	Group 1 (n=135)	Group 2 (n=135)	Statistical Values
Delivery through the birth canal	194 (71.8%)	109 (80.7%)	85 (62.9%)	$\chi^2=9198.4$ $p<0.001$
Abdominal delivery	76 (28.2%)	26 (19.3%)	50 (37.1%)	$\chi^2=9198.4$ $p<0.001$

Thus, the birth per vias naturalis was in 71.4% (n=218) of the cases and the abdominal delivery was in 28.6% (n=87) of the cases (with $p<0.01$) among all examined pregnant women suffering from dorsopathies.

In the course of determining the Pearson contingency coefficient (C) between the research groups and the methods of delivery per vias naturalis and by abdominal delivery, strong connections were found (C=0.985 in both cases, according to a 2x2 contingency table).

Indications for abdominal delivery were compared and are shown in table 2. In all groups, the largest percentage of cesarean section (CS) operations occurred in labor anomalies (includes a pathological preliminary period, labor weakness, discoordinated labor). Thus, anomalies of labor as indications for cesarean section in the first group amounted to 10.37% (group), against 14.8% in the second group, where manual therapy was not applied on. However, no statistically significant differences were obtained. It should be noted that the pelvic structure in the MT group was close to cross-contracted sizes ($p<0.001$), however, the percentage of labor abnormalities in this group was lower than in the control group, which also allows to speak about the effectiveness of MT

techniques use in pregnant women. Comparison of indicators between the groups was performed using Fisher's exact test, and only when comparing the "pre-eclampsia" item statistically significant differences were revealed ($p<0.05$) allowing the conclusion that the MT methods affect the reduction of this pathology compared to the control group) (table 2).

During the MT, attention was drawn to the fact that in 10 out of 12 patients with breech/pelvic presentation an independent turnover/rotation of the fetus after the MT sessions occurred ($p>0.05$). The median of the gestation period was calculated, at which an independent fetal turnover/rotation took place (Me)=37 weeks was carried out (LQ=36; UQ=39 weeks). It should be noted that an independent turnover/rotation of a full-term does practically not happen. The average number of sessions after which the fetus turnover/rotation occurred was (Me)=2 (sessions) (for n=7 after 2 sessions, for n=3 after 1 session). In the control group, 1 out of 9 patients had an independent fetus turnover/rotation in the 35th week of pregnancy.

The structure of operations and benefits during childbirth in the examined women (table 3). It turned out that in the first group there was a significantly lower level of perineotomy, induced labor and abdominal delivery compared with the second group, with the following statistical significance $p=0.029$, $p<0.001$, $p=0.001$, respectively. However, applying the Pearson contingency coefficient resulted in the identification of weak links in all three cases.

The analysis of the course of the postpartum period suggests that methods of manual therapy also have a positive effect. Subinvolution of the uterus with statistical significance $p=0.024$ is less common than in the control group (C=0.13).

The evaluation of the analysis of the influence of manual techniques on the fetal intrauterine state was carried out by comparing the results of groups with each other using the Mann-Whitney test. The MT methods turned out to be statistically significantly more effective than the results of the analysis of the control group, where these methods were not applied on (with $p<0.001$ both at the 1st and at the 5th minute) (figure 1). Comparison of the two groups was carried out using the χ^2 criterion: at the 1st minute = 10098.0, at the 5th minute = 11323.81, with $p<0.001$ in both cases. The analysis of Pearson contingency coefficient (C): at the 1st minute C=0.986 and at the 5th minute C=0.988, these data

Table 2

Indications for CS operations in all examined groups

Indications for CS operations	Cesarian Section		Statistical values	
	Group 1 (n=26),%	Group 2 (n=50),%	Fisher's exact test (ϕ)	Value p
Labor anomalies	14 (10.37%)	20 (14.8%)	$\phi=0.182$	$p>0.05$
Breech/pelvic presentation	1 (0.7%)	8 (5.92%)	$\phi=1.74$	$p>0.05$
Big fetus	4 (3%)	2 (1.5%)	$\phi=0.175$	$p>0.05$
Preeclampsia	1 (0.7%)	17 (12.6%)	$\phi=5.19$	$p<0.05$
Uterine scar	3 (2.2%)	3 (2.2%)	$\phi=0$	$p>0.05$
In vitro (extracorporal) fertilization	2 (1.5%)	0 (0%)	$\phi=1$	$p>0.05$
Placental insufficiency	2 (1.5%)	0 (0%)	$\phi=1$	$p>0.05$

Table 3

Benefits and surgeries during labor in the examined groups

Benefits and surgeries during labor	Total (n=270)	Group 1 (n=135)	Group 2 (n=135)	Statistical values (χ^2 , p, C)
Labor stimulation	25 (9.25%)	10 (7.4%)	25 (18.5%)	$\chi^2=7386$, при $p<0.001$, C=0.16
Amniotomy	74 (27.4%)	29 (21.5%)	45 (33.3%)	$\chi^2=2596$, при $p=0.03$, C=0.13
Vacuum extraction	2 (0.74%)	1 (0.74%)	1 (0.74%)	$\chi^2=337$, при $p=0.56$, C=0.03
Perineotomy	61 (22.59%)	23 (17%)	38 (28.14%)	$\chi^2=4768$, при $p=0.029$, C=0.13
Manual examination of the uterine cavity	2 (0.74%)	0 (0%)	2 (1.48%)	$\chi^2=2014.9$, при $p=0.15$, C=0.08
Caesarean section	76 (28.14%)	26 (19.25%)	50 (37.1%)	$\chi^2=10548$ при $p=0.001$, C=0.19

Table 4

Peculiarities of the postpartum period

Complications	Total (n=270)	Group 1 (n=135)	Group 2 (n=135)	Statistical values
Subinvolution of uterus	5 (1.8%)	0 (0%)	5 (3.7%)	$\chi^2=5094$, при $p=0.024$, C= 0.13
Anaemia	13 (4.8%)	5 (3.7%)	8 (5.9%)	$\chi^2=0.727$ при $p=0.39$, C= 0.05
Bleedings in the post-natal period	4 (1.48%)	1 (0.074%)	3 (2.22%)	$\chi^2=1015$, при $p=0.3$, C= 0.06

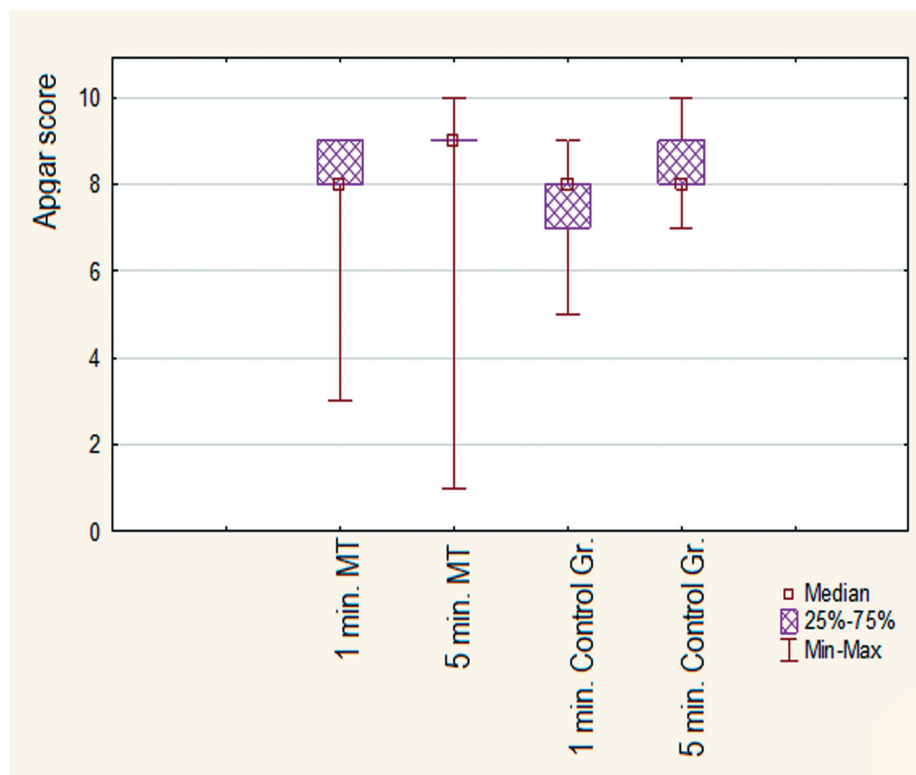


Fig. 1. Intergroup comparison of data according to the criterion for assessing a newborn on the 1st and 5th minute on the Apgar scale (Apgar Score)

allow to conclude that the MT methods affect the higher Apgar score of the newborn compared to numbers obtained in the control group.

CONCLUSION

Earlier, foreign (non-Russian) studies on the effectiveness of manual techniques in pregnant women [9,10,11,12,16,18] addressed the problems of reducing the quality of life of pregnant women with dorsopathies, a marked pain syndrome in the back. At the same time, the assessment of the course of labor, the use of benefits and surgical interventions and the assessment of the newborn condition were not carried out. Our research produced statistically significant results indicating the effectiveness of the influence of manual therapy techniques on birth outcomes, methods of delivery, as well as on the intrauterine state of the fetus and newborn. Attention should be paid to the fact that in some cases pain in a pregnant woman is regarded as a manifestation not of a neurological but obstetric pathology. Primarily it refers to the localization of pain. In these cases, unreasonable stationary hospitalization is often the consequence. In the present case, in patients with dorsopathies, it seems reasonable to use the possibilities of stationary-replacement technologies [5] for differential diagnosis and appropriate treatment. The use of such approaches will help reduce the employment of obstetric beds and reduce expenses.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваганова Я. А., Сусллова Г.А., Гайдуков С.Н. Качество жизни и исходы беременности у женщин с дорсопатиями при использовании методов мануальной терапии. Журнал Врач-Аспирант. Научная книга. 2017; Т. № 6(2): 85.
2. Ваганова Я. А., Гайдуков С.Н., Сусллова Г.А., Заузолкова Е.К. Эффективность применения методов медицинской реабилитации во время беременности, с целью купирования болевого синдрома в спине, вызванного дорсопатиями. Журнал Современные проблемы науки и образования. 2016; № 6.
3. Вахромеев А. П., Сарыева О.П., Парейшвили В.В., Перетятко Л.П. XV Всероссийский научный форум мать и дитя. Сочи. Конференция. Особенности течения беременности, родов и морфология последа у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. 2014.
4. Егорова И. А., Кузнецова Е.Л. Остеопатия в акушерстве и педиатрии. СПб.: Изд. дом СПбМАПО; 2008.
5. Орел В. И., Гайдуков С.Н., Резник В.А. Стационарзамещающие технологии в акушерстве. СПб.; 2002.
6. Парейшвили В. В., Вахромеев А.П. XV Всероссийский научный форум мать и дитя. Сочи. Конференция. Течение беременности у женщин с вертебральной патологией. 2014.
7. Савченко В. А., Бирюков А.А. Мануальная коррекция синдромов вертеброгенного остеохондроза. М.: Физич. культура; 2011.
8. Сусллова Г. А., Стебунов Б.А. Система медико-социальной реабилитации больных с остеохондрозом позвоночника в условиях медицинского реабилитационного центра. Журнал Врач-Аспирант. Научная книга. Выпуск 3.1(40); 2010: 172–180.
9. Boguszewski D., Salata D., Adamczyk J.G. et al. Evaluation of the effectiveness of massage performed by a partner in reducing low back pain in pregnant women. Journal Fizjoterapia Polska. 2012; 12: 379–87.
10. Elden H., Ostgaard H.C., Glantz A., et al. Effects of craniosacral therapy as adjunct to standard treatment for pelvic girdle pain in pregnant women: a multicenter, single blind, randomized controlled trial. Journal Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica. 2013; 9.
11. Field T., Diego M., Hernandez-Reif M. et al. Pregnancy massage reduces prematurity, low birthweight and postpartum depression. Journal. Infant Behav Dev. 2009; 32: 454–60.
12. Field T., Diego M.A., Hernandez-Reif M., et al. Massage therapy effects on depressed pregnant women. Journal. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2004; 25: 115–22.
13. Gross G., George J.W., Thompson P.A. et al. A randomized controlled trial comparing a multi-modal intervention and standard obstetrical care for low back and pelvic pain in pregnancy. Journal. Am J Obstet Gynecol. 2012; 208: 1–7.
14. <https://www.researchgate.net/publication/308484207>. Систематический обзор и мета-анализ болевого синдрома в спине у беременных женщин. (Дата обращения 02.07.2018).
15. Kalus S.M. Kornman L.H., Quinlivan J.A. Managing back pain in pregnancy using a support garment: a randomised trial. Journal. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2007; 115: 68–75.
16. Licciardone J. C., Aryal S. Manual therapy, exercise, and education for low back pain and pelvic pain during pregnancy. Journal. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210: 592–3.
17. Peters R., Linde M. Osteopathic treatment of women with back pain during pregnancy. A randomised controlled study. Journal. Osteopathische Medizin. 2007; 8: 26.
18. Peterson C. D., Haas M., Gregory W.T. A pilot randomized controlled trial comparing the efficacy of exercise, spinal manipulation, and neuro emotional technique for the treatment of pregnancy-related low back pain. Journal. Chiropractic Manual Ther. 2012; 20: 18.

REFERENCES

1. Vaganova YA. A., Suslova G.A., Gajdukov S.N. Kachestvo zhizni i iskhody beremennosti u zhenshchin s dorsopatiyami pri ispol'zovanii metodov manual'noj terapii. [Quality of life and pregnancy outcomes in women with dorsopathies using manual therapy methods]. ZHurnal Vrach-Aspirant. Nauchnaya kniga. 2017; T. № 6(2): 85. (in Russian).
2. Vaganova YA. A., Gajdukov S.N., Suslova G.A., Zauzolkova E.K. Effektivnost' primeneniya metodov medicinskoj rehabilitacii vo vremya beremennosti, s cel'yu kupirvoaniya boleвого sindroma v spine, vyzvannogo dorospatiyami. [The effectiveness of the use of methods of medical rehabilitation during pregnancy, with the aim of kupirvoaniya pain in the back, caused by dorospathia]. ZHurnal Soveremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; № 6. (in Russian).
3. Vahromeev A. P., Saryeva O.P., Parejshvili V.V., Peretyatko L.P. XV Vserossijskij nauchnyj forum mat' i ditya. Sochi. Konferenciya. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i morfologiya posleda u zhenshchin s nedifferencirovannoj displphiej soedinitel'noj tkani. [Features of the course of pregnancy, childbirth and the morphology of the afterbirth in women with undifferentiated connective tissue dysplphia]. 2014. (in Russian).

4. Egorova I. A., Kuznecova E.L. Osteopatiya v akusherstve i pediatrii. [Osteopathy in obstetrics and pediatrics]. SPb.: Izd. dom SPbMAPO; 2008.
5. Orel V. I., Gajdukov S.N., Reznik V.A. Stacionarzameshchayushchie tekhnologii v akusherstve. [Inpatient obstetrics technology]. SPb.; 2002. (in Russian).
6. Parejshvili V. V., Vahromeev A.P. XV Vserossijskij nauchnyj forum mat' i ditya. Sochi. Konferenciya. Tehenie beremennosti u zhenshchin s vertebral'noj patologiej. [Pregnancy in women with vertebral pathology]. 2014. (in Russian).
7. Savchenko V. A., Biryukov A.A. Manual'naya korektsii sindromov vertobragennogo osteohondroza. [Manual correction of syndromes of vertebral osteochondrosis]. M.: Fizich. kul'tura; 2011. (in Russian).
8. Suslova G. A., Stebunov B.A. Sistema mediko-social'noj rehabilitatsii bol'nyh s osteohondrozom pozvonochnika v usloviyah medicinskogo rehabilitacionnogo centra. [The system of medical and social rehabilitation of patients with osteochondrosis of the spine in a medical rehabilitation center]. ZHurnal Vrach-Aspirant. Nauchnaya kniga. Vypusk 3.1(40); 2010: 172–180. (in Russian).
9. Boguszewski D., Salata D., Adamczyk J.G. et al. Evaluation of the effectiveness of massage performed by a partner in reducing low back pain in pregnant women. Journal Fizjoterapia Polska. 2012; 12: 379–87.
10. Elden H., Ostgaard H.C., Glantz A., et al. Effects of craniosacral therapy as adjunct to standard treatment for pelvic girdle pain in pregnantwomen: a multicenter, single blind, randomized controlled trial. Journal Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica. 2013: 9.
11. Field T., Diego M., Hernandez-Reif M. et al. Pregnancy massage reduces prematurity, low birthweight and postpartum depression. Journal. Infant Behav Dev. 2009; 32: 454–60.
12. Field T., Diego M.A., Hernandez-Reif M., et al. Massage therapy effects on depressed pregnant women. Journal. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2004; 25: 115–22.
13. Gross G., George J.W., Thompson P.A. et al. A randomized controlled trial comparing a multi-modal intervention and standard obstetrical care for low back and pelvic pain in pregnancy. Journal. Am J Obstet Gynecol. 2012; 208: 1–7.
14. <https://www.researchgate.net/publication/308484207>. Систематический обзор и мета-анализ болевого синдрома в спине у беременных женщин. (Дата обращения 02.07.2018).
15. Kalus S.M. Kornman L.H., Quinlivan J.A. Managing back pain in pregnancy using a support garment: a randomised trial. Journal. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2007; 115: 68–75.
16. Licciardone J. C., Aryal S. Manual therapy, exercise, and education for low back pain and pelvic pain during pregnancy. Journal. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210: 592–3.
17. Peters R., Linde M. Osteopathic treatment of women with back pain during pregnancy. A randomised controlled study. Journal. Osteopathische Medizin. 2007; 8: 26.
18. Peterson C. D., Haas M., Gregory W.T. A pilot randomized controlled trial comparing the efficacy of exercise, spinal manipulation, and neuro emotional technique for the treatment of pregnancy-related low back pain. Journal. Chiropractic Manual Ther. 2012; 20: 18.

ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К 24 АНТИГЕНАМ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗЕ НА ФОНЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА Д

© Ирина Васильевна Беляева^{1,3}, Леонид Павлович Чурилов^{1,2}, Лия Робертовна Михайлова², Алексей Владимирович Николаев¹, Анна Андреевна Старшинова^{1,2}, Петр Казимирович Яблонский^{1,2}

¹ ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет» медицинский факультет.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7-9.

² ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. 191036, Санкт-Петербург, пр. Лиговский, д. 2–4.

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Контактная информация: Ирина Васильевна Беляева — кафедра патологии ФГБОУВО СПбГУ Минздрава России и кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: irivaba@mail.ru

Резюме. Установлена связь недостаточности витамина Д с развитием некоторых аутоиммунных и хронических воспалительных болезней, таких как туберкулез и саркоидоз. Мы исследовали пробы крови, взятой в марте-апреле (Санкт-Петербург, 59° северной широты) у больных с коротким и продолжительным периодом течения туберкулеза, у больных саркоидозом и у здоровых доноров. Мы измерили уровни кальцифедиола, кальцитриола и пролактина в сыворотке, кателицидина в плазме крови и индивидуальный аутоиммунный профиль больных. Уровень 25(OH) D₃ был низким даже у здоровых доноров — 19.3±1.4 нг/мл, у всех больных он был значительно ниже. Концентрация активного метаболита 1.25(OH)₂ D₃ в сыворотке была повышена только у больных саркоидозом. В процессе инфекции активированные макрофаги конвертируют главную циркулирующую форму 25(OH) D в активную 1.25(OH)₂ D₃, которая интракринно вызывает выработку антимикробного пептида кателицидина. Мы не нашли ожидаемого повышения продукции кателицидина при туберкулезе и саркоидозе, видимо, вследствие низкой концентрации 25(OH) D₃. Содержание пролактина при саркоидозе не отличалось от контрольных значений, но было существенно выше у больных с инфильтративной и фиброзно-кавернозной формами туберкулеза. Уровень индивидуальной средней иммунореактивности аутоантител к 24 антигенам был значительно снижен при туберкулезе и саркоидозе по сравнению со здоровой популяцией, что указывает на поликлональную иммуносупрессию в обоих случаях. Выраженные отклонения от индивидуального уровня средней иммунореактивности обнаружены в отношении нескольких антигенов у всех больных. Однако увеличение продукции аутоантител к некоторым антигенам не сопровождалось проявлениями аутоиммунного поражения соответствующих органов. Аутоиммунным манифестациям может способствовать гиперпролактинемия. Мы выявили значительные изменения в содержании витамина Д, пролактина и аутоантител при легочных формах туберкулеза и саркоидоза, а также различия исследованных показателей в разных группах больных туберкулезом и отсутствие кателицидинового ответа на инфекцию.

Ключевые слова: аутоантитела, инфильтративный туберкулез, фиброзно-кавернозный туберкулез, саркоидоз, витамин Д.

AUTOANTIBODIES TO 24 ANTIGENES IN VARIOUS FORMS OF TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS ON THE BACKGROUND OF VITAMIN D INSUFFICIENCY

© Irina. V. Belyaeva^{1,3}, Leonid P. Churilov^{1,2}, Liya R. Mikhailova², Alexey V. Nicolaev¹, Anna A. Starshinova^{1,2}, Petr K. Yablonskiy^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State University, medical faculty. 199034, St. Petersburg, University emb. 7-9

² Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. 191036, Saint-Petersburg, LigoVskiy pr., 2–4

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2.



Contact Information: Irina V. Belyaeva — Department of Pathology, St. Petersburg State University, Ministry of Health of Russia and Department of Pathological Physiology, with a course of immunopathology, Federal State Budgetary Educational Institution of State Medical University, Ministry of Health of Russia. E-mail: irivaba@mail.ru

Abstract. The vitamin D deficiency is associated with several autoimmune and chronic inflammatory diseases such as tuberculosis (TB) and sarcoidosis (Sr). We studied blood samples taken in March — April in Saint Petersburg area (59° north latitude) from patients with different forms of pulmonary tuberculosis, sarcoidosis, and from healthy donors, distinguishing between tuberculosis patients with short either long duration of disease. We measured the levels of calcifediol and calcitriol, prolactin in sera, cathelicidin in plasma, and the individual autoimmune profile of patients. The level of 25(OH) D was low even in healthy adult donors — 19.3 ± 1.4 ng/ml; however in all patients it was significantly lower. Active metabolite $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ concentration in serum was increased only in the sarcoidosis patients. During infection the activated macrophages convert the main circulating form 25(OH) D into the active $1.25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ which induces the antibacterial peptide cathelicidin. We saw no expected increase of cathelicidin levels in tuberculosis and sarcoidosis, apparently due to low concentration of 25(OH) D. The prolactin content in the sarcoidosis patients did not differ from that of controls, but was significantly higher in patients with infiltrative and fibrous-cavernous tuberculosis. The individual mean immune reactivity level of autoantibodies to 24 antigens was significantly decreased in tuberculosis and sarcoidosis compared to healthy population, which indicates polyclonal immunosuppression in both diseases. Pronounced deviations from mean individual immune reactivity level were found for several antigens in all patients; the increase of the autoantibody production towards several autoantigens could not be attributed to any clinical manifestation of comorbid autoimmune diseases in the corresponding organs. Hyperprolactinemia may contribute to autoimmune manifestations. We registered significant changes in the content of vitamin D, prolactin, and autoantibodies in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis, as well as the difference between the studied groups of tuberculosis patients and failure of the cathelicidin response to infection in them.

Key words: autoantibodies, infiltrative tuberculosis, fibrous cavernous tuberculosis, sarcoidosis, vitamin D.

INTRODUCTION

Pulmonary tuberculosis (TB) and pulmonary sarcoidosis (Sr) both belong to chronic granulomatous inflammation and often pose difficulties for differential diagnosis having similar morphological impairments, even more so due to presence of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) in many sarcoidosis patients. Sarcoidosis etiology is still unknown, but triggering role of Mtb in some cases is obvious [20]. It is possible that Tb and Sr may occur as different patterns of reaction towards the same infectious or adjuvant-like stimuli [12].

The innate immune cells primarily infected by Mtb are the alveolar macrophages. In the macrophage phagosome Mtb find favorable niche for survival and replication [21]. Human alveolar macrophages activate signaling pathways to combat bacterial replication and attract other immune cells into the site of infection [2, 33]. A number of receptors recognizing mycobacterial ligands play a role in the macrophage phagocytosis of Mtb, among them the Toll-like receptors (TLRs). The engagement of TLRs by microbial components triggers the induction of inflammatory responses, antimicrobial host defense, and the initiation of events important for the adaptive immune responses [17, 6]. Mtb interferes with the macrophage effectors and signaling pathways, inhibits phagolysosomal maturation of the dendritic cells which are important innate immune responses to intracellular infection [27, 5].

Recent investigations attracted worldwide attention to vitamin D, which besides its classical effect, is involved in pathogenesis of chronic diseases including tuberculosis and autoimmune disor-

ders. Vitamin D deficiency is widely spread and is associated with increased tuberculosis risk in different populations [22].

The vitamin D status is based upon the serum levels of 25(OH) D. The proper level of 25(OH) D required for good health is debated, but the optimal vitamin D concentration 30–40 ng/ml 25(OH) D is associated with the most beneficial health effects including benefits against the risk of autoimmune diseases [34].

It was shown that conversion of 25-hydroxyvitamin D to active 1,25-dihydroxyvitamin D occurs in the immune cells and is essential for their antibacterial activity due to induction of cathelicidin (LL-37), a potent antimicrobial peptide [11, 19, 13]. Cathelicidin can fulfill antimicrobial, antifungal and antiviral properties through many different ways [26, 1]; it plays a particular role in defense against intracellular Mtb inducing autophagy in monocytes/macrophages [37].

Vitamin D deficiency is common in patients with autoimmune diseases [7, 28] as well as in the TB patients [29]. Vitamin D supplementation restores the immune functions inducing the immature tolerogenic state, enhances the function of regulatory T cells, inhibits the Th1 functions, and affects the human B cell differentiation [24, 10]. On the other hand the microbial products aside from vitamin D deficiency can break self-tolerance and induce autoimmune disease through activation of the antigen-presenting cells [35]. Autoimmunity also is peculiar to sarcoidosis [4].

The majority of investigations of the vitamin D impact on tuberculosis did not take into account various forms of the disease. Our work partially fills that gap up. Besides, we made a comparison of

Mann-Whitney test for the data that were not normally distributed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The peripheral blood characteristics of the two investigated TB groups were different. Both groups were characterized by monocytosis, thrombocytosis, and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), but in the FCT group changes were much more significant. Monocytosis was present in 76.5% FCT patients, thrombocytosis — in 85.7% patients, increased ESR — in 82.4% patients.

The vitamin D in tuberculosis and sarcoidosis.

The serum level of 25(OH) D was low even in healthy adult donors constituting 19.3 ± 1.4 ng/mL (the mean \pm SE); but in all patients it was significantly lower, namely 13.2 ± 1.7 in Sr ($p < 0.05$), 11.7 ± 1.8 ($p < 0.001$) in IT and 8.2 ± 1.4 ng/mL ($p < 0.001$) in FCT (Table 1).

