

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (302) Май 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (302) 2020

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна
Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хещуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@geomednews.com; nikopir@geomednews.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Shkvarkovskiy I., Moskaliuk O., Bryndak I., Grebeniuk V., Kozlovska I. EVALUATION OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF THE PANCREATOBILIARY SYSTEM DISORDERS	7
Filipstova K. BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CARBOXYPEPTIDASE A OF THE UNTRANSFERRED TISSUE AND MALIGNANT NEOPLASM OF THE MAMMARY GLAND.....	12
Demchenko V., Shchukin D., Strakhovetskiy V., Slobodyanyuk Ye., Safonov R. RECONSTRUCTION OF THE UPPER THIRD OF THE URETER WITH A TUBULARIZED PELVIS FLAP IN DIFFICULT CLINICAL SITUATIONS	18
Borisenko A., Antonenko M., Zelinsky N., Stolyar V., Popov R. EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANT PATIENTS.....	23
Orjonikidze A., Mgebrishvili S., Orjonikidze M., Barbakadze I., Kipiani N.V., Sanikidze T. NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PERIIMPLANTITIS (REVIEW).....	28
Akhalkatsi V., Matiashvili M., Maskhulia L., Obgaidze G., Kakhabrishvili Z. ASSESSMENT OF RISKS OF DEVELOPMENT OF ARTHROFIBROSIS AND PREVENTION OF KNEE EXTENSION DEFICIT SUBSEQUENT TO AN ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION.....	34
Nanava N., Betaneli M., Giorgobiani G., Chikovani T., Janikashvili N. COMPLETE BLOOD COUNT DERIVED INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.....	39
Metreveli S., Kvachadze I., Kikodze N., Chikovani T., Janikashvili N. PERIPHERAL BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA	45
Ruzhitska O., Kucher A., Vovk V., Vovk Y., Pohranychna Kh. CLINICAL SONOGRAPHIC ANALYSIS OF BIOMETRIC INDICATORS OF BUCCAL THICKNESS AND BUCCAL FAT PAD IN PATIENTS WITH DIFFERENT FACIAL TYPES	49
Vyshnevskaya I., Kopytsya M., Hilova Ya., Protsenko E., Petyunina O. BIOMARKER sST2 AS AN EARLY PREDICTOR OF ACUTE RENAL INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	53
Бакытжанулы А.Б., Абдрахманов А.С., Смагулова А.К. ВЫСОКПЛОТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТЕТЕРА PENTARAY	58
Павлова Л.И., Кулес В.Г., Ших Е.В., Бадридина Л.Ю., Цветков Д.Н., Беречкидзе И.А. ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР).....	63
Астапова А.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Карев В.Е. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....	69
Gogunskaya I., Zaikov S., Bogomolov A. DIAGNOSTIC PARAMETERS OF IN VIVO (SKIN PRICK) AND IN VITRO (ELISA) TESTS FOR DETERMINATION OF EPIDERMAL CAT AND DOG ALLERGENS SENSITIZATION IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AND ATOPIC ASTHMA.....	76
Myronchenko S., Zvyagintseva T., Ashukina N. THE EFFECT OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE ORGANIZATION AND STRUCTURE OF COLLAGEN FIBERS OF DERMIS	82
Mruh O., Rymsha S., Mruh V. EVALUATION OF THE EFFICACY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA BASED ON THE DURATION OF REMISSION	86

Ratiani L., Machavariani K., Shoshiashvili V. SEPSIS: IMPORTANCE OF ETHNIC PROPERTIES AND PHENOTYPES (REVIEW).....	92
Nechytailo D., Nechytailo Yu., Mikheeva T., Kovtyuk N., Ponyuk V. VALUE OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN THE VERIFICATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN SCHOOL AGE CHILDREN.....	96
Чолокава Н.Н., Геладзе Н.М., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б. ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И ФОРМИРОВАНИЕ МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ D-АВИТАМИНОЗА (ОБЗОР).....	101
Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР).....	105
Овчаренко Л.С., Дмитриева С.Н., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Шелудько Д.Н. СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ.....	109
Дайронас Ж.В., Евсеева С.Б., Сысуйев Б.Б. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ ГРЯЗЕЙ.....	113
Semenenko S., Semenenko A., Malik S., Semenenko N., Malik L. EVALUATION OF THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DYNAMICS OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN RATS.....	123
Tazhibayeva D., Kabdualieva N., Aitbayeva Zh., Sengaliy M., Niyazbekova K. THE DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN THE EARLY PERIOD AFTER COMBINED EFFECTS OF A HIGH DOSE GAMMA RADIATION AND IMMOBILIZATION STRESS (EXPERIMENTAL RESEARCH).....	127
Джафарова Г.К. ДИНАМИКА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ.....	132
Yaremii I., Kushnir O., Vepriuk Yu., Palamar A., Skrynychuk O. EFFECT OF MELATONIN INJECTIONS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM IN THE HEART TISSUE OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DIABETES.....	136
Kaminska M., Dihtiar V., Dedukh N., Nikolchenko O. REACTIVE-ADJUSTABLE RESTRUCTURING OF STERNUM IN RATS AFTER MODELING OF MECHANICAL LOADING IN THE BIOMECHANICAL SYSTEM “STERNUM-RIBS-SPINE”.....	140
Chorna V., Makhniuk V., Gumeniuk N., Khliestova S., Tomashevskiy A. COMPARATIVE ANALYSIS OF MORBIDITY INDICATORS AMONG THE POPULATION OF THE EU AND UKRAINE UNDER CONDITIONS OF STRESSED LOAD OF THE ANTI-TERRORIST OPERATIONS AND PSYCHOPROPHYLAXIC MEASURES.....	147
Койков В.В., Умбетжанова А.Т., Дербисалина Г.А., Байгожина З.А., Бекбергенова Ж.Б. РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ СТИМУЛИРОВАНИЯ ВХОЖДЕНИЯ В ГЛОБАЛЬНЫЕ РЕЙТИНГИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	154
Teremetskiy V., Dmytrenko E., Pletnov O., Grynenko S., Kovalenko Ye. HEALTH CARE SECTOR’S FINANCIAL, CIVIL, CRIMINAL AND ADMINISTRATIVE LIABILITY IN EU MEMBER STATES AND UKRAINE: RESULTS OF COMPARATIVE RESEARCH.....	160
Адамян Г.К. ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ.....	167
Стасевич Н.Ю., Златкина Н.Е., Старцев Д.А., Козлов С.И. ОСОБЕННОСТИ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА.....	173
Taghiyeva S. OBTAINING OF BACTERIOCINES FROM BACTERIA <i>BACILLUS SUBTILIS</i> ATCC 6633 STRAIN BY ORIGINAL METHODS.....	178

