

ISSN 1997-7689

№2 (75)  
2023

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)





# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

 **ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России**

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1  
E-mail: rector@pimunn.net

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

**Зав. редакцией — Н.А. Яркова**

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**  
Корректор — **Н.Ф. Мартынова**  
Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**  
Переводчик — **Е.А. Захарова**

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

**603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5**

Приволжский исследовательский медицинский университет  
Телефон: +7 (831) 422-13-70  
E-mail: medalmanac@pimunn.net  
Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

**ISSN печатной версии: 1997-7689**

**ISSN online-версии: 2499-9954**

Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок 603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5  
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02  
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца  
Цена свободная

© **МА** 2023

Заказ № 130

Дата выхода в свет 30.06.2023  
Усл. печ. л. 11,62. Тираж 370 экз.



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Карякин Николай Николаевич** — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Антипенко Е.А.**, д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Баврина А.П.**, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Боровкова Л.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Гажва С.И.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

**Григорьева Н.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, и.о. директора Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

**Гречканев Г.О.**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Григорьева Н.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

**Жукова О.В.**, д.фармацевт.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Изуткин Д.А.**, д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Карпова И.Ю.**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Ковалишена О.В.**, д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Макарова Е.В.**, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Мордвинов А.А.**, к.ф.н., зав. кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Паршиков В.В.**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Стронгин Л.Г.**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Успенская О.А.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Хрулев А.Е.**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Шлико И.Л.**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Анисимов А.Ю.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

**Арутюнов Г.П.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова (Москва)

**Байриков И.М.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

**Беленков Ю.Н.**, д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Благодарнова А.С.**, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь)

**Брико Н.И.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Денисов И.Н.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Дурново Е.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Загайнов В.Е.**, д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н.Новгород)

**Заславский Д.В.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Иллариошкин С.Н.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

**Ишмухаметов А.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Клеменова И.А.**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

**Котельников Г.П.**, д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

**Курцер М.А.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Маджидова Е.Н.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

**Найговзина Н.Б.**, д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

**Разумовский А.Ю.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Розино В.М.**, д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Сергиенко В.И.**, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

**Солонина А.В.**, д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

**Тамразова О.Б.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии РАН, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

**Трошина Е.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

**Фомин И.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

**Хелминская Н.М.**, д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Хлынова О.В.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь) Минздрава России (Н.Новгород)

**Шахов Б.Е.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

**Шкарин В.В.**, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород)

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media  
Mass Media Registration Certificate  
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021



## EDITOR-IN-CHIEF

**Karyakin Nikolay N.**, MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

## ADVISORY BOARD

**Antipenko E.A.**, MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University  
**Bavrina A.P.**, PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University  
**Borovkova L.V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University  
**Gazhva S.I.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University  
**Grechkanov G.O.**, MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University  
**Grigoryeva N.Yu.**, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod  
**Zhukova O.V.**, DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University  
**Izutkin D.A.**, DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University  
**Karpova I.Yu.**, MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University  
**Kovalishena O.V.**, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University  
**Makarova E.V.**, MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University  
**Mordvinov A.A.**, PhD, Head of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University  
**Parshikov V.V.**, MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University  
**Strongin L.G.**, MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University  
**Uspenskaya O.A.**, MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University  
**Khrulev A.E.**, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University  
**Shivko I.L.**, MD, Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

## EDITORIAL BOARD

**Anisimov A.Yu.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA – Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)  
**Arutyunov G.P.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)  
**Bayrikov I.M.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)  
**Belenkov Yu.N.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)  
**Blagonravova A. S.**, MD, Rector of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm)  
**Briko N.I.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)  
**Denisov I.N.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)  
**Durnovo E.A.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University  
**Zagainov V.E.**, MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)  
**Zaslavsky D.V.**, DM, Professor, Department of Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg)  
**Illarionov S.N.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)  
**Ishmukhametov A.A.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)  
**Klemenova I.A.**, MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)  
**Kotelnikov G.P.**, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)  
**Kurtser M.A.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)  
**Madzhidova Y.N.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)  
**Naygovzina N.B.**, MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)  
**Razumovsky A.Yu.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)  
**Rozinov V.M.**, MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)  
**Sergienko V.I.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)  
**Soloninina A.V.**, Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)  
**Tamrazova O.B.**, DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)  
**Troshina E.A.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)  
**Fomin I.V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)  
**Helminskaya N.M.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)  
**Hlynova O.V.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)  
**Shakhov B.E.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)  
**Shkarin V.V.**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

## FOUNDER AND PUBLISHER

 **Privolzhsky Research Medical University,**  
**Ministry of Health of the Russian Federation**  
Minin and Pozharsky square, 10/1  
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation  
E-mail: rector@pimunn.net

## EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**  
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**  
Corrector **N.F. Martynova**  
Artistic editor, designer,  
website administrator **O.A. Salmina**  
Translator **E.A. Zakharova**

## ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5  
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

**Phone:** +7 (831) 422-13-70  
**E-mail:** medalmanac@pimunn.net  
**Website:** www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.  
Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication  
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical  
University Printing House  
N. Novgorod, st. Medical, house 5  
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02  
Publication is once every 3 months  
No fixed price

© **MA** 2023

Order No. 130  
Publication date: 30.06.2023  
Conv. printer's sheets is 11.62  
Printing is 370 copies.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Анатомия проксимальных отделов легочных вен у больных с синусовым ритмом и хронической формой фибрилляции предсердий.....6**

С.В. Немирова, А.Я. Косоногов, А.А. Курникова,  
А.Д. Рыбинский, О.Н. Чехов, Ю.Б. Железнов,  
К.А. Косоногов, А.А. Карзанова

## ORIGINAL RESEARCH

**Anatomy of the proximal pulmonary veins in patients with sinus rhythm and chronic atrial fibrillation .....6**

S.V. Nemirova, A.Ya. Kosonogov, A.A. Kurnikova,  
A.D. Rybinsky, O.N. Chekhov, Yu.B. Zheleznov,  
K.A. Kosonogov, A.A. Karzanova

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда..... 13**

М.А. Коротина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, А.А. Фролов

## MODERN DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT

**Glycemic variability in type 2 diabetic patients during inpatient treatment of acute myocardial infarction ..... 13**

M.A. Korotina, I.G. Pochinka, L.G. Strongin, A.A. Frolov

## СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

**Характеристика эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу в Республике Татарстан ..... 23**

И.А. Карпова, Е.С. Палагушкина, Г.Р. Хасанова, Л.О. Борисова

## SOCIAL HEALTH ISSUES

**Analysis of the epidemiological features of Lyme disease in the Republic of Tatarstan ..... 23**

I.A. Karpova, E.S. Palagushkina, G.R. Khasanova, L.O. Borisova

**Клиническая и эпидемиологическая оценка инфекции *C. difficile* у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона ..... 30**

Д.С. Пургина, Л.В. Лялина, В.В. Рассохин

**Clinical and epidemiological evaluation of infection *C. difficile* in patients with ulcerative colitis and Crohn disease..... 30**

D.S. Purgina, L.V. Lyalina, V.V. Rassokhin

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Диагностика и лечение инсулиномы (случай из практики)..... 39**

Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, А.Р. Галимова, К.Р. Насыбуллина

## CASE FROM PRACTICE

**Diagnosis and treatment of insulinoma (case report)..... 39**

G.R. Gazizova, F.V. Valeeva, A.R. Galimova, K.R. Nasybullina

**Дифференциальная диагностика нейтрофильных дерматозов на клиническом примере..... 44**

А.Х. Одинцова, Д.Д. Мухаметова, И.М. Хисматулина,  
Н.А. Черемина, А.Ю. Хасаншина, А.М. Галиева, Е.С. Гусарова,  
А.Д. Валитова, Д.И. Абдулганиева

**Differential diagnosis of neutrophilic dermatoses on clinical case..... 44**

A.H. Odintsova, D.D. Muhametova, I.M. Hismatulina,  
N.A. Cheryomina, A.Y. Hasanshina, A.M. Galieva,  
E.S. Gusarova, A.D. Valitova, D.I. Abdulganieva

**Эндогенная интоксикация — критерий необходимости назначения антибиотикотерапии при лечении ран головы и шеи у детей ..... 50**

И.Ю. Карпова, О.А. Слесарева, Ю.П. Потехина, В.В. Паршиков,  
М.Э. Бузовера, П.В. Лебедев-Степанов, К.О. Власов

**Endogenous intoxication as a criterion for the need for antibiotic therapy in the treatment of head and neck wounds in children ..... 50**

I.Y. Karpova, O.A. Slesareva, Yu.P. Potekhina, V.V. Parshikov,  
M.E. Buzoverya, P.V. Lebedev-Stepanov, K.O. Vlasov

## МАТЕРИАЛЫ II ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА «РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ»

**Сравнительная характеристика реабилитации пациентов с дефектами нижней челюсти при помощи индивидуальных эндопротезов и биоинженерных конструкций .....57**

И.М. Байриков, Д.Н. Дедиков, П.Ю. Столяренко, А.И. Байриков, А.И. Королев, А.С. Букачый

**Совершенствование методов диагностики и лечения сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области ..... 64**