The serum concentration of the $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ was increased in the sarcoidosis patients only (50.4 ± 16.6 vs 35.5 ± 12.8 pg/mL in healthy subjects, $p < 0.05$) (Table 1).

CATHELICIDIN AND HORMONE LEVELS

There was no increase of the cathelicidin level in tuberculosis or sarcoidosis. The cathelicidin content was 39.8 ± 9.7 ng/mL in healthy donors, 45.1 ± 18.3 ng/mL in IT, 50.1 ± 32.8 ng/mL in FCT, and 39.8 ± 8.3 ng/mL in sarcoidosis patients (Table 1).

The prolactin content in the sarcoidosis patients did not differ from that of controls, but it was significantly higher in the IT (22.3 ± 3.4 vs 7.7 ± 0.9 ng/mL, $p < 0.01$) and FCT (19.4 ± 3.3 vs 7.7 ± 0.9 ng/mL, $p < 0.05$) groups (table 1).

The levels of procalcitonin, 3-iodotironin, thyroxin and TSH were normal in all groups; only in a few cases of tuberculosis the blood cortisol level was raised.

INDIVIDUAL SERUM AAB PROFILES

For evaluation of autoimmunity spectrum, we used the sera of 9 patients with IT, 9 those with FCT and 12 patients with sarcoidosis.

Deviation of MIR from zero reflects the individual immune system activity (Figure 1). Normal range of MIR deviations from the population average is between -25% and $+5\%$ [25].

MIR was significantly decreased in tuberculosis and sarcoidosis compared to healthy population. It was decreased in 100% patients with IT, in 67% patients with FCT, and in 91% of sarcoidosis patients.

On the background of general MIR decrease, we revealed in all patients pronounced deviations of autoantibodies towards several autoantigens from MIR level. The IT patients (Table 2) most often had increased level of AAB to the dsDNA (in 4 patients out of 9). The predominance of autoantibodies to the kidney antigens, to insulin, and to the TSH-receptor equally was (5/9).

Significant deviations of AAB from normal ranges occurred in FCT patients predominantly to both kidney antigens (7/9), and to TSH receptor (6/9) (Table 3). Negative deviations (Figure 1) indicate, according to the authors of the method, binding of AAB by the surplus of autoantigens occurring under intensive tissue decay. Compared to IT patients, each particular patient with FCT had elevated levels of AAB towards larger number of different antigens.

The sarcoidosis patients demonstrated fewer deviations from normal MIR ranges compared to the tuberculosis patients (Table 4).

Increased levels of AAB occurred predominantly towards dsDNA (8/12) and GaM-02 (4/12).

DISCUSSION

Pulmonary tuberculosis and pulmonary sarcoidosis, the last is a disease of unknown etiology, are recognized as granulomatous disorders; they have similar X-ray, morphological, and genetic characteristics [20].

It was suggested that mycobacterial antigen(s), e.g., heat shock proteins (Mtb-hsp) can serve as causative factors; Mtb-hsp, especially Mtb-hsp65, may provide a link between infection and autoimmunity [8]. The author hypothesizes that, in genetically different individuals, the same antigens (Mtb-hsp) may induce different immune responses, leading to the development of Sr or TB.

VITAMIN D

There is no consensus on the vitamin D level ranges. We considered the vitamin D levels < 20 ng/mL as the deficient ones

Table 1

Vitamin D, cathelicidin, prolactin

	Healthy subjects	Sarcoidosis	Infiltrative tuberculosis	Fibrous-cavernous tuberculosis
25 (OH)D ng/mL	19.3 ± 1.4 8	13.2 ± 1.7 8 $p < 0.05$	11.7 ± 1.8 13 $p < 0.001$	8.2 ± 1.4 8 $p < 0.001$
1,25(OH) ₂ D pg/mL	35.5 ± 12.8 10	50.4 ± 16.6 10 $p < 0.05$	32.1 ± 14.7 10	40.7 ± 19.2 11
Cathelicidin ng/mL	39.8 ± 9.7 20	39.8 ± 8.3 8	45.1 ± 18.3 24	50.1 ± 32.8 12
Prolactin ng/mL	7.7 ± 0.9 9	9.1 ± 1.1 9	22.3 ± 3.4 21 $p < 0.01$	19.4 ± 3.3 10 $p < 0.05$



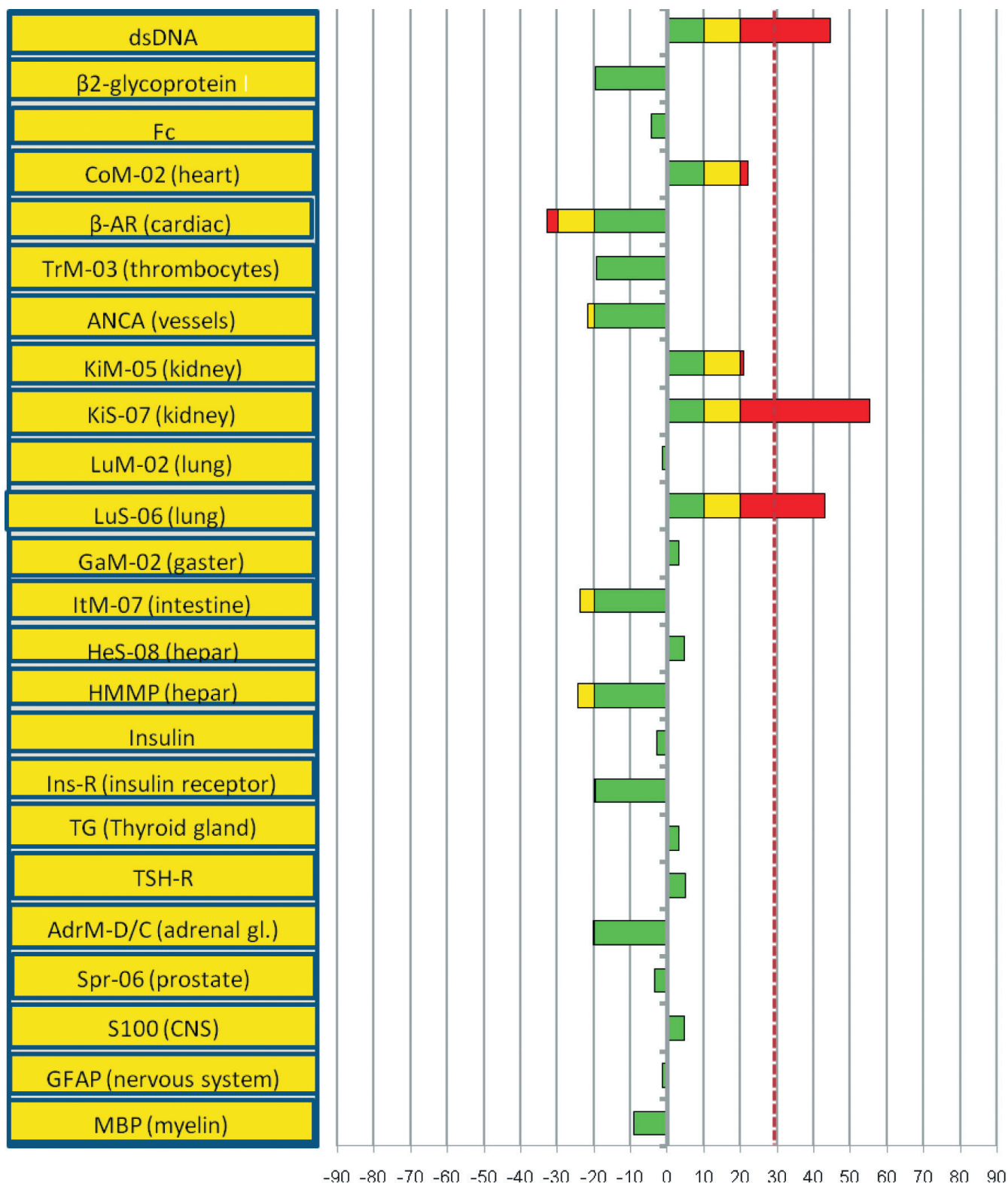


Fig. 1. Patient K., fibrous-cavernous TB. Auto-antibodies to different antigens plotted relative to individual mean immune reactivity (MIR). In four cases the increase of autoantibodies exceeds 20% and is statistically significant. For a single antigen (β-AR) statistically significant decrease of antibodies is observed. The MIR value of K. was -29%. MIR in healthy population is shown by dashed red line

Table 2

Infiltrative tuberculosis

№№	73	77	94	85	46	23	42	90	86
dsDNA				+48	+30	+30			+90
β2-GPI			+28						
Fc									
CoM-02		+37	+36		+25				
βAR									
TrM-03									
ANCA									
KiM-05-40									
KiS-07	+80	+55				+64			+87
LuM-02								+21	
LuS-06	+31						+32		
GaM-02									
ItM-07									
HeS-08									
HMMP									
Insulin	+26	+23	+55					+59	+58
Ins-R									
TG							+35		
TSH-R		+28	+30	+29			+38	+39	
AdrM-D/C									
Spr-06									
S100	+44								
GFAP									
MBP									
MIR	-46	-33	42	-51	-31	-34	-51	-36	-43

and found deficiency of the vitamin D in our study in patients with pulmonary Sr and especially with TB. The FCT patients with long progressing TB with many phases of exacerbation and remission and considerable lung lesion, had the deepest drop of the vitamin D level. Indeed, these patients were altered by multiple factors influencing their vitamin D status such as medicines (Rifampicin), long staying in hospital, and avoiding the sun exposure. It looks unlikely that the FCT patients had initially, before the TB disease onset, such a low level of vitamin D ($8.2 \pm 1.43 \text{ ng/mL}$); it is perhaps more probable for those few patients who had comorbid chronic hepatitis. It seems that the low level of vitamin D is the result of interactions between Mtb and the host macrophages. A novel subset of genes was identified [5], whose regulation was affected specifically by infection with mycobacteria. This subset includes genes involved in response to vitamin D. The mean level of $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ was increased only in sarcoidosis patients probably due to its excessive production by the macrophages of Sr granulomata [3].

CATHELICIDIN

There were no significant changes in concentration of cathelicidin (LL-37) in the TB and Sr patients compared to healthy donors, probably due to the low concentration of $25(\text{OH})\text{D}$ in both diseases. In patients with acute septic and non-septic infection the cathelicidin level was markedly enhanced and correlated with vitamin D status, but there was no correlation in the case of TB [36]. The authors of that work revealed higher LL-37 concentrations in TB patients. However the level of $25(\text{OH})\text{D}$ in that study was higher than in our TB patients, besides the investigations were performed in the serum samples and not in plasma received from freshly taken blood. In that case during the procedure of plasma receiving, neutrophils may degranulate to be the source of LL-37. We found, as well as the authors of this study, high prevalence of thrombocytosis in TB patients but it correlated with the disease severity, monocytosis, and enhanced RSR and not with the cathelicidin level. We can find some support to our data in the report that demonstrated an association between low cathelicidin levels and the history of bacterial

Table 3

Fibrous cavernous tuberculosis

№№	169	82	27	78	69	67	81	76	90
dsDNA	+36		+37		+67				
β2-GPI									
Fc									
CoM-02	+56				+40			+33	
βAR							+25		
TrM-03									
ANCA						-35	+30		
KiM-05-40				+22		+29			
KiS-07	+29	+42		+57					
LuM-02									
LuS-06				+50					+28
GaM-02			+39	+48		+60			
ItM-07									
HeS-08									
HMMP									
Insulin		+60				+60		+90	+63
Ins-R					-36	-33			
TG							+49		
TSH-R	+26	+27	+28		+41		+31	+30	+47
AdrM-D/C		-33							
Spr-06					-33				
S100					-38	-35			
GFAP									
MBP					+31				
MIR	-39	-33	-31	-10	-8	-25	-31	-43	-54

pneumonia in the study of 650 individuals [18]. In the case of an intracellular pathogen like Mtb the intracrine mechanisms of defense are especially important and dependent on the vitamin D status.

The prolactin levels were raised in both TB group patients, but not differed from Sr patients. It was suggested that the prolactin level is a marker of the autoimmune processes [23].

INDIVIDUAL SERUM AAB PROFILES

Our interest to the AAB in the TB patients was motivated by the growing number of evidence that the autoimmune processes are triggered by infections like TB, because chronic presence of Mtb can be regarded as an endogenous adjuvant [29]. The important question is whether the AAB presence leads eventually to overt autoimmune disease. We studied two groups of patients with short-time and long-time course of TB and patients with Sr, which is a disease with an autoimmune component of pathogenesis, to clear this.

Individual mean immune reactivity (MIR) was significantly decreased in TB and Sr compared to healthy population, which indi-

cates polyclonal immunosuppression [25]. Immunosuppression in pulmonary TB was demonstrated previously by other methods [14]. The immune responses in TB may increase the spontaneous and the Mtb antigen-induced apoptosis of T cells [15].

We saw that patients with TB and Sr had increased content of AAB to different antigens in spite of general background of immunosuppression. It is worth mentioning that evaluation of the relative AAB level with respect to MIR demonstrates the increase of the AAB production with greater sensitivity than the standard method of measuring their absolute content, under significant immunosuppression peculiar both to TB and Sr.

The increased level of AAB most often occurred with respect to the dsDNA (in IT and Sr). The TB patients also demonstrated enhanced level of AAB to different antigens, but AAB to the kidney antigens, to insulin, and to the TSH-receptor were prevailing. Our data are consistent with data of other reports; the TB patients' mean serum levels of several AAB were significantly increased compared with the controls [9]; a common anti-DNA idiotypic in sera of patients

Table 4

Sarcoidosis

№№	49	117	118	130	132	123	124	141	202	203	205	206
dsDNA		+44			+28	+51	+43	+55		+82	+27	+60
β2-GPI				+23					+28			
Fc						+51						+29
CoM-02									+34			
βAR				+27								
TrM-03												
ANCA										+39		
KiM-05-40												
KiS-07												
LuM-02			+30		34							
LuS-06				+31								
GaM-02	+31						+26		+22	+23		
ItM-07												
HeS-08									+28			+23
HMMP				+23								
Insulin											+24	
Ins-R												
TG									+34			
TSH-R			+24									
AdrM-D/C						+32						+36
Spr-06												
S100			-38			-32						
GFAP	+22	+22										-35
MBP			23									
MIR	-56	-28	-56	-27	-46	-23	-29	-52	-41	-33	-52	-32

with active pulmonary tuberculosis was discovered [32]. Several reports demonstrated the presence of different AAB in the serum of the active TB patients [16, 30].

In our study the Sr patients demonstrated fewer deviations from normal MIR ranges compared to the TB patients. It seems important that the change patterns in the IT, FCT and Sr groups were different. There were no corresponding clinical symptoms and signs of the autoimmune diseases involving the organs to which AAB were found. Despite high prevalence of AAB to the thyroid gland and the TSH receptor in TB patients we found no changes in concentrations of thyroid hormones and TSH. The authors of paper [30] who demonstrated the presence of AAB to different antigens in the TB patients, suggested that AAB are reactive in TB instead of being pathognomonic, and do not require immunosuppressant therapy. We tend to accept this interpretation, because 1) the most common anti-dsDNA autoantibodies were characteristic both for TB and Sr; 2) the FCT patients suffering from a more severe form of TB than the IT patients, had higher prevalence and a different set of AAB.

We registered significant changes in the content of AAB, vitamin D, and prolactin, in pulmonary TB and Sr, as well as the difference between the studied groups of TB patients and failure of the cathelicidin response to infection in them.

The data of this study testify the role of vitamin D deficit in poor cathelicidin response in TB and Sr. Both TB and Sr are accompanied by significant changes of autoimmune profile, which can be related to status of vitamin D and cytokine regulation in these patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

Research is supported by SPbSU grant 7.38.81.2012

The authors declare that they have no conflict of interests.

Earlier the shorter version of this paper was published by authors in IMAJ, 2017; 19(8):499-505

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева И.В., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин Д и туберкулез. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2017; 19(8):499-505

- бургского государственного университета. Серия 11, Медицина. 2013; № 3: 3–18.
- Abebe F. Is interferon-gamma the right marker for bacilli Calmette–Guérin-induced immune protection? The missing link in our understanding of tuberculosis immunology. *ClinExpImmunol.* 2012; 169(3): 213–219. Doi: 10.1111/j.1365–2249.2012.04614. x
 - Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 960–966.
 - Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3–4): 197–202.
 - Blischak J.D., Tailleux L., Mitrano A. et al. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. *Sci Rep.* 2015; 5: 16882. Doi: 10.1038/srep16882 (2015).
 - Coll R.C., O'Neill L.A. New insights into the regulation of signaling by Toll-like receptors and Nod-like receptors. *J. Innate. Immun.* 2010; 2: 406–421.
 - Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis [review]. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(4):473–475. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012–202538.
 - Dubaniewicz A. *Mycobacterium tuberculosis* heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis [review]. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9(6): 419–24. Doi: 10.1016/j. autrev.2009.11.015.
 - Elkayam O., Caspi D., Lidgi M. et al. Auto-antibody profiles in patients with active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2007; 11: 306–310.
 - Ferreira G.B., van Etten E., Verstuyf A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 933–941. Doi: 10.1002/dmrr.1275.
 - Gombart A.F., Borregaard N., Koefler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J.* 2005; 19: 1067–1077. Doi: 10.1096/fj.04-3284com.
 - Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A.N., Jindal S.K. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2012; 18(5): 506–516.
 - Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92: 77–98. Doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
 - Hirsch C.S., Hussain R., Toossi Z., Dawood G., Shahid F., Ellner J.J. Cross-modulation by transforming growth factor beta in human tuberculosis: suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon gamma production. *ProcNatlAcadSci USA.* 1996; 93(8): 3193–3198.
 - Hirsch C.S., Toossi Z., Vanham G. et al. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 1999; 179(4): 945–953.
 - Isenberg D., Maddison P., Swana G. Profile of autoantibodies in the serum of patients with tuberculosis, klebsiella and other Gram-negative infections. *ClinExpImmunol.* 1987; 67: 516–523.
 - Krutzik S.R., Modlin R.L. The role of Toll-like receptors in combating mycobacteria. *SeminImmunol* 2004; 16: 35–41.
 - Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J. et al. Christian Taube, Editor PLoS One. A Cross Sectional Analysis of the Role of the Antimicrobial Peptide Cathelicidin in Lung Function Impairment within the ALIVE Cohort. 2014; 9(4): e95099. Doi: 10.1371/journal.pone.0095099.
 - Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007; 179(4): 2060–2063. Doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2060.
 - Maertzdorf J., Weiner J., Mollenkopf H.J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *ProcNatlAcadSci U S A* 2012; 109(20): 7853–7858.
 - Mwandumba H.C., Russell D.G., Nyirenda M.H. et al. *Mycobacterium tuberculosis* resides in nonacidified vacuoles in endocytically competent alveolar macrophages from patients with tuberculosis and HIV infection. *J Immunol.* 2004; 172(7): 4592–4598. Doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4592.
 - Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113–119.
 - Orbach H., Zandman-Goddard G., Amital H. et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin-D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y AcadSci.* 2007; 1109: 385–400.
 - Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007; 178: 145–153.
 - Poletaev A.B., Abrosimova A.A., Sokolov M.A. et al. Dialectics and Implications of Natural Neurotropic Autoantibodies in Neurological Disease and Rehabilitation. *ClinDevImmunol.* 2004; 11(2): 151–156, DOI 10.1080/10446670410001722221.
 - Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.* 2002; 4: 361–372.
 - Scherer N., Jayachandran R., Mueller Ph., Pieters J. Interference of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophage responses. *Indian J ExpBiol.* 2009; 47: 401–406.
 - Schoindre Y., Benveniste O., Costedoat-Chalumeau. Vitamin D and autoimmunity. *N Presse Med.* 2013; 42(10): 1358–1363.
 - Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. *Mycobacterium tuberculosis*, autoimmunity, and vitamin D [review]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38(2–3): 169–177. Doi: 10.1007/s12016-009-8150-1.
 - Shen C.-Y., Hsieh S.-L., Yu C.-L., Wang J.-Y., Lee L.-N., Yu C.-J. Autoantibody prevalence in active tuberculosis: reactive or pathognomonic? *BMJ Open.* 2013; 3: e002665. Doi:10.1136/bmjopen-2013–002665.
 - Shoenfeld Y., Isenberg D.A. Natural Autoantibodies: Their Physiological Role and Regulatory Significance. Boca Raton, FL: CRC Press.1993: 355.
 - Shoenfeld Y., Wilner Y., Coates A.R., Rauch J., Lavie G., Pinkhas J. Infection and autoimmunity: Monoclonal anti-tuberculosis antibodies react with DNA and monoclonal anti-DNA autoantibodies bind

- to mycobacterial derived glycolipids. *ClinExpImmunol* 1986; 66: 255–61.
33. Sia J.K., Georgieva M., Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and Innate Immune Cells. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 747543. Doi: 10.1155/2015/747543.
 34. Souberbielle J.C., Body J.J., Lappe J.M. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(11):709–715. Doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009.
 35. Waldner H., Collins M., Kuchroo V. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self-tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2004; 113: 990–997.
 36. Yamshchikov A.V., Kurbatova E.V., Kumari M. et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(3): 603–611.
 37. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M. et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231–243. Doi: 10.1016/j.chom.2009.08.004.
- ## REFERENCES
1. Belyaeva I. V., Nikolaev A.V., Churilov L.P., Yablonskiy P.K. Katelitidiny, vitamin D i tuberkulez. [Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11, Meditsina*. 2013; № 3: 3–18 (in Russian).
 2. Abebe F. Is interferon-gamma the right marker for bacilli Calmette–Guérin-induced immune protection? The missing link in our understanding of tuberculosis immunology. *ClinExpImmunol*. 2012; 169(3): 213–219. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04614.x
 3. Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985; 60: 960–966.
 4. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al. Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors. *Isr Med Assoc J*. 2016; 18(3–4): 197–202.
 5. Blischak J.D., Tailleur L., Mitrano A. et al. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. *Sci Rep*. 2015; 5: 16882. Doi: 10.1038/srep16882 (2015).
 6. Coll R.C., O'Neill L.A. New insights into the regulation of signaling by Toll-like receptors and Nod-like receptors. *J. Innate. Immun*. 2010; 2: 406–421.
 7. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis [review]. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(4):473–475. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202538.
 8. Dubaniewicz A. *Mycobacterium tuberculosis* heat shock proteins and autoimmunity in sarcoidosis [review]. *Autoimmun. Rev*. 2010; 9(6): 419–24. Doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.015.
 9. Elkayam O., Caspi D., Lidgi M. et al. Auto-antibody profiles in patients with active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 2007; 11: 306–310.
 10. Ferreira G.B., van Etten E., Verstuyf A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 933–941. Doi: 10.1002/dmrr.1275.
 11. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 2005; 19: 1067–1077. Doi: 10.1096/fj.04-3284com.
 12. Gupta D., Agarwal R., Aggarwal A.N., Jindal S.K. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012; 18(5): 506–516.
 13. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92: 77–98. Doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
 14. Hirsch C.S., Hussain R., Toossi Z., Dawood G., Shahid F., Ellner J.J. Cross-modulation by transforming growth factor beta in human tuberculosis: suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon gamma production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(8): 3193–3198.
 15. Hirsch C.S., Toossi Z., Vanham G. et al. Apoptosis and T cell hyporesponsiveness in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 1999; 179(4): 945–953.
 16. Isenberg D., Maddison P., Swana G. Profile of autoantibodies in the serum of patients with tuberculosis, klebsiella and other Gram-negative infections. *ClinExpImmunol*. 1987; 67: 516–523.
 17. Krutzik S.R., Modlin R.L. The role of Toll-like receptors in combating mycobacteria. *Semin Immunol* 2004; 16: 35–41.
 18. Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J. et al. Christian Taube, Editor PLoS One. A Cross Sectional Analysis of the Role of the Antimicrobial Peptide Cathelicidin in Lung Function Impairment within the ALIVE Cohort. 2014; 9(4): e95099. Doi: 10.1371/journal.pone.0095099.
 19. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007; 179(4): 2060–2063. Doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2060.
 20. Maertzdorf J., Weiner J., Mollenkopf H.J. et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(20): 7853–7858.
 21. Mwandumba H.C., Russell D.G., Nyirenda M.H. et al. *Mycobacterium tuberculosis* resides in nonacidified vacuoles in endocytically competent alveolar macrophages from patients with tuberculosis and HIV infection. *J Immunol*. 2004; 172(7): 4592–4598. Doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4592.
 22. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113–119.
 23. Orbach H., Zandman-Goddard G., Amital H. et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin-D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1109: 385–400.
 24. Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2007; 178: 145–153.
 25. Poletaev A.B., Abrosimova A.A., Sokolov M.A. et al. Dialectics and Implications of Natural Neurotropic Autoantibodies in Neurological

- Disease and Rehabilitation. ClinDevImmunol. 2004; 11(2): 151–156, DOI 10.1080/10446670410001722221.
26. Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. Microbes Infect. 2002; 4: 361–372.
 27. Scherr N., Jayachandran R., Mueller Ph., Pieters J. Interference of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophage responses. Indian J ExpBiol. 2009; 47: 401–406.
 28. Schoindre Y., Benveniste O., Costedoat-Chalumeau. Vitamin D and autoimmunity. N Presse Med. 2013; 42(10): 1358–1363.
 29. Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. *Mycobacterium tuberculosis*, autoimmunity, and vitamin D [review]. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38(2–3): 169–177. Doi: 10.1007/s12016-009-8150-1.
 30. Shen C.-Y., Hsieh S.-L., Yu C.-L., Wang J.-Y., Lee L.-N., Yu C.-J. Autoantibody prevalence in active tuberculosis: reactive or pathognomonic? BMJ Open. 2013; 3: e002665. Doi:10.1136/bmjopen-2013-002665.
 31. Shoenfeld Y., Isenberg D.A. Natural Autoantibodies: Their Physiological Role and Regulatory Significance. Boca Raton, FL: CRC Press.1993: 355.
 32. Shoenfeld Y., Wilner Y., Coates A.R., Rauch J., Lavie G., Pinkhas J. Infection and autoimmunity: Monoclonal anti-tuberculosis antibodies react with DNA and monoclonal anti-DNA autoantibodies bind to mycobacterial derived glycolipids. ClinExplImmunol 1986; 66: 255–61.
 33. Sia J.K., Georgieva M., Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and Innate Immune Cells. J Immunol Res. 2015; 2015: 747543. Doi: 10.1155/2015/747543.
 34. Souberbielle J.C., Body J.J., Lappe J.M. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer. Autoimmun Rev. 2010; 9(11): 709–715. Doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009.
 35. Waldner H., Collins M., Kuchroo V. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self-tolerance and induces autoimmune disease. J Clin Invest. 2004; 113: 990–997.
 36. Yamshchikov A.V., Kurbatova E.V., Kumari M. et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. Am J Clin Nutr. 2010; 92(3): 603–611.
 37. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M. et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. Cell Host Microbe 2009; 6: 231–243. Doi: 10.1016/j.chom.2009.08.004.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛАССИФИКАЦИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

© Мария Сергеевна Хакбердиева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Мария Сергеевна Хакбердиева — студентка 5 курса Лечебного факультета.
E-mail: Maryyy1996@gmail.com

Резюме: Обзор литературы посвящен ключевым событиям патогенеза, новым классификационным критериям и подходам к лечению системной красной волчанки. Нарушенные процессы программируемой гибели клеток (апоптоз, нетоз и аутофагия) приводят к увеличению продукции апоптотических клеток, вследствие чего происходит «замусоривание» организма с дальнейшей В-клеточной гиперреактивностью. Системная красная волчанка (СКВ) — это мультисистемное аутовоспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений, охватывающим многие органы и ткани. EULAR/ACR2018г представил новые классификационные критерии СКВ, а также возможность treat-to-target терапии препаратами генной-инженерии (ГИБП) с целью получения стойкой ремиссии и снижения дозировки глюкокортикостероидов, вплоть до полной их отмены.