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Астапова А.В., ^{1,2}Скрипченко Е.Ю., ^{1,2}Скрипченко Н.В., ^{1,2}Вильниц А.А., ¹Горелик Е.Ю., ¹Карев В.Е.

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия

Рассеянный склероз (РС) является аутоиммунным и нейродегенеративным заболеванием белого и серого вещества центральной нервной системы (ЦНС). Сложность диагностики РС у детей обусловлена наличием ряда других заболеваний со схожей клинико-лучевой и лабораторной картиной. Только у 2% детей встречается первично-прогрессирующий РС. Однако, в случаях прогрессирования очаговой симптоматики требуется исключение различных заболеваний, в частности митохондриальных, паранеопластических, нейродегенеративных, церебральных васкулитов [1-3].

Под термином «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» (ГЛГ) подразумевается круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа [4,5]. В клинической картине гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза имеет место характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) данных, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение [4]. Известно, что основными звеньями патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются: нарушение механизмов клеточной цитотоксичности; избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов; гиперпродукция провоспалительных цитокинов; инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами [6]. К настоящему времени установлено, что первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к аутосомно-рецессивному заболеванию, развивающемуся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов [5,13]. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекционным заболеванием, опухолью, первичным иммунодефицитом, системной аутоиммунной патологией, наследственными дефектами метаболизма [12]. Независимо от причины гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, поражение ЦНС встречается у 30-73% пациентов, как в начале, так и при реактивации заболевания [8]. Установлено, что вовлечение ЦНС в патологический процесс имеет ключевое прогностическое значение и связано с более высоким риском неврологических нарушений и инвалидизацией в будущем, а также с более высокой смертностью. Возникновение неврологических симптомов не включено в диагностические критерии ГЛГ, однако, необходимо учитывать возможность гемофагоцитарного синдрома у ребенка с необъяснимыми неврологическими проявлениями, особенно в сочетании с лихорадкой, панцитопенией и гепатоспленомегалией. Дифференциальную диагностику при подозрении на ГЛГ с вовлечением ЦНС следует проводить с острым диссеминированным энцефаломиелитом, острой некротической

энцефалопатией, васкулитом ЦНС, рассеянным склерозом, энцефалитом, ревматологическими заболеваниями (системная красная волчанка, эритематоз), интерферопатиями [13,14]. Диагностическая тактика многоэтапная и сложная в связи с неспецифичностью клинических проявлений, и требует комплексного подхода с привлечением не только неврологов, но и морфологов, онкологов, нейрохирургов, специалистов по функциональной и лучевой диагностике.

Учитывая сложность и длительность проведения дифференциального диагноза у таких пациентов, в период его проведения необходимо назначение комплексной терапии с момента поступления в стационар, с включением этиотропных и патогенетических препаратов. Предполагается, что одним из компонентов патогенеза при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС и при нейроинфекциях является васкулопатия с поражением преимущественно мелких сосудов и нарушением перфузии отдельных участков мозговой ткани. Также немаловажное значение имеет такой неспецифический процесс как гипоксия, которая характеризуется активацией процессов свободнорадикального окисления, оказывающих повреждающее действие на клеточные и проводниковые структуры нервной системы [1,2]. В связи с этим, наряду с этиотропной терапией, особую значимость приобретают препараты с антигипоксическим и антиоксидантным механизмом действия, одним из которых является цитофлавин, который представляет собой комплекс янтарной кислоты (1000 мг), никотинамида (витамин РР, 100 мг), рибоксина (200 мг) и рибофлавина — мононуклеотида (витамин В2, 20 мг) [10]. Цитофлавин способствует активации аэробного метаболизма клеток, приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы, способствует синтезу гамма-аминомасляной кислоты в нейронах. Данный препарат показал свою эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях при различных заболеваниях (инсульты, ишемии миокарда, радикулоспондилопатии, энцефалопатии, отравления нейротропными ядами, нейроинфекции, острые диссеминированные энцефаломиелиты) [9,11].