И.В. Степанов, М.С. Ольшанский, В.А. Жихарев

**Хирургическое лечение врожденных и приобретенных дефектов ушных раковин.....72**

Т.З. Чкадуа, Т.Д. Чолокава, М.Г. Мальсагова, Н.В. Верещачина

**Влияние симультанного лечения пациентов со скелетными аномалиями челюстей на функцию носового дыхания .....81**

А.Ю. Дробышев, И.А. Клипа, А.В. Глушко, Н.С. Дробышева, С.Ш. Гаммадаева

**Внутрипротоковая хирургия слюнных желез пациентов после радиойодтерапии ..... 89**

А.И. Яременко, А.Я. Разумова, Н.Л. Петров, С.И. Кутукова, А.Л. Вааз

## ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

**НOMINEM EX OPERIBUS EJUS COGNOSCES — ЧЕЛОВЕКА УЗНАЮТ ПО ЕГО ДЕЛАМ (Памяти Д.А. Венского) ..... 94**

Е.А. Чижова

**СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ СОФЬИ ПАВЛОВНЫ ЗОРЕВОЙ (4.11.1929–29.03.2023)..... 98**

Е.А. Чижова

## MATERIALS OF THE II ALL-RUSSIAN CONGRESS «RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE MAXILLOFACIAL REGION»

**Comparative characteristics of rehabilitation of patients with mandibular defects using individual endoprotheses and bioengineered structures .....57**

I.M. Bayrikov, D.N. Dedikov, P.Y. Stolyarenko, A.I. Bayrikov, A.I. Korolev, A.S. Bukaty

**Improvement of diagnosis and treatment methods for vascular malformations of the maxillofacial region..... 64**

I.V. Stepanov, M.S. Olshansky, V.A. Zhikharev

**Surgical treatment of congenital and acquired defects of the auricles.....72**

T.Z. Chkadua, T.D. Cholokava, M.G. Malsagova, N.V. Vereshchagina

**Influence of simultaneous treatment of patients with skeletal anomalies of the jaws on the function of nasal breathing .....81**

A.Yu. Drobyshev, I.A. Clipa, A.V. Glushko, N.S. Drobysheva, S.Sh. Gammadaeva

**Intraductal salivary gland surgery after radioiodine therapy ..... 89**

A.I. Yaremenko, A.Ya. Razumova, N.L. Petrov, S.I. Kutukova, A.L. Vaaz

## АНАТОМИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

УДК 611.141

3.1.20 — кардиология; 3.1.9 — хирургия

Поступила 6.03.2023

С.В. Немирова<sup>1</sup>, А.Я. Косоногов<sup>2</sup>, А.А. Курникова<sup>1</sup>, А.Д. Рыбинский<sup>1</sup>, О.Н. Чехов<sup>2</sup>, Ю.Б. Железнов<sup>2</sup>, К.А. Косоногов<sup>2</sup>, А.А. Карзанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород

**Цель исследования** — изучить особенности дренажа легочных вен у пациентов с синусовым ритмом и хронической формой фибрилляции предсердий.

**Материалы и методы.** Оценены результаты 204 аутопсий, полученные данные рандомизированы в зависимости от наличия в анамнезе синусового ритма или хронической формы фибрилляции предсердий (ФП). Протокол вскрытия включал изучение размеров структур сердца, магистральных сосудов, а также количества, диаметров и полуокружностей легочных вен (ЛВ), их взаимного расположения, вариантов впадения в левое предсердие (ЛП) и аномалий дренирования.

**Результаты.** Увеличение размеров ЛВ выявлено у больных с ФП при отсутствии их корреляционных связей с наружными размерами структур сердца и полых вен. При синусовом ритме впадение легочных вен в левое предсердие отмечено в 98% случаев, с классическим вариантом — в 56%. При хронической форме ФП впадение ЛВ только в ЛП наблюдалось в 91,35% случаев, а типичная анатомия ЛВ — в 32,69%. При анализе КТ-ангиограмм, выполненных перед оперативным вмешательством по поводу ФП, типичная анатомия встречалась значительно реже вариантной и аномальной локализации устьев ЛВ. В большинстве случаев верифицировали сосуды малого диаметра, впадающие либо в приустьевой отдел одной из магистральных ЛВ, либо самостоятельно; реже наблюдали удвоение ЛВ или наличие параллельных сосудов от одной доли легкого, дренирующихся в разные магистральные ЛВ или имеющих собственное устье.

**Заключение.** Нетипичные варианты впадения легочных вен у пациентов с хронической формой фибрилляции предсердий встречались в 32,69% случаев, что превышало число таковых при синусовом ритме (59%). В группе больных с ФП чаще выявлялись особенности строения, изменяющие геометрию левого предсердия, что подтверждалось при анализе результатов ангиографии в предоперационном периоде.

**Ключевые слова:** устья легочных вен; вариантная анатомия; фибрилляция предсердий.

## ANATOMY OF THE PROXIMAL PULMONARY VEINS IN PATIENTS WITH SINUS RHYTHM AND CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

S.V. Nemirova<sup>1</sup>, A.Ya. Kosonogov<sup>2</sup>, A.A. Kurnikova<sup>1</sup>, A.D. Rybinsky<sup>1</sup>, O.N. Chekhov<sup>2</sup>, Yu.B. Zheleznov<sup>2</sup>, K.A. Kosonogov<sup>2</sup>, A.A. Karzanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Municipal clinical hospital № 5, Nizhny Novgorod

**The aim of the research** was to study the features of pulmonary vein drainage in patients with sinus rhythm and chronic atrial fibrillation.

**Materials and methods.** The results of 204 autopsies were evaluated, the data obtained were randomized depending on the presence of a history of sinus rhythm or chronic atrial fibrillation (AF). The autopsy protocol included a study of the dimensions of the structures of the heart, great vessels, as well as the number, diameters and semicircles of the pulmonary veins (PV), their relative position, options for flowing into the left atrium (LA) and drainage anomalies.

**Results.** Some increase in the size of the PVs was found in patients with AF in the absence of their correlations with the external dimensions of the structures of the heart and vena cava. In sinus rhythm, the pulmonary veins flow into the left atrium was noted in 98% of cases, with the classical variant — in 56%. In the chronic form of AF, the inflow of the PV only into the LA was observed in 91.35% of cases, and the typical anatomy of the PV was observed in 32.69%. In the analysis of CT angiograms performed before surgery for AF, typical anatomy was much less common than variant and abnormal localization of PV orifices. In most cases, small-diameter vessels were verified, flowing either into the mouth section of one of the main PVs, or independently; less often, doubling of the PVs or the presence of parallel vessels from one lobe of the lung, draining into different main PVs or having their own mouth, was observed.

**Conclusion.** Atypical variants of pulmonary vein confluence in patients with chronic atrial fibrillation occurred in 32.69% of cases, which exceeded the number of those in sinus rhythm (59%). In the group of patients with AF, structural features that changed the geometry of the left atrium were more often detected, which was confirmed by the analysis of the results of angiography in the preoperative period.

**Key words:** orifices of the pulmonary veins; variative anatomy; atrial fibrillation.

### ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым жизнеугрожающим нарушением сердечного ритма, в том числе среди гемодинамически и клинически значимых аритмий. Большое внимание к проблеме распространенности ФП связано со многими факторами риска формирования этой патологии, а также с высоким риском тромбообразования в левых отделах сердца с последующей системной эмболией, приводящей в том числе к острому нарушению мозгового кровообращения с последующей инвалидизацией или гибелью пациента.

Необходимость постоянного медикаментозного контроля частоты сердечных сокращений и приема антикоагулянтов, частота неэффективности терапии или ее невозможность из-за стойкого снижения артериального давления, а также экономическая значимость проблемы для здравоохранения актуализировали разработку и широкое внедрение хирургических методов лечения [1, 2]. Открытые методики из-за своей травматичности имеют ограниченное распространение, мини-инвазивные — катетерные — стали «золотым стандартом» в лечении медикаментозно резистентной ФП [3–5].

Изоляция триггерных зон при ФП проводится в области устьев легочных вен (УЛВ), которые признаны одними из наиболее частых источников аритмии [6]. Несмотря на значительный мировой опыт радиочастотной абляции УЛВ, существует ощутимый риск рецидивов и осложнений операции [7–10].

В обзоре A. Rostamian et al. (2014) показано, что частота стенозов легочных вен (ЛВ) после указанного вмешательства может достигать 44% [11]. Значимость минимизации риска операции и рецидива аритмии в послеоперационном периоде при ее широком распространении диктует необходимость индивидуализации подходов к проведению и позиционированию катетеров. Это, в свою очередь, обуславливает важность изучения особенностей морфологии УЛВ и, при сложных случаях, построения персонифицированной модели комплекса «сердце — магистральные сосуды — прилежащие отделы легких» [12, 13]. Последнее крайне актуально из-за выраженной вариабельности венозного сосудистого русла.

В литературе описано множество вариантов развития легочных вен и их дренажа в левое предсердие (ЛП) или другие органы [14–16]. Также существу-

ет мнение о связи наличия аритмии и отличающейся от классической локализации УЛВ [17].