Ключевые слова: системная красная волчанка, апоптоз, нетоз, аутофагия, классификационные критерии, treat-to-target, ГИБП.

MODERN VIEWS ON CLASSIFICATION, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

© Maria S. Khakberdieva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Maria S. Khakberdieva — 5th year student of the medical. E-mail: Maryyy1996@gmail.com

Abstract: The literature review deals with key events in the pathogenesis, new classification criteria and approaches to treatment of the systemic lupus erythematosus. Disrupted processes of programmed cell death (apoptosis, NETosis and autophagy) lead to an increase in the production of apoptotic cells, after which the organism becomes “littered” with further B-cell hyperactivity. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the multisystem auto-inflammatory disorder with a broad spectrum of clinical presentations encompassing almost all organs and tissues. EULAR / ACR2018 introduced new classification criteria for SLE, as well as the ability to treat-to-target therapy with genetic engineering biological agents (GEBA) in order to achieve stable remission and reducing the dosage of glucocorticosteroids, up to their complete abolition.

Key words: systemic lupus erythematosus, apoptosis, NETosis, autophagy, classification criteria, treat-to-target, genetic engineering biological agents.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением соединительной ткани и ее производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Женщины страдают в 8–10 раз чаще муж-

чин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции[2]. У 65% пациентов СКВ диагностируется в возрасте 16–55 лет, у 20% — до 16 лет и лишь 15% больных оказались старше 55 лет [8].

ПАТОГЕНЕЗ

Предполагается, что в основе аутоиммунных процессов при СКВ лежит нарушение антиген-специфической регуляции

синтеза аутоантител и спонтанная В-клеточная реактивность, а также патологическая активация классического пути системы комплемента и клиренса циркулирующих иммунных комплексов:

- Повышение активности Т-хелперов, дефицит Т-супрессоров, расстройства антиидиотипической регуляции (системы подавления активности антителообразования), нарушения в усиливающих системах, например, в системе комплемента;
- Дефекты клеточного иммунитета — гиперпродукция Th_2 -цитокинов (ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10);
- ДНК двуспиральная и АТ (IgG, IgM) образуют иммунный комплекс.

Кроме того, патогенез заболевания связан с нарушением процессов программируемой клеточной гибели нескольких типов, при которых возрастает продукция апоптотических клеток и снижается клиренс этих клеток из циркулирующей крови:

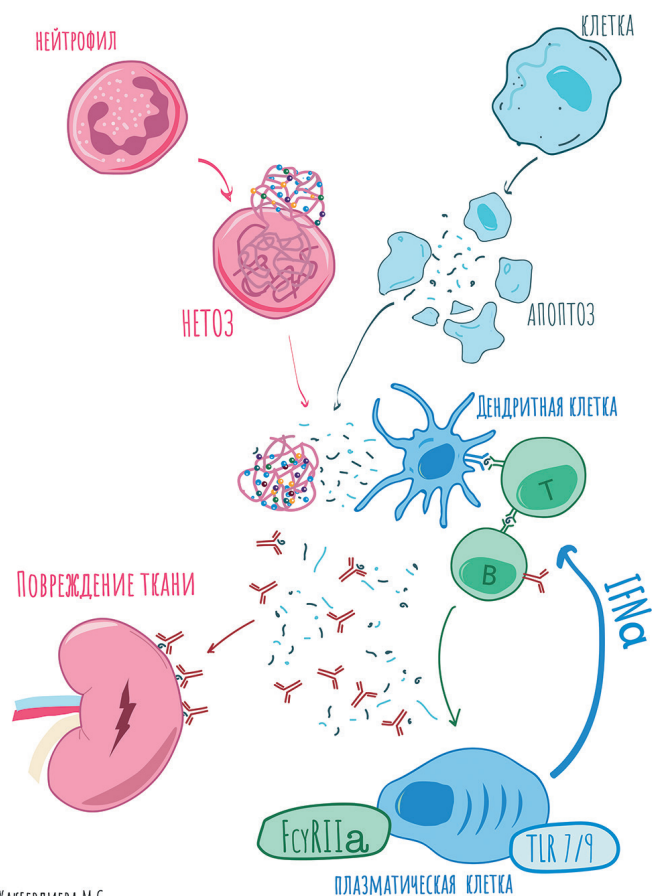
- АПОПТОЗ лимфоцитов (ПГК I типа) ↑;
- АУТОФАГИЯ, т.е. «переработка мусорного материала» (ПГК II типа) ↓;
- НЕТОЗ, т.е. выбрасывание в межклеточное вещество нейтрофильных внеклеточных ловушек ↑.

Одна из причин клинических симптомов СКВ — отложение в тканях иммунных комплексов, образованных антителами, связавшими фрагменты ядерного материала клеток (ДНК, РНК, гистонов). Этот процесс провоцирует сильную воспалительную реакцию. Кроме того, при усилении апоптоза, нетоза, снижении эффективности аутофагии, неутилизированные фрагменты клеток становятся мишенями клеток иммунной системы. Иммунные комплексы посредством рецепторов *FcyRIIa* (из семейства ФНО) поступают внутрь плазматических дендритных клеток (pDC), где нуклеиновые кислоты комплексов активируют Toll-подобные рецепторы (TLR-7/9). Активированные таким образом pDC приступают к мощной выработке интерферонов I типа (в т.ч. *IFN-α*). Эти цитокины стимулируют созревание моноцитов до антигенпредставляющих дендритных клеток и выработку аутореактивных антител В-клетками, предотвращают апоптоз активированных Т-клеток (рис. 1).

Моноциты, нейтрофилы и дендритные клетки под действием *IFN I* усиливают синтез цитокинов *BAFF* (стимулятор В-клеток, способствующий их созреванию, выживанию и продукции антител) и *APRIL* (индуктор клеточной пролиферации). Всё это ведет к увеличению количества иммунных комплексов и еще более мощной активации pDC — круг замыкается.

Повышение экспрессии *TNF* *BAFF* способствует развитию аутоиммунного заболевания. *BAFF* способны стимулировать продукцию *IFN-α* и *IL10*, также их гиперпродукция может стимулировать образование плазмобластов и повышать выживаемость аутореактивных клонов В-клеток.

BAFF существуют в 2 формах: связанная с мембраной и свободная растворимая [13]. Связанная форма экспрессируется на поверхности большого количества иммунных клеток



ХАКБЕРДИЕВА М.С.

Рис. 1. Современные представления о патогенезе СКВ

(моноциты, активированные макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки), экспрессия и секреция могут усиливаться за счет активности провоспалительных цитокинов [15]. После отделения от мембраны, *BAFF* переходит в свободную форму и становится растворимым [13].

Для пациентов с СКВ характерна повышенная экспрессия генов *IFN-I*. Возможно, увеличение их количества влияет на активность иммунных клеток, что и ведет к сбою в работе иммунной системы.

IFN-I В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ [12]

- Повышение уровня экспрессии BlyS (*BAFF*)
- Индукция плазматических клеток
- Снижение функции Treg
- Повышение уровня экспрессии генов, активируемых *IFN-I*, в тканях больных СКВ.

АУТОФАГИЯ

АУТОФАГИЯ представляет собой внутриклеточный гомеостатический механизм, который необходим для клеточного ответа на голодание и другие типы клеточного стресса, включая гипоксию, окислительный взрыв, повреждение ДНК и инфекцию.

Кроме того, в зависимости от типа клеток и стрессовых состояний, аутофагия участвует как в выживании, так и в смерти клеток.

В процессе аутофагии цитозольные компоненты заключены в двойные мембранные везикулы, называемые аутофагосомами, и затем доставляются в лизосомы для деградации.

Аутофагия также необходима для основных функций нейтрофилов, включая дегрануляцию, производство активных форм кислорода и высвобождение внеклеточных ловушек.

Дефицит аутофагии значительно снижает дегрануляцию *in vivo* и *in vitro* [20].

LC3-АССОЦИИРОВАННЫЙ ФАГОЦИТОЗ (LAP) — процесс, обеспечивающий утилизацию апоптотических клеток с использованием Fc-рецепторов [16].

LAP и аутофагия — это обе системы, которые помогают клеткам изолировать и уничтожить угрозы, а также оказывают влияние как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет (рис. 2) [20, 10].

В патогенез СКВ вовлечен аномальный метаболизм кислорода, усиливающий воспаление, гибель клеток и приток аутоантигенов.

Во многом это вина митохондрий: нарушение их работы ведет к усиленному образованию активных форм кислорода (АФК; ROS) и азота (RNI), ухудшению защитных функций нейтрофилов с последующим выбросом внеклеточных ловушек, имеющих в своем составе окисленную митохондриальную ДНК [4].

НЕТОЗ (NET- Neutrophil Extracellular Trap)

Процесс программируемой клеточной гибели, при котором нейтрофил выбрасывает внеклеточную ловушку, содержащую окисленную митохондриальную ДНК, которая вызывает усиление синтеза провоспалительных цитокинов [18].

ATG5 — *Autophagy related gene* (необходим для развития В-клеток)

mTOR — *Mammalian target of rapamycin* — серин-треониновая киназа TOR (стимуляция синтеза белка и рост массы клетки)

После аутофагической смерти остатки погибших клеток быстро утилизируются [9].

Митохондриальная дисфункция в Т-клетках способствует высвобождению воспалительных липидных гидропероксидов, которые распространяют окислительный стресс на другие внутриклеточные органеллы, в том числе через кровоток. Окисление собственных антигенов вызывает аутоиммунные нарушения.

В Т-клетках глутатион, основной внутриклеточный антиоксидант, истощается, а серин-треонин протеинкиназа mTOR подвергается редокс-зависимой активации [17] (рис. 3).

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И НЕТОЗА В ФОРМИРОВАНИИ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ СКВ [6]

Активируясь, нейтрофилы продуцируют большое количество АФК. Описано отдельное подмножество провоспалительных гранулоцитов низкой плотности (LDG) — патологически незрелая популяция нейтрофилов — выделенных

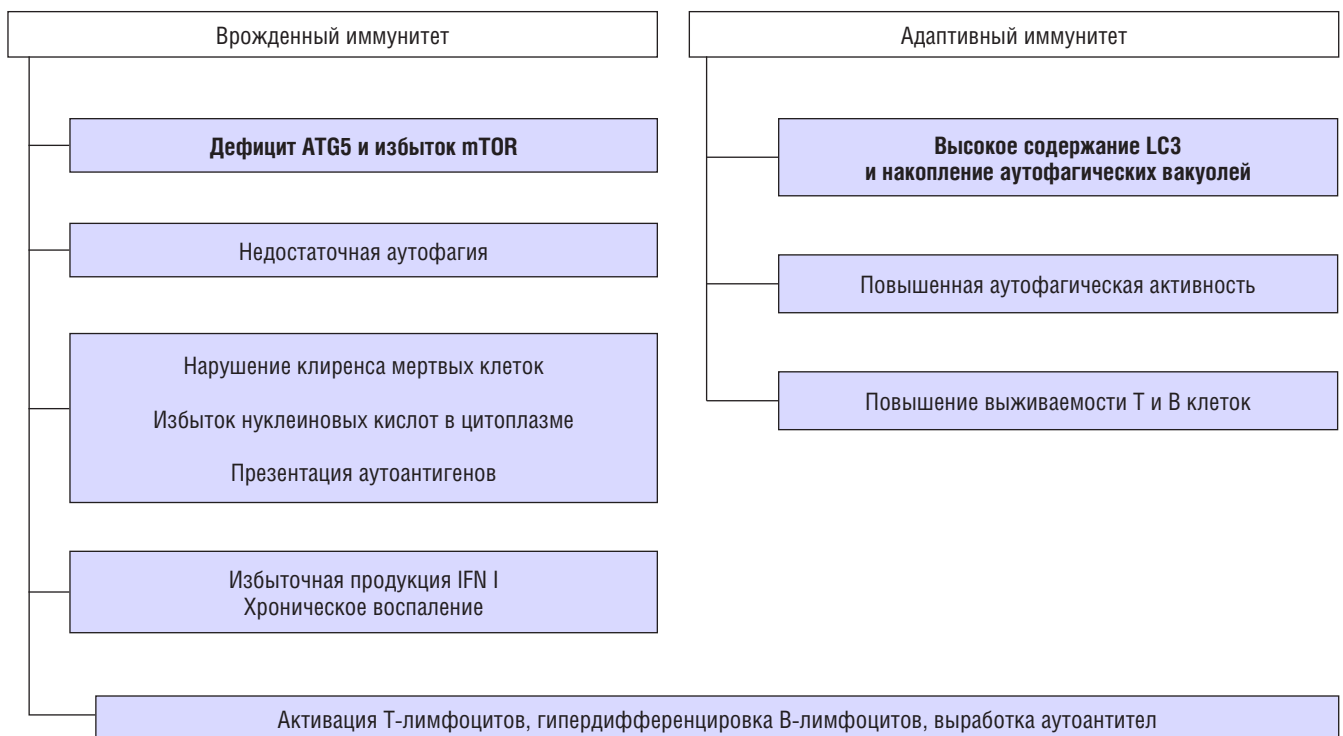


Рис. 2. Схема аутофагии при СКВ [20]

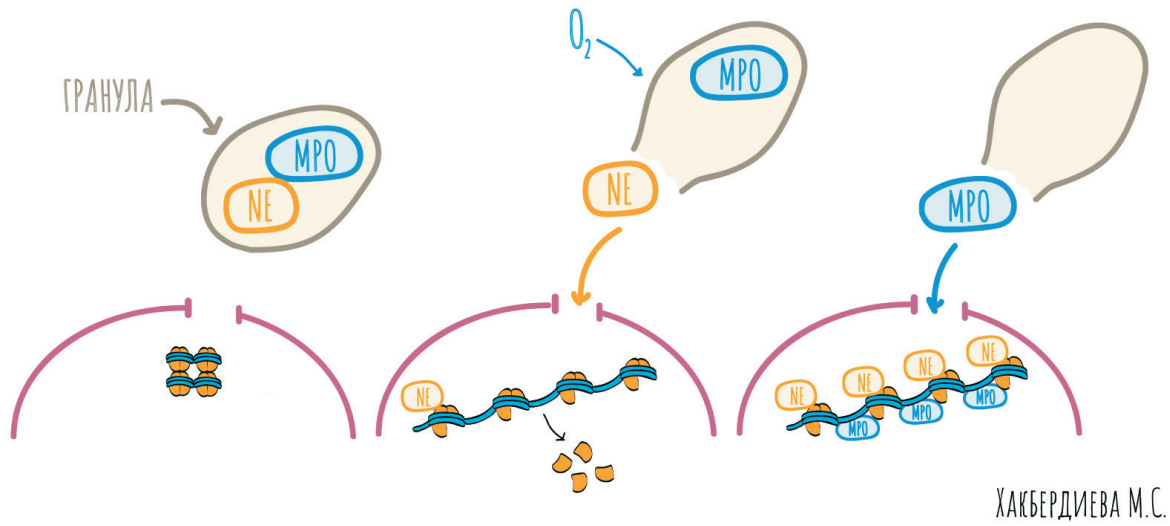
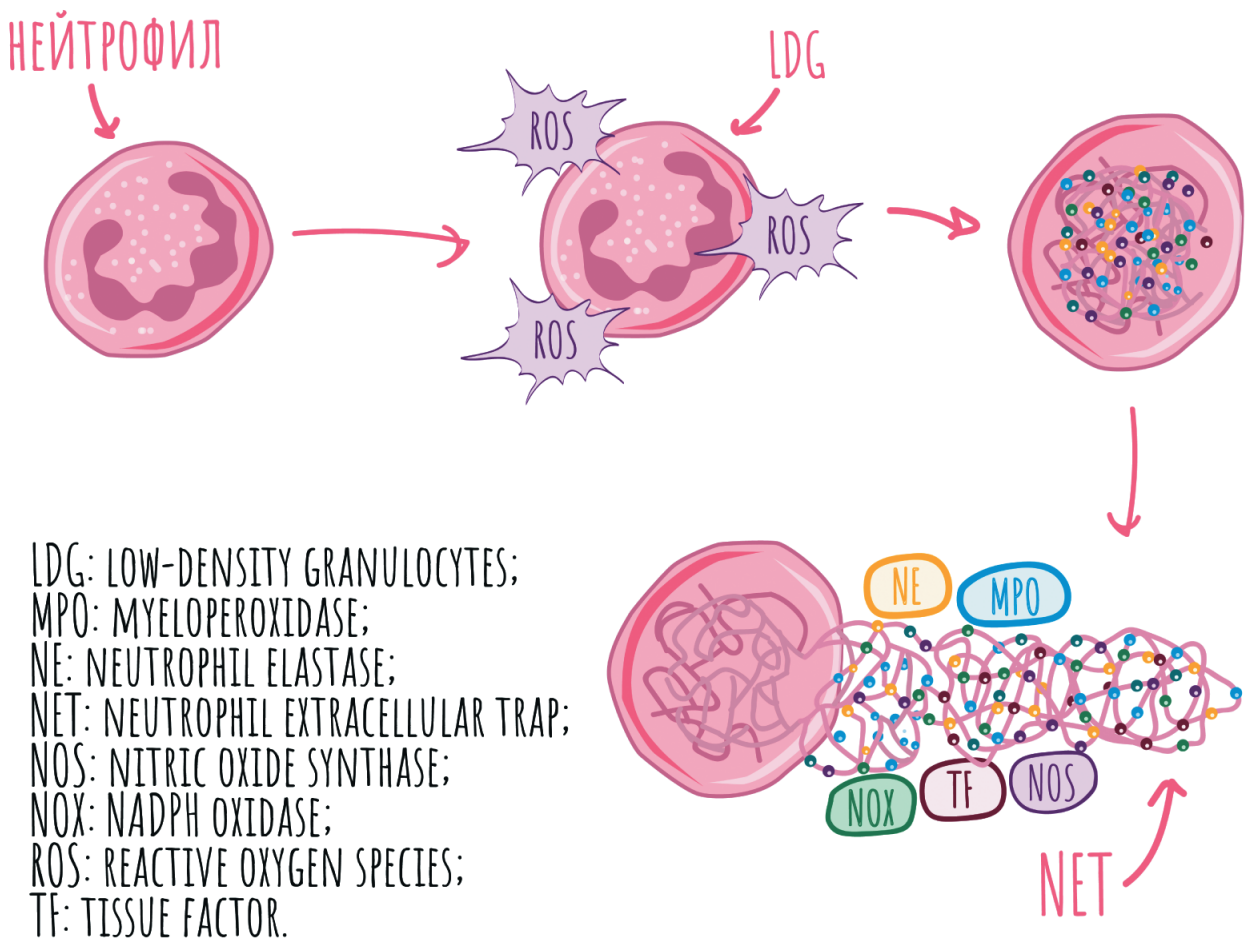


Рис. 4. Деконденсация хроматина



М.С. ХАКБЕРДИЕВА

Рис. 5. Роль окислительного стресса и нетоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений при СКВ

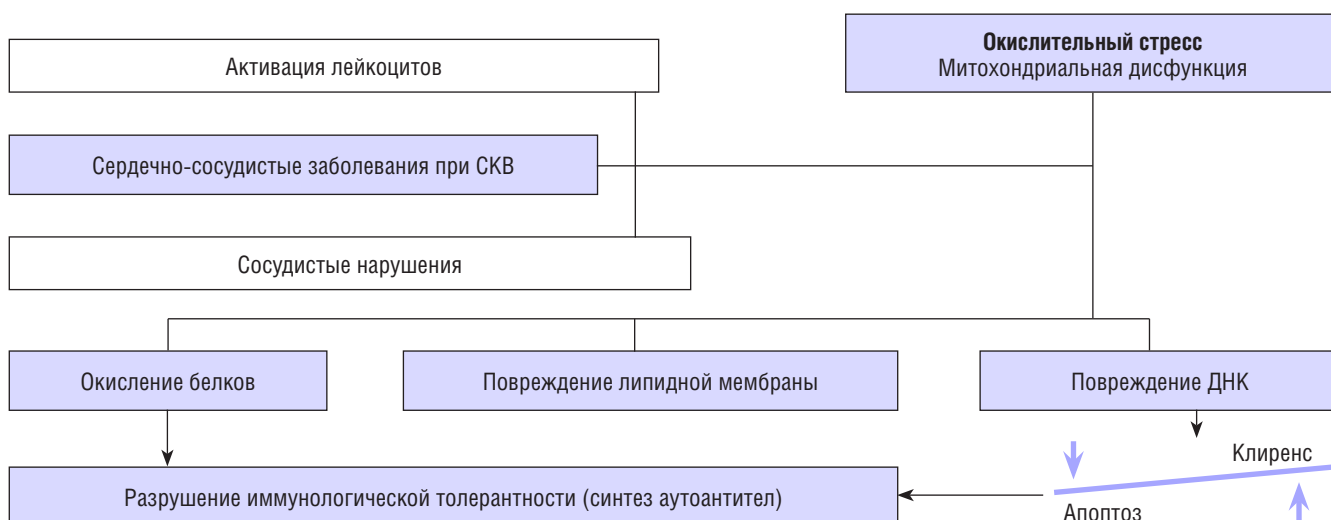


Рис. 6. Окислительный стресс

Таблица 1

Новые классификационные критерии СКВ EULAR/ACR [11]

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б	КЛИНИЧЕСКИЕ ДОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б
<i>Конституциональные симптомы</i>		<i>Гематологические нарушения</i>	
Лихорадка	2	Лейкопения	3
<i>Поражение кожи</i>		Тромбоцитопения	4
Алопеция (нерубцовая)	2	Аутоиммунный гемолиз	4
Изъязвление слизистых	2	<i>Поражение почек</i>	
Подострое/дискоидное поражение	4	Протеинурия >0,5 г/сут	4
Острая кожная волчанка	6	Люпус-нефрит I / V класса	8
<i>Артриты</i>		Люпус-нефрит III / IV класса	10
Синовит ≥ 2 Болезненность ≥ 2 Утренняя скованность ≥ 30 мин	6	ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИОМЕНЫ И КРИТЕРИИ	Б
<i>Поражение нервной системы</i>		<i>Антитела к фосфолипидам</i>	
Делирий	2	аКЛ IgG >40/анти- β ГТП IgG >40/BA	2
Психоз	3	<i>Компоненты комплемента</i>	
Судороги	5	Низкий C3 или C4	3
<i>Серозиты</i>		Низкий C3 и C4	4
Плевральный/перикардиальный выпот	5	<i>Высокоспецифичные антитела</i>	
Острый перикардит	6	Антитела к 2хсп ДНК	6
CRD ≥ 10 Б; АНФ $\geq 1:80$		Анти-Sm антитела	6

АНФ > 1:80

дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния.

Степени активности СКВ по индексу SLEDAI:

- Нет активности — ремиссия (06);
- Низкая активность (1–56);
- Средняя степень активности (6–106);
- Высокая степень активности (11–196);
- Очень высокая степень активности (>206)

В настоящее время широко используются 3 модификации индекса SLEDAI: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), SELENA-SLEDAI и Mex-SLEDAI (табл. 2).

SELENA-SLEDAI также, как и SLEDAI 2K учитывает персистирующую активность, связанную с наличием высыпаний, язв слизистых и алопеции, и вводит следующие изменения: в «расстройство черепно-мозговых нервов» включает «головокружение», вносит изменения в признак «повышение протеинурии на 0,5 г/день» на вновь возникшее, и позволяет учитывать только наличие одного из признаков плеврита или перикардита, в отличие от существующей ранее необходимости наличия комплекса симптомов.

SELENA FLARE INDEX (SFI) исследование SELENA впервые определяет индекс обострения, при помощи которого появляется возможность разграничения степени обострения СКВ на умеренную и тяжелую. SFI учитывает динамику активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI, изменение глобальной оценки состояния пациента врачом (**PHYSICIAN'S GLOBAL-ASSESSMENT; VISUAL-ANALOGUE SCALE, PGA**), модификацию схем терапии и ряд клинических параметров. SELENA предусматривает использование общей оценки состояния пациента врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале, на которой обозначены градации от 0 до 3. В последнее время термин «определение активности по шкале SELENA SLEDAI» включает оценку активности SELENA-SLEDAI, общую оценку состояния пациента врачом по ВАШ и индекс обострения SFI (рис. 7).

ECLAM-EUROPEAN CONSENSUS LUPUS ACTIVITY MEASUREMENT

Оценка ECLAM включает 15 параметров: 11 из них отражают 9 разновидностей органных/системных вовлечений, 3 параметра — лабораторные показатели, 1 — общие симпто-

мы. Максимальное значение индекса — 10 баллов. Финальный счет: если при подсчете получилось не целое число, его следует округлить до меньшего при значении менее 6 и до большего при значении более 6. Если финальный счет более 10, необходимо округлить его до 10.

BILAG — BRITISH ISLES LUPUS ASSESSMENT GROUP

Классическая версия индекса BILAG, опубликованная в 1993 г., содержит 86 признаков СКВ и оценивает 8 типов изменений: общие; кожи и слизистых оболочек; нервной системы; костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы и легких, почек, а также признаки васкулита и гематологические нарушения. Регистрируется динамика признака за последний месяц. Модифицированная версия индекса известна как BILAG-2004. Она содержит 97 признаков СКВ и оценивает не 8, а 9 типов изменений: признаки васкулита отдельно не оцениваются, при этом добавлены желудочно-кишечные и офтальмологические нарушения. Каждый из 86 или 97 признаков, входящих в индекс, должен быть описан как «вновь возникший» (4), «ухудшение» (3), «без изменений» (2), «улучшение» (1), «отсутствует» (0) или «не проводилось» (ND). В результате вычисления индекса получают пять классов активности. Описание каждого класса содержит терапевтические рекомендации:

А. Высоко активное заболевание, требующее назначения одного из следующих видов терапии:

- Высоких доз глюкокортикоидов (ГК) внутрь (эквивалентно >20 мг преднизолона в день).
- Пульс-терапии ГК внутривенно (эквивалентной ≥500 мг метилпреднизолона).
- Иммуномодуляторов, включая биологическую терапию, внутривенное введение иммуноглобулинов и плазмаферез.
- Высоких доз антикоагулянтов в сочетании с высокими дозами ГК и иммуномодуляторов.

В. Среднеактивное заболевание, требующее терапии:

- Назначение низких доз ГК (преднизолон <20 мг/сут).
- Метилпреднизолон <500 мг/сут.
- Наружное применение ГК или иммуномодуляторов.
- Антималарийные препараты.
- Симптоматическая терапия (НПВС для лечения артрита):

С. Стабильно низкая активность заболевания.