В качестве примера дифференциальной диагностики иммуноопосредованного заболевания ЦНС с медленно прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой, представлено клиническое наблюдение пациента М., 11 лет, поступившего в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом: «Рассеянный склероз первично-прогрессирующее течение». Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от первой беременности, первых родов, течение беременности физиологическое. Роды срочные на 42 неделе, оценка по Апгар 8/9 баллов, вес 4000 грамм, длина тела 53 см. Из роддома выписан на 3 сутки. Период новорожденности без особенностей. Профилактические прививки выполнены по возрасту. Наследственность не отягощена. Ребенок со своей семьей постоянно проживал в Армении. С рождения отмечалось проходящее сходящееся косоглазие OD. До 1 года и в дальнейшем мальчик рос и развивался по возрасту. В возрасте 9 лет 4 месяца у ребенка в руках взорвалась петарда,

после чего появились эпизоды с нарушением координации (часто падал), растянутость речи, эпизоды агрессии. Неоднократно осматривался неврологом по месту жительства. Симптоматика расценивалась как результат стрессового состояния. При детальном анализе анамнестических данных не исключено, что данное состояние было обусловлено дебютом заболевания с манифестацией на фоне нормальных показателей клинического анализа крови и отсутствия эпизодов цитопений. С возраста 10 лет 3 месяцев отмечено постоянное сходящееся косоглазие OD, в связи с чем ребенок наблюдался у офтальмолога в течение 6 месяцев. В возрасте 10 лет 9 месяцев было проведено оперативное вмешательство по поводу коррекции сходящегося косоглазия OD. В течение следующего месяца жалоб не было. Затем в 10 лет и 10 месяцев отмечалось ухудшение состояния (1 сутки манифестации заболевания) в виде нарушения координации, появления вялости, сонливости и постоянного сходящегося косоглазия OD. На 2 сутки заболевания выполнено МРТ головного мозга (рис. 1).

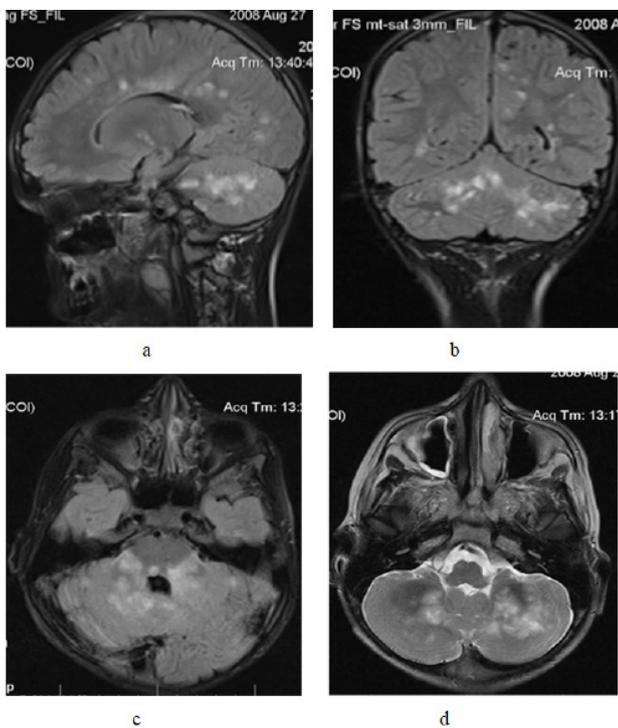


Рис. 1. МРТ пациента М., 11 лет. (а - FLAIR, сагиттально; б - FLAIR, коронально; в - FLAIR, аксиально; д - T2-ВИ, аксиально). МР-картина многоочагового поражения головного и шейного отдела спинного мозга. Множественные супра- и инфратенториальные очаги с нечеткими контурами, располагающиеся частично перивентрикулярно и в ножках мозжечка, имеющие повышенный МР-сигнал на T2-ВИ и FLAIR, слабо гипоинтенсивные на T1-ВИ

По результатам клиничко-лучевого обследования у ребенка было заподозрено нейродегенеративное заболевание, с чем пациент был госпитализирован (3 сутки) в стационар по месту жительства (Армения). При поступлении состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики, сознание ясное, сходящееся косоглазие справа, вертикальный крупноразмашистый нистагм, парезов нет, атаксия, координаторные пробы выполняет с интенцией,

быстро устает, эмоционально лабилен. Проведено обследование: общеклинический и биохимический анализ крови и мочи – показатели в пределах нормы, выявлено только повышение С-реактивного белка (СРБ) до 26 мг/л. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) – цитоз 1×10^6 кл/л (лимфоцитарный), белок 0.22 г/л, глюкоза 2,34 ммоль/л. Показатели крови на бруцеллез и туберкулез – отрицательные. Исследование крови и ЦСЖ методом ПЦР, а также серологическое исследование сыворотки на герпесвирусы (ВПГ 1/2 типа, ЦМВ, ВВО), энтеровирусы – отрицательно. Обнаружены высокие титры антител IgG к вирусам ветряной оспы и ЦМВ в крови. На рентгенограмме органов грудной клетки (5 сутки) выявлено усиление прикорневого рисунка без очаговых изменений. На основании клиничко-лабораторных и МРТ-данных по месту жительства выставлен диагноз - рассеянный склероз первично-прогрессирующее течение. Проведена терапия: метилпреднизолон 10 мг/кг/сут в течение 5 дней и курс внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в курсовой дозе 0,5 г/кг. В течение двух недель находился в стационаре и был выписан с некоторой положительной динамикой - стал более активен, координация движения улучшилась. Амбулаторно в течение месяца принимал преднизолон 45 мг/сут *per os*, на этом фоне положительной динамики в неврологическом статусе не было.