**Цель исследования** — изучить особенности дренажа легочных вен у пациентов с синусовым ритмом и хронической формой фибрилляции предсердий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Особенности морфологии проксимальных участков легочных вен и их дренажа изучены в ходе 204 аутопсий пациентов, погибших от заболеваний, не связанных с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Обследованные были разделены на две группы в зависимости от наличия, по данным предшествующей медицинской документации, синусового ритма (группа 1; n=100) или хронической формы ФП с подтвержденной длительностью более 10 лет (группа 2; n=104). Критериями исключения из исследования были выявление онкологических заболеваний, наличие спаечного процесса и операций на органах средостения, системной патологии соединительной ткани, а также врожденных пороков сердца и легких.

Протокол вскрытия включал изучение размеров сердца и его отдельных структур (окружности сердца по межжелудочковой и коронарной бороздам, толщины стенок левого предсердия, максимального диаметра овальной ямки / овального окна, устья нижней поллой вены, расстояния между устьями

верхней и нижней полых вен). В обеих группах исследовали морфологические особенности сосудистого русла легких с определением количества, диаметров и полуокружностей ЛВ, их взаимного расположения и вариантов впадения в ЛП.

Полученные данные обрабатывали с применением описательной статистики, результаты представлены в виде «среднее арифметическое ± среднее квадратичное отклонение»; для выявления отличия средних в группах 1 и 2 применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При аутопсиях пациентов с синусовым ритмом при «классическом» дренаже всех четырех ЛВ в ЛП внутренняя полуокружность правой верхней ЛВ составила в среднем  $16,3 \pm 1,0$  мм, правой нижней —  $16,0 \pm 0,9$  мм. Аналогичные размеры левых ЛВ были  $16,3 \pm 0,8$  и  $15,3 \pm 1,1$  мм соответственно. При этом размеры ЛВ имели связь друг с другом, с наружными размерами сердца ( $p < 0,05$ ), нижних ЛВ — с толщиной стенок ЛП ( $p < 0,05$ ). Диаметры правой нижней и левой верхней ЛВ были прямо пропорциональны аналогичному показателю овальной ямки ( $p < 0,05$ ), полуокружность левой нижней ЛВ соответствовала размеру нижней поллой вены, а левой верхней ЛВ — расстоянию между устьями полых вен ( $p < 0,05$ ).

Во второй группе выявлено увеличение средних раз-

### Особенности дренажа легочных вен в группах пациентов с синусовым ритмом и с фибрилляцией предсердий

Признак	Группа 1, n=100	Группа 2, n=104
Четыре изолированных УЛВ в ЛП	59	34
Впадения ЛВ в виде общего преддверия:		
справа	11	17
слева	8	12
сочетанно справа и слева	5	11
единое	–	3
Экстракардиальное слияние ЛВ и впадение в ЛП единым устьем:		
Правых	5	5
Левых	3	3
всех	–	1
Самостоятельное впадение среднедолевой ЛВ:		
в левое предсердие	7	9
в правое предсердие	2	6
Дренаж вены верхней доли правого легкого в верхнюю полую вену	–	1
Дренаж вены верхней доли левого легкого в непарную вену	–	1
Синдром ятагана	–	1

Примечания: УЛВ — устья легочных вен; ЛП — левое предсердие; ЛВ — легочная вена.

меров всех ЛВ:  $18,4 \pm 1,3$ ,  $17,1 \pm 1,5$ ,  $18,7 \pm 1,9$  и  $17,0 \pm 1,4$  мм соответственно. При этом отмечено отсутствие всех описанных ранее связей.

Особенности дренажа ЛВ в обеих группах представлены в таблице.

В ходе изучения особенностей впадения легочных вен при синусовом ритме дренаж в левое предсердие отмечен в 98% случаев. «Классический» вариант анатомии легочных вен с четырьмя четкими изолированными устьями в ЛП без макроскопически фиксируемых гребней и валиков имел место у 59% пациентов. При хронической форме ФП типичная анатомия УЛВ в левом предсердии выявлена в 32,69%, а впадение их только в ЛП (рис. 1) — в 91,35% случаев.

Вариант дренирования ЛВ в виде общего преддверия (рис. 2) наблюдался изолированно — в первой группе справа в 11 случаях, слева в 8, сочетанно — в 5 случаях, а во второй группе — в 17, 12 и 11 случаях соответственно, причем еще у 3 пациентов визуализировалось единое общее для всех ЛВ преддверие.

Таким образом, значимое изменение геометрии ЛП чаще встречалось в группе ФП: 41,35% против 24,00%.

Экстракардиальное слияние правых легочных вен и впадение в ЛП единым устьем отмечалось у 5 пациентов, левых — у 3 (поровну в обеих группах).

При этом в 5 случаях (2 и 3 в соответствующих группах) слияние правых ЛВ произошло на значительном — около 3 см — расстоянии от перикарда, что обусловило формирование «общей» правой легочной вены.

Самостоятельное впадение среднедолевой ЛВ в правое предсердие, представляющее собой вариант аномального дренажа легочных вен, выявлено в 2 и 6 наблюдениях, а в левое предсердие — в 7 и 9 случаях соответственно группам, причем в одном случае имелось 4 сосуда, самостоятельно идущих от корня левого легкого (рис. 3).

Во второй группе отмечены еще 3 варианта частичного аномального дренажа ЛВ: впадение вены верхней доли правого легкого в верхнюю полую вену на участке от ее устья до впадения непарной вены, открытие устья вены верхней доли левого легкого в непарную вену и наличие длинной косонисходящей правой нижнедолевой легочной вены, впадающей в нижнюю полую вену, без сопутствующей гипоплазии легкого и артериальных аномалий — по 1 случаю в каждой группе.

Такая высокая частота и спектр вариабельности строения проксимальных отделов легочных вен, а также тенденция преобладания аномального расположения УЛВ в группе пациентов с ФП — одна из причин необходимости ангиографического обследо-

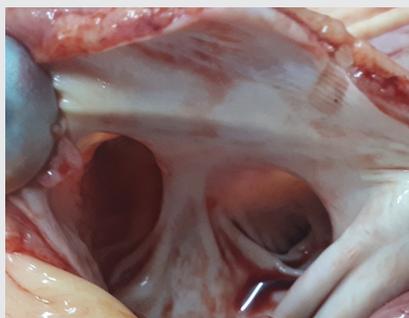


Рис. 1. Изолированные устья обеих левых легочных вен в левом предсердии



Рис. 2. Общее преддверие и открытые в нем устья обеих левых легочных вен в левом предсердии



Рис. 3. Изолированные устья 4 левых легочных вен в левом предсердии



Рис. 4. КТ-ангиография: изолированное впадение 4 легочных вен в левое предсердие

дования больных, которым планируется оперативное лечение [18–20].

При анализе КТ-ангиограмм, выполненных перед оперативным вмешательством по поводу ФП, типичная анатомия (рис. 4) встречалась значительно реже вариантной и аномальной локализации УЛВ.

В большинстве случаев отмечались отклонения от классического варианта в виде верификации сосудов малого диаметра, впадающих либо в приустьевую отдел одной из магистральных ЛВ (рис. 5), либо самостоятельно (рис. 6).

Часть КТ-ангиограмм демонстрировали наличие удвоения ЛВ или наличие параллельных сосудов от одной доли легкого, дренирующихся в разные магистральные ЛВ или имеющих собственное устье (рис. 7, 8).

В ряде случаев указанные варианты сочетались. В дальнейшем это требовало от хирурга затрат времени для поиска и обработки устьев всех ЛВ, что считаем актуальным для предотвращения раннего послеоперационного рецидива ФП, так как в устьях всех этих сосудов при выполнении электрофизиоло-

гического картирования были верифицированы очаги патологической аритмогенной активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные варианты отклонения от классического представления о впадении 4 изолированных легочных вен в левое предсердие у больных с длительно существующей хронической формой фибрилляции предсердий встречались в 32,69% случаев — это больше, чем в группе с нормальным синусовым ритмом (59%).

У пациентов с фибрилляцией предсердий чаще выявлялись признаки общего преддверия устьев легочных вен, изменяющего геометрию левого предсердия, а также случаи частичного аномального дренажа легочных вен. Это делает необходимым персонализировать подходы к ликвидации аритмогенных очагов у этой группы пациентов.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

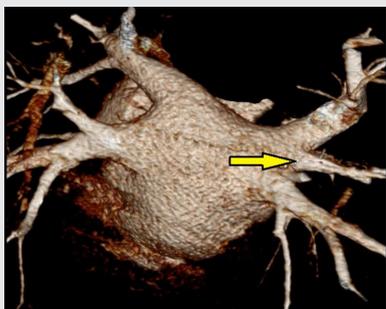


Рис. 5. КТ-ангиография: впадение легочных вен малого диаметра в приустьевую отдел передней правой легочной вены с формированием общего преддверия



Рис. 6. КТ-ангиография: изолированное дренирование легочных вен малого диаметра рядом с устьем задней правой легочной вены и общее преддверие левых легочных вен

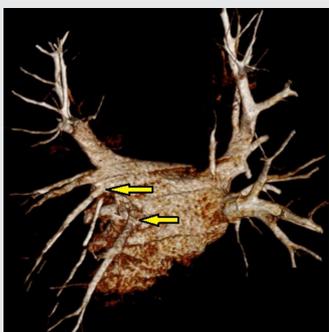


Рис. 7. КТ-ангиография: впадение легочных вен, идущих от нижней доли левого легкого, как в общую левую легочную вену, так и отдельным сосудом в левое предсердие