Д. Нет активности заболевания в настоящее время, но система ранее была вовлечена в процесс.

Е. Система никогда не была повреждена.

НИЗКАЯ АКТИВНОСТЬ СКВ

- SLEDAI-2K ≤ 46.
- Patient global assessment (PGA) < 1 балла (по ВАШ).
- Отсутствие обострений.
- Отсутствие приема токсичных иммунодепрессантов.

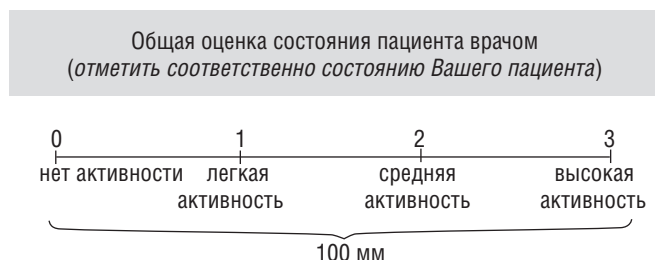


Рис. 7. Оценка активности SELENA

Таблица 2

Определение активности СКВ по шкале SELENA- SLEDAI

БАЛЛ	ПРОЯВЛЕНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уреимией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия.
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях.
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ.
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключить моче-каменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве >0,5 грамм в сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетки с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение СН50, С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38 °С. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток /мм ³
1	Лейкопения	<3000 клеток /мм ³ Исключить лекарственные причины
Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)		

РЕМИССИЯ СКВ (DORIS) [19]

DORIS (Definitions of remission in SLE) Определение ремиссии при СКВ.

Клиническая активность	Серологическая активность	Терапия	Длительность
SLEDAI <2	Отсутствие Анти-ДНК и/или гипоккомплементемия	Антималарийные препараты	Необходимы исследования: 6 мес.— 5 лет
Клинический SLEDAI=0	Консенсус не достигнут	ГКС ≤5 мг/сут	
Клинический ECLAM=0			
BILAG D/E			
PGA <0.5			

«TREAT-TO TARGET» терапия СКВ [14]

- Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки ГКС, необходимой для контроля заболевания.
- При возможности ГКС должны быть полностью отменены.

EULAR: ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЮПУС-НЕФРИТА [5]

- **ГКС:** 3 последовательных пульса метилпреднизолона 500–750 мг, затем 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед., затем постепенно снижение дозы до ≤10 мг/сут за период 4–6 мес.
 - **Микофенолата мофетил (ММ):** до 3 г/сут в течение 6 мес.
 - Низкие дозы внутривенного **Циклофосфамида (ЦФ):** 3 г в течение 6 мес.
- Если есть неблагоприятные прогностические факторы (быстрое снижение СКФ, фибриноидный некроз, полулуния) — высокие дозы ЦФ (0,75–1,0 г/м² в течение 6 мес ИЛИ per os 2–2,5 мг/сут за 3 мес).

СИНХРОННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Каскадная плазмафильтрация
3 процедуры

Метипред 250 мг + циклофосфан 400 мг
→ РИТУКСИМАБ 1000 МГ

ВОКЛОСПОРИН — новый ингибитор кальциневрина в терапии люпус-нефрита [7]

- Предположительно более высокая эффективность по сравнению с Циклоспорином А.
- Более стабильная концентрация в плазме.
- Благоприятное влияние на липидный профиль.
- Низкий риск развития гипергликемии (рис. 8).

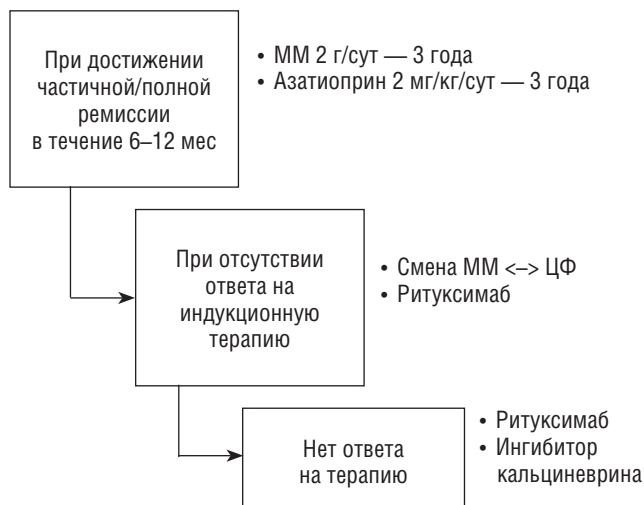


Рис. 8. Поддерживающая терапия люпус-нефрита [5]

ГИБП В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПИИ СКВ**РИТУКСИМАБ (МАТ к CD20)**

- Показания для лечения СКВ отсутствуют.
- Используется *off-label* в случаях рефрактерного волчаночного нефрита, критической цитопении, поражения ЦНС.

БЕЛИМУМАБ (МАТ к BLYS)

- Одобрено FDA и EMA.
- Показан для лечения СКВ средней и высокой активности.
- С преимущественным поражением кожи, слизистых, суставов, мышц.
- С высокой иммунологической активностью.
- Эффективен для предотвращения обострений и снижения дозы ГКС.

УСТЕКИНУМАБ (МАТ к IL12/IL23)

- Пациенты с СКВ и SLEDAI > 6.
- Минимум 1 BILAG A и/или BILAG B.
- +АНФ, +АТ к ДНК и/или anti-Sm.

БАРИЦИТИНИБ (МАТ к JAK1/JAK2-киназ)

Критерии включения	Критерии невключения
+АНФ и/или АТ к ДНК	Тяжелый люпус-нефрит
SLEDAI-2K клинический >4	Поражения ЦНС
Активный артрит и/или сыпь	

БОРТЕЗОМИБ (Ингибитор протеасом)

- Препарат, вызывающий апоптоз.
 - Одобрено в США для лечения множественной миеломы, рефрактерной к другим видам терапии.
- Рекомендована комбинация с РИТУКСИМАБОМ

ТОЦИЛИЗУМАБ (МАТ к рецепторам IL-6)

- SLEDAI-2K — 11.
- В дозировке 8 мг/кг применяется как альтернативная терапия при недостаточном эффекте от ГКС, цитостатиков и РТМ.

Системная красная волчанка — комплексное заболевание, требующее при лечении комплексного подхода. При проведении таргетной терапии необходимо воздействовать не только на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, но также нельзя допускать излишнее Т-клеточное развитие, обращая особое внимание на гиперактивность нейтрофилов. Для достижения стойкой ремиссии необходимо проводить мультитаргетную персонализированную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева А. Е., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. 2012.
2. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. 2013
3. Кучинская Е. М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании. 2017.
4. Bengtsson A. A., Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med.* 2017; 281: 52–64.
5. Bertsias G. K. et al. *Ann Rheum Dis.* 2012.
6. Chary López-Pedrerá, Nuria Barbarroja et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology.* 2016; 55(12): 2096–2108. Doi:10.1093/rheumatology/kew054.
7. Dombrovav V. et al. EULAR2017.
8. EULAR Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. 477, 505 4/21/2012.
9. Hui-Ting Lee, Tsai-Hung Wu, Chen-Sung Lin, Chyou-Shen Lee, Yau-Huei Wei et. al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion.* 2016; 30: 1–7.
10. Jennifer Martinez, Larissa D. Cunha et al. Noncanonical autophagy inhibits the auto-inflammatory, lupus-like response to dying cells. 2016. Doi:10.1038/nature17950.
11. Johnson S. et al. ACR November 2017; M. Aringer, K.H. Costenbader et al EULAR2018.
12. Leffler J., Bengtsson A.A., Blom A.M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(9):1601-1606. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205287.
13. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science.* 1999; 285(5425): 260–3. Doi:10.1126/science.285.5425.260.
14. Morand E.F., Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Jun 2017; 31(3): 342–350. Doi:10.1016/j.berh.2017.09.009.
15. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. et al. Fibroblast-like synovial cells of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 2005. 174(2): 864–70. Doi:10.4049/jimmunol.174.2.864.
16. Panagiotis Skendros, Ioannis Mitroulis and Konstantinos Ritis. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps. 2018. Doi:10.3389/fcell.2018.00109.
17. Perl Anrdras Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. 2013. Doi: 10.1038/nr-rheum.2013.147.
18. Rose T., Domer T. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Lopez Pedrerá. *Rheumatology.* 2016; 55(12): 2096–2108, Doi: 10.1093/rheumatology/kew054.
19. Van Vollenhoven R. et al. *Ann Rheum Dis* 2017.
20. Zhen Yang, Jörg J. Goronzy, Cornelia M. Weyand. *Autophagy in Autoimmune Disease.* 2015. Doi:10.1007/s00109–015–1297–8.

REFERENCES

1. Aseeva A.E., Solov'ev S.K., Nasonov E.L. Sovremennye metody otsenki aktivnosti sistemnoj krasnoj volchanki. [Modern methods of assessing the activity of systemic lupus erythematosus]. 2012. (in Russian).
2. Assotsiatsiya revmatologov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnoj krasnoj volchanki. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus]. 2013. (in Russian).
3. Kuchinskaya E.M., Chasnyk V.G., Kostik M.M. Sistemnaya krasnaya volchanka u detej: primeneniye formalizovannyh metodov opisaniya techeniya i iskhoda zabolevaniya v retrospektivnom issledovanii. [Systemic lupus erythematosus in children: application of formalized methods to describe the course and outcome of the disease in a retrospective study]. 2017. (in Russian).
4. Bengtsson A.A., Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med.* 2017; 281: 52–64.
5. Bertsias G. K. et al. *Ann Rheum Dis.* 2012.
6. Chary López-Pedrerá, Nuria Barbarroja et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology.* 2016; 55(12): 2096–2108. Doi:10.1093/rheumatology/kew054.
7. Dombrovav V. et al. EULAR2017.
8. EULAR Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. 477, 505 4/21/2012.
9. Hui-Ting Lee, Tsai-Hung Wu, Chen-Sung Lin, Chyou-Shen Lee, Yau-Huei Wei et. al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion.* 2016; 30: 1–7.
10. Jennifer Martinez, Larissa D. Cunha et al. Noncanonical autophagy inhibits the auto-inflammatory, lupus-like response to dying cells. 2016. Doi:10.1038/nature17950.
11. Johnson S. et al. ACR November 2017; M. Aringer, K.H. Costenbader et al EULAR2018.
12. Leffler J., Bengtsson A.A., Blom A.M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(9):1601-1606. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205287.
13. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science.* 1999; 285(5425): 260–3. Doi:10.1126/science.285.5425.260.

14. Morand E.F., Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Jun 2017; 31(3): 342–350. Doi:10.1016/j.berh.2017.09.009.
15. Ohata J., Zvaifler N.J., Nishio M. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 2005. 174(2): 864–70. Doi:10.4049/jimmunol.174.2.864.
16. Panagiotis Skendros, Ioannis Mitroulis and Konstantinos Ritis. Autophagy in Neutrophils: From Granulopoiesis to Neutrophil Extracellular Traps. 2018. Doi:10.3389/fcell.2018.00109.
17. Perl Anndras Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. 2013. Doi: 10.1038/nrrheum.2013.147.
18. Rose T., Domer T. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Lopez Pedrera. *Rheumatology.* 2016; 55(12): 2096–2108, Doi: 10.1093/rheumatology/kew054.
19. Van Vollenhoven R. et al. *Ann Rheum Dis* 2017.
20. Zhen Yang, Jörg J. Goronzy, Cornelia M. Weyand. Autophagy in Autoimmune Disease. 2015. Doi:10.1007/s00109–015–1297–8.

ЗАВИСИМОСТЬ РЕГУЛЯРНОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ДЕФЕКАЦИИ ОТ ПОЛОЖЕНИЯ АКРОФАЗЫ ЭТОГО РИТМА В ОКОЛОСУТОЧНОМ ЦИКЛЕ

© Константин Александрович Шемеровский¹, Павел Васильевич Селиверстов², Софья Рафаэловна Шайдуллина², Татьяна Павловна Березина¹, Андрей Юрьевич Юров^{1,3}, Виктор Николаевич Федорец³

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — д.м.н., заведующий отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, Институт Экспериментальной Медицины. E-mail: constshem@yandex.ru

Резюме. Исследовали зависимость регулярности циркадианного ритма кишечника от положения акрофазы этого ритма, а также зависимость самочувствия, физической активности и настроения от регулярности околосуточного ритма дефекации у практически здоровых лиц. Обследовано 356 добровольцев (из них 242 женщины) студентов-медиков в возрасте около 20 лет. Выявляли наличие регулярного (ежедневного) ритма стула с частотой 7 раз в неделю (эуэнтерия) и нерегулярного ритма с частотой 1–6 раз в неделю (брадиэнтерия). Определяли 4 варианта акрофазы (момента реализации эвакуаторной функции кишечника) по 4 периодам суток: утро, день, вечер, ночь. Нерегулярный ритм кишечника выявлен почти у каждого второго студента (у 47% обследованных лиц). Отсутствие утренней (физиологически оптимальной) акрофазы ритма кишечника выявлено у большинства (у 189 из 356) студентов-медиков. У лиц с эуэнтерией высокий уровень самочувствия, активности и настроения встречается существенно (в 1,5, в 1,4 и в 1,24 раза соответственно) чаще, чем у лиц с брадиэнтерией. У лиц с брадиэнтерией более высокий риск низкого уровня самочувствия, активности и настроения встречался существенно (в 1,7, в 1,7 и в 1,25 раза соответственно) чаще, чем у лиц с эуэнтерией. Показано, что у лиц с эуэнтерией утренняя акрофаза дефекации встречалась почти в 2 раза чаще, чем её отсутствие. У лиц с брадиэнтерией отсутствие утренней акрофазы встречалось почти в 3 раза чаще, чем её наличие. Регулярность ритма кишечника связана с наличием утренней его акрофазы, а нерегулярность этого ритма обусловлена, наоборот, отсутствием физиологически оптимальной утренней акрофазы ритма кишечника.

Ключевые слова: циркадианный ритм, утренняя акрофаза, регулярность, нерегулярность, эуэнтерия, брадиэнтерия, самочувствие, активность, настроение.

THE DEPENDENCE OF CIRCADIAN DEFECATION RHYTHM REGULARITY ON THE POSITION OF THE RHYTHM'S ACROPHASE IN THE CIRCADIAN CYCLE

© Konstantin A. Shemerovsky¹, Pavel V. Seliverstov², Sophia R. Shaydullina², Tatiana P. Berezina¹, Andrey Yu. Yurov^{1,3}, Victor N. Fedorets³

¹ Federal State Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine». 197376, St. Petersburg, Academic Pavlov St., 12

² North-West state medical University. I.I. Mechnikov. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky Ave., 47

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Konstantin A. Chemerovsky — M. D., head of the Department of physiology of visceral systems. K.M. Bykova, Institute of Experimental Medicine. E-mail: constshem@yandex.ru

Summary. The dependence of the regularity of the circadian rhythm of the intestine on the position of the acrophase of this rhythm was investigated. 356 medical students were examined. Revealed the presence of regular (daily) defecation rhythm with a frequency of 7 times a week (Euenteria) and irregular rhythm with a frequency of 1–6 times per week

(Bradientria). We have identified 4 variant acrophase (the date of implementation of the evacuation function of the intestine) for 4 periods of day: morning, afternoon, evening, night. Irregular bowel rhythm was detected in almost every second student (47% of respondents). The absence of morning (physiologically optimal) intestinal rhythm acrophase was revealed in the majority (189 out of 356) of medical students. In individuals with Euenturia high level of wellbeing, activity and mood found significantly (1.5, 1.4 and 1.24 times respectively) more likely than in persons with Bradientria. In individuals with Bradientria the higher risk of low level of wellbeing, activity and mood were found significantly (1.7, 1.7 and 1.25 times, respectively) more frequently than in individuals with Euenteria. It is shown that in individuals with Euenteria the morning acrophase of the defecation were found almost 2 times more likely than its absence. In individuals with Bradientria the lack of morning acrophase met almost 3 times more often than its presence. The regularity of the intestinal rhythm is associated with the presence of its morning acrophase, and the irregularity of this rhythm is due, on the contrary, to the lack of physiologically the morning intestinal rhythm acrophase.

Ключевые слова: circadian rhythm, morning acrophase, regularity, irregularity, euenteria, bradienteria, state of health, activity, mood.

ВВЕДЕНИЕ

Регулярность ритма кишечника является одним из свойств циркадианного ритма организма человека, нарушение которого в виде брадиэнтерии (замедления энтерального ритма) повышает риск колоректального рака [8,10,12,15] и риск кардиоваскулярной смертности [13]. Однако хронофизиологический механизм регулярности ритма кишечника остаётся мало исследованным. Целью данной работы было изучение зависимости между частотой и акрофазой циркадианного кишечного ритма у практически здоровых лиц с регулярной (ежедневной) и нерегулярной (замедленной) эвакуаторной функцией кишечника, а также сравнение самочувствия, активности и настроения у лиц с эуэнтерией и брадиэнтерией.

МЕТОДИКА

Методом «Хроноэнтерографии» [11, 13, 14] обследовано 356 волонтеров (студенты-медики в возрасте 19–22 лет, 242 женщины). Метод позволял определить 4 варианта частоты циркадианного ритма кишечника. Регулярный (ежедневный) ритм с частотой дефекации 7 раз в неделю определяли как эуэнтерию. Нерегулярный ритм — лёгкая брадиэнтерия — выявляли по частоте стула 5–6 раз в неделю. Нерегулярный ритм — умеренная брадиэнтерия — определяли по частоте 3–4 раза в неделю. Нерегулярный ритм — тяжёлая брадиэнтерия — диагностировали по частоте стула 1–2 раза в неделю. Кроме того, тест позволял выявлять 4 варианта акрофазы (момента реализации эвакуаторной функции кишечника) по 4 периодам суток: утро (06:00–12:00), день (12:00–18:00), вечер (18:00–24:00), ночь (24:00–06:00). Самочувствие, активность и настроение оценивали по тесту САН [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Регулярный циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника (эуэнтерия) с частотой 7 раз в неделю был обнаружен у 189 из 356 обследованных лиц (у 53% студентов-медиков). Нерегулярный ритм кишечника с частотой от 1–2 до 5–6 раз

в неделю (брадиэнтерия) был выявлен у остальных 167 обследованных лиц (у 47% студентов). Следовательно, нарушение натурального циркадианного ритма кишечника обнаружено почти у каждого второго студента-медика, считающего себя здоровым (таблица 1).

Из 189 лиц с регулярным ритмом кишечника наличие утренней акрофазы этого ритма было выявлено у 125 человек, а отсутствие утренней акрофазы дефекации имело место у 64 человек. Следовательно, у лиц с эуэнтерией вероятность наличия утренней дефекации была почти в 2 раза (в 1,95) выше,

Таблица 1

Частота и акрофаза ритма кишечника у 356 студентов-медиков

Частота ритма кишечника (раз/неделю)	Число лиц с наличием или отсутствием УТРЕННЕЙ акрофазы		Всего	%
	Наличие утренней акрофазы	Отсутствие утренней акрофазы		
Регулярный циркадианный ритм (7 раз/неделю)	125	64	189	53%
Нерегулярный ритм (5–6 раз/неделю) Брадиэнтерия - лёгкая	34	82	116	47%
Нерегулярный ритм (3–4 раза/неделю) Брадиэнтерия - умеренная	6	34	40	
Нерегулярный ритм (1–2 раза/неделю) Брадиэнтерия — тяжёлая	2	9	11	
Всего:	167	189	356	100%

чем отсутствие утренней акрофазы этого ритма. Значит, для регулярного ритма дефекации характерно наличие преимущественно утренней реализации акта дефекации.

Из 167 лиц с нерегулярным ритмом кишечника было выделено три степени тяжести брадиэнтерии.

Первая степень тяжести — лёгкая брадиэнтерия — (при частоте дефекации 5–6 раз в неделю) была выявлена у 69% обследованных лиц с замедленным ритмом кишечника.

Вторая степень тяжести — умеренная брадиэнтерия — (при частоте стула 3–4 раза в неделю) была обнаружена у 24% обследованных лиц с нерегулярным ритмом дефекации.

Третья степень тяжести — тяжёлая брадиэнтерия — (при частоте дефекации 1–2 раза в неделю) была диагностирована у 7% обследованных лиц с очень редким ритмом стула.

При всех трёх степенях тяжести брадиэнтерии (в отличие от регулярного ритма кишечника) утренняя фаза дефекации наблюдалась значительно реже, чем её отсутствие.

При лёгкой степени тяжести брадиэнтерии утренняя фаза ритма стула встречалась в 2,4 раза реже, чем её отсутствие.

При умеренной брадиэнтерии утренняя фаза дефекации встречалась в 5,6 раза реже, чем её отсутствие.

При тяжелой степени тяжести брадиэнтерии утренняя фаза ритма стула встречалась в 4,5 раза реже, чем её отсутствие. В целом у лиц с брадиэнтерией риск отсутствия утренней акрофазы ритма дефекации встречался почти в 3 раза (в 2,97) чаще, чем её наличие.

Таким образом, для лиц с существенным преобладанием наличия утренней акрофазы ритма стула характерен регулярный ритм дефекации — эуэнтерия. Для лиц с существенным преобладанием отсутствия утренней фазы дефекации характерно наличие брадиэнтерии.

Следовательно, хронофизиологический механизм регулярности ритма дефекации состоит в тесной связи между частотой и акрофазой этого циркадианного ритма.

Регулярность ритма кишечника связана преимущественно с наличием физиологически оптимальной утренней его акрофазы, а нерегулярность этого ритма связана, наоборот, преимущественно с отсутствием утренней акрофазы ритма кишечника.

Зависимость уровней самочувствия, физической активности и настроения от степеней регулярности ритма кишечника представлена в таблице 2.

При регулярном циркадианном ритме эвакуаторной функции кишечника (у лиц с эуэнтерией) «Отличный» уровень самочувствия встречался в 1,5 раза чаще, чем у лиц с брадиэнтерией.

«Отличный» уровень физической активности у лиц с эуэнтерией встречался в 1,4 раза чаще, чем у лиц с брадиэнтерией.

«Отличный» уровень настроения при эуэнтерии встречался в 1,24 раза чаще, чем при брадиэнтерии.

Вероятность высокого уровня самочувствия, активности и настроения при эуэнтерии была выше, чем при брадиэнтерии.

«Плохой» уровень самочувствия у лиц с брадиэнтерией встречался в 1,7 раза чаще, чем у лиц с эуэнтерией.

«Плохой» уровень физической активности при брадиэнтерии встречался в 1,7 раза чаще, чем при эуэнтерии.

«Плохой» уровень настроения у лиц с брадиэнтерией встречался в 1,25 раза чаще, чем у лиц с эуэнтерией.

Риск понижения уровня самочувствия, активности и настроения при брадиэнтерии был более высоким, чем при эуэнтерии.

Выводы:

1. Нерегулярный ритм выявлен почти у каждого второго студента (у 47% опрошенных лиц).
2. Отсутствие утренней (физиологически оптимальной) акрофазы ритма кишечника выявлено у большинства (у 189 из 356) студентов.
3. У лиц с Регулярным ритмом утренняя акрофаза ритма кишечника встречалась почти в 2 раза чаще, чем её отсутствие (125:64=1,95).

Таблица 2

Встречаемость «Отличного», «Хорошего» и «Плохого» уровней самочувствия, активности и настроения у лиц с регулярным (Эуэнтерия) и нерегулярным (Брадиэнтерия) ритмом кишечника

Регулярность (частота ритма стула)	Уровни самочувствия, активности и настроения	Самочувствие (число лиц, %)	Активность (число лиц, %)	Настроение (число лиц, %)
Регулярный ритм (7 раз в неделю) ЭУЭНТЕРИЯ	Отличное (5 баллов)	36	20	31
	Хорошее (4 балла)	47	44	41
	Плохое (3 балла)	17	36	28
Нерегулярный ритм (1–2, 3–4, 5–6 раз в неделю) БРАДИЭНТЕРИЯ	Отличное (5 баллов)	24	14	25
	Хорошее (4 балла)	47	33	40
	Плохое (3 балла)	29	53	35

4. У лиц с Нерегулярным ритмом отсутствие утренней акрофазы встречалось почти в 3 раза чаще, чем её наличие (125:42=2,97).
5. Регулярность ритма кишечника (эуэнтерия) связана с наличием утренней его акрофазы, а нерегулярность этого ритма (брадиэнтерия) обусловлена, наоборот, отсутствием физиологически оптимальной утренней акрофазы ритма кишечника.
6. У лиц с эуэнтерией высокий уровень самочувствия, активности и настроения встречается чаще, чем у лиц с брадиэнтерией и, наоборот, у лиц с брадиэнтерией чаще встречается более высокий риск низкого уровня самочувствия, активности и настроения.
8. Kojima M. et al. Br J Cancer. 2004; N90(7): 1397–1401.
9. Leung L.¹, Riutta T., Kotecha J., Rosser W. J Am Board Fam Med. 2011; 24(4): 436–451.
10. Shemerovskii K.A. Klin Med (Mosk). 2005; 83(12): 60–4. Review. Russian.
11. Shemerovskii K. A., Ovsiannikov V.I., Stoliarov I.D., Nikiforova I.G. et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2012; 112(2 Pt 2): 60–3. Russian.
12. Shemerovskii K.A. Eksp Klin Gastroenterol. 2009; (5): 38–41. Russian.
13. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 134(6): 565–567.
14. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 133(5): 503–535.
15. Talley N. J. et al. Cl. Gastr. Hepat. 2009; N7: 9–19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций хронобиологии и хрономедицины регулярность циркадианного ритма дефекации является таким же околосуточным ритмом организма как регулярность цикла сон-бодрствование [2, 3, 4]. Нарушение регулярности околосуточного ритма дефекации в виде брадиэнтерии существенно понижает качество жизни в виде снижения вероятности высокого уровня самочувствия, активности и настроения даже у молодых лиц в возрасте около 20 лет. Доказанный в данной работе хронофизиологический механизм нарушения регулярности циркадианного ритма дефекации указывает на необходимость соблюдения не только частоты, но и утренней акрофазы этого ритма для профилактики множества осложнений, возникающих на основе брадиэнтерии у пациентов с хроническим запором [5, 6, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин Е.Е. Фарматека. 2010; № 10: 56–59.
2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В., Рогозин О.Н. Хронобиология и хрономедицина: монография. Коллектив авторов; под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благодрава. Москва: РУДН; 2018: 550–581.
3. Шемеровский К.А. Клиническая патофизиология. 2018; Т. 24(3): 53–59.
4. Шемеровский К.А. Хронобиология и хрономедицина: монография. Коллектив авторов; под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благодрава. М.: РУДН; 2018: 804–816.
5. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A. et al. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 11.
6. Bouchoucha M., Devroede G., Mary F. Dig Dis Sci. 2018; 63(7): 1763–1773.
7. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Atherosclerosis. 2016; N246: 251–256.
8. Kojima M. et al. Br J Cancer. 2004; N90(7): 1397–1401.
9. Leung L.¹, Riutta T., Kotecha J., Rosser W. J Am Board Fam Med. 2011; 24(4): 436–451.
10. Shemerovskii K.A. Klin Med (Mosk). 2005; 83(12): 60–4. Review. Russian.
11. Shemerovskii K. A., Ovsiannikov V.I., Stoliarov I.D., Nikiforova I.G. et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2012; 112(2 Pt 2): 60–3. Russian.
12. Shemerovskii K.A. Eksp Klin Gastroenterol. 2009; (5): 38–41. Russian.
13. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 134(6): 565–567.
14. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 133(5): 503–535.
15. Talley N.J. et al. Cl. Gastr. Hepat. 2009; N 7: 9–19.