Далее родители приняли самостоятельное решение о приезде в Санкт-Петербург для дальнейшего обследования и лечения, без согласования с медицинскими учреждениями по месту жительства. Во время полета на самолете из Армении состояние ребенка начало ухудшаться: усилилось косоглазие, начал плохо понимать где находится, ухудшилась речь. Из аэропорта (32 сутки от манифестации заболевания) ребенок доставлен в детскую городскую больницу г. Санкт-Петербурга, откуда в этот же день переведен в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом рассеянный склероз.

Мальчик 11 лет поступил в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на 32 сутки от манифестации заболевания. Общее состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики. В неврологическом статусе: сознание ясное, много спит. На вопросы отвечает односложно. Брадилалия. Глазные щели S>D, зрачки равные с живой реакцией на свет, сходящееся косоглазие OD. Парез лицевого нерва по центральному типу справа. Мышечный тонус выше в левых конечностях, глубокие рефлексы высокие, симптом Якобсона-Ласка с обеих сторон. Координационные пробы с интенцией. Выраженная атаксия. Сидит с поддержкой. Не ходит. В соматическом статусе - без особенностей. При поступлении в клиничко-биохимическом анализе крови и анализе мочи – показатели в пределах нормы. В отделении лучевой диагностики ДНКЦИБ выполнен контроль МРТ головного и спинного мозга (рис. 2).

При дальнейшем обследовании в повторных лабораторных анализах: клиничко-биохимический анализы крови и мочи, коагулограмма – показатели в пределах нормы. Однако при исследовании в крови уровня Д-димера выявлено его значительное повышение до 1260 мкг/мл, а число десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов составило 740 клеток/мкл, что свидетельствует о наличии повышенного тромбообразования и повреждении эндотелия. Обследование на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С – отрицательно. Проведено повторное исследование ЦСЖ - цитоз 23×10^6 кл/л (лимфоцитарный), белок 0.18 г/л, глюкоза 2,67 ммоль/л. Исследование крови и ЦСЖ методом ПЦР, а также

серологическое исследование сыворотки на герпесвирусы (ВПГ 1/2 типа, ЦМВ, ВВО, ВЭБ, ВГЧ-6), парвовирус В19, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита – результаты отрицательные. Обнаружены высокоавидные антитела IgG к ВГЧ 1 типа, ВГЧ 6 типа, ЦМВ, парвовирусу В19. Выполнено фенотипирование Т и В-лимфоцитов, выявлено повышение CD95 до $1,4 \times 10^9/\text{л}$. и цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+/CD45+) до $2,1 \times 10^9/\text{л}$. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgA, IgM, IgG в крови – в пределах нормы. Определение типа синтеза олигоклонального IgG в ликворе и сыворотке крови выявило 1

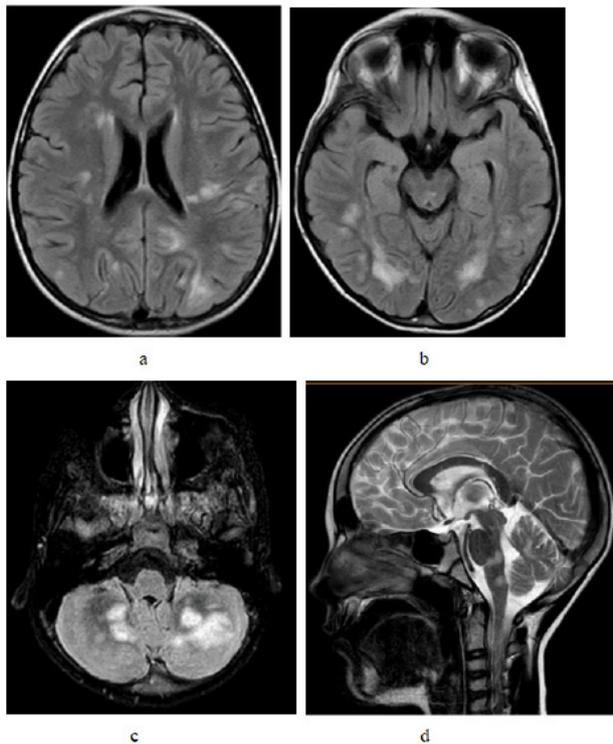


Рис. 2. МРТ пациента М., 11 лет. (а - FLAIR, аксиально; б - FLAIR, аксиально; с - FLAIR, аксиально; д - T2-ВИ, сагиттально). Контрольная МРТ через 1 месяц. МР-картина многоочагового поражения головного мозга, вероятнее всего демиелинизирующего характера. По сравнению с представленными предыдущими МР-данными (Армения) отмечается отрицательная динамика в виде увеличения количества, размеров и нечеткости контуров отдельных очагов, в том числе в левой затылочной доле и своде мозолистого тела

На электроэнцефалограмме типичной эпилептиформной активности не выявлено, обнаружены признаки мультилокальных изменений непароксизмального характера. По клинко-anamнестическим данным и результатам повторного МР-исследования выставлен рабочий диагноз: острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит, хроническое рецидивирующее течение. Проведена терапия: метилпреднизолон в/в 10 мг/кг/сут №5, ацикловир в/в 30 мг/сут №10, цитофлавин в/в 10 мл/сут №7. Цитофлавин назначался внутривенно капельно на 400 мл 5% глюкозы 1 раз в сутки в дозе 0,6 мл/кг, однако не более 10 мл (1 ампула). На фоне проведенной терапии, в том числе с включением цитофлавина как препарата с мультимодальным церебропротектор-

ным действием, состояние мальчика улучшилось, перестал лихорадить, стал более активным, начал хорошо вступать в контакт, улучшилась речь. Начал самостоятельно ходить. Пациент начал удовлетворительно выполнять координаторные пробы. Назначение препарата Цитофлавин положительно повлияло на скорость восстановления большинства неврологических симптомов, что позволило достоверно уменьшить средний балл по шкале EDSS в 1,5 раза (с 5,1 до 3,3). Помимо этого показатели Д-димера снизились до 810 мкг/мл, а число десквамированных эндотелиоцитов - до 6,7 клеток/мкл, что указывает на высокую эффективность цитофлавина, оказывающего как эндотелиопротективное и антиоксидантное воздействие, так и улучшающее реологические свойства крови.