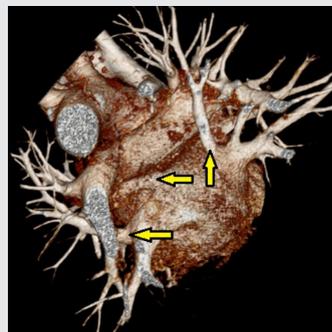


Рис. 8. КТ-ангиография: дренирование легочных вен, идущих от верхней доли левого легкого в левое предсердие и в общую левую легочную вену (два отдельных сосуда), а также наличие изолированного устья одной из легочных вен малого диаметра справа

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation the Framingham heart study. *Circulation* 2004; 110(9): 1042–1046, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>.
- Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2018; 361: k2295, <https://doi.org/10.1136/bmj.j5058>.
- Jilek C., Lewalter T. Catheter ablation of atrial fibrillation: Status quo. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2019; 30(4): 343–348, <https://doi.org/10.1007/s00399-019-00655-w>.
- Hong K.L., Borges J., Glover B. Catheter ablation for the management of atrial fibrillation: current technical perspectives. *Open Heart* 2020; 7(1): e001207, <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001207>.
- Poole J.E., Bahnson T.D., Monahan K.H., Johnson G., Rostami H., Silverstein A.P., Al-Khalidi H.R., Rosenberg Y., Mark D.B., Lee K.L., Packer D.L.; CABANA Investigators and ECG Rhythm Core Lab. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(25): 3105–3118, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.065>.
- Chen S.A., Hsieh M.H., Tai C.T., Prakash V.S., Yu W.C., Hsu T.L., Ding Y.A., Chang M.S. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100(18): 1879–1886, <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.18.1879>.
- Lu H.W., Wei P., Jiang S., Gu S.Y., Fan L.C., Liang S., Ji X., Rajbanshi B., Xu J.F. Pulmonary vein stenosis complicating radiofrequency catheter ablation: five case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(34): e1346, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001346>.
- Kwon M.R., Lee H.Y., Cho J.H., Um S.W. Lung infarction due to pulmonary vein stenosis after ablation therapy for atrial fibrillation misdiagnosed as organizing pneumonia: sequential changes on ct in two cases. *Korean J Radiol* 2015; 16(4): 942–946, <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.942>.
- Mattia A., Newman J., Manetta F. Treatment complications of atrial fibrillation and their management. *Int J Angiol* 2020; 29(2): 98–107, <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401794>.
- Dretzke J., Chuchu N., Agarwal R., Herd C., Chua W., Fabritz L., Bayliss S., Kotecha D., Deeks J.J., Kirchhof P., Takwoingi Y. Predicting recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a systematic review of prognostic models. *Europace* 2020; 22(5): 748–760, <https://doi.org/10.1093/europace/euaa041>.
- Rostamian A., Narayan S.M., Thomson L., Fishbein M., Siegel R.J. The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 40(1): 63–74, <https://doi.org/10.1007/s10840-014-9885-z>.
- Zhao J., Kharche S.R., Hansen B.J., Csepe T.A., Wang Y., Stiles M.K., Fedorov V.V. Optimization of catheter ablation of atrial fibrillation: insights gained from clinically-derived computer models. *Int J Mol Sci* 2015; 16(5): 10834–10854, <https://doi.org/10.3390/ijms160510834>.
- Walsh K.A., Keane D., Fahy G.J. Relationship of the lungs to the left atrium of particular relevance for ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 49(1): 21–25, <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0245-7>.
- Ichiki Y., Kakizoe K., Hamatsu T., Suehiro T., Koike M., Tanaka F., Sugimachi K. A rare anomaly of the right superior pulmonary vein: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2017; 38: 26–28, <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.05.035>.
- Tahir E., Karul M., Yamamura J. Persistent left superior vena cava with connection to the left superior lung vein: imaging and clinical implications. *Rofa* 2014; 186(11): 1037–1038, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366226>.
- Tamburini N., Marchi I., Bassi M., Anania G., Quarantotto F., Cavallesco G., Maniscalco P. Misdiagnosis of anomalous pulmonary venous connections in a patient with lung cancer and a review of the literature. *J Thorac Dis* 2017; 9(8): E723–E726, <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.36>.
- Althomali S.A., Alhefny A.A., Almalki M.S. Uncommon presentation of adult-form scimitar syndrome associated with single left pulmonary vein in a pregnant woman. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr2017219952, <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219952>.
- Ginami G., Lopez K., Mukherjee R.K., Neji R., Munoz C., Roujol S., Mountney P., Razavi R., Botnar R.M., Prieto C. Non-contrast enhanced simultaneous 3D whole-heart bright-blood pulmonary veins visualization and black-blood quantification of atrial wall thickness. *Magn Reson Med* 2019; 81(2): 1066–1079, <https://doi.org/10.1002/mrm.27472>.
- Oebel S., Paetsch I., Stegmann C., Kircher S., Sommer P., Arya A., Lindemann F., Bollmann A., Hindricks G., Jahnke C. Combined single-session cardiovascular magnetic resonance: stress perfusion and three-dimensional pulmonary vein angiography for stratification of atrial fibrillation patients with chest pain syndromes prior to catheter ablation. *Europace* 2019; 21(12): 1809–1816, <https://doi.org/10.1093/europace/euz248>.
- Löbe S., Leuthäusser C., Pölkow A., Hilbert S., Sommer P., Bollmann A., Hindricks G., Paetsch I., Jahnke C. Optimal timing of contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance left atrial angiography before pulmonary vein ablation. *Cardiol J* 2021; 28(4): 558–565, <https://doi.org/10.5603/CJ.a2019.0112>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**С. В. Немирова**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**А. Я. Косоногов**, к. м. н., заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

**А. А. Курникова**, к. м. н., доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**А. Д. Рыбинский**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**О. Н. Чехов**, врач-патологоанатом ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

**Ю. Б. Железнов**, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

**К. А. Косоногов**, к. м. н., врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

**А. А. Карзанова**, студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Немирова Светлана Владимировна,  
e-mail: [nemirova.info@gmail.com](mailto:nemirova.info@gmail.com)

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ВО ВРЕМЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

УДК 616.379–008.64  
3.1.19 — эндокринология  
Поступила 9.03.2023

М.А. Коротина<sup>1,2</sup>, И.Г. Починка<sup>1,2</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, А.А. Фролов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;  
<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

**Цель** — выявить клиническое значение вариабельности гликемии (ВГ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) и определяющие ее факторы.

**Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование включен 161 больной СД 2, госпитализированный по поводу ОИМ, подвергнутый чрескожному коронарному вмешательству за период с января по август 2021 г. Медиана продолжительности госпитализации составила 10 [8; 12] дней. Показателем низкой ВГ считали коэффициент вариации (CV)  $\leq 36\%$ . Также определялась доля измерений гликемии в пределах целевого диапазона 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации (Hospital Time In Range, hTIR). Целевым значением считали hTIR  $> 55\%$ . Непрерывное мониторирование глюкозы было проведено 44 больным исследуемой когорты. Медиана времени мониторирования составила 9 [8; 10] дней. Отдаленные исходы оценивались через год после выписки из стационара.

**Результаты.** В исследуемой группе (n=161) средняя гликемия составила  $9,7 \pm 1,9$  ммоль/л, SD гликемии  $3,0 \pm 1,2$  ммоль/л, hTIR56 [43; 69]%, CV 30 [24; 37]%. Смерть во время госпитализации произошла в 11 случаях (7%), за весь период наблюдения было 23 случая смерти. Выжившие пациенты имели лучшие показатели гликемии и ВГ, достигали большего значения времени в целевом диапазоне в период стационарного лечения. При проведении многофакторного анализа низкая ВГ (CV  $\leq 36\%$ ) ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес после выписки. При изучении факторов, определяющих ВГ, выявлены положительные корреляции между CV и уровнем гликемии при поступлении, уровнем HbA<sub>1c</sub>, уровнем натрийуретического пептида. У больных с высокой ВГ (CV  $> 36\%$ ) чаще развивались кардиогенный шок, феномен коронарной микрососудистой обструкции (синдром «no-reflow»). Пациенты, получающие инсулинотерапию, имеют более высокие показатели вариабельности гликемии по сравнению с больными на таблетированных сахароснижающих препаратах (ТСП). Среди ТСП препараты сульфонилмочевины сопровождаются более высокими показателями ВГ.

**Заключение.** Высокая вариабельность гликемии (CV  $> 36\%$ ) ассоциирована с тяжелым течением острого инфаркта миокарда, наличием его осложнений и повышенным риском смерти в течение 12 мес после выписки из стационара. Непрерывное мониторирование глюкозы — удобная современная технология контроля гликемии во время стационарного лечения больных сахарным диабетом. Применение инсулинов и препаратов сульфонилмочевины сопровождается повышением вариабельности гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; острый инфаркт миокарда; вариабельность гликемии; коэффициент вариации; «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время госпитализации.