REFERENCES

1. Averin E.E. Farmateka. [Pharmateka]. 2010; № 10: 56–59. (in Russian).
2. Bochkaev M.V., Korostovceva L.S., Sviryaev YU. V., Rogozin O.N. Hronobiologiya i hronomedicina: monografiya. [Chronobiology and chronomedicine: monograph]. Kollektiv avtorov; pod red. S. M. CHibisova, S.I. Rapoport, M.L. Blagonravova. Moskva: RUDN; 2018: 550–581. (in Russian).
3. SHemerovskij K.A. Klinicheskaya patofiziologiya. [Clinical pathophysiology]. 2018; T.24(3): 53–59. (in Russian).
4. SHemerovskij K.A. Hronobiologiya i hronomedicina: monografiya. [Chronobiology and chronomedicine: monograph]. Kollektiv avtorov; pod red. S. M. CHibisova, S.I. Rapoport, M.L. Blagonravova. M.: RUDN; 2018: 804–816. (in Russian).
5. Bellini M., Usai-Satta P., Bove A. et al. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 11.
6. Bouchoucha M., Devroede G., Mary F. Dig Dis Sci. 2018; 63(7): 1763–1773.
7. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Atherosclerosis. 2016; N246: 251–256.
8. Kojima M. et al. Br J Cancer. 2004; N90(7): 1397–1401.
9. Leung L.¹, Riutta T., Kotecha J., Rosser W. J Am Board Fam Med. 2011; 24(4): 436–451.
10. Shemerovskii K.A. Klin Med (Mosk). 2005; 83(12): 60–4. Review. Russian.
11. Shemerovskii K. A., Ovsiannikov V.I., Stoliarov I.D., Nikiforova I.G. et al. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2012; 112(2 Pt 2): 60–3. Russian.
12. Shemerovskii K.A. Eksp Klin Gastroenterol. 2009; (5): 38–41. Russian.
13. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 134(6): 565–567.
14. Shemerovskii K.A. Bull Exp Biol Med. 2002; 133(5): 503–535.
15. Talley N.J. et al. Cl. Gastr. Hepat. 2009; N 7: 9–19.

ОСТРЫЙ ЖИВОТ (К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА А.А. РУСАНОВА)

© Юрий Иванович Строев

Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7–9.

Контактная информация: Юрий Иванович Строев — профессор кафедры патологии медицинского факультета СПбГУ, канд. мед. наук, доцент. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Резюме. Статья посвящена 110-летию со дня рождения выдающегося советского хирурга, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РСФСР Александра Андреевича Русанова (1909–1983), внёсшего неоценимый вклад в мировую абдоминальную хирургию и онкологию, в частности, в хирургию пищевода, желудка, феохромоцитомы, аппендицита, уретры и др. В краткой и доступной форме описаны этиология, патогенез и клиника важнейших в практике врача заболеваний, объединяемых термином «острый живот», которым А.А. Русанов уделял особое внимание. Приводятся многочисленные классические симптомы и эпонимы, типичные или патогномичные для отдельных острых заболеваний органов живота и их дифференциальная диагностика на догоспитальном этапе: аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы желудка и 12-перстной кишки, перитонита, кишечной непроходимости, ущемлённой грыжи, внематочной беременности. Приводятся примеры личных наблюдений автора, в частности, уникального случая крайне редкой и трудной для диагностики причины «острого живота» — флегмоны круглой связки печени с разлитым гнойным перитонитом. Рассматриваются клиника и дифференциальная диагностика некоторых заболеваний, симулирующих картину «острого живота»: почечной колики, декомпенсированного сахарного диабета с кетоацидозом, хронической недостаточности коры надпочечников — аддисоновой болезни, острого гастроэнтерита/гастроэнтероколита, геморрагического васкулита — болезни Шёнляйна—Геноха (рис.: 9; библи.: 27 ист.).

Ключевые слова: аддисоновый криз, геморрагический васкулит, острый аппендицит, острый гастроэнтерит, острый живот, острая кишечная непроходимость, острый панкреатит, острый холецистит, перитонит, почечная колика, прободная язва желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, ущемлённая грыжа, флегмона круглой связки печени.

ACUTE ABDOMEN(TO THE 110TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR A.A. RUSANOV)

© Yuri I. Stroyev

St. Petersburg state University, 199034, Saint Petersburg, bld. 7–9, Universitetskaya embk

Contact Information: Yuri I. Stroyev — Professor of the Department of Pathology of the Medical Faculty of St. Petersburg State University, M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Summary. The article is devoted to the 110th anniversary from the birthday of outstanding Soviet surgeon, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored scientist of the RSFSR Alexander Andreyevich Rusanov (1909–1983), who made an invaluable contribution to the areas of Abdominal Surgery and Oncology, in particular into Surgery of the oesophagus, stomach, pheochromocytoma, appendicitis, urethra, etc. In a concise and accessible form the paper describes the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the diseases, most important in the practice of medical doctor, and grouped by the term «acute abdomen», which A.A. Rusanov paid special attention to. There are

numerous classical symptoms and eponyms, typical or pathognomonic for certain acute diseases of the abdominal organs and their differential diagnosis at the pre-hospital stage: appendicitis, pancreatitis, cholecystitis, proboduc ulcers of the stomach and duodenum, peritonitis, intestinal obstruction, strangulated hernia, ectopic pregnancy. Case reports of personal observations of the author, in particular, a unique case of extremely rare and difficult in diagnosis condition — a phlegmon of the round ligament of the liver as a cause of «acute abdomen» syndrome with spilled purulent peritonitis. The manifestation and differential diagnosis of some diseases simulating the picture of «acute abdomen» are considered, among them: renal colic, decompensated diabetes mellitus with ketoacidosis, chronic insufficiency of adrenal cortex or Addison's disease, acute gastroenteritis / gastroenterocolitis, hemorrhagic vasculitis or Schönlein–Henoch disease [9 figs; bibliography: 27 refs].

Keywords: Addisonian crisis, ectopic pregnancy, hemorrhagic vasculitis, acute appendicitis, acute gastroenteritis, acute abdomen, acute intestinal obstruction, acute pancreatitis, acute cholecystitis, peritonitis, renal colic, proboduc ulcer of the stomach and duodenum, diabetes mellitus, strangulated hernia, phlegmona of the round ligament of the liver.



Александр Андреевич Русанов (1909–1983) — выдающийся отечественный хирург, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РСФСР, заведующий кафедрой факультетской хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института (1958–1983). Он родился в 1909 году в Воронеже. Его дед — Гавриил Андреевич Русанов (1844–1907) общался с Ф.М. Достоевским, подарившим ему свою книгу с собственноручной надписью, и был близким другом Л.Н. Толстого. Отец А.А. Русанова — Андрей Гаври-

лович Русанов (1874–1949) был профессором Воронежского университета. Он познакомился с Л.Н. Толстым в 1884 г. в доме своего отца — Г.А. Русанова — и часто, особенно в 1893–1902 гг., встречался с великим писателем [15].

Под руководством А.А. Русанова выполнено и защищено 9 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Он опубликовал более 200 научных работ, в том числе 8 монографий: «Разрывы уретры» (М., 1953), «Резекция желудка (практическое руководство)» (Л., 1956), «Резекция и чрезбрюшинная экстирпация желудка (практическое руководство)» (Л., 1961), «Рак пищевода» (Л., 1974), «Рак желудка» (Л., 1979), «Аппендицит» (Л., 1979) и др., иллюстрированные наглядными собственными рисунками с натуры. А.А. Русанов был ведущим хирургом-гастроэнтерологом нашей страны, обладал исключительным талантом замечательного учёного и педагога. Прямота, честность, порядочность, принципиальность и бескомпромиссность А.А. Русанова были причиной того, что его, несмотря на то, что он спасал жизни известных номенклатурных работников, недолюбливали в кабинетах Смольного. Поэтому, вопреки неоднократным обращениям в высокие партийные органы его сотрудников и автора настоящей статьи об увековечивании памяти выдающегося учёного и хирурга, мемориальная гранитная доска с барельефом и текстом «В этом здании с 1958 по 1983 год работал профессор Александр Андреевич Русанов — выдающийся отечественный хирург и учёный, руководитель кафедры и клиники факультетской хирургии Педиатрической академии», была открыта лишь через четверть века после его кончины, 17 декабря 2009 г., к 100-летию со дня его рождения. Его имя носит теперь и кафедра факультетской хирургии СПбГПМУ, которую А.А. Русанов возглавлял 25 лет. Учёным советом СПбГПМУ учреждена медаль имени профессора Александра Андреевича Русанова «За достижения в области терапии и хирургии».

Автору настоящей статьи посчастливилось студентом слушать блестящие лекции профессора, в дальнейшем общаться с ним по совместной работе в стенах Ленинградско-



Рис. 1. Слева: Памятник профессору Александру Андреевичу Русанову и его жене Нине Ивановне Русановой (Комаровское кладбище; г. Санкт-Петербург). Фото Е. Данилова. Справа: Альбом «Рафаэль» с автографом Н.И. Русановой

го педиатрического медицинского института и Мариинской больницы, а в последние годы жизни Александра Андреевича быть его врачом-терапевтом (рис. 1).

Чтобы поставить правильный диагноз,
нужно вовремя о нем вспомнить!
И.И. Греков (1867–1934).

Вскрыть, чтобы увидеть,
в хирургии расценивается гораздо ниже,
Чем предвидеть до того, как вскрыть.
Генри Мондор (1885–1962).

Ученик С.П. Боткина академик Н.Я. Чистович писал: «Врач производит своё исследование у кровати страдающего больного, среди взволнованных его близких и, конечно, не может выполнить свою задачу с тем душевным покоем и равновесием, которые так необходимы при каждой сложной и ответственной работе. Таким образом врачу приходится действовать при самых невыгодных условиях, решать вопросы жизни при недостаточных данных, решать их спешно и притом в унепьющей обстановке. Разумеется, при этих условиях даже наиболее сведущий и опытный врач неизбежно и нередко делает ошибки, и, казалось бы, общество должно бы было относиться снисходительно к таким невольным ошибкам. На деле бывает как раз наоборот. Никого так не клеймят за ошибку, как врача, ничей промах не вызывает такого взрыва негодования...» [22].

К сложной и ответственной умственной работе любого врача относится диагностика заболеваний органов брюшной полости, в частности, диагностика так называемого «острого живота» («ОЖ»). Понятие «ОЖ» может объединять не только большое число острых заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства, требующих срочной операции, но и свыше 80 заболеваний, которые могут симулировать картину «ОЖ», совершенно не требуя при этом хирургического вмешательства [3, 6, 9, 16].

Под термином «ОЖ» понимают клинический симптомокомплекс, который возникает при острых заболеваниях или травмах органов брюшной полости, или же органов забрюшинного пространства. «ОЖ» — это не нозологическая форма, так как этот диагноз не является окончательным. Однако это — серьёзный и тревожный сигнал для оказания экстренных мероприятий по госпитализации больного в ближайшее профильное учреждение, в котором сразу же по его поступлении должны быть проведены срочные диагностические и лечебные манипуляции. По мнению М.М. Виккера, этот условный термин охватывает все случаи острых заболеваний брюшной полости, которые, как правило, не сопровождаются поносом [6].

Самой часто причиной «ОЖ» являются повреждения полых органов желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря, а также воспалительные заболевания в жёлчном пузыре, червеобразном отростке, поджелудочной железе, в том числе — перитонит, перфорация полых органов, кровотечения

в просвет желудочно-кишечного тракта или в забрюшинное пространство, различные виды непроходимости кишечника, острые нарушения мезентериального кровообращения, приводящие к гангрене участка кишки, воспалительные заболевания женских половых органов, а также целый ряд других заболеваний инфекционной природы, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обмена веществ и др. [6, 9, 16].

Современная диагностика острых хирургических заболеваний органов брюшной полости на догоспитальном этапе базируется на классических принципах обследования больных.

Ведущей жалобой больных с острым абдоминальным синдромом является боль в животе. Внезапно наступающая острая боль в животе при отсутствии поноса является основным симптомом, характерным для всей этой группы заболеваний [6]. В настоящее время выделяют три основных типа болей в животе [11]. Чаще всего встречается так называемая *висцеральная боль*. Она возникает при раздражении как симпатических, так и парасимпатических волокон солнечного сплетения и может быть весьма различной по интенсивности. Боль вызывается спазмами, чрезмерным растяжением и гипоксией гладкой мускулатуры полых органов живота, реже она сочетается с вегетативными наслоениями в виде тошноты, рвоты, тахикардии и болей в сердце типа стенокардии. Обычно это тупая, давящая, идущая из глубины боль, часто — не локализованная, а в большинстве случаев определяется только по средней линии живота. *Диафрагмальная боль* обычно связана с раздражением чувствительных нервных волокон диафрагмального нерва, которые имеют ре-

цепторы в органах верхнего этажа брюшной полости, иррадирует в область обеих лопаток, в за грудиное пространство, усиливается при глубоком дыхании или при кашле. При этом, как правило, определяется высокое стояние диафрагмы. Если раздражается брюшина, то возникает *перитонеальная боль*, характеризующаяся стойкостью. Она большей частью хорошо локализована, по характеру — колющая или сверлящая. Перитонеальная боль усиливается при движении, при кашле, она связана с актом дыхания (усиливается на вдохе). При этом наблюдается выраженное защитное напряжение мышц живота (дефанс). *«Вероятно, во всей патологии нет признака, которому мы были бы обязаны спасением большего числа жизней»* (Г. Мондор) [10].

Надавливание в области раздражения брюшины сопровождается резким усилением болей, появляется положительный симптом Щёткина–Блюмберга (рис. 2). С этим, самым известным симптомом перитонита, — симптомом раздражения брюшины Щёткина–Блюмберга произошла забавная история. Прежде он именовался симптомом Блюмберга–Щёткина. Но в «ура-патриотическое» время «не смел» иностранный автор J.M. Blumberg, якобы первым (1907) опубликовавший описание симптома раздражения брюшины, упоминаться раньше автора отечественного — Дмитрия Сергеевича Щёткина. Соответственно этот симптом стали называть симптомом Щёткина–Блюмберга. Комизм ситуации заключается в том, что оба автора, как оказалось, не были первыми в описании этого симптома [21]!

Симптом Щёткина–Блюмберга заключается в том, что при его выраженности в момент быстрого отрыва пальпирующей руки от живота больного он ощущает острейшую боль,



Рис. 2. Слева: Дмитрий Сергеевич Щёткин (1851–1923) — русский врач-акушер. Справа: Якоб Мориц Блюмберг (Jacob Moritz Blumberg, 1873–1955), немецко-еврейский хирург

а иногда вскрикивает. Симптом Щёткина–Блюмберга обычно положителен даже при незначительном раздражении брюшины, но может наблюдаться и тогда, когда брюшина ещё не вовлечена в процесс. По А.А. Русанову, этот симптом может быть положительным и у тех больных, которые вообще не имеют воспалительных явлений со стороны брюшины, особенно если его выявление производится не очень деликатно. Говорить о вовлечении брюшины в процесс можно только при условии, что положительный симптом Щёткина–Блюмберга положителен при самом осторожном давлении на брюшную стенку. А.А. Русанов считал, что рука должна придавливать брюшную стенку столь слабо, чтобы отнятие её вызывало самое незначительное сотрясение брюшной стенки [14]. Положительный симптом Щёткина–Блюмберга является, таким образом, признаком перитонита, его выявление имеет основное значение в решении вопроса об абсолютных показаниях к экстренному оперативному лечению. У детей выявление симптома Щёткина–Блюмберга и напряжения мышц передней брюшной стенки живота производят во время естественного или даже медикаментозного сна [8, 24].

Боль в животе требует тщательного изучения и детализации. Характерным для «ОЖ» является острое, неожиданное появление болей, что должно привлечь особое внимание и бдительность врача. Однако установление лишь одного факта наличия острой боли ещё недостаточно для диагностики urgentных заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства. Её характер и интенсивность могут меняться в зависимости от возраста пациента (ребёнок, взрослый или пожилой), а также от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, свойственных лицам старшей возрастной группы. Хронические боли, беспокоящие пациента давно и появляющиеся периодически, реже указывают на заболевание органов живота, требующее неотложного хирургического вмешательства.

В каждом случае возникновения острых болей в животе необходимо оценить их интенсивность, продолжительность, локализацию и иррадиацию. Следует помнить, что боль — симптом субъективный, поэтому диагностика «ОЖ» должна опираться на комплекс симптомов. Очень важно выяснить степень постоянства болей. Постоянная и непрерывная боль характерна для вовлечения в процесс брюшины. Если приступы болей повторяются через более или менее продолжительные периоды относительного благополучия, то это более характерно для острых заболеваний полых органов живота. Весьма важно выяснить, как вёл себя больной в разгар болевого приступа: принимал ли он вынужденное положение, был ли беспокоен («не находил себе места»). Что касается локализации боли, то она может быть весьма разнообразной: от строго локализованной — до разлитой. Разлитая боль в животе обычно характерна для диффузного перитонита [6, 10].

В диагностике «ОЖ» трудно переоценить значение анамнеза, который в обстановке срочности подчас даже трудно собрать. Однако чрезвычайно важно выяснить, какими заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного

пространства больной страдал ранее: панкреатитом, калькулезным холециститом, язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки, почечнокаменной болезнью, имел ли в прошлом оперативные вмешательства на органах живота, например, аппендэктомию. У женщин детородного возраста необходимо в каждом случае выяснить вопрос о наличии беременности или попыток криминального аборта. Важно установить наличие в анамнезе эндокринных заболеваний (например, сахарного диабета, аддисоновой болезни — хронической недостаточности коры надпочечника). Другими и достаточно постоянными признаками острых хирургических заболеваний органов живота являются тошнота и рвота. Тошнота и рвота могут быть, наряду с болевым синдромом, ранним признаком «ОЖ». При этом весьма важно выяснить, а по возможности и обязательно осмотреть, характер рвотных масс, наличие в них примеси крови, кала, жёлчи или слизи, установить их цвет, запах, количество. Если рвота появляется спустя 4–6 часов с момента заболевания, то это является грозным признаком тяжёлого нарушения обмена веществ, дисэлектrolитемии, а также тяжёлой эндогенной интоксикации, свойственной перитониту. Если появляется каловая рвота, то это обыкновенно является признаком терминальной стадии заболевания.

При «ОЖ», как правило, наблюдаются нарушения функционального состояния кишечника, в частности, пассажа его содержимого. Чаще возникают задержки стула или газов. Реже бывает учащение стула. Когда возникают препятствия для пассажа содержимого кишечника, то это может проявляться интенсивными кишечными шумами, которые могут чередоваться с периодами полного «молчания» кишечника при его атонии. Полностью отсутствуют кишечные шумы при парезе кишечника. При механической или динамической непроходимости кишечника обычно бывает задержка стула и газов. Это также наблюдается в случаях прободной язвы желудка, острого аппендицита. Учащение стула наблюдается при остром аппендиците и пневмококковом перитоните у детей, при инвагинации кишечника. Наконец, при выраженной интоксикации, например, в случаях тяжёлого перитонита, наблюдаются токсические поносы. Шумы тонкого кишечника лучше всего выслушиваются на 1–2 см правее и ниже пупка.

Если при патологии органов брюшной полости возникает раздражение диафрагмального нерва, то при этом может наблюдаться упорная и мучительная икота.

Весьма важно сопоставить боль в животе с такими симптомами общего характера, как температура, озноб, кашель, боли в суставах, желтуха. При острых заболеваниях брюшной полости патологический процесс обыкновенно начинается в отсутствие лихорадки и озноба. Если же боль в животе сразу сопровождается высокой лихорадкой и ознобом, то следует иметь в виду возможность воспалительного процесса в лёгких, почечных лоханках или в жёлчных ходах (холангит).

При первом осмотре больного можно получить важные данные. Для «ОЖ» чаще характерно страдальческое выражение лица, а при разлитом перитоните или непроходимом-

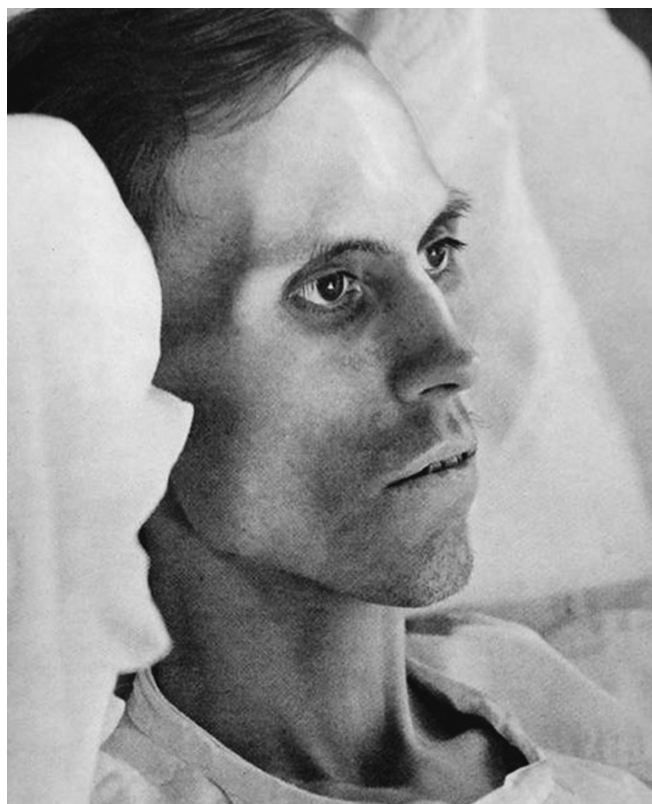


Рис. 3. Лицо Гиппократово [http://bizarrobazar.com/en/2014/04/26/volto-dolore/]

сти кишечника может наблюдаться так называемое «лицо Гиппократово» — безучастное выражение, втянутые щеки, запавшие глаза, бледно-серого цвета кожа, покрытая каплями холодного пота.

Важно получить впечатление и о поведении больного. Неподвижное положение в определённой позе (чаще на боку с приведёнными к животу ногами) характерно для травм органов брюшной полости, внутреннего кровотечения, перитонита, так как даже малейшее движение вызывает резкое усиление болей. В других случаях больные могут вести себя весьма беспокойно, принимая необычные позы — коленно-локтевую («поза коровы» — «а ля ваш»; франц.), на корточках, лёжа на спине с приведёнными к животу ногами и т.п. При патологических процессах в животе, сопровождающихся схваткообразными периодическими болями, может наблюдаться выраженное возбуждение больного: мечется, стонет, даже кричит. Эти признаки могут быть при некоторых формах непроходимости кишечника, при почечной или печёночной коликах.

В оценке тяжести состояния больного важно исследовать пульс и АД. Так для внутрибрюшинного кровотечения типична выраженная тахикардия, сопровождающаяся падением АД и явлениями развивающегося коллапса. Если в полость брюшины попадает содержимое желудочно-кишечного тракта, то вначале даже отмечается рефлекторная брадикардия,

по мере же развития перитонита частота пульса нарастает, но наполнение его снижается. При резко выраженном болевом синдроме может быть картина шока с выраженным падением АД.

При тяжёлых формах «ОЖ», сопровождающихся явлениями интоксикации и обезвоживания, как правило, возникают изменения языка. Он становится сухим, с белым, жёлтым или бурым налётом, при этом цвет налёта не является строго патогномичным для какой-либо формы «ОЖ». Вообще-то обложенный язык — явление достаточно частое при разной патологии и существенного дифференциально-диагностического значения не имеет. О сухости языка можно судить, исследуя его указательным пальцем не только со стороны спинки, но и снизу. Следует иметь в виду, что сухость языка часто наблюдается у лиц, которые дышат не носом, а открытым ртом (например, дети с аденоидами). Сухость языка и слизистых — типичный симптом кетоацидоза и диабетических прекомы и комы. По мнению А.А. Русанова, при аппендиците с развитием более или менее разлитых перитонеальных явлений язык быстро делается сухим и он всегда обложен, при прободной же язве желудка он долгое время остаётся влажным [14].

Наиболее важным в распознавании и дифференциальной диагностике «ОЖ» является его непосредственное исследование, которое даёт самые ценные сведения. Оно должно включать традиционную классическую последовательность диагностических приёмов: осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию и выявление специальных симптомов. Осмотр всегда должен предшествовать всем другим методам исследования. При осмотре обращают внимание на форму и на то, как выглядит передняя брюшная стенка. Так, резкое вздутие верхнего этажа живота весьма характерно для острого расширения желудка. Втянутый живот ладьевидной формы наиболее характерен для перфорации полого органа; для непроходимости кишечника типичен асимметрично вздутый живот. Важно обращать внимание на участие живота в акте дыхания. Так, передняя брюшная стенка перестаёт участвовать в акте дыхания при вовлечении в процесс париетальной брюшины. При деструктивных формах аппендицита правая половина живота может отставать при дыхании. Не участвует в акте живот и при прободной язве желудка и 12-перстной кишки. При острой непроходимости кишечника можно обнаружить периодическую перистальтику петель кишечника, при этом обыкновенно перистальтируют петли, расположенные выше места препятствия. Необходимо обращать внимание на наличие грыжевых выпячиваний и на цвет кожи в области грыжевого мешка. При ущемлённой грыже в коже могут наблюдаться явления воспаления: гиперемия или синюшность кожи, её припухлость, местное повышение температуры. При тяжкой патологии поджелудочной железы (панкреонекроз) может наблюдаться ограниченный цианоз кожи брюшной стенки или мраморность её окраски, сочетающиеся с характерной бледностью лица, что является следствием гемодинамических расстройств, свойственных панкреатитам, — падения АД и развития коллапса.

Пальпация брюшной стенки всегда должна начинаться с поверхностно-ориентировочного исследования. Она осуществляется путём лёгкого надавливания пальцами. Глубокую пальпацию при «ОЖ» следует производить весьма осторожно, так как в противном случае может возникнуть резкая болевая реакция, что приведёт к защитному напряжению брюшной стенки и не позволит получить истинного представления о состоянии органов живота. Рекомендуется начинать пальпацию живота с областей, удалённых от места максимальной болезненности. Это позволяет уточнить локализацию боли и зону наибольшего сопротивления мышц брюшной стенки. Поверхностная пальпация позволяет прощупать в животе раздутые петли кишечника, увеличенный жёлчный пузырь, различные воспалительные инфильтраты и опухоли, инвагинаты. Обычно при пальпации выявляется болезненность всей передней стенки живота, реже — различных её областей. Важно, что поверхностная пальпация живота позволяет выявить напряжение мышц передней брюшной стенки, т.е. симптомы мышечной защиты, в частности, один из главнейших признаков «ОЖ», указывающий на раздражение брюшины, — симптом Щёткина–Блюмберга.