В динамике заболевания на 13 сутки от момента госпитализации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (45 сутки от манифестации заболевания) вновь появилась лихорадка до $39,9^\circ\text{C}$ с кратковременной реакцией на антипиретики. В анализе крови эритроциты в пределах нормы $4,3 \times 10^9/\text{л}$, выявлена лейкоцитопения – до $4,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения - до $213 \times 10^9/\text{л}$, выраженный нейтрофильный сдвиг, ускоренное СОЭ - 27 мм/ч, СРБ, прокальцитонин, фибриноген, триглицериды, ферритин – норма. Выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, на которой выявлена очаговая и перибронхиальная инфильтрация легочной ткани в проекции 9 сегмента нижней доли левого лёгкого на фоне выраженного усиления легочного рисунка. У ребенка выявлена нижнедолевая левосторонняя пневмония, назначена антибактериальная терапия - лендацин 50 мг/кг/сут. На 14 сутки – продолжает лихорадить до $39,9^\circ\text{C}$, в динамике в клиническом анализе крови эритроциты $3,9 \times 10^9/\text{л}$ сохраняется лейкоцитопения до $4,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг, выросла тромбоцитопения до $95 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 18 мм/ч. Уровень фибриногена 1,4 г/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, ферритин 170 нг/мл. В неврологическом статусе с отрицательной динамикой – вялый, отказ от еды, пьет неохотно, на обращенную речь дает односложные ответы, самостоятельно не сидит, практически постоянно спит. В связи с ухудшением состояния усилена антибактериальная терапия, назначен ровамицин. На 15 сутки в клинике ДНКЦИБ (47 сутки от манифестации заболевания) – лихорадка до $38,5^\circ\text{C}$ сохраняется, несмотря на антибактериальную терапию, в неврологическом статусе данные прежние, проведена смена антибактериальной терапии на меронем и ровамицин, начато введение ВВИГ. В контроле анализа крови – эритроциты $3,1 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $4,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг, тромбоциты $147 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 18 мм/ч. Уровень фибриногена 1,2 г/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, ферритин 470 нг/мл. На 16 сутки – продолжает лихорадить до $38,5^\circ\text{C}$, эритроциты $2,8 \times 10^9/\text{л}$ лейкопения $2,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $54 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 33мм/ч, СРБ- 43.26 мг/л, повышение уровня трансаминаз в 4 раза. Фибриноген 0,9 г/л, триглицериды 2,9 ммоль/л, ферритин 637 нг/мл. Гепато- и спленомегалия. Выполнен контроль рентгенограммы органов грудной клетки (рис. 3) – выявлена отрицательная динамика в виде тотальной интерстициальной пневмонии.

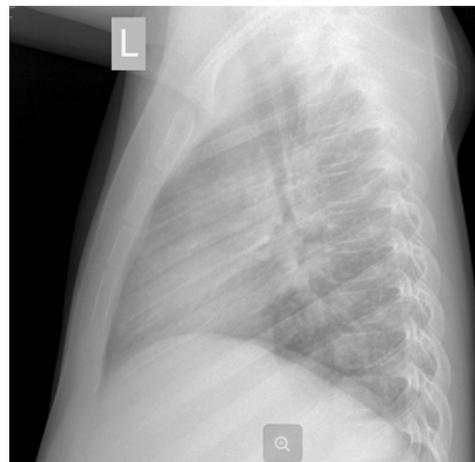
Проведена модификация терапии: меронем, ровамицин, бисептол, микосист. В связи с ухудшением состояния и риском развития дыхательной недостаточности (48 сутки от манифестации заболевания) на 16 сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии ДНКЦИБ – ребенок переведен на искусственную вентиляцию лег-

ких (ИВЛ). Проведена диагностическая бронхоскопия, промывные воды бронхов направлены на обследование (РС-вирус, пневмоциста, кандиды, токсоплазма, ЦМВ, микоплазмы, хламидии) – результат отрицательный. Цитологическое исследование мазков промывных вод бронхов убедительных признаков пневмоцистоза не выявило. На 20 сутки состояние ребенка остается крайне тяжелым

с отрицательной динамикой за счет полиорганной недостаточности (дыхательная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастает цитопения (эритроциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $36 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $1,1 \times 10^9/\text{л}$, агранулоцитоз), гипофибринемия 0,5 г/л, гипертриглицеридемия 4 ммоль/л, гиперферритинемия 3260 нг/мл. Сохраняется



a



b

Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М., 11 лет. (а – прямая проекция; б – левая боковая проекция). Очаговая и сливная пневмоническая инфильтрация легочной ткани по всем легочным полям на фоне выраженного усиления легочного рисунка. Корни расширены, бесструктурны.