## GLYCEMIC VARIABILITY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DURING INPATIENT TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

M.A. Korotina<sup>1,2</sup>, I.G. Pochinka<sup>1,2</sup>, L.G. Strongin<sup>1</sup>, A.A. Frolov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Hospital No. 13 of the Avtozavodsky District, Nizhny Novgorod

**The aim of the study** — to identify the clinical significance of glycemic variability (GV) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) during inpatient treatment of acute myocardial infarction (AMI) and its determinants.

**Materials and methods.** A single-center prospective study including 161 patients with type 2 diabetes, hospitalized for AMI, undergoing percutaneous coronary intervention period: January through August, 2021. The median duration of hospitalization was 10 days [8 to 12 days]. A coefficient of variation (CV)  $\leq 36\%$  was considered as an indicator of low GV. The proportion of glycemic measurements within the target range of 6.1–10.0 mmol/l during hospitalization (Hospital Time In Range, hTIR) was also determined. The target value was hTIR  $> 55\%$ . Continuous glucose monitoring was performed in 44 of the participating patients. The median monitoring time was 9 days [8 to 10 days]. Long-term outcomes were assessed one year after discharge from the hospital.

**Results.** In the study group (n=161), mean glycemia was  $9.7 \pm 1.9$  mmol/l, SD glycemia  $3.0 \pm 1.2$  mmol/l, hTIR56 [43; 69]%, CV 30 [24; 37]%. During hospitalization death occurrence was 11 (7%), and during the entire period of observation death occurrence was 23. Surviving patients had better glycemic and GV values, and spent more time in the target range during the period of inpatient treatment. In a multivariate analysis, low GV (CV  $\leq 36\%$ ) is associated with a reduced risk of cardiovascular death up to 12 months after discharge. When studying the factors that determine GV, positive correlations were found between CV and the level of glycemia at admission, the level of HbA1c, and the level of serum natriuretic peptide. Patients with high GV (CV  $> 36\%$ ) more often developed cardiogenic shock, the phenomenon of coronary microvascular obstruction ("no-reflow" syndrome). Patients receiving insulin therapy have higher levels of glycemic variability in comparison with patients using tableted antidiabetic drugs (TSP). Among TSPs, sulfonylureas are associated with higher GV values.

**Conclusion.** High glycemic variability (CV  $> 36\%$ ) is associated with severe course of acute myocardial infarction, the presence of its complications, and an increased risk of death within 12 months after discharge from the hospital. Continuous glucose monitoring is a convenient modern technology for monitoring glycemia during inpatient treatment of patients with diabetes mellitus. The use of insulins and sulfonylurea preparations is associated with an increase in glycemic variability.

**Key words:** diabetes mellitus type 2; acute myocardial infarction; glycemic variability; coefficient of variation; «hospital time in range».

### ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в структуре причин смерти больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). По данным регистра сахарного диабета, 4% от всех причин смерти составляет острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1]. И даже при условии применения современных реперфузионных технологий летальность при ОИМ у больных СД 2 остается в 1,5–2 раза выше, чем у лиц без диабета [2].

В многочисленных регистровых и клинических исследованиях выявлена ассоциация между уровнем гипергликемии и неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных ОИМ [3]. В работах, посвященных этому вопросу, чаще всего исследовался контроль

гликемии в течение первых суток, реже — уровень гликемии в течение всего стационарного этапа. Вариабельность гликемии, как правило, оставалась за пределами внимания исследователей.

Интерес к изучению вариабельности гликемии (ВГ) возрос в связи с повышением доступности технологий непрерывного мониторингования уровня глюкозы (НМГ). Накапливаются данные о влиянии ВГ на микро- и макрососудистые осложнения [4]. Показана связь между высокой вариабельностью гликемии (стандартное отклонение более 2,7 ммоль/л) и риском сосудистых событий у больных СД 2, перенесших острый коронарный синдром (ОР 2,31, 95% ДИ 1,78–3,01,  $p < 0,001$ ) [5, 6]. Более высокий уровень такого показателя ВГ, как MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions), во время ОИМ был независимым предиктором ремоделирования левого желудочка

[7], предиктором нарушения восстановления сократительной способности миокарда и большего конечного размера инфаркта [8]. Таким образом, изучение факторов, определяющих ВГ у больных СД 2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ, является актуальной задачей, решение которой позволит уточнить принципы управления гликемией у госпитализированных пациентов с ОИМ.

**Цель** — выявить клиническое значение вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда и определяющие ее факторы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное исследование включены больные СД 2, госпитализированные в Региональный сосудистый центр Городской клинической больницы № 13 г. Нижнего Новгорода по поводу ОИМ, подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) и подписавшие информированное согласие, за период с января по август 2021 г. Всего обследован 161 пациент (табл. 1). Пациенты включались в исследование после выполнения ЧКВ, медиана и интерквартильный интервал времени включения составили 15 [9; 15] ч от момента поступления. Критерием исключения стали случаи с досуточной летальностью. Диагнозы СД 2 и ОИМ устанавливались на основании текущих клинических рекомендаций [9, 10].

Управление гликемией в стационаре проводилось на основании текущих клинических рекомендаций [9]. Во время госпитализации у больных СД 2 применялись терапия человеческими генноинженерными инсулинами НПХ и короткого действия (продолжительность инсулинотерапии составила 6 [4; 9] дней) и таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП), включая метформин, производные сульфонилмочевины (СМ): гликлазид и глибенкламид, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2): дапаглифлозин и эмпаглифлозин (см. табл. 1). Решение о назначении иНГЛТ-2 и метформина принималось за пределами первых 48 ч после ЧКВ по динамике результатов лабораторных исследований при отсутствии противопоказаний в соответствии с инструкцией к препаратам.

Медиана продолжительности госпитализации составила 10 [8; 12] дней. Гликемия при поступлении измерялась вне зависимости от приема пищи, далее исследовалась натощак и перед основными приемами пищи. Медиана количества измерений гликемии в течение госпитализации составила 21 [14; 29] раз. Целевым диапазоном гликемии у больных СД 2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ считали 6,1–10,0 ммоль/л [9].

Анализ гликемического контроля проводился по

следующим показателям: средней гликемии, стандартному отклонению (Standard Deviation, SD), количеству случаев гипогликемии (уровень глюкозы <3,9 ммоль/л), коэффициенту вариации (Coefficient of Variation, CV). Последний определяли как отношение SD гликемии к показателю средней гликемии в течение госпитализации. Критерием низкой вариабельности гликемии считали  $CV \leq 36\%$  [11]. Также определялась доля измерений гликемии в пределах целевого диапазона 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации (Hospital Time In Range, hTIR). Целевым значением считали  $hTIR > 55\%$  [12]. Отдаленные исходы оценивали через год после выписки из стационара.

Непрерывное мониторирование глюкозы с помощью системы FreeStyle Libre, Abbott Laboratories было проведено 44 больным исследуемой когорты. Медиана времени мониторирования составила 9 [8; 10] дней. Параметры ВГ рассчитывали с помощью калькулятора EasyGV, доступного для скачивания на [www.easygv.co.uk](http://www.easygv.co.uk) [13]. Проводили расчет следующих параметров: средний уровень глюкозы (Mean), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action, CONGA), индекс лабильности (Lability Index, LI), индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGi), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGi), скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG) [14].

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica (StatSoft Inc., версия 10.0). Характер распределения количественных данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение (Mean  $\pm$  SD), медиан и интерквартильных интервалов (Median [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий количественных данных использовался тест Mann–Whitney, долей —  $\chi^2$  Pearson. Для изучения выживаемости — построение кривых Kaplan–Meier, тест Gehan’s–Wilcoxon и модель пропорциональных рисков Cox. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе ( $n=161$ ) средняя гликемия составила  $9,7 \pm 1,9$  ммоль/л, SD гликемии  $3,0 \pm 1,2$  ммоль/л,  $hTIR 56$  [43; 69]%,  $CV 30$  [24; 37]%. Данные ВГ, полученные с помощью непрерывного мониторирования глюкозы, представлены в таблице 2.

В исследуемой когорте смерть во время госпитализации произошла в 11 случаях (7%). В течение 12 мес после выписки наступили еще 12 смертельных исходов (8%), т.е. за весь период наблюдения

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов исследуемой когорты

Параметр		Значение
Количество пациентов, n		161
Возраст, годы		66±9
Мужчины / женщины, n (%)		73 (45) / 88 (55)
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	<2 ч	19 (12)
	2–12 ч	93 (58)
	12–24 ч	30 (18)
	>24 ч	19 (12)
Инфаркт-связанная артерия, n (%)	ПНА	71 (44)
	ОА	20 (12)
	ПКА	64 (40)
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	16 (10)
	Кардиогенный шок	11 (7)
Фибрилляция предсердий, n (%)		16 (9,9)
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		26 (16)
Длительность СД 2, годы		7 [1; 10]
Впервые выявленный СД 2, n (%)		25 (15)
HbA1c, %		8,1±1,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		30,4 [27,4; 35,0]
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л		13,3±4,2
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	33 (20)
	Метформин	89 (55)
	Препараты СМ	67 (42)
	иДПП-4	14 (9)
	иНГЛТ-2	5 (3)
Сахароснижающая терапия в стационаре, n (%)	Инсулиноterapia	111 (69)
	Метформин	99 (61)
	Препараты СМ	77 (48)
	иНГЛТ-2	51 (32)
ФВ, %		45,7±8,1
Максимальный уровень тропонина I, пг/мл		33087,5 [14090,0; 50000,0]
NT-proBNP на 5–10-е сутки от момента поступления, пг/мл		425,0 [100,7; 769,1]

Примечания: ПНА—передняя нисходящая артерия; ОА—огибающая артерия; ПКА—правая коронарная артерия; ОЛЖН—острая левожелудочковая недостаточность; HbA1c — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СМ — сульфонилмочевина; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ФВ — фракция выброса; NT-proBNP — натрийуретический пептид.