Мягкий, но резко болезненный во всех отделах живот характерен для кровотечения в полость брюшины (симптом Куленкампа).

Перкуссия живота позволяет обнаружить наличие в брюшной полости газа или жидкости. Так, уменьшение границ или исчезновение печёночной тупости при перкуссии органа характерно для перфорации желудочно-кишечного тракта, а также для наличия свободной жидкости в брюшной полости любого происхождения — кровь, асцитическая жидкость при циррозах печени, выпот при канцероматозе брюшины и т.п. Обычно жидкость в брюшной полости располагается в нижнем её этаже или в боковых отделах. Если её немного, то перкуссию живота следует производить в различных положениях больного — на левом боку, на спине, что сопровождается изменением локализации определяемой тупости в силу перемещения свободной жидкости под действием тяжести. При этом следует помнить, что перкуторная тупость, обусловленная опухолью, кистой или воспалительным инфильтратом при перемене положения тела исследуемого обычно своей локализации не меняет. Иногда может наблюдаться выраженный тимпанит, связанный со скоплением газов в кишечнике, например, при пневмококковом перитоните, при ущемлении в грыжевом мешке кишечной петли, в то время как при ущемлении сальника перкуссия грыжевого мешка обнаруживает тупой звук.

Аускультация брюшной стенки даёт возможность оценить характер моторики кишечника. Так, шумы кишечника усиливаются при его острой непроходимости. При разлитом остром перитоните на 2–3 сутки заболевания перистальтика кишечника вообще перестаёт прослушиваться.

В догоспитальном периоде важно провести ректальное исследование, что доступно врачу любой специальности. Это даёт возможность исследовать состояние сфинктера прямой

кишки и её стенок. Так, резкая болезненность передней стенки прямой кишки при ректальном исследовании свидетельствует о скоплении воспалительного выпота в малом тазу. Снижение тонуса сфинктера заднего прохода и расширение ампулы прямой кишки (симптом Обуховской больницы) являются важными признаками непроходимости кишечника («зияющий анус») [21]. Ректальное исследование позволяет определить состояние предстательной железы у мужчин и матки у женщин. При острых воспалительных заболеваниях внутренних половых органов у женщин выявляется резкая болезненность при пальпации шейки матки через прямую кишку (симптом Промтова). При ректальном исследовании можно обнаружить патологические процессы в параректальной клетчатке, а также воспаление тазовой брюшины, опухоли или кисты.

Что касается вагинального исследования, то к нему в амбулаторных условиях может прибегать только специалист-гинеколог.

Ниже приводится краткая характеристика наиболее часто встречающихся острых заболеваний брюшной полости, требующих срочного оперативного вмешательства.

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ

Обыкновенно приступ острого аппендицита возникает среди полного здоровья и начинается болями в подложечной области и в области пупка (что обусловлено эмбриогенезом аппендикса), которые затем становятся разлитыми, по всему животу и, наконец, усиливаясь, начинают концентрироваться в правой подвздошной области (по Кохеру–Волковичу). Начало приступа болей в области пупка особенно характерно для детей [24]. Не

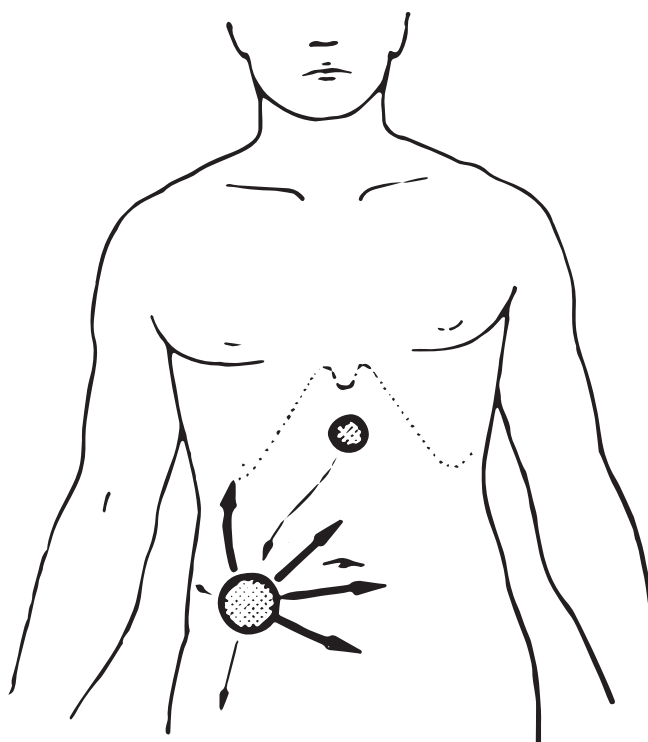


Рис. 4. Схема иррадиации болей при остром аппендиците [25]

всегда боли бывают интенсивными, они могут восприниматься больными как явления дискомфорта и ощущения тяжести в подложечной области, чувства распираания. Теряется аппетит. Часто возникают тошнота и рвота, появляется и нарастает сухость языка, который всегда обложен. Нарастает недомогание.

Интенсивность болей при остром аппендиците обычно невелика, однако они усиливаются при движениях, при кашле, при натуживании, почему больные стараются сохранять покойное положение. Чаще всего боли острые, реже — тянущие, тупые. Они быстро нарастают, могут становиться непрерывными, иногда схваткообразными [16, 17]. Обычно больные предпочитают лежать на правом боку, при поворотах на левый бок появляется тянущая боль в правой подвздошной области (симптом Ситковского). Постепенно боль в правой подвздошной области становится пульсирующей, как при нарыве. По мнению А.А. Русанова, сильные боли, которые заставляют больных громко стонать или вертеться в постели, при остром аппендиците наблюдаются исключительно редко [14]. Если при остром аппендиците боли вообще стихают, то это является грозным признаком, что обычно наблюдается при гангрене аппендикса. На рисунке 3 представлена схема иррадиации болей при остром аппендиците в типичных случаях. Однако при ретроцекальном и ретроперитонеальном расположениях аппендикса боль может иррадиировать в поясничную область, бедро, при тазовом расположении — в промежность, а при высоком подпечёночном расположении — в правую половину грудной клетки, лопатку и надлопаточную область [6, 14, 16]. Рвота при остром аппендиците обычно не приносит облегчения и появляется, как правило, вслед за возникновением болей. Когда в червеобразном отростке развиваются выраженные изменения, то рвота может быть обильной и бурной. Если при остром аппендиците рвота возникает поздно, то это является признаком развивающегося перитонита. Весьма характерно, что большинство больных с острым аппендицитом дают анамнестические указания на то, что в прошлом они уже имели аналогичные приступы болей в животе, или, по крайней мере, появляющиеся временами нерезкие боли в правой его половине.

Обычно у пациента с острым аппендицитом — вид слегка лихорадящего человека: лёгкая гиперемия лица и конъюнктив. Может наблюдаться анизокория: правый зрачок шире левого (симптом Леви) [16]. Очень важно повышение температуры при измерении её в прямой кишке. Более высокие её показатели, по отношению к температуре в подмышечной области более чем на 1 °С, свидетельствуют в пользу воспалительного процесса в малом тазу, в том числе в пользу острого аппендицита. Соответственно температуре учащается и пульс; затем, с развитием перитонита, температура хоть и понижается, но выраженная тахикардия сохраняется. Для детей при остром аппендиците вообще характерно значительное, не соответствующее температуре тела, учащение пульса, что проявляется с самого начала заболевания [8, 24].

Живот при остром аппендиците обычно правильной формы и равномерно участвует в акте дыхания, но при деструктивных

формах аппендицита при дыхании может наблюдаться отставание правой его половины, особенно в нижних отделах.

Поверхностная пальпация обыкновенно обнаруживает болезненность в правой подвздошной области. Здесь же обнаруживаются напряжение мышц живота и положительный симптом Щёткина–Блюмберга. При пальпации наибольшее напряжение мышц брюшной стенки обыкновенно полностью соответствует месту наибольшей болезненности. Если отсутствует напряжение мышц, то становится возможной и глубокая пальпация живота. При этом обыкновенно удаётся пальпировать всегда болезненную слепую кишку. Болезненность её усиливается, если заставить больного поднять выпрямленную в правом коленном суставе ногу (симптом Образцова). Сам аппендикс удаётся прощупать исключительно редко и то, если он растянут и напряжён. Если появляется боль в области воспалительного процесса при давлении в стороне от него или при толчкообразном давлении в левой подвздошной области, то можно говорить о достаточно типичном для острого аппендицита положительном симптоме Ровзинга.

При вовлечении в процесс брюшины даже лёгкая перкуссия в зоне воспаления становится болезненной. При остром аппендиците различают определённые ограниченные болезненные зоны или точки: Мак-Бурнея (на границе наружной и средней трети линии, которая соединяет пупок с правой верхней остью подвздошной кости), Ланца (на границе между наружной и средней третью линии, которая соединяет обе верхние ости подвздошных костей), Кюммеля (несколько ниже и правее пупка).

Все больные, у которых есть подозрение на острый аппендицит, подлежат срочной операции, независимо от выраженности клинических проявлений, так как ни у кого из них нельзя исключить возможность летального исхода, а предсказать дальнейшее течение воспалительного процесса не всегда удаётся. Направление в хирургическое отделение производится независимо от формы острого аппендицита, возраста больного, времени, прошедшего с момента возникновения болей, и места прописки. Наблюдение за больным в амбулаторных условиях недопустимо! Немедленной госпитализации подлежат не только больные с установленным диагнозом, но даже с подозрением на острый аппендицит. Недопустимо применение на догоспитальном этапе наркотиков и других обезболивающих средств. Больным с подозрением на острый аппендицит ни в коем случае нельзя давать слабительные средства, которые здесь абсолютно противопоказаны. По мнению А.А. Русанова, самое тяжелое течение аппендицита часто обусловлено тем, что больному давали слабительное [14]. Также нельзя назначать больным антибиотики, так как они могут завалуировать картину начинающегося ухудшения.

ОСТРЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Острым холециститом болеют преимущественно женщины в возрасте старше 30 лет, имеющие избыточную массу тела. Нами замечено, что заболеванию подвержены женщины марфаноидного фенотипа, у которых при ультрасоногра-



Рис. 5. Деформированный жёлчный пузырь у пациента А. Х., 24 лет, страдающего дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. Наблюдение Ю.И. Стрєва

фии нередко диагностируют деформации жёлчного пузыря («дискинезии жёлчевыводящих путей») [19, 20], способствующие развитию желчнокаменной болезни (рис. 5).

В анамнезе у большинства больных острым холециститом можно отметить периодически повторяющиеся приступы жёлчной колики со рвотой жёлчью и лихорадкой. У части больных в анамнезе удаётся отметить или явную желтуху, или указания на тёмную окраску мочи или на обесцвеченный кал. Обычно за несколько дней до приступа они испытывают горечь во рту, особенно по утрам, тошноту и тяжесть в правом подреберье. Диспепсические явления обычно связаны с приёмом жирной или острой пищи. Рвота возникает, как правило, на высоте болевого приступа, в то время как при остром аппендиците она с усилением болей не связана и наблюдается значительно реже.

Боль при остром холецистите возникает внезапно, часто в виде острой колики. Интенсивность её выражена с самого начала приступа. У некоторых больных боль может быть ноющей, нарастающей по интенсивности. Обычно боль локализуется в правом подреберье, но может захватывать всю подложечную область (рис. 6). Весьма типична иррадиация боли: в правый сосок, правое плечо, нижний угол правой лопатки, надключичную область и даже в область сердца (холецистокоронарный синдром Боткина).

Общее состояние больных острым холециститом средней тяжести или тяжёлое. Температура повышается до 38–39 °С. Наблюдается тахикардия до 100–120 ударов в минуту. Нередко бывают нарушения ритма сердца в виде экстрасистолии.

Язык сухой, обложенный. Можно наблюдать субиктеричность кожи, склер и слизистых или явную желтуху, которая хорошо заметна в проборе волос.

При осмотре живота в правом подреберье нередко наблюдаются пятна гиперпигментации кожи от частого употребления горячих грелок («симптом грелки»). Обращает на себя внимание ограничение подвижности передней брюшной стенки при дыхании, иногда до полного её выключения из акта дыхания, что свойственно тяжёлым деструктивным формам острого холецистита. Поверхностная пальпация живота обнаруживает изменение его мышечного тонуса — от небольшой резистентности до ригидности. Если мышечное напряжение определяется уже при поверхностной пальпации, то это говорит в пользу перихолецистита. Наибольшее же напряжение брюшной стенки бывает при гангренозном и прободном холецистите. Обычно мышечное напряжение достаточно локализовано — область правого верхнего квадранта живота. Если напряжение мышц выражено слабо, то часто удаётся прощупать увеличенный, напряжённый и весьма болезненный жёлчный пузырь в виде эластичного округлого образования. Вокруг жёлчного пузыря можно также прощупать уплотнение тканей, обусловленное воспалительной инфильтрацией. При прободном холецистите пальпаторная болезненность становится невыносимой. Печень при остром холецистите чаще не увеличена, но может быть чувствительной при пальпации (симптом Руткевича). При явлениях местного перитонита, как правило, бывает положительный симптом Щёткина–Блумберга. Если пальпируется увеличенный безболезненный жёлчный пузырь, то при наличии желтухи (особенно с лимонным оттенком) можно предположить её механическое происхождение на почве сдавления холедоха раком головки поджелудочной железы (симптом Курвуазье).

Когда при явлениях острого живота вначале отчётливо пальпируемый жёлчный пузырь в дальнейшем не прощупывается, то это может наводить на мысль о его прободении.

Если у больного острым холециститом положить кисть левой руки на правую рёберную дугу, а большой палец — ниже рёберной дуги на уровне жёлчного пузыря, то больной не сможет сделать глубокого вдоха из-за резкой болезненности под большим пальцем (симптом Мёрфи). Часто наблюдается при остром холецистите резкая болезненность при надавливании на мечевидный отросток («ксифоидеус-симптом» Ляховицкого), что совсем не свойственно острому аппендициту. Обычно поколачивание по правой рёберной дуге ребром ладони весьма болезненно (симптом Грекова-Ортнера). Часто отмечается болезненность в правой надключичной области, а также между ножками грудино-ключично-сосковой мышцы («френикус-симптом» Мюсси). При поколачивании ребром ладони по правой подлопаточной области больной может ощущать резкую болезненность в области жёлчного пузыря (симптом Сквирского).

При остром холецистите ректальное исследование отклонений от нормы обычно не даёт. Следует обратить внимание на возможность наличия обесцвеченного кала.

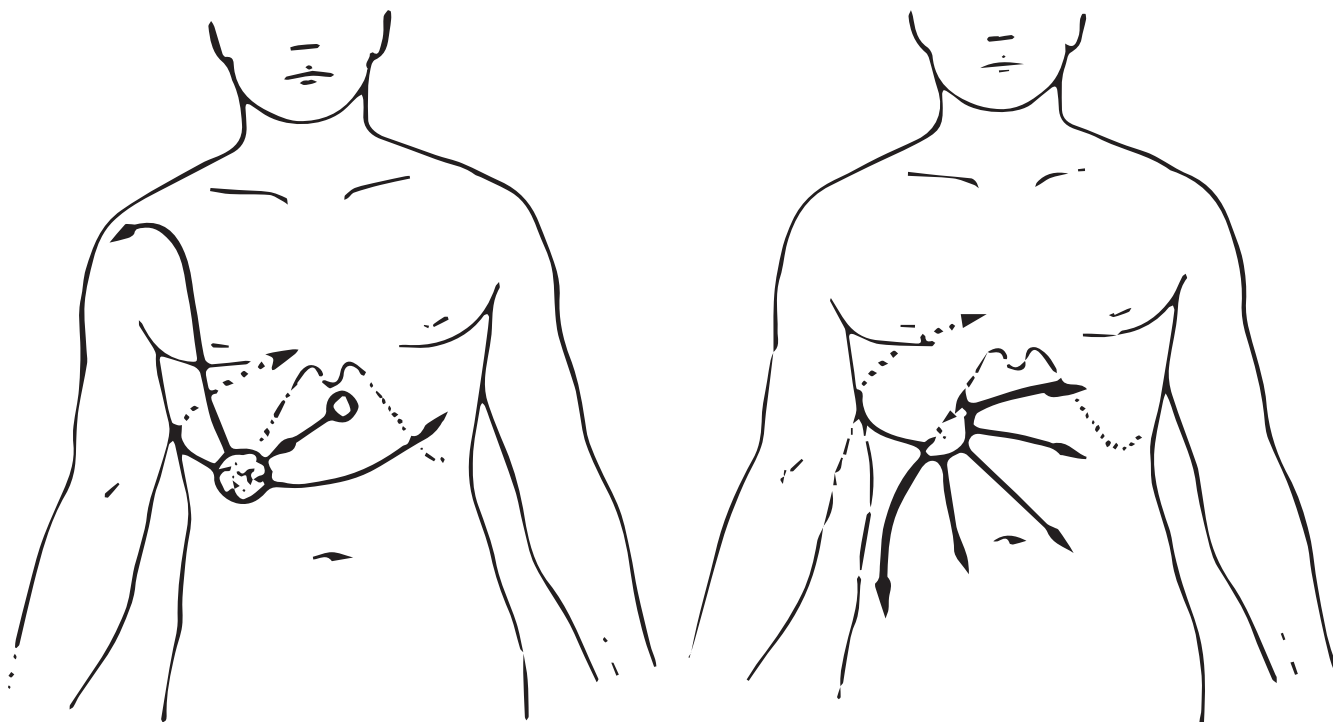


Рис. 6. Схема иррадиации болей при желчной колике (слева) и при остром холецистите (справа) [25]

Транспортировка больных острым холециститом, находящихся в тяжёлом состоянии, должна проводиться осторожно, с учётом возраста больных и состояния их сердечно-сосудистой системы. Перед транспортировкой можно ввести спазмолитики (но-шпа, платифиллин), антигистаминные препараты.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Различают общие и местные симптомы острого панкреатита. Его клинические проявления могут продолжаться от нескольких часов до нескольких недель. Самым постоянным его симптомом являются боли, с которых острый панкреатит обычно и начинается. В основе заболевания лежит остро возникающий воспалительно-дегенеративный процесс, обусловленный воздействием разных причин активации протеолитических ферментов в самой поджелудочной железе («трипсис») [3, 5, 7, 9, 12, 23]. Механизм боли обусловлен сильным раздражением нервных рецепторов в результате отёка поджелудочной железы со чрезмерным растяжением богатой болевыми рецепторами её капсулы, а также быстро наступающим панкреонекрозом [3, 5, 6, 12].

Острым панкреатитом чаще болеют тучные женщины, особенно те, у которых имеется жёлчнокаменная болезнь; мужчины болеют чаще в возрасте 25–45 лет, особенно злоупотребляющие алкоголем. Поэтому в анамнезе таких больных есть указания на приступы жёлчной колики или холецистита, а также указания на злоупотребление алкоголем [3, 7, 12].

Болевой приступ при остром панкреатите также может быть различным по выраженности: от лёгких болей — до же-

стоких и мучительных, которые могут сопровождаться шоком. Из-за подобных резчайших болей пациенты становятся беспокойными, они могут метаться в постели, не находя себе облегчения ни в каком положении. Необычайная интенсивность болей типична для геморрагического панкреатита, больные при этом могут даже терять сознание [3, 5, 6, 7, 10, 23]. Боль обыкновенно резкая, сверлящая, распирающая, иногда — сжимающая. По выраженности её можно сравнить разве что с болями при остром инфаркте миокарда или с болями при тромбозе мезентериальных сосудов. Боль носит опоясывающий характер, иррадирует в спину или в оба подреберья, в лопатки, в надплечья и даже в область сердца (рис. 7). Приступам болей при остром панкреатите часто предшествуют диспепсические расстройства в виде ощущения тяжести и распирания в эпигастрии, желудочно-кишечного дискомфорта, возможны и неопределённые боли.

На высоте болевого приступа диспепсические явления резко нарастают, появляется повторная, чаще неукротимая, мучительная, не приносящая облегчения рвота. Довольно часто в рвотных массах отмечается примесь крови. Характерна задержка стула и газов [5, 12, 16, 23].

При остром панкреатите состояние больных чаще тяжёлое, реже — средней тяжести. Они стонут, могут кричать от болей. Обращают на себя внимание выраженная бледность кожных покровов, акроцианоз. Может появляться одышка. У некоторых больных наблюдается иктеричность кожи и склер. Нормальная в начале заболевания температура постепенно повышается. Но она может быть и пониженной, если развивается коллапс. При этом больные бледные, по-

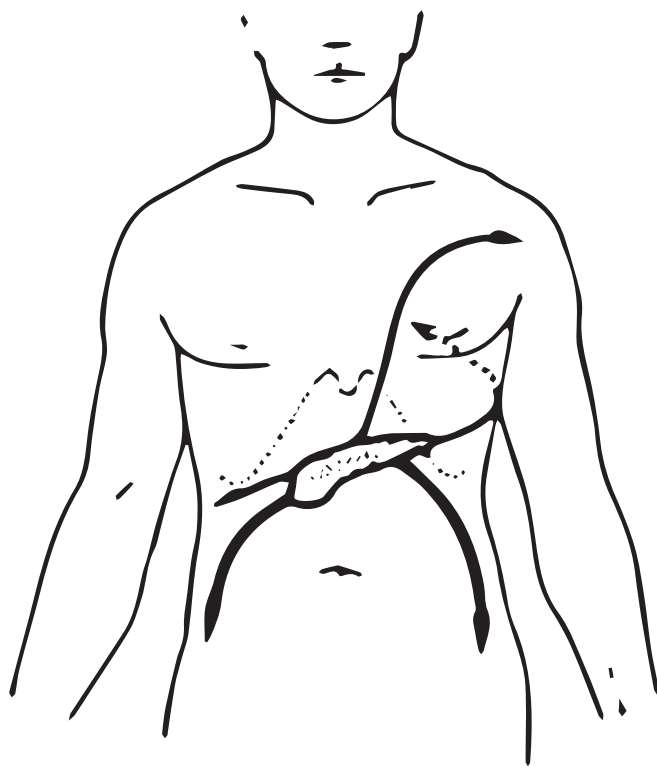


Рис. 7. Схема иррадиации болей при остром панкреатите [25]

крыты обильным, холодным потом, имеют частый, малого наполнения пульс. При остром панкреатите может наблюдаться общий цианоз, особенно лица, конечностей, но он может также проявляться в виде ограниченных участков в области живота: вокруг пупка (симптом Куллена), на боковых частях живота (симптом Грея–Турнера), на передней стенке живота (симптом Холстеда) или в виде сине-фиолетовых пятен на туловище и даже на лице (симптом Мондора) [10]. Обычно эти симптомы появляются при выраженной интоксикации, свойственной крайне тяжёлым формам панкреатита.

Язык — всегда весьма сухой, густо обложен жёлтым или бурым налётом и близок к фунгинозному. Вследствие задержки стула и газов живот при остром панкреатите, как правило, вздут, преимущественно за счёт верхней половины, что обусловлено парезом кишечника и поперечно-ободочной кишки. Вначале живот бывает мягкий, и несмотря на сильнейшие боли в первом периоде острого панкреатита, напряжения мышц живота и симптома Щёткина–Блюмберга не бывает. При прогрессировании заболевания начинает определяться своеобразная тестоватая ригидность в подложечной области, а в остальных участках живота начинают отмечаться напряжение мышц и положительные симптомы раздражения брюшины. Поверхностная пальпация живота может обнаруживать выраженную гиперестезию кожи живота в области левого подреберья, которая переходит на боковую поверхность туловища до самого реберно-позвоночного угла. Некоторая резистентность брюшной стенки соответственно топографии поджелудочной железы получила название симптома Кёрте.

Поражение головки поджелудочной железы сопровождается болями в подложечной области или справа от средней линии живота, поражение её тела — болями преимущественно в эпигастриальной области, а при поражении хвоста этого органа возникают боли в верхней половине живота. При тотальном поражении органа боли принимают опоясывающий характер, создавая ощущение стягивания ремнём или обручем. Может появляться гиперестезия кожи в области передней поверхности левого бедра (симптом Образцова). Глубокая пальпация живота часто обнаруживает отсутствие пульсации брюшной аорты в подложечной области, что связывают с уменьшением передачи её пульсации из-за отёка и уплотнения поджелудочной железы (симптом Воскресенского). Определённую диагностическую ценность имеет симптом Мейо–Робсона (болевая точка при пальпации левого реберно-позвоночного угла).

При развитии панкреонекроза симптоматика может становиться скудной, так как при этом разрушаются рецепторы поджелудочной железы: уменьшаются боли, несмотря на выраженные признаки глубокой интоксикации. Острый геморрагический панкреонекроз практически всегда сопровождается выраженными расстройствами гемодинамики: явления коллапса или шока. Коллапс может продолжаться весьма долго и иногда заканчивается смертью больного. *«Коллапс — такой же существенный признак панкреатита, как и боль»*, — отметил Г. Мондор [10]. Изменения АД при остром панкреатите напоминают травматический шок. В более редких случаях АД при остром панкреатите может даже повышаться. Это свойственно лицам, у которых острый панкреатит развился на фоне артериологалиноза поджелудочной железы в результате многолетней артериальной гипертензии. Может наблюдаться экстрасистолия. В отдельных случаях электрокардиограмма при остром панкреатите симулирует картину острого инфаркта миокарда. Чаще эти изменения имеют неспецифический характер и проявляются смещением сегмента ST, уплощением или инверсией зубца T, т.е. нарушением процессов реполяризации, но при панкреатите эти признаки нестойкие и могут бесследно исчезнуть [18]. Автор настоящей статьи был свидетелем следующего случая.

Однажды уже в конце рабочего дня в терапевтическое отделение Мариинской больницы поступила сотрудница Педиатрического медицинского института С-ва Е.П., 60 лет, с подозрением на инфаркт миокарда (сильные боли в области сердца и левом подреберье). В анамнезе — многолетняя язвенная болезнь желудка с частыми обострениями (больная была заядлой курильщицей). При поступлении на ЭКГ были признаки ранней стадии инфаркта миокарда. Рутинная внутривенная коронарная терапия эффекта не давала, врачей смущали абдоминальные боли. К счастью, успели застать в кабинете уже собирающегося уходить домой профессора А.А. Русанова, который тут же снял пальто, надел халат и поспешил в терапевтическое отделение, чтобы осмотреть больную, у которой он диагностировал «ОЖ» и срочно направил её в свою операционную,

где собственноручно и прооперировал (оказался острым панкреатитом). У больной практически сразу после успешно проведённого хирургического вмешательства признаки инфаркта миокарда на ЭКГ исчезли.

Однако следует помнить о том, что сам инфаркт миокарда может осложниться вторичным панкреатитом вследствие острых нарушений кровообращения в самой поджелудочной железе, т.е. острый инфаркт миокарда и острый панкреатит бывают коморбидными.