Таблица. Миелограмма

Недифференцированные бласты	2.0 > %	(0.1 - 1.1)
Миелобласты	0.8 %	(0.2 - 1.7)
Промиелоциты	0.8 < %	(1.0 - 4.1)
Миелоциты	9.6 %	(7.0 - 12.2)
Метамиелоциты	3.2 < %	(8.0 - 15.0)
Палочкоядерные	11.2 < %	(12.8 - 23.7)
Сегментоядерные	4.6 < %	(13.1 - 24.1)
Всего нейтр. клеток	32.2 < %	(52.7 - 68.9)
Эозинофилы	2.2 %	(0.4 - 5.2)
Всего эозин. клеток	2.2 %	(0.5 - 5.8)
Миелоциты базоф.	0.4 > %	(0.0 - 0.2)
Всего базоф. клеток	0.4 %	(0.0 - 0.5)
Лимфоциты	7.4 %	(4.3 - 13.3)
Всего лимф. клеток	7.4 %	(4.3 - 13.7)
Промоноциты	2.8 %	
Моноциты	7.0 > %	(0.7 - 3.1)
Всего моноц. клеток	9.8 > %	(0.7 - 3.1)
Плазмоциты	0.4 %	(0.1 - 1.8)
Всего плазм. клеток	0.4 %	(0.0 - 2.5)
Эритробласты	1.6 > %	(0.2 - 1.1)
Нормобл. базофильные	7.0 > %	(1.4 - 5.8)
Нормобл. полихромат.	15.0 %	(8.9 - 16.9)
Нормобл. оксифильные	7.0 > %	(0.8 - 5.6)
Всего эритро. клеток	30.6 > %	(14.5 - 26.5)
Макрофаги	17.0 > %	(0.1 - 0.4)

лихорадка, нарастает спленомегалия. Ребенок консультирован гематологом НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Козловым А.В., проведена пункция костного мозга. По результатам цитологического исследования пункции костного мозга – морфологическая картина пунктата соответствует гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (таблица). Полученные данные требуют дифференциации между вторичным, связанным с инфекцией и первичной злокачественной формами.

Учитывая данные анамнеза и клинико-лабораторные результаты обследования: фебрильная лихорадка, трехростковая цитопения (анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз), гипофибринемия (0,5 г/л), гипертриглицеридемия (4 ммоль/л), спленомегалия, гиперферритинемия 3260 нг/мл (326 мкг/дл) в 20 раз выше нормы, гемофагоцитоз по данным цитологии костного мозга - у ребенка диагностирован гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, который дебютировал с развития острого диссеминированного менингоэнцефаломиелита без изменений в периферической крови, с дальнейшим развитием цитопении и полиорганной недостаточности. Выставлен основной диагноз: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с поражением ЦНС (острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит), легких, печени и костного мозга, первичное резистентное течение. Первичный иммунодефицит неу-

точненный. Осложнение основного заболевания: панцитопения, полиорганная недостаточность, ДВС синдром. С учетом тяжести состояния больного, учитывая повреждение пяти жизненно важных систем, прогноз для жизни был крайне неблагоприятный. Состояние пациента требовало назначения специфической иммуносупрессивной терапии. Принимая во внимание крайнюю тяжесть состояния пациента, проведение ее в полном объеме на тот момент не представлялось возможным, было рекомендовано начать терапию дексаметазоном 10 мг/м²/в сутки. Пациенту продолжена терапия: дексаметазон 10 мг/м²/в сутки, антибактериальная, противогрибковая, коррекция гипотальбуемии, ингаляционная, противоотечная терапия, гепатопротекторы, гемостатическая, инотропная терапия, парентеральное питание, симптоматическая терапия, интенсивное наблюдение и уход. На фоне проводимой терапии продолжала нарастать полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, ДВС-синдром, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастала цитопения (тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз), сохранялась лихорадка. На 28 сутки нахождения в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (64 сутки от манифестации заболевания) наступил летальный исход.

При комплексном постмортальном исследовании (д.м.н. профессор Карев В.Е.) подтвержден диагноз гемофаго-