зарегистрировано 23 случая смерти. Из них смерть от сердечно-сосудистых причин произошла в 15 случаях. Другими же причинами являлись коронавирусная инфекция COVID-19 (n=4), онкологические забо-

левания (n=2), терминальная почечная недостаточность (n=1), отек мозга (n=1).

Выжившие пациенты имели лучшие показатели гликемии и ВГ, достигали большего значения време-

Таблица 2

Показатели вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда по результатам непрерывного мониторингирования глюкозы (n=44)

Показатель	Значение
Mean, ммоль/л	9,6±1,2
CV, %	32,5±6,0
SD, ммоль/л	3,2±1,0
CONGA, ммоль/л	6,8±1,2
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> /ч	8,5±3,8
LBG1	2,2 [1,4; 3,9]
HBG1	7,0 [5,4; 9,2]
MAG, ммоль/л/ч	4,8±0,9

Примечания: Mean — средний уровень глюкозы; CV — коэффициент вариальности; SD — стандартное отклонение; CONGA — 2-часовой индекс длительного повышения гликемии; LI — индекс лабильности; LBG1 — индекс риска гипогликемии; HBG1 — индекс риска гипергликемии; MAG — скорость изменений уровня глюкозы.

Таблица 3

Показатели гликемического контроля во время госпитализации в зависимости от исходов в течение года после выписки

Параметр	Выжившие пациенты	Умершие	p
<b>1) Смерть от всех причин</b>	<b>(n=138)</b>	<b>(n=23)</b>	
Средняя гликемия, ммоль/л	9,4±1,7	11,3±2,4	<0,001*
SD гликемии, ммоль/л	2,9±1,1	4,0±1,5	<0,001*
hTIR, %	57 [45; 71]	54,5 [19,0; 63,0]	0,015*
CV, %	29,9±9,0	36,1±12,3	0,004*
Кол-во пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)	12 (9)	4 (17)	0,391
<b>2) Смерть от сердечно-сосудистых причин</b>	<b>(n=138)</b>	<b>(n=15)</b>	
Средняя гликемия, ммоль/л	9,4±1,7	12,1±2,5	<0,001*
SD гликемии, ммоль/л	2,9±1,1	4,2±1,5	<0,001*
hTIR, %	57 [45; 71]	24 [8; 57]	<0,001*
CV, %	29,9±9,0	36,3±14,2	0,014*
Кол-во пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)	12 (9)	3 (20)	0,258

Примечания: SD — standard deviation/стандартное отклонение; hTIR — «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время госпитализации; CV — коэффициент вариации.

ни в целевом диапазоне в период стационарного лечения (табл. 3). Среди пациентов с благоприятным исходом низкую ВГ (CV≤36%) во время стационарного этапа лечения ОИМ имели 107 (78%) против 11 (48%) умерших (p=0,009,  $\chi^2$  Pearson).

При проведении многофакторного анализа низкая ВГ (CV≤36%) ассоциируется со снижением риска

сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес после выписки по поводу ОИМ (табл. 4). При анализе прогноза кривые выживаемости расходятся статистически значимо, как в общей когорте (см. рисунок, А, p<0,001, Gehan–Wilcoxon test), так и среди только выписанных пациентов (см. рисунок, Б, p=0,008, Gehan–Wilcoxon test).

Таблица 4

Результаты многофакторного регрессионного анализа наступления сердечно-сосудистой смерти больных сахарным диабетом 2-го типа и острым инфарктом миокарда в течение 12 мес (модель пропорциональных рисков Cox,  $p < 0,001$ )

Параметр	ОР	95% ДИ	Р
Возраст	1,06	0,99–1,13	0,055
КШ/ОЛЖН (да/нет)	6,99	2,15–22,80	0,001
ФВ ЛЖ <40% (да/нет)	1,19	0,4–3,8	0,769
CV ≤36% (да/нет)	0,29	0,09–0,89	0,030
ОПП (да/нет)	2,98	1,04–8,60	0,043

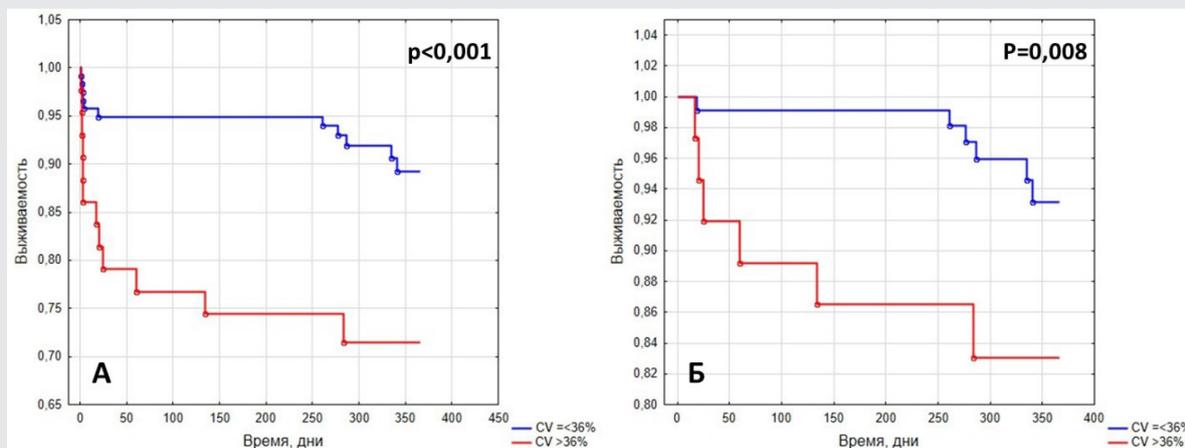
Примечания: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; КШ — кардиогенный шок; ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; CV — коэффициент вариации; ОПП — острое повреждение почек.

Таблица 5

Показатели вариабельности гликемии на фоне инсулинотерапии и таблетированных сахароснижающих препаратов во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда по результатам непрерывного мониторинга глюкозы

Показатель	Инсулины (n=24)	ТСП (n=24)	р
Mean, ммоль/л	9,5±1,4	7,7±1,2	<0,001*
CV, %	32,9±9,7	26,7±6,1	<0,001*
SD, ммоль/л	3,1±0,8	2,1±0,5	<0,001*
CONGA, ммоль/л	7,6±1,3	6,3±1,2	<0,001*
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> /ч	10,8±6,2	6,1±3,0	<0,001*
LbGI	2,1 [0,3; 3,7]	1,7 [0,8; 2,2]	0,346
HbGI	9,0 [7,3; 13,7]	4,8 [2,6; 6,1]	<0,001*
MAG, ммоль/л·ч	5,4±1,0	4,1±0,8	<0,001*

Примечания: ТСП — таблетированные сахароснижающие препараты; Mean — средний уровень глюкозы; CV — коэффициент вариации; SD — стандартное отклонение; CONGA — 2-часовой индекс длительного повышения гликемии; LI — индекс лабильности; LbGI — индекс риска гипогликемии; HbGI — индекс риска гипергликемии; MAG — скорость изменений уровня глюкозы.



Кривые выживаемости (Kaplan–Meier) в течение года после госпитализации в зависимости от вариабельности гликемии (CV, %) в стационаре: А — в общей когорте ( $p < 0,001$ , Gehan–Wilcoxon test); Б — для выписанных пациентов ( $p = 0,008$ , Gehan–Wilcoxon test)

При изучении факторов, определяющих ВГ, выявлены положительные корреляции между CV и уровнем гликемии при поступлении ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ , Spearman), уровнем HbA1c ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ , Spearman), уровнем натрийуретического пептида ( $r=0,3$ ,  $p=0,029$ , Spearman). У больных с высокой ВГ ( $CV>36\%$ ) чаще развивался кардиогенный шок: 7 (16%) против 4 больных (3%) с низкой ВГ ( $p=0,004$ ,  $\chi^2$  Pearson). Также при высокой ВГ ( $CV>36\%$ ) чаще развивался феномен коронарной микрососудистой обструкции (синдром «no-reflow»), диагностируемый на основании снижения скорости коронарного кровотока в подвергнутой ЧКВ артерии по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction): 9 (21%) против 6 (5%),  $p=0,005$  ( $\chi^2$  Pearson).

Проведен анализ связи ВГ с особенностями сахароснижающей терапии. Выявлено, что пациенты, получающие инсулинотерапию, имеют более высокие показатели вариабельности гликемии по сравнению с больными на ТСП (табл. 5).