Транспортировка больных острым панкреатитом должна предполагать возможность проведения реанимационных мероприятий уже в процессе транспортировки, для предупреждения коллапса или шока. Основное на догоспитальном этапе — это снять боль. Купирование боли достигается введением анальгетиков и спазмолитиков. Не рекомендуется применять препараты морфия, так как они вызывают спазм сфинктера Одди, что нарушает отток секрета поджелудочной железы. Показана паранефральная новокаиновая блокада. Применяют холод в виде пузыря со льдом на живот. Назначают кардиотонические средства. Очень важно на догоспитальном этапе ввести больному острым панкреатитом ингибиторы ферментов поджелудочной железы (контрикал), соматостатины (октреотидили ланреотид), а также ингибиторы кислотной помпы (посек, нексиум) [5, 12]. Они паракринным путём влияют на деятельность ЖКТ, ингибируя секрецию гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного кишечного пептида (ВИП), угнетают моторику, подавляя секрецию пепсина и соляной кислоты.

Больным острым панкреатитом запрещено принимать любую пищу, а также жидкости вовнутрь. При явлениях коллапса можно применять с осторожностью тепло на конечности.

ПРОБОДНАЯ ЯЗВА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Клинические признаки перфоративной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки определяются в значительной степени количеством жидкого желудочного или кишечного содержимого и газа, которые внезапно поступают в полость брюшины, и, конечно, временем, прошедшим с момента прободения.

Заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, при этом могут быть как больные с известным язвенным анамнезом, так и больные с диспепсическими расстройствами в виде изжоги, болей в животе, запоров, а также больные с полным отсутствием характерного анамнеза («немые» язвы). Язвенный анамнез наблюдается примерно у 80–90% больных. Кстати, А.А. Русанов не признавал и даже отчасти высмеивал (!) на студенческих лекциях главенствующие в СССР в 50–60 гг. XX в. основные постулаты кортико-висцеральной теории язвенной болезни Быкова–Курцина, чему автор этой статьи был свидетелем в годы студенчества.

Важнейшим признаком прободения язвы является резкая внезапная боль в животе, невыносимая по характеру («удар кинжалом»). Она возникает в подложечной области или

в правом подреберье, затем распространяется по всему животу, отдаёт в надключичную область и лопатку. По данным А.А. Русанова, различие в клинической картине прободной язвы и острого аппендицита, как правило, столь велико, что отличить эти заболевания даже при поверхностном осмотре не представляет трудностей [14]. Однако излившееся при прободении язвы содержимое, стекая в правую подвздошную ямку, может обусловить сосредоточение воспалительных явлений именно в этой области, что даёт повод подозревать острый аппендицит. В отличие от аппендицита, при прободной язве рвота наблюдается крайне редко, а если и возникает, то очень поздно, когда уже развиваются явления перитонита. Возможны задержки стула и газов.

Общее состояние больных при прободной язве обычно тяжёлое. В наиболее типичных случаях они принимают вынужденное положение: на боку или на спине с приведёнными к животу коленями. Обычно больные избегают менять положение тела. Пульс при прободной язве вначале нормальный или даже замедленный, в то время как при аппендиците он всегда учащён. При прободной язве наблюдается поверхностное учащённое дыхание из-за болей в животе на глубоком вдохе. Иногда больные покрываются холодным потом. Температура в начале прободения язвы нормальная, а при аппендиците с самого начала несколько повышается. Язык при прободной язве вначале не изменён и долгое время остаётся влажным, в то время как при остром аппендиците он всегда обложен и быстро становится сухим.

Общий вид живота при прободной язве желудка или двенадцатиперстной кишки весьма характерен: он втянут, ладьевидный, в дыхании не участвует. Поверхностная пальпация определяет резкое напряжение брюшной стенки, что дало повод сравнивать её с деревянной доской. Г. Мондор писал: «Если боль бывает обманчивой, то «деревянный живот» почти никогда не заставляет ошибаться. Благодаря ему врач делает свой первый правильный диагностический шаг и впервые произносит слова: это перфоративный перитонит» [6, 10]. При этом наблюдается выраженная болезненность по всей поверхности живота. Вследствие раздражения нервного аппарата диафрагмы содержимым желудка или двенадцатиперстной кишки возникает «френикус-симптом» Мюсси. Симптом Щёткина–Блумберга всегда положительный. Однако вслед за периодом болевого шока может наступить период «мнимого благополучия»: уменьшаются боли, улучшается общее самочувствие больных. Однако это благополучие обманчиво и свидетельствует о прогрессировании перитонита с постепенным нарастанием вздутия живота. Может наблюдаться сильная жажда.

Важным симптомом прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки является её несомненный признак — наличие свободного газа в брюшной полости [6]. При объективном исследовании этот признак выражается в исчезновении печёночной тупости над правой рёберной дугой. Этот тимпанит меняет свою локализацию при перемене положения тела больного. Такое исчезновение печёночной тупости получи-

ло название симптома Спигарского. Ректальное исследование обнаруживает резкую болезненность тазовой брюшины. Иногда обнаруживается нависание передней стенки прямой кишки (симптом Блюмера).

Транспортировка больных с прободной язвой осуществляется на носилках, так как их вертикальное положение усиливает поступление содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки в полость брюшины. Показаны срочная госпитализация и оперативное лечение.

Во всех случаях прободной язвы следует иметь в виду возможность развития прикрытой перфорации, благодаря чему вскоре после прободения боль может утихать, мышечное напряжение становится ограниченным, улучшается общее состояние больного. Однако даже и при прикрытой перфорации начало заболевания ничем не отличается от обычного прободения.

ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Это заболевание возникает почти всегда остро. Внезапно появляются приступообразные боли, которые быстро становятся очень интенсивными, а затем стихают полностью, до следующего приступа. Приступы болей связаны с перистальтической волной и повторяются каждые 10–15 мин. Очередной приступ болей в животе сопровождается повторной рвотой и усилением кишечной перистальтики. Эту перистальтику можно видеть при обычном осмотре живота (контурятся вздутые петли кишечника) — симптом Валя. Живот становится асимметричным, умеренно вздутым. Если в начале заболевания стул и газы отходят, то позднее наступает полная их задержка с парезом кишечника. Повторная рвота иногда является единственным симптомом высокой кишечной непроходимости.

Больные обычно возбуждены, просят о помощи, часто меняют положение в постели. При прогрессировании болезни они бледны, покрыты холодным, липким потом, пульс учащается. Усиление кишечной перистальтики в момент приступа может сопровождаться слышимыми на расстоянии кишечными шумами. Может наблюдаться локальное вздутие живота.

В результате скопления в кишечнике большого количества газов и жидкости боковые покачивания стенок живота или сотрясение брюшной стенки может сопровождаться характерным «шумом плеска» (симптом Склярова), который имеет чрезвычайно важное диагностическое значение.

У большинства больных с острой кишечной непроходимостью живот долгое время остаётся совершенно мягким, что позволяет проводить даже глубокую его пальпацию. Это даёт возможность в отдельных случаях прощупать ущемлённую петлю кишечника или инвагинат. Характерным симптомом острой кишечной непроходимости является симптом Обуховской больницы (снижение тонуса сфинктера заднего прохода и зияние ануса) [21].

При удлинении сроков острой кишечной непроходимости рвота становится более частой и более обильной, в конце концов она становится каловой, чего никогда не бывает при

остром панкреатите. Частая рвота приводит к резкому обезвоживанию организма и выраженным дисэлектролитным расстройствам. Кожа больных принимает землисто-серый оттенок, заостряются черты лица, язык становится сухим и покрывается грязноватым налётом. У больных развивается гиповолемия, что может привести к развитию коллапса и шока, задержке азотистых шлаков, олигурии и даже анурии.

Температура тела при острой кишечной непроходимости обыкновенно не повышается.

Больного с подозрением на острую кишечную непроходимость, независимо от её происхождения и вида, следует немедленно госпитализировать в хирургический стационар. До прибытия транспорта и во время транспортировки показаны инфузионная терапия и кардиотонические средства. На догоспитальном этапе при всех видах непроходимости категорически запрещены любые слабительные средства, а также спазмолитики, болеутоляющие, клизмы и промывания желудка. Запрещается тепло на область живота.

УЩЕМЛЕННАЯ ГРЫЖА

При ущемлении грыж чаще всего страдает тонкий кишечник, поэтому данное заболевание следует рассматривать как частный случай острой кишечной непроходимости. Симптоматика при ущемлённых грыжах определяется, таким образом, характером ущемлённого органа и влиянием нарушения его функции на общее состояние организма. Общим симптомом для ущемлений грыжи любой локализации является боль. Она обыкновенно локализуется в области грыжевого выпячивания, затем распространяется по всему животу, может иррадиировать в подложечную область и даже в поясницу. Внезапное ущемление может сопровождаться настолько резкой болью, что вызывает картину шока. Больной может корчиться от сильнейших болей.

Ущемление чаще возникает у лиц физического труда и связано обыкновенно с внезапным и резким повышением внутрибрюшного давления при чрезмерных физических напряжениях, при натуживании во время дефекации, при кашле, рвоте и т.д. Так как большинство больных знает о наличии у них какой-либо грыжи и указывает на неоднократные благополучно ликвидировавшиеся её ущемления в прошлом, то они в большинстве случаев правильно ориентируют врача в отношении диагноза. Реже больные не знают о наличии у них грыжи. Анамнез особенно тщательно надо собирать у пожилых пациентов, у которых клиника ущемления может протекать атипично.

Клиника ущемления обыкновенно очень яркая, что связано с тяжёлыми деструктивными изменениями в ущемлённом органе, чаще — в кишке. Если при ущемлении боль стихает, то это — тревожный симптом, так как он свидетельствует о некрозе ущемлённой петли кишечника.

У мужчин чаще наблюдаются ущемлённые паховые грыжи, у женщин — бедренные и пупочные. *Всплывает в памяти фраза профессора А.А. Русанова, которую мы, студенты 4 курса, однажды услышали на его лекции: «Товарищи*

студенты! Помните, что паховые грыжи — это мужская болезнь, а бедренные грыжи — грыжи дамские!».

В начале ущемления общее состояние больных остаётся относительно удовлетворительным, пульс и температура могут оставаться нормальными. Но по мере нарастания симптомов острой кишечной непроходимости вследствие ущемления тяжесть состояния больного быстро прогрессирует, а при появлении симптомов перитонита и выраженной интоксикации они становятся бледными или цианотичными, с выражением страха или беспокойства на лице с заострившимися чертами. Постепенно повышается температура, особенно в прямой кишке, что свидетельствует о развивающемся перитоните. По мере прогрессирования ущемления присущее больному беспокойство сменяется неблагоприятным прогностическим признаком — безразличием к окружающему.

При осмотре живота наблюдается напряжение и увеличение грыжевого мешка, что связано с попаданием в его просвет большого количества кишечных петель, прогрессирующего их вздутия и образования выпота как в полости самого грыжевого мешка, так и в просвете ущемлённой кишки. Так как ущемлённые петли кишечника полностью изолируются от брюшной полости, то возникает важный симптом ущемления грыжи — отсутствие кашлевого толчка. При ощупывании грыжевого мешка он резко болезненный, в окружности его могут наблюдаться явления местного воспаления. Однако следует помнить и о том, что местные воспалительные реакции и даже кровоподтёки могут наблюдаться при попытке больных самостоятельно вправить ущемлённую грыжу. Такое вправление может оказаться ложным, и ущемление все равно будет иметь место даже при внешних признаках «благополучного» вправления грыжи и отсутствия грыжевого мешка. В этих случаях при пальцевом исследовании грыжевого кольца обнаруживаются резкая его болезненность и конгломерат ущемлённых внутренностей плотной консистенции. У очень тучных лиц вследствие избыточного отложения жира на животе грыжевой мешок может быть и незаметным. При ущемлённой грыже перкуссия грыжевого мешка даёт чаще тупой звук из-за скопления выпота. В целом живот определяется вздутым, с симптомами острой кишечной непроходимости: усиленная перистальтика, антиперистальтические волны, симптом Валя, зияющая ампула прямой кишки (симптом Обуховской больницы), «шум плеска» (симптом Склярова), который образно именуют «сельдями в бочке».

При развитии вследствие ущемления грыжи острой кишечной непроходимости появляются тошнота, задержка стула и газов, икота, неукротимая рвота, принимающая характер каловой.

В случае ущемления мочевого пузыря у больных могут возникать частые и обычно болезненные позывы на мочеиспускание, бывает острая задержка мочи, сопровождающаяся тошнотой и рефлекторной рвотой. Если ущемляется только тощая кишка, то симптомы ущемления особенно яркие и бурные. При ущемлении подвздошной кишки эти явления более сглажены, когда же ущемляется только толстый ки-

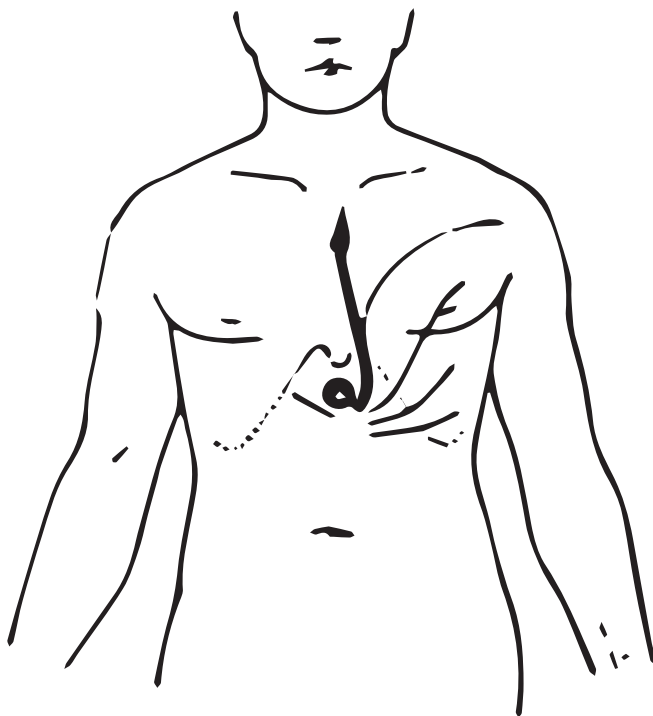


Рис. 8. Схема иррадиации болей при ущемлении диафрагмальной грыжи [25]

шечник, признаки его непроходимости развиваются гораздо медленнее. Особенно коварны в смысле диагностики так называемые пристеночные — рихтеровские — ущемления (грыжи Рихтера). В этих случаях ущемляется только часть стенки кишки, но при этом нет нарушения её проходимости. В то же время вследствие отсутствия сдавления брыжейки кишки такое ущемление сопровождается скудной болевой симптоматикой, явления острой кишечной непроходимости отсутствуют.

Подвергаются ущемлению и до 20% диафрагмальных грыж. Ущемление диафрагмальной грыжи возникает при сдавлении узким кольцом грыжевых ворот анатомических структур, расположенных в области диафрагмы. Ущемление сопровождается выраженной болью, чаще в левой половине груди и живота, многократной рвотой, запором и метеоризмом (рис. 8). По нарастании симптомов возникают гипотония, тахикардия, одышка, расстройства сознания вплоть до оглушения и сопора. При ущемлении желудка возникает рвота фонтаном с примесью жёлчи или крови (рвота «кофейной гущей»), а при ущемлении пищевода — сразу после глотка жидкости. Ошибки диагностики при ущемлении диафрагмальной грыжи связаны как с редкостью патологии, так и со слабым знакомством торакальных и абдоминальных хирургов с её клиникой.

Вообще любую грыжу следует считать ущемлённой даже при малейшем подозрении на ущемление, что является показанием к немедленной госпитализации. Лечение ущемлённых грыж может быть только хирургическим. Недопустимы на догоспитальном этапе попытки вправления ущемлённой грыжи.

Местно применяют только холод. При соответствующих показаниях используется кардиальная терапия, оксигенотерапия, для борьбы с интоксикацией внутривенно вводятся физиологический раствор или плазмозамещающие средства.

При паховых и бедренных грыжах необходимо проводить дифференциальную диагностику с возможными воспалительными процессами в паховых и бедренных лимфатических узлах (сифилис!), а также с такими заболеваниями, как лимфогранулематоз, лимфома, хронический лимфолейкоз.

ПЕРИТОНИТ

Острое воспаление брюшины или «перитонит» играет исключительную роль в клинике «ОЖ», так как сопутствует почти всем острым брюшным заболеваниям, являясь опасным их осложнением [6]. За редким исключением, перитонит — не самостоятельное заболевание, а осложнение различных воспалительных или опухолевых заболеваний брюшной полости, или травм живота. Поэтому важно установить его первоисточник. Перитонит может быть местным или разлитым, что отражается на его клинике. В зависимости от характера экссудата в полости брюшины различают серозный, геморрагический, фибринозный и гнойный перитониты. Самый тяжёлый перитонит — разлитой. Обычно он является вторичным заболеванием, которое обязано местному воспалительному процессу в животе. Обычно в его течении различают три фазы заболевания: реактивную, токсическую и терминальную.

В реактивной фазе перитонита преобладает болевой синдром. Одновременно появляются симптомы раздражения брюшины и напряжение брюшной стенки, сухость языка, повышается температура, наблюдаются тошнота, задержка стула и газов. Боль возникает чаще всего внезапно, начинается в окружности первичного очага и быстро распространяется по всему животу, нарастая в интенсивности.

На второй и третий дни заболевания состояние больного прогрессивно ухудшается, он становится беспокойным. Появляются тахикардия и выраженная одышка. Отмечается резкая болезненность при движениях и при пальпации брюшной стенки. Лицо становится бледным или цианотичным, с заострённым носом и запавшими щёками («лицо Гиппократ») [21]. В этой же фазе появляются признаки пареза кишечника в виде вздутия живота, задержки газов и стула. Перистальтика кишечника перестаёт прослушиваться. При этом симптомы раздражения брюшины сохраняются, но напряжение брюшной стенки становится меньше, нарастает рвота, а рвотные массы приобретают характер кофейной гущи. Вследствие нарастания интоксикации наблюдаются выраженные расстройства функции других органов, особенно почек, что может приводить к олигурии и даже анурии.

В терминальной фазе перитонита состояние больного как бы улучшается, что не соответствует его общему виду. Боли уменьшаются, но признаки интоксикации ясно выражены. Состояние больных крайне тяжёлое, они лежат неподвижно, безразличны к окружающему. Лицо страдальческое, глаза за-

павшие. Может наблюдаться мягкость глазных яблок вследствие обезвоживания из-за частой рвоты или срыгиваний зеленоватой или коричневой жидкостью. Язык сухой, покрытый коркой. Пульс частый, нитевидный, дыхание рёберное, поверхностное. Может наблюдаться помрачение сознания вплоть до коматозного состояния. Живот при этом вздут, но он мягкий, слабо болезненный при пальпации, брюшная стенка в дыхании не участвует. На 4–7 сутки от момента заболевания наступает смерть.

Причиной возникновения перитонита чаще всего является прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, перфорация желчного пузыря при его эмпиеме, перфорация кишечника при язвенных и злокачественных процессах (неспецифический язвенный колит, брюшной тиф, туберкулёз, рак), а также при ранениях, эмболии мезентериальных сосудов (перитонит вследствие просачивания). Реже бывает гонококковый перитонит, исходящий из женских гениталий, и перитонит как следствие гематогенной диссеминации при уже имеющейся пневмококковой инфекции.

На пневмококковом перитоните следует остановиться особо. Пневмококковый перитонит встречается преимущественно у девочек в возрасте до 10 лет. В анамнезе обычно имеются симптомы вульвовагинита. Начало перитонита обычно внезапное. Возникает острая, отличающаяся особой интенсивностью боль в животе, которая в большинстве случаев локализуется в окружности пупка без специфической иррадиации, быстро распространяется по всему животу и носит постоянный характер, без приступов. Возникает упорная, некротимая рвота даже после каждого глотка воды. Но эта рвота не приносит облегчения и быстро приводит ребёнка к обезвоживанию. Характерен частый профузный понос с чрезвычайно зловонными испражнениями зеленоватого цвета. Состояние прогрессивно утяжеляется. Появляется резко выраженный цианоз. Пульс достигает 150–180 ударов в минуту, одышка — до 40–50 дыхательных движений в минуту. Язык обложен, сухой. Живот обычно участвует в дыхании, но он сильно вздут, а при его пальпации определяется разлитая болезненность по всей брюшной стенке. При этом сопротивление мышечной стенки не выражено, отмечается лишь некоторая её резистентность. Симптомы раздражения брюшины выражены незначительно. При перкуссии определяется тимпанит, который в дальнейшем сменяется притуплением в отлогих местах живота. При ректальном исследовании определяется болезненность, иногда можно определить нависание передней стенки прямой кишки (симптом Блюмера).

Даже при подозрении на острый перитонит больные должны быть немедленно отправлены в стационар в положении лёжа, на носилках. Транспортировка должна быть щадящей. Если нет проникающих ранений живота, то до поступления в стационар не рекомендуется введение антибиотиков и обезболивающих средств, так как это может значительно извратить клиническую картину перитонита и затруднит диагностику. Перед госпитализацией можно использовать только средства, поддерживающие сердечно-сосудистую деятель-

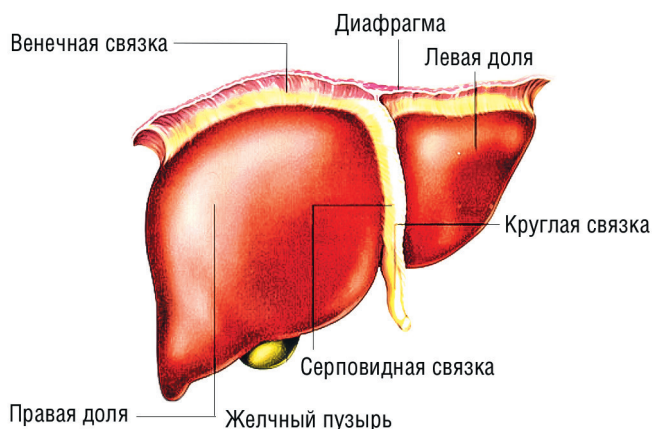


Рис. 9. Связки печени [URL<http://www.pravchelny.ru/useful/?id=681>]

ность. Показаны ингаляции кислорода. При выраженной дегидратации показано внутривенное введение солевых и плазмозамещающих растворов.

НЕКРОЗ КРУГЛОЙ СВЯЗКИ ПЕЧЕНИ

В свободном переднем крае серповидной связки проходит круглая связка печени, которая направляется от пупка к левой ветви воротной вены и залегает в передней части левой продольной борозды. В период внутриутробного развития плода в ней располагается пупочная вена, принимающая артериальную кровь от плаценты. После рождения эта вена постепенно редуцируется и превращается в плотный соединительнотканый тяж (рис. 9).

Клиника первичного воспаления круглой связки печени не имеет специфических симптомов и протекает, как правило, под маской таких острых хирургических заболеваний, как прободная язва, острый аппендицит, острый холецистит и др. Заболевание крайне редкое. Этиология и патогенез до сих пор неясны. Диагностика первичного воспаления круглой связки печени трудна. Наиболее информативным диагностическим методом являются лапароскопия или лапаротомия. Лечение данного заболевания только оперативное и заключается в удалении всей связки. За последние тридцать лет по данной проблеме обнаружено в мире всего 10 сообщений [4, 26, 27]. В связи с редкостью этой патологии приводим наше клиническое наблюдение.

Пациентка С-ва, 69 лет, (и/б № 16374), поступила в экстренном порядке в 7 хирургическое отделение Санкт-Петербургской Городской Покровской больницы в 16 часов 12.09.2018 г. по поводу некупирующихся болей в животе, продолжавшихся около 12 часов. При поступлении состояние средней тяжести. В анамнезе — ЖКБ, лапароскопическая холецистэктомия (1996 г.; хирург — проф. А.Е. Борисов), эндоскопическая литоэкстракция по поводу холедохолитиаза (2006 г.; хирург — к.м.н. А.И. Солдатов). При поступлении УЗИ брюшной полости выявило диффузные изменения печени, признаки обострения хронического пан-

креатита, в просвете холедоха — нечеткое гиперэхогенное образование 9×10 мм в диаметре, внутрипечёночные протоки не расширены. При ФГДС 13.09.2018 г. выявлены признаки фиксированной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, очаговый атрофический гастрит, поверхностный дуоденит, в просвете двенадцатиперстной кишки — прозрачная желчь. Несмотря на активную инфузионно-спазмолитическую, антибактериальную, антисекреторную и симптоматическую терапию состояние пациентки не улучшалось, повысились уровни билирубина (до 22 мкм/л), АЛТ (895.0 У/л), АСТ (985.7 У/л), амилазы (70.0 У/л), щелочной фосфатазы (193.6 У/л), развился лейкоцитоз со сдвигом влево (18.6×10^9 /л; пал. — 13%, сегм. — 81%). Диагноз оставался не ясным. В связи с нарастанием интоксикации и симптомов перитонита 13.09.2018 г. в 18 часов переведена в операционную. При лапаротомии (хирург — Г.Г. Накопия) была обнаружена **флегмона круглой связки печени с разлитым гнойным перитонитом**. Выполнено иссечение круглой связки печени, холедохолитотомия с дренированием холедоха по Керу, санация и дренирование брюшной полости. 02.10.2018 г. при фистулографии через Т-образный дренаж, установленный в средней трети холедоха, получено контрастирование желчевыводящих путей. Внутри-и внепечёночные протоки не расширены, данных за наличие конкрементов не получено. Контраст поступает в двенадцатиперстную кишку, затёков нет. Анализ крови: лейкоциты — 7.0×10^9 /л, пал. — 2%, сегм. — 66%, билирубин — 9,7 мкм/л. Дренаж Кера удален. Подтекания желчи нет. 03.10.2018 г. выписана на амбулаторное лечение.

ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Это — патологическая беременность, когда оплодотворённая яйцеклетка развивается вне полости матки. Это происходит чаще всего в фаллопиевых трубах (трубная беременность). Так как в фаллопиевой трубе отсутствуют нормальные условия для развития плодного яйца, то беременность прерывается обычно на 4–6 неделе, что сопровождается разрывом трубы и её сосудов с сильным кровотечением в полость брюшины, острым малокровием и даже перитонеальным шоком. Это происходит внезапно или после небольшой физической нагрузки. Возникают сильные боли внизу живота, которые иррадируют в поясницу, задний проход, наружные половые органы и даже в плечо и лопатку. При этом быстро нарастает постгеморрагическая анемия: одышка, дыхание поверхностное, частое, кожа бледная, падает АД с тахикардией, головокружением, обмороком и даже коллапсом. Живот болезненный при пальпации (обычно на стороне разорвавшейся трубы) с положительным симптомом Щёткина–Блюмберга. Обильное, угрожающее жизни внутреннее кровотечение при внематочной беременности можно остановить только в операционной, поэтому такую женщину необходимо немедленно доставить на операционный стол гинекологического или хирургического отделения [1, 6].