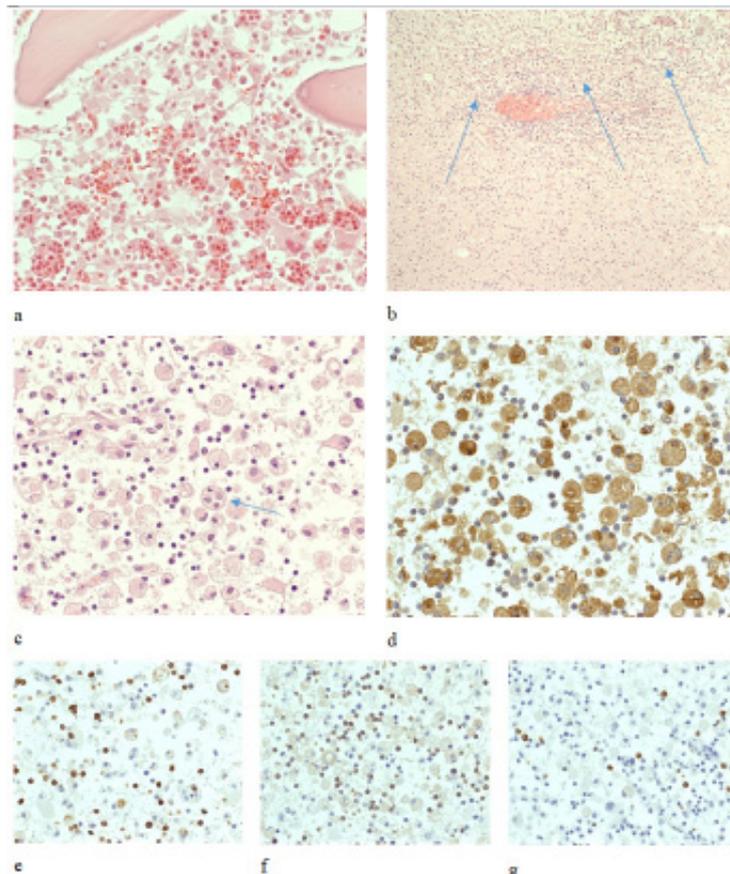


Рис. 4. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. (а – специфическая инфильтрация костного мозга, крупные макрофаги с явлениями гемофагоцитоза (стрелки), окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – очаг специфической инфильтрации ткани головного мозга, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – то же, инфильтрация крупными макрофагами с явлениями гемофагоцитоза (стрелка) и лимфоцитами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д-г – полиморфноклеточный характер специфической инфильтрации ткани головного мозга: инфильтрация CD68+ макрофагами (д), CD3+ лимфоцитами (е), в том числе CD4+ (ф) и CD8+ (г) лимфоцитами, иммуногистохимический метод, DAB, $\times 400$)

цитарного лимфогистиоцитоза с тяжелым поражением жизненно важных органов и систем (костный мозг, центральные и периферические органы иммуногенеза, сердце, печень, легкие и головной мозг), рис. 4а. Непосредственной причиной смерти явилась обширная специфическая полиморфноклеточная инфильтрация (посредством CD68+ макрофагов, а также CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-лимфоцитов) ткани головного мозга (рис. 4b-g), что привело к формированию множественных крупноочаговых кровоизлияний в ткань полушарий головного мозга, его стволую часть с развитием гемотампонады IV желудочка.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз - редкое и зачастую фатальное расстройство регуляции иммунного ответа, в основе которого лежат дефекты клеточной цитотоксичности и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [4,5]. У детей заболевание является относительно редким, с заболеваемостью 1,2/1000000 в год. В большинстве случаев ГЛГ дебютирует с системного поражения и проявляется лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, панцитопенией, гипертриглицеридемией, гиперферритинемией, а поражение ЦНС встречается на более поздних сроках заболевания. Однако, в литературе описаны редкие случаи дебюта ГЛГ с вовлечением ЦНС, когда заболевание впервые проявляется очаговым поражением вещества головного и спинного мозга с очаговой неврологической симптоматикой в виде судорог, психиатрических нарушений. Большинство таких случаев описано именно в педиатрической популяции и представляет собой первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ЦНС [6,7,13,14]. Отличительной чертой заболевания является обнаружение гемофагоцитоза при патоморфологическом исследовании тканей. Варианты лечения включают иммуносупрессию и трансплантацию стволовых клеток. В то же время данное наблюдение подтверждает тот постулат, что в период проведения дифференциальной диагностики необходимо комплексное лечение больного, исходя из предполагаемого рабочего диагноза. С этой целью наряду с этиотропной терапией, целесообразно введение препаратов, оказывающих многокомпонентное действие на различные универсальные механизмы патогенеза (антигипоксантажное, антиоксидантное, улучшение реологии крови, антиапоптотическое, противовоспалительное действие), что, с одной стороны, предупреждает полипрагмазию, а, с другой, позволяет повысить эффективность лечения. Исходя из собственного опыта и представленного клинического случая, таким препаратом является лекарственный препарат цитофлавин, эффективность которого подтверждена многочисленными исследованиями [9,11,14].

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирована сложность дифференциальной диагностики очагового поражения ЦНС у мальчика 11 лет с постепенно медленно прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой. При ретроспективном анализе, можно предположить, что эпизоды нарушения координации, растянность речи, эпизоды агрессии, которые появились у ребенка в возрасте 9 лет 4 месяца скорее всего и были дебютом ГЛГ с первичным поражением ЦНС, а не являлись следствием стрессового состояния, как считалось в то время. Неспецифичность нейровизуализационных изменений, схожесть МР-картины у пациента с очаговыми изменениями при РС и отсутствие каких-либо других системных проявлений не дало основания для более углубленного обследования пациента в период мани-

фестации заболевания в возрасте 10 лет 10 месяцев. Системные же проявления в виде быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности, резистентной к проводимому лечению, появились уже через 1 год и 6 месяцев после предполагаемого дебюта заболевания в возрасте 11 лет и не позволили в полной мере реализовать протокол специфической иммуносупрессивной терапии. Данные постмортального патоморфологического исследования подтвердили диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с тяжелым поражением жизненно важных органов и систем - костного мозга, центральных и периферических органов иммуногенеза, сердца, печени, легких и головного мозга. Установить был ли у данного пациента первичный или приобретенный ГЛГ не удалось ввиду отказа родителей от молекулярно-генетического обследования.

Выводы. Таким образом, под «маской» первично-прогрессирующего рассеянного склероза у детей может протекать обширная группа заболеваний. У детей с постепенно, медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой и наличием очаговых изменений в ЦНС при МР-исследовании перед постановкой диагноза рассеянный склероз необходимо исключать целый ряд заболеваний таких как: опухоли, лейкодистрофии, митохондриальные и метаболические заболевания, нейроинфекции, васкулиты. Также необходимо учитывать возможность наличия гемофагоцитарного синдрома у ребенка с необъяснимыми неврологическими проявлениями и атипичной картиной при МР-исследовании ЦНС, особенно в сочетании с эпизодами лихорадки, панцитопенией и гепатоспленомегалией.