Изучены показатели гликемии у 66 получавших на догоспитальном этапе ТСП пациентов, которым в стационаре сначала назначали инсулины (длительность терапии инсулинами составила 5 [3; 8] дней), а затем возобновляли терапию ТСП. После прекращения инсулинотерапии и возобновления ТСП наблюдаются статистически значимые изменения параметров гликемического контроля: снижается средняя гликемия,  $11,2\pm 2,3$  против  $8,3\pm 1,6$  ммоль/л ( $p<0,001$ , t-test), уменьшается вариабельность гликемии, SD  $3,3\pm 1,3$  против  $1,9\pm 1,2$  ммоль/л ( $p<0,001$ , t-test) и возрастает время пребывания в целевом диапазоне гликемии, hTIR40 [32; 54] против 71 [57; 86]% ( $p<0,001$ , Wilcoxon).

Изучены показатели ВГ у больных, получавших различные ТСП (табл. 6). Можно заметить, что пациенты, принимающие препараты сульфонилмочевины, характеризуются статистически значимо более высокими показателями ВГ. Сравнение параметров ВГ в зависимости от применения различных препаратов СМ не проводилось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Влияние вариабельности гликемии на прогноз

Результаты исследования подтверждают важное клиническое значение ВГ во время стационарного лечения по поводу ОИМ. Выявлена ассоциация между параметрами ВГ в течение госпитализации и частотой наступления смертельного исхода в течение 12 мес, причем ВГ ассоциирована как с риском сердечно-сосудистой смерти, так и с риском смерти от всех причин (см. табл. 3). Немаловажно отметить, что данная закономерность выявлена в когорте больных, подвергнутых ЧКВ по поводу ОИМ.

Какие механизмы лежат в основе влияния ВГ на прогноз больных, перенесших ОИМ? В экспериментальных исследованиях показана связь ВГ с окислительным стрессом [15], развитием эндотелиальной дисфункции [16]. Высокая ВГ может влиять на гиперплазию интимы и нестабильность атеросклеротической бляшки [17], что повышает риск наступления сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [6]. Также имеются сведения, что ВГ негативно влияет на постинфарктное ремоделирование [18, 19], что ведет к снижению сократительной функции миокарда [8] и способствует формированию ХСН. Таким образом, ВГ — это важный компонент

Таблица 6

Показатели вариабельности гликемии на фоне применения таблетированных сахароснижающих препаратов в зависимости от использования препаратов сульфонилмочевины (СМ)

Показатель	СМ+ (n=35)	СМ- (n=35)	p
Mean, ммоль/л	8,0±1,2	7,3±1,2	0,164
CV, %	29,4±6,4	24,2±3,7	0,019*
SD, ммоль/л	2,3±0,6	1,8±0,4	0,006*
CONGA, ммоль/л	6,4±1,2	6,0±1,1	0,450
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> /ч	7,8±3,6	4,5±1,7	0,008*
LBG1	1,9 [1,1; 2,3]	1,3 [0,4; 2,6]	0,484
HBG1	5,6 [3,3; 7,8]	3,6 [2,3; 4,8]	0,020*
MAG, ммоль/л·ч	4,5±0,9	4,0±0,9	0,096

Примечания: СМ — сульфонилмочевина; Mean — средний уровень глюкозы; CV — коэффициент вариабельности; SD — стандартное отклонение; CONGA — 2-часовой индекс длительного повышения гликемии; LI — индекс лабильности; LBG1 — индекс риска гипогликемии; HBG1 — индекс риска гипергликемии; MAG — скорость изменений уровня глюкозы.

дисгликемии, оказывающий непосредственное влияние на течение кардиоваскулярной патологии.

### Контроль уровня глюкозы во время стационарного лечения

Чаще всего для оценки уровня гликемии в стационаре применяются дискретные измерения уровня глюкозы в плазме с помощью лабораторного биохимического анализатора или портативного глюкометра. Проведенное нами исследование демонстрирует возможности использования систем НМГ в режиме реального времени. Применение одного сенсора (до 14 дней) полностью покрывает продолжительность госпитализации по поводу ОИМ. Непрерывное мониторирование глюкозы хорошо переносится пациентом ввиду отсутствия многочисленных проколов кожи, снижает нагрузку на средний медицинский персонал и дает врачу не только информацию о текущем значении глюкозы, но и расширенные данные о ВГ.

### Факторы, оказывающие влияние на ВГ

В исследовании были выделены факторы, которые способны влиять на ВГ. Их можно разделить на три группы.

#### 1. Исходное состояние гликемического контроля.

Выявлена положительная корреляция CV с уровнем гликированного гемоглобина, отражающим исходную компенсацию СД 2 до госпитализации по поводу ОИМ ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ , Spearman). В свою очередь, показатель HbA1c обратно коррелирует с достигнутым кровотоком в коронарной артерии после ЧКВ по TIMI:  $r = -0,23$ ,  $p=0,03$ , Spearman. Это доказывает, что исходный контроль гликемии СД 2 непосредственно действует на течение ОИМ и возможность достичь адекватной реперфузии миокарда после ЧКВ.

#### 2. Тяжесть ОИМ и наличие его осложнений.

Показано, что высокая ВГ ассоциирована с осложненным течением ОИМ. При развитии КШ выявлялись достоверно более высокие значения параметров ВГ. Также обнаружена корреляция между ВГ и первым значением гликемии при поступлении. Как известно, первое значение гликемии при поступлении всегда включает в себя компонент стрессовой гипергликемии и отражает тяжесть ОИМ (в частности, в нашем исследовании у пациентов с КШ первое значение гликемии при поступлении составило  $17,1\pm 8,4$  против  $13,4\pm 4,6$  ммоль/л у больных с ОИМ без кардиогенного шока,  $p<0,016$ , t-test).

ВГ оказалась выше у больных с развитием синдрома no-reflow, т.е. в ситуации, когда не достигнута полноценная реперфузия миокарда и есть предпосылки к патологическому постинфарктному ремоделированию и развитию сердечной недостаточности. В нашем исследовании больные с высокой ВГ характеризовались более высоким уровнем натрийуретического пептида, который отражает степень напря-

жения миокарда и свидетельствует о формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все вышеперечисленные факты позволяют рассматривать ВГ в качестве маркера тяжести ОИМ и предиктора развивающейся ХСН.

#### 3. Факторы текущего управления гликемией.

Применение инсулинотерапии во время госпитализации сопровождается более высоким уровнем ВГ, что выявляется не только при сравнении больных на инсулинах с другими больными на ТСП, но и при сравнении параметров ВГ во время инсулинотерапии и после ее отмены на фоне возобновления ТСП. Таким образом, возникает логическое противоречие: гипергликемия является поводом для начала инсулинотерапии, но на фоне применения ТСП показатели гликемического контроля лучше. Можно сформулировать гипотезу о том, что у больных СД 2, ранее получавших ТСП, продолжительность терапии инсулинами во время стационарного лечения по поводу ОИМ должна быть минимальной. После ликвидации преходящих причин, ограничивающих назначение ТСП (купирование острой сердечной недостаточности, достижение допустимых значений СКФ и т.п.), целесообразно отменять инсулинотерапию и переходить на ТСП.

Также было выявлено, что применение препаратов СМ ассоциировано с повышенными значениями ВГ, по сравнению с использованием других групп ТСП (см. табл. 6). Можно предположить, что при выборе ТСП для контроля гликемии у больных ОИМ следует по возможности отдавать предпочтение препаратам с меньшим влиянием на ВГ (метформин, иНГЛТ-2), тем более, что их благоприятное влияние на течение ХСН в настоящее время считается доказанным [20, 21].

В ходе исследования было установлено, что около 25% пациентов не требуют назначения инсулинотерапии во время стационарного этапа лечения ОИМ. У данной категории пациентов имелся исходно лучший гликемический контроль (HbA1c  $7,2\pm 0,9\%$ ) и отмечались оптимальные параметры гликемии во время госпитализации: средняя гликемия составила  $7,9\pm 1,0$  ммоль/л, медиана hTIR71 [61; 79]%, CV  $24,0\pm 5,9\%$ . Обращают на себя внимание отсутствие в этой группе случаев с осложненным течением ОИМ и отсутствие летальных исходов в течение года. Предположим, что необоснованное переключение таких пациентов на инсулинотерапию во время стационарного лечения по поводу ОИМ способно повысить риски, не предоставляя дополнительных преимуществ как с точки зрения контроля гликемии, так и в отношении прогноза.

### Ограничения исследования

Исследование одноцентровое и характеризует клиническую работу конкретного учреждения, которая может отличаться в учреждениях, использующих иную практику. В частности, при проведении базис-болюсной инсулинотерапии назначались

только человеческие генноинженерные инсулины НПХ и инсулины короткого действия. Аналоги человеческого инсулина, демонстрирующие более благоприятные показатели ВГ [22], в данном исследовании не применялись. Также в исследуемой когорте не использовались ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонисты глюкагоноподобного пептида-1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариабельность гликемии во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа имеет важное клиническое значение. Высокая вариабельность гликемии (CV>36%) ассоциирована с тяжелым течением инфаркта, наличием его осложнений и повышенным риском наступления смерти в течение 12 мес после выписки из стационара. Вариабельность гликемии не только может рассматриваться в качестве маркера тяжести инфаркта миокарда и предиктора прогноза, но и является патогенетическим фактором, влияющим на течение постинфарктного периода у больных сахарным диабетом.