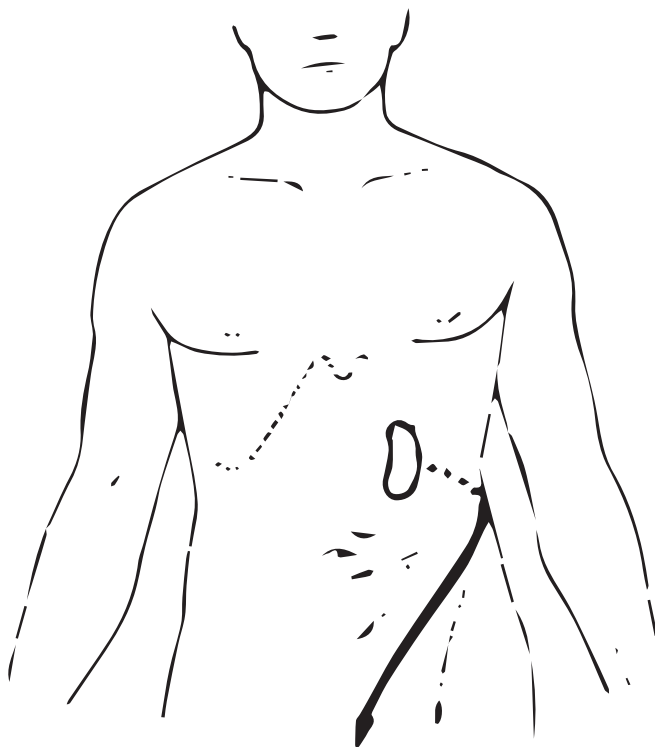


Рис. 10. Схема иррадиации болей при почечной колике [25]

Таковы клинические проявления, диагностика и догоспитальная экстренная помощь при наиболее часто встречающихся заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, объединяемых термином «ОЖ».

Однако следует остановиться на некоторых заболеваниях, которые могут симулировать картину «ОЖ» и которые чаще всего встречаются в практике врача.

ПОЧЕЧНАЯ КОЛИКА

Приступы почечной колики достаточно типичны. Характерным является внезапное, среди полного здоровья, начало приступа. Боль схваткообразная, очень интенсивная, заставляющая больных стонать и непрерывно менять положение тела, становиться на четвереньки («поза коровы» — «а ля ваш»; франц.). Такой характер болей практически не наблюдается при истинном «ОЖ» или наблюдается крайне редко. Рожавшие женщины при наличии почечной колики указывают на то, что боли при почечной колике могут даже превосходить боли при родовых схватках. Ещё более вероятным диагноз почечной колики помогает установить их типичная иррадиация (рис. 10): во внутреннюю поверхность бедра, мочеиспускательный канал, поясницу, пах, гениталии.

При этом появляется учащённое, иногда болезненное мочеиспускание или даже задержка мочи. Пульс при почечной колике чаще замедленный. Язык обычно остаётся влажным. Характерным является то, что при почечной колике живот остаётся мягким, а симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Можно прощупать болезненную и увеличенную в след-

ствии нарушения оттока мочи почку. Характерным считается симптом болезненности при надавливании на XII ребро на стороне болевого приступа. У больных отмечаются тошнота, иногда — рвота. Может повышаться температура. При гематурии, обусловленной травмированием мочевых путей острыми участками конкрементов, моча может приобретать цвет мясных помоев. Помогают в диагностике указания на подобные приступы в прошлом и на наличие в анамнезе мочекаменной болезни и её причин, в частности, гиперурикемии и подагры, болезни Реклингхаузена (гиперпаратироза), а также гипопаратироза (передозировка препаратов витамина D).

Лечение почечной колики на высоте болевого приступа заключается в применении тепла на поясничную область в виде грелок, общей горячей ванны, введения анальгетиков и спазмолитиков (атропин, папаверин, но-шпа, платифиллин, метацин, бускопан, дюспаталин и др.). Приступ почечной колики может также внезапно обрываться, как и начинался. После приступа возможно отхождение песка или мелких камней. При некупирующемся приступе почечной колики показано стационарное лечение. Следует помнить о том, что больные с мочекаменной болезнью не гарантированы и от острого аппендицита.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Накопление кетоновых тел в организме больного декомпенсированным сахарным диабетом (кетоацидоз) тоже может давать картину «ОЖ», что в ряде случаев является причиной ошибочных оперативных вмешательств на брюшной полости, особенно при нераспознанном ранее сахарном диабете, о существовании которого сам пациент даже не подозревает. Обыкновенно симптоматика «ОЖ» наблюдается при выраженном кетоацидозе и до тех пор, пока больной — ещё в прекома-тозном состоянии, сохраняет сознание и может предъявлять какие-либо жалобы. При помрачении сознания важно получить анамнестические сведения о наличии у больного сахарного диабета хотя бы от его родственников. При наступлении диабетической комы больной, естественно, уже ни на что не реагирует. Симптомы со стороны живота при диабетическом кетоацидозе нарастают постепенно. Возникают тошнота, повторная, иногда кровавая рвота, общая прогрессирующая слабость, пониженный тонус мышц, сонливость, головная боль. Дыхание замедляется и становится глубоким и шумным (дыхание Кулсмауля). Слизистые и кожа сухие, язык может быть обложен коричневым налётом. Появляются жажда и полиурия, присоединяются признаки атонии желудка и кишечника, живот становится вздутым, напряжённым и болезненным. При этом симптома Щёткина–Блюмберга не бывает. В выдыхаемом воздухе больного определяется запах ацетона (запах прелых яблок). Характерно, что все симптомы со стороны живота быстро исчезают по выявлению диабета (экспресс-анализ крови на глюкозу) после введения больному инсулина. Примером может служить следующее наше наблюдение.

Пациент 3-ев Ю. В., 43 года, обратился в клинику к эндокринологу по поводу выявленного недавно сахарного диабета 26.06.2018 г. (ш/б № 1013). Месяц назад (22.05.2018 г.)

поступил в хирургическое отделение с диагнозом «ОЖ». До этой госпитализации страдал вечерней булимией, ожирением (масса тела — 106 кг), АД достигало иногда 210/140 мм рт. ст., получал сартаны. У матери СД 2-го типа. Сам пациент диабетом будто бы не страдал, поэтому диету не соблюдал. Возникшие боли в животе связал с пищевым отравлением. При поступлении сделан клинический анализ крови, кровь и мочу направили также в биохимическую лабораторию для рутинных исследований. В периферической крови оказался умеренный лейкоцитоз. Однако причина сильных абдоминальных болей дежурному хирургу оставалась неясной, поэтому он решил на диагностическую лапаротомию. При ревизии брюшной полости патологии обнаружено не было, выпот в полости брюшины отсутствовал. Во время лапаротомии поступило сообщение из лаборатории о наличии у пациента высокой гипергликемии и кетоацидоза (ацетон в моче +++). Больному сразу же ввели инсулин. Симптомы «ОЖ» вскоре исчезли. Заживление раны — первичным натяжением. Выписан на амбулаторное лечение. Назначен инсулин «Лантус». При обследовании в клинике «BaltMed» у него был диагностирован метаболический синдром, коморбидный с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом (уровень ТТГ — 4,9 мкМе/мл, АТ к ТПО — 8,81 Ед/мл, Ат к ТГ — 10,0 Ед/мл), гликированный гемоглобин — 7,05%. СД был расценен как СД 2-го типа. Предпринята попытка перевода пациента на пероральное лечение СД. Ему были назначены в адекватных дозах глибобет, дибикор(таурин), вамлосет, зутирокс. При осмотре 23.10.2018 г.— состояние удовлетворительное, СД и гипотироз компенсированы. В инсулине не нуждается. Боли в животе больше не повторялись.

Не следует забывать и о том, что любые острые заболевания (в частности, органов брюшной полости) могут сопровождаться декомпенсацией имеющегося у пациента сахарного диабета, а это, в свою очередь, может быть причиной диагностических ошибок.

ОСТРЫЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ ИЛИ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТ

При этих заболеваниях боль в животе обычно приступообразная, возникает перед опорожнением кишечника и на время исчезает после стула, частого, обильного, кашицеобразного вначале, но водянистого и жидкого — в дальнейшем, иногда совершенно бесцветного. В животе наблюдается урчание. В результате частых поносов быстро развивается обезвоживание, заостряются черты лица, появляются бледность, вялость, холодный пот. Напряжения мышц передней брюшной стенки не бывает, симптом Щёткина–Блюмберга отрицательный. При пальпации петель кишечника определяется характерное урчание, особенно в области слепой кишки. Однако для окончательного исключения острого аппендицита пациент требует неоднократных повторных осмотров. Если появляются симптомы локального перитонита, то следует расценить это заболевание как острый аппендицит. В пользу диагноза гастроэнтероколита говорит групповой характер за-

болевания, связанный с употреблением одной и той же пищи несколькими пострадавшими.

Аддисоновый криз. Аддисоновый криз при хронической недостаточности коры надпочечников также часто сопровождается отсутствием аппетита, сильными болями в животе, тошнотой, рвотой, поносами, обезвоживанием. При этом возможны ошибочные лапаротомии, которые без специальной подготовки больных глюкокортикоидами чрезвычайно для них опасны.

Так, на протяжении ряда лет в эндокринологическое отделение Мариинской больницы профессором К.А. Дрягиным ежегодно госпитализировалась пациентка с аддисоновой болезнью в целях учебного процесса (для демонстрации этой редкой болезни на студенческих лекциях по курсу госпитальной терапии) и коррекции дозы глюкокортикоидов. Состояние её болезни в течение всех этих лет было компенсированным. На очередную запланированную лекцию «Аддисонова болезнь» пациентка не явилась. Оказалось, что накануне ночью она поступила в хирургическое отделение с болями в животе с подозрением на острый аппендицит, который подтвердился во время лапаротомии. Однако на операционном столе пациентка неожиданно скончалась при явлениях молниеносного аддисонова криза, несмотря на реанимационные мероприятия (оказывается, перед лапаротомией ей не нарастили дозу глюкокортикоидов из-за недостаточно собранного анамнеза).

Этот случай демонстрирует важность предоперационного анамнеза. Для аддисоновой болезни, особенно при недостаточной дозе глюкокортикоидов, характерны типичные симптомы даже при общем осмотре: похудение, выраженная мышечная слабость, тошнота, боли в животе, тёмная окраска кожи с резкой гиперпигментацией сосков, складок ладони, шеи, послеоперационных рубцов, пальцев рук, что сообщает им «грязный» вид. Патогномичный симптом при этом — пигментные пятна на слизистой ротовой полости. Как правило, наблюдается выраженное снижение АД с самого начала развития аддисонова криза, когда абдоминальный синдром может пока отсутствовать. Живот при аддисоновом кризе обычно не вздут, он мягкий, симптомов раздражения брюшины нет, вследствие выраженной гипонатриемии и соответствующего обезвоживания больных, свободной жидкости в полости брюшины никогда не бывает.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (БОЛЕЗНЬ ШЁНЛЯЙНА–ГЕНОХА)

Это заболевание наблюдается почти исключительно у детей (заболеваемость 135–180 на 1 млн/год) и редко у взрослых (заболеваемость 13 на 1 млн/год). Заболевание характеризуется кожным васкулитом (пурпурой) с отложениями IgA-содержащих иммунных комплексов в ткани и уменьшением количества белков комплемента в сыворотке. Заболевание может осложняться поражением почек и желудочно-кишечного тракта (мезангиопролиферативный гломерулонефрит, желудочно-кишечные кровотечения из-за эрозий и язв) [2, 13].

Абдоминальный синдром доминирует при геморрагическом васкулите примерно у 1/3 больных. При этом в ряде случаев он предшествует геморрагическим проявлениям на коже. Ведущий признак — сильнейшие боли в животе, приступообразные или постоянные, достигающие иногда настолько выраженной интенсивности, что пациенты корчатся от болей и в течение нескольких часов стонут и кричат. Боли связаны с кровоизлияниями в стенку кишки и в брыжейку, которые могут пропитывать всю толщу стенки кишки и проявиться кровавой рвотой или рвотой «кофейной гущей», примесью свежей крови в кале или чёрным стулом — как частым, так и редким (запоры). С самого начала заболевания определяются высокая лихорадка, ознобы. Наиболее часто этот абдоминальный синдром сопровождается кожными проявлениями геморрагического васкулита: симметричным высыпанием на коже конечностей, ягодиц и, реже, туловища геморрагической сыпи с элементами крапивницы. Часто одновременно возникают боли в крупных суставах как следствие кровоизлияний в суставные сумки. Чаще страдают коленные суставы. Дифференциальная диагностика геморрагического васкулита на догоспитальном этапе весьма затруднена, так как само заболевание может стать причиной развития острых заболеваний органов брюшной полости: панкреатита, аппендицита, острой кишечной непроходимости в связи со сдавлением кишечника гематомой (наблюдается у детей до 2 лет). Нередко часть больных геморрагическим васкулитом подвергается ошибочно оперативным вмешательствам. Однако, по мнению З.С. Баркагана, эта ошибка всё же менее трагична, чем отказ от своевременного хирургического лечения со ссылкой на наличие васкулита при истинной инвагинации кишки или аппендиците [2]. У лиц более старшего возраста абдоминальный синдром при васкулите не всегда сопровождается выраженными болями в животе, но в то же время богат упорными кишечными кровотечениями. Прогноз хуже у взрослых, чем у детей из-за высокой частоты поражения почек [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. 2 изд. М., Н. Новгород; 2003.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1980.
3. Богер М.М. Панкреатиты (физиологический и патофизиологический аспекты). Новосибирск: Наука; 1984.
4. Ботезату А.А., Лембас А.Н., Тампей И.И., Шпеко А.П., Нани В.А. Некроз круглой связки печени. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. №3:73–4.
5. Бэнкс П.А. Панкреатит. Пер. с англ. М.: Медицина; 1982.
6. Виккер М.М. Неотложная диагностика и врачебная тактика при острых заболеваниях (острый живот). 2-е изд. Ростов-на-Дону: Ростиздат; 1938.
7. Ермолов А. С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Пришвин А.В., Андреев В.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: Видар; 2014.
8. Исаков Ю. Ф., Степанов Э.А., Дронов А.Ф. Острый аппендицит в детском возрасте. М.: Медицина; 1980.
9. Крылов А. А., Медведев В.П. Абдоминальный синдром в клинике внутренних болезней. Учебное пособие для врачей-курсантов. Л.: ЛенГИДУВ; 1982.
10. Мондор Г. Неотложная диагностика. В 2-х томах. Пер. с франц. Под ред. М.М. Дитерихса. 2 изд. М.: Медгиз; 1939, 1940.
11. Отто В., Хамбш К., Тройфтлер Г. Медицинская поликлиническая диагностика (пер. с нем.). М.: Медицина; 1979.
12. Подолужный В. И., Аминов И.Х., Радионов И.А. Острый панкреатит. Кемерово: 2017.
13. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. Пер. с англ. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ»; 2017.
14. Русанов А.Г. Воспоминания о Льве Николаевиче Толстом. Сб. «Л.Н. Толстой в воспоминаниях современников», т. I. М.: Гослитиздат; 1960.
15. Русанов А.А. Аппендицит. Л.: Медицина; 1979.
16. Самарин Н.Н. Диагностика «острого живота». М., Медгиз; 1952.
17. Седов В.М. Аппендицит. СПб.: ООО «Санкт-Петербургское медицинское издательство»; 2002.
18. Соколов Е. И., Викентьев В.В., Харьков С.А., Софиева И.Э. Инфарктоподобные изменения электрокардиограммы при остром панкреатите. Российский медицинский журнал. 2004; №4: 29–32.
19. Строев Ю. И., Чурилов Л.П., ред. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014.
20. Строев Ю. И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит и желчно-каменная болезнь (к 100-летию открытия болезни Хасимото). В кн.: Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Труды 7-й Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием. Т. 7, в 2-х частях. СПб.; 2012. 493–500.
21. Толковый словарь избранных медицинских терминов (эпонимы и образные выражения). Ред. Л.П. Чурилов, А.В. Колобов, Ю.И. Строев. Сост. О.Л. Колобова, А.М. Константинова, В.И. Утехин. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010.
22. Чистович Н.Я. Клинические лекции. Петроград: Изд-во К.Л. Риккера; 1918.
23. Шелагуров А.А. Панкреатиты. М.: Медицина; 1967.
24. Юдин Я. Б., Прокопенко Ю.Д., Федоров К.К., Габинская Т.А. Острый аппендицит у детей. М.: Медицина; 1998.
25. Hadorn W. Vom Symptom zur Diagnose. Basel: Verlag S. Karger-AG; 1969.
26. Pans A., Bumel M., Gillard R. Gangrene of the round liver ligament: an unrecognized pathology. Chirurgie. 1999. 124 (5): 551–4.
27. Tison C., Regenet N., Frampas E. et al. Gangrene of the ligamentum teres hepatic. Gastroenterol. Clin. Biol. 2005; 29 (20): 204–5.

REFERENCES

1. Aylamazyan E. K., Ryabtseva I.T. Neotlozhnaya pomoshch' pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh v ginekologii. 2 ed.]. M., N. Novgorod; 2003. (in Russian).

2. Barkagan Z.S. Gemorragicheskiye zabolovaniya i sindromy [Hemorrhagic diseases and syndromes]. M.: Meditsina; 1980. (in Russian).
3. Boger M.M. Pankreatity (fiziologicheskiy i patofiziologicheskiy aspekty) [Pancreatitis (physiological and pathophysiological aspects)]. Novosibirsk: Nauka; 1984. (in Russian).
4. Botezatu A.A., Lembas A.N., Tampey I.I., Shpeko A.P., Nani V.A. Nekroz krugloy svyazki pecheni [Necrosis of the round ligament of the liver]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2007. N3: 73–4. (in Russian).
5. Benks P.A. Pankreatit. Per. s angl. [Pancreatitis. Transl. from Engl.]. M.: Meditsina; 1982. (in Russian).
6. Vikker M.M. Neotlozhnaya diagnostika i vrachebnaya taktika pri ostryykh zabo-levaniyakh (ostryy zhivot). 2-e izd. [Emergency diagnosis and medical tactics for acute diseases (acute abdomen). 2nd ed.]. Rostov-na-Donu: Rostizdat; 1938. (in Russian).
7. Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A., Prishvin A.V., Andreyev V.G. Diagnostika i lecheniye ostrogo pankreatita [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis]. M.: Vidar; 2014. (in Russian).
8. Isakov Yu. F., Stepanov E.A., Dronov A.F. Ostryy appenditsit v detskom vozraste [Acute appendicitis in childhood]. M.: Meditsina; 1980. (in Russian).
9. Krylov A. A., Medvedev V.P. Abdominal'nyysindrom v klinike vnutrennikh bolezney. Uchebnoye posobiye dlya vrachey-kursantov [Abdominal syndrome in the clinic of internal diseases. Training manual for medical cadets]. L.: LenGIDUV; 1982. (in Russian).
10. Mondor G. Neotlozhnaya diagnostika. V 2-khtomakh. Per. s frants. Pod red. M.M. Diterikhsa. 2izd. [Emergency diagnosis. In 2 volumes. Transl. FR. Under the editorship of M.M. Diterihs. 2 ed.]. M.: Medgiz; 1939, 1940. (in Russian).
11. Otto V., Khambsh K., Troyftler G. Meditsinskaya poliklinicheskaya diagnostika (per. s nem.) [Medical polyclinic diagnosis (transl. from Germ.)]. M.: Meditsina; 1979. (in Russian).
12. Podoluzhnyy V. I., Aminov I. KH., Radionov I.A. Ostryy pankreatit [Acute pancreatitis]. Kemerovo: 2017. (in Russian).
13. Rukovodstvo po autoimmunnym zabolovaniyam dlya vrachey obshchey praktiki. Pod red. I. SHenfel'da, P.L. Meroni, L. P. CHurilova. Per. s angl. [Guide to autoimmune diseases for General practitioners. Ed.I. Schenfeld, P.L. Meroni, L.P. Churilov. Transl. from Engl.]. SPb.: Medkniga «ELBI»; 2017. (in Russian).
14. Rusanov A.G. Vospominaniya o L'vNikolayevicheTolstom. Sb. «L.N. Tolstoy v vospominaniyakh sovremennikov», T. I. [The memoirs of Leo Tolstoy. SB. «L.N. Tolstoy in the memoirs of contemporaries», T. I.]. M.: Goslitizdat; 1960. (in Russian).
15. Rusanov A.A. Appenditsit [Appendicitis]. L.: Meditsina; 1979. (in Russian).
16. Samarin N.N. Diagnostika «ostrogzhivota» [Diagnosis of “acute abdomen”]. M.: Medgiz; 1952. (in Russian).
17. Sedov V.M. Appenditsit [Appendicitis]. SPb.: OOO «Sankt-Peterburgskoye meditsinskoye izdatel'stvo»; 2002. (in Russian).
18. Sokolov E. I., Vikent'yev V. V., Khar'kov S. A., Sofiyeva I.E. Infarktopodobnyye izmeneniya elektrokardiogrammy pri ostrom pankreatite [Infarct-like changes in the electrocardiogram in acute pancreatitis]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2004; N4: 29–32. (in Russian).
19. Stroev Yu.I., Churilov L.P., red. Sistemnaya patologiya soyedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachey [Systemic pathology of connective tissue. Guide for doctors]. SPb.: ELBI-SPb; 2014. (in Russian).
20. Stroev Yu. I., Churilov L.P. Autoimmunnyy tiroidit i zhelchno-kamen-naya bolezni' (k 100-letiyu otkrytiya bolezni Hashimoto) [Autoimmune thyroiditis and cholelithiasis (on the 100th anniversary of the discovery of Hashimoto's disease)]. V kn.: Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya: Trudy 7-y Vseross. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarod. uchastiyem. T. 7, v 2-kh chastyakh.— SPb.; 2012. 493–500. (in Russian).
21. Tolkovyy slovar' izbrannykh meditsinskikh terminov (eponymy i obraznyye vyrazheniya) [Explanatory dictionary of selected medical terms (eponyms and figurative expressions)]. Red. L.P. Churilov, A.V. Kolobov, Yu.I. Stroev. Sost. O.L. Kolobova, A.M. Konstantinova, V.I. Utekhin. SPb.: ELBI-SPb; 2010. (in Russian).
22. Chistovich N. Ya. Klinicheskiye lektsii [Clinical lectures]. Petrograd: Izd-vo K.L. Rikera; 1918.
23. Shelagurov A.A. Pankreatity [Pancreatitides]. M.: Meditsina; 1967. (in Russian).
24. Yudin Ya. B., Prokopenko Yu. D., Fedorov K.K., Gabinskaya T.A. Ostryyap-penditsit u detey [Acute appendicitis in children]. M.: Meditsina; 1998. (in Russian).
25. Hadorn W. Vom Symptom zur Diagnose. Basel: Verlag S. Karger-AG; 1969.
26. Pans A., Bumel M., Gillard R. Gangrene of the round liver ligament: an unrecog-nized pathology. Chirurgiye. 1999. 124 (5): 551–4.
27. Tison C., Regenet N., Frampas E. et al. Gangrene of the ligamentumteres hepatic. Gastroenterol. Clin. Biol. 2005; 29 (20): 204–5.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

**НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ
ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом**

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал осуществляется только через он-лайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://gpma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, E-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются он-лайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже)

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки он-лайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srccenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать.

Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

1. Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочный размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 стр. текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

- Название статьи (русское и английское).
- Информация об авторах на русском и английском языках, включающая в себя — фамилию, имя и отчество полностью, должность, степень, место работы (полное официальное название), почтовый адрес места работы, контактный e-mail.
- Резюме статьи (на русском и английском языках) должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 150 до 300 слов (1500–2500 знаков).
- Ключевые слова (на русском и английском языках) — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поиско-

вых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- Текст статьи, включая таблицы и рисунки непосредственно в теле статьи, каждая(ый) из которых имеет номер и название (на русском и английском языках) с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)); просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- Список литературы обязательно в алфавитном порядке (сперва все отечественные потом иностранные авторы (см. пункт 5) с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже). — можно поставить в порядке цитирования — сейчас это модно — принципиального значения не имеет, но тип оформления должен быть один у всех статей.

2. Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

3. Все цитирования производятся следующим образом: ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылкой в тексте.

4. В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже на-

звание источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

5. Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. п. 5.9. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

5.1. Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

5.2. Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_po=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

5.3. Книга:

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э. К., Новиков Б. Н., Зайнулина М.С., Палинка Г. К., Рябцева И. Т., Тарасова М. А. Акушерство: учебник. 6 изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б. С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. N Y: Mosby; 1998

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

5.4. Глава из книги:

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

5.5. Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

5.6. Тезисы докладов, материалы научных конференций
Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

5.7. Авторефераты:

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

5.8. Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

5.9. Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международ-

ных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozayaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1df a26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
 2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. Якутский медицинский журнал. 2007; 2 (18): 10–12.
 3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunesystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
 4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
 5. ...
 6. ...
- И т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv



- [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletсионny polimorfizm gena retseptora khemokina 5 i risk razvitiya rasseyannogo skleroza v Yakutii [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12. (in Russian).
 3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M. K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
 4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
 5. ...
 6. ...
 - Etc.
 7. Еще раз напоминаем, что рисунки, схемы, фотографии и прочих иллюстративный материал в печатной версии журнала будет выполнен в черно-белом варианте.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research



Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет проводит **с 29 по 31 мая 2019 года** третий национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», который пройдет в Санкт-Петербурге на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

Ежегодно в конгрессе участвуют более 2000 врачей из более чем 15 стран и более 80 городов России. В рамках конгресса проводятся пленарные, секционные заседания по всем направлениям педиатрии, круглые столы и мастер-классы, более 200 научных докладов и лекций.

Мероприятие призвано объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе будут подробно рассмотрены различные вопросы педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

В РАМКАХ КОНГРЕССА

- Совещания главных внештатных специалистов неонатологов и детских хирургов.
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; инфекционные болезни; детская хирургия; болезни органов дыхания; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; детская эндокринология; урология; клин. психология; симуляционное обучение; лор-патология; туберкулез, ВИЧ инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Российско-Белорусско-Узбекская конференция «Актуальные проблемы педиатрической нефрологии»
- Конференция патоморфологов: «Актуальные вопросы диагностики и морфогенеза болезней детского возраста».
- Научно-практические конференции: «Актуальные проблемы медицинской помощи детям при террористических актах и чрезвычайных ситуациях», «Медицинская реабилитация и спортивная медицина», «Сохранение женского репродуктивного потенциала – будущее страны», «Острые точки в диагностике и лечении больных в клинике внутренних болезней»
- Клинические разборы, симуляционные тренинги.
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов.
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов; средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература.

Место проведения конференции: Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ул. Литовская 2

Участие в конгрессе медицинских работников и публикация материалов конференции бесплатны

Для участия в научной программе конгресса в качестве докладчика просьба **до 25 марта 2019 года** отправить заявку в свободной форме на электронный адрес lt2007@inbox.ru.

Прием тезисов - до «25» АПРЕЛЯ 2019 г. Файл с тезисами необходимо прислать на электронную почту: tezis-kongress@yandex.ru.

Правила оформления на сайте конгресса: http://gpmu.org/science/conference/healthy_children

WWW.GPMU.ORG