Иммуноопосредованные заболевания центральной нервной системы у детей характеризуются клиническим и радиологическим разнообразием, знание которых позволит на ранних этапах заболевания провести дифференциальный диагноз и назначить адекватную терапию, что позволит улучшить исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: Комментарий; 2016; 352 с.
2. Скрипченко Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей//Автореф. Докт.дисс., СПб,2018, 43 с.
3. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Иванова Г.П., Монахова Н.Е. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (6): 48–52.
4. Horne A, Wickström R, Jordan MB, Yeh EA, Naqvi A, Henter JJ, Janka G. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Jan;19(1):3. doi: 10.1007/s11940-017-0439-4.
5. Масян М.А., Новикова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Вопросы современной педиатрии 2009 том 8, №3; 66-75.
6. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, de Saint Basile G, Caridade G, Moshous D, Mikaeloff Y, Blanche S, Fischer A, Tardieu M CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology.* 2012 Apr 10; 78(15):1150-6

7. Kim MM, Yum MS, Choi HW, Ko TS, Im HJ, Seo JJ, Koh KN Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol.* 2012 Dec; 47(4):273-80.
8. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JL, Histiocyte Society Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2008 Feb; 140(3):327-35.
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(11): 67-74 DOI:10.17116/ jnevro201711711267-74
10. Нейроинфекции у детей. /Руководство для врачей. //под ред. Скрипченко Н.В. СПб., 2015.- 855.
11. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей //Журнал Неврологии и психиатрии им. СС Корсакова, 2011, Т.111, № 9; 28-31.
12. Janka GE, Lehmborg K Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013():605-11.
13. Isaac H Solomon, Hojun Li, Leslie A Benson Histopathologic Correlates of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Isolated to the Central Nervous System *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018 Dec; 77(12): 1079–1084. doi: 10.1093/jnen/nly094
14. Hu-Yong Zheng Current Treatment for Central Nervous System Involvement in Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis *Chin Med J (Engl).* 2018 Aug 5; 131(15): 1765–1766. doi: 10.4103/0366-6999.237413
15. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. /Руководство для врачей. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 384 с.

SUMMARY

COMPLEXITIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS (CLINICAL CASE)

¹Astapova A., ^{1,2}Skripchenko E., ^{1,2}Skripchenko N., ^{1,2}Vilnits A., ¹Gorelik E., ¹Karev V.

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation; ²St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Demyelinating diseases of the central nervous system in children are characterized by the complexity of differential diagnosis and require an integrated approach using laboratory and instrumental studies. The clinical observation of a child with gradually progressing neurological symptoms and the presence of focal changes in the brain demonstrates the difficulty of differential diagnosis between demyelinating disease, neuroinfection and hematologic disease (hemophagocytic lymphohistiocytosis), which initialized with CNS damage. The article presents the tactics of etio-pathogenetic treatment of a patient during differential diagnosis with the use of cytoflavin in complex therapy as a multi-factor drug that allows to stabilize the patient's condition.

Keywords: encephalitis, multiple sclerosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, children, MRI, cytoflavin.
© GMN

РЕЗЮМЕ

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Астапова¹ А.В., Скрипченко^{1,2} Е.Ю., Скрипченко^{1,2} Н.В., Вильниц^{1,2} А.А., Горелик¹ Е.Ю., Карев¹ В.Е.

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия

Демиелинизирующие заболевания ЦНС у детей характеризуются сложностью дифференциальной диагностики и требуют комплексного подхода с использованием лабораторных и инструментальных исследований. На примере клинического наблюдения ребенка с постепенно, медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой и наличием очаговых изменений в головном мозге демонстрируется сложность проведения дифференциальной диагностики между демиелинизирующим заболеванием, нейроинфекцией и онкогематологическим заболеванием - гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дебютировавшими с поражения ЦНС. Представлена тактика этио-патогенетического лечения пациента при проведении дифференциального диагноза с применением в комплексной терапии цитофлавина, как препарата многофакторного действия, позволяющего стабилизировать состояние больного.

რეზიუმე

გაფანტული სკლეროზის და ჰემოფაგოციტური ლიმფოგისტიოციტოზის დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულეები (კლინიკური შემთხვევა)

¹ა.ასტაპოვი, ^{1,2}ე.სკრიპჩენკო, ^{1,2}ნ.სკრიპჩენკო, ^{1,2}ა.ვილნიცი, ¹ე.გორელიკი, ¹ვ.კარევი

¹ბავშვთა ინფექციური დაავადებების სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, სანკტ-პეტერბურგი; ²სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედიატრიული სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

ბავშვებში ცენტრალური ნერვული სისტემის მადემიელინიზებული დაავადებები ხასიათდება დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულით და მოითხოვს კომპლექსურ მიდგომას ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების გამოყენებით. კლინიკური დაკვირვების მაგალითზე ბავშვზე თანდათანობით, ნელა პროგრესირებადი ნევროლოგიური სიმპტომატიკით და კეროვანი ცვლილებების არსებობით თავის ტვინში დემონსტრირდება დიფერენციული დიაგნოსტიკის სირთულე მადემიელინიზებულ დაავადებას, ნეიროინფექციასა და ონკოჰემატოლოგიურ დაავადებას (ჰემოფაგოციტური ლიმფოგისტიოციტოზი) შორის, რომელთა დებიუტი შედგა ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებით.

დიფერენციული დიაგნოზის გატარების პირობებში წარმოდგენილია პაციენტის მკურნალობის ეტიოპათოგენეზური ტაქტიკა კომპლექსურ თერაპიაში მრავალფაქტორული მოქმედების პრეპარატის - ციტოფლავინის გამოყენებით, რომელიც იძლევა პაციენტის მდგომარეობის სტაბილიზების საშუალებას.