Непрерывное мониторирование глюкозы — удобная современная технология контроля гликемии во время стационарного лечения больных сахарным диабетом, предоставляющая врачу информацию по текущему уровню глюкозы, времени пребывания в целевом диапазоне и параметрам вариабельности гликемии.

Применение инсулинов и препаратов сульфонилмочевины сопровождается повышением вариабельности гликемии. Следует избегать необоснованного использования и неоправданной пролонгации инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена в рамках плана научной работы ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет* 2021; 24(3): 204–221, <https://doi.org/10.14341/DM12759>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Sakharni diabet* 2021; 24(3): 204–221, <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
2. Стронгин Л.Г., Бушуева А.В., Починка И.Г., Ботова С.Н. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома. *Медицинский альманах* 2018; 4: 174–177, <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-174-177>. Strongin L.G., Bushueva A.V., Pochinka I.G., Botova S.N. Diabetes mellitus and hospital mortality at myocardial infarction. Data of the hospital register of acute coronary syndrome. *Medicinskij al'manah* 2018; 4: 174–177, <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-174-177>.
3. Singh K., Hibbert B., Singh B., Carson K., Premaratne M., Le May M., Chong A.Y., Arstall M., So D. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1(4): 220–228, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv023>.
4. Sun B., Luo Z., Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 9, <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>.
5. Chai T.Y., McLean M., Wong V.W., Cheung N.W. Glycaemic variability is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients hospitalised with an acute myocardial infarction. *J Clin Transl Endocrinol* 2019; 18: 100203, <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100203>.
6. Gerbaud E., Darier R., Montaudon M., Beauvieux M.C., Coffin-Boutreux C., Coste P., Douard H., Ouattara A., Catargi B. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of mid-term major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2019; 42(4): 674–681, <https://doi.org/10.2337/dc18-2047>.
7. Natsuaki M., Node K. Glycemic variability and cardiac remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2015; 79(5): 972–973, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0339>.
8. Tsuchida K., Nishida K., Soda S., Akiyama T., Hakamata T., Sudo K., Tanaka K., Hosaka Y., Takahashi K., Oda H. Impact of glycemic variability on myocardial infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: quantitative assessment of left ventricular wall motion severity. *Cardiovasc Interv Ther* 2019; 34(2): 122–130, <https://doi.org/10.1007/s12928-018-0531-z>.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемиллова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск. *Сахарный диабет* 2021; 24(15): 1–148, <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Gomova I.S., Grigoryan O.R., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Melnikova O.G., Mikhina M.S., Michurova M.S., Motovilina O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Sklyanik I.A., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (editors). 10th edition. *Sakharni diabet* 2021; 24(15): 1–148.
10. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический*

журнал 2020; 25(11): 251–310, <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2020; 25(11): 251–310, <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.

11. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T., Bosi E., Buckingham B.A., Cefalu W.T., Close K.L., Cobelli C., Dassau E., DeVries J.H., Donaghue K.C., Dovic K., Doyle F.J. 3rd, Garg S., Grunberger G., Heller S., Heinemann L., Hirsch I.B., Hovorka R., Jia W., Kordonouri O., Kovatchev B., Kowalski A., Laffel L., Levine B., Mayorov A., Mathieu C., Murphy H.R., Nimri R., Norgaard K., Parkin C.G., Renard E., Rodbard D., Saboo B., Schatz D., Stoner K., Urakami T., Weinzimmer S.A., Phillip M. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603, <https://doi.org/10.2337/Dci19-0028>.

12. Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А., Ботова С.Н., Стронгин Л.Г. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(3): 15–21, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4239>. Korotina M.A., Pochinka I.G., Frolov A.A., Botova S.N., Strongin L.G. Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(3): 15–21, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4239>.

13. Hill N., Nick S., Choudhary P., Levy J.C., Hindmarsh P., Matthews D.R. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(9): 921–928, <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0247>.

14. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. *Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Монография.* Новосибирск: ИПЦНГУ; 2016; 252 с. Klimontov V.V., Myakina N.E. *Variabel'nost' glikemii pri sakharnom diabete. Monografiya* [Variability of glycemia in diabetes mellitus. Monograph]. Novosibirsk: IPTsNGU; 2016; 252 p.

15. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J Diabetes Res* 2020; 2020: 7489795, <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>.

16. Ceriello A., Esposito K., Piconi L., Ihnat M.A., Thorpe J.E., Testa R., Voemi M., Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57(5): 1349–1354, <https://doi.org/10.2337/db08-0063>.

17. Xia J., Zhang J., Chang J., Tian Y., Li J., Zhang B., Zeng X., Yin C. The effects of glycaemic variability on intimal hyperplasia and plaque stability after stenting via autophagy-mediated G3BP1/NLRP3 inflammasome. *Ann Transl Med* 2020; 8(21): 1388, <https://doi.org/10.21037/atm-20-4818>.

18. Joubert M., Hardouin J., Legallois D., Blanchart K., Elie N., Nowoczyn M., Croisille P., Coulbault L., Bor-Angelier C., Allouche S., Manrique A. Effects of glycaemic variability on cardiac remodelling after reperfused myocardial infarction: evaluation of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats using cardiac mag-

netic resonance imaging. *Diabetes Metab* 2016; 42(5): 342–350, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.02.002>.

19. Yang C.D., Shen Y., Ding F.H., Yang Z.K., Hu J., Shen W.F., Zhang R.Y., Lu L., Wang X.Q. Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is associated with left ventricular adverse remodeling in diabetic patients with STEMI. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 131, <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01112-6>.

20. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A., Tjosvold L., Vanderloo S.E., McAlister F.A. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6(3): 395–402, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162>.

21. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Kober L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Anand I.S., Belohlavek J., Böhm M., Chiang C.E., Chopra V.K., de Boer R.A., Desai A.S., Diez M., Drozd J., Dukat A., Ge J., Howlett J.G., Katova T., Kitakaze M., Ljungman C.E.A., Merkely B., Nicolau J.C., O'Meara E., Petrie M.C., Vinh P.N., Schou M., Tereshchenko S., Verma S., Held C., DeMets D.L., Docherty K.F., Jhund P.S., Bengtsson O., Sjöstrand M., Langkilde A.M.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

22. Zdarska D.J., Kvapil M., Rusavy Z., Krcma M., Broz J., Krivska B., Kadlecova P. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126(7/8): 228–237, <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0508-6>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**М.А. Коротина**, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород;

**И.Г. Починка**, д.м.н., доцент; заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; заведующий кардиологического отделения № 1 ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород;

**Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор; профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**А.А. Фролов**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород.

**Для контактов:** Коротина Мария Антоновна, e-mail: masha\_95-01@mail.ru

# СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ИКСОДОВОМУ КЛЕЩЕВОМУ БОРРЕЛИОЗУ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

УДК 66.98–02

3.2.2 — эпидемиология

Поступила 14.03.2023

И.А. Карпова<sup>1, 2</sup>, Е.С. Палагушкина<sup>1</sup>, Г.Р. Хасанова<sup>1</sup>, Л.О. Борисова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань;

<sup>2</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Татарстан (РТ)», Казань;

<sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань

**Цель исследования** — проведение ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) на территории Республики Татарстан (РТ) за период 2012–2022 гг. для оценки и прогноза ситуации по данной нозологии.

**Материалы и методы.** Были использованы формы государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по Республике Татарстан с 2012 по 2022 г. Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости ИКБ за период 2012–2022 гг. и ее структуры. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы Microsoft Excel 14.0.

**Результаты и обсуждение.** Всего за период с 2012 по 2022 г. на территории Республики Татарстан зарегистрировано 420 случаев ИКБ. Заболеваемость имеет волнообразный характер со среднемноголетним показателем, равным 0,994 на 100 тысяч населения. Сезонные подъемы заболеваемости отмечены с мая по июль и с сентября по октябрь. Заболеваемость обратно коррелирует с возрастом. В основном болеет взрослое население, проживающее в восточных районах республики и в г. Казани. Динамика числа зарегистрированных случаев присасывания клещей носит волнообразный характер; наибольшее число пострадавших от укусов отмечено в 2015, 2019 и 2022 гг., что совпадает с пиками заболеваемости населения ИКБ. С 2018 по 2022 г. на фоне увеличения площадей, подвергшихся акарицидной обработке, уменьшилась доля укусов клещей на территориях городов с 13,2 до 3,9%, при этом доля лесных и луговых укусов в общей структуре выросла с 15,9 до 53,9%.

**Заключение.** Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом на территории Республики Татарстан носит волнообразный, циклический характер. Наблюдаются выраженная сезонность и неравномерность распределения заболеваемости по территории республики. Рост числа случаев присасывания клещей и стабильные показатели заболеваемости населения иксодовым клещевым боррелиозом позволяют спрогнозировать сохранение заболеваемости как минимум на прежнем уровне и обосновать необходимость проведения всего спектра неспецифических и специфических профилактических мероприятий, в первую очередь гигиенического воспитания населения.

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз; лайм-боррелиоз; укус клеща; заболеваемость; эпидемиология; профилактика клещевых инфекций.

## ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF LYME DISEASE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

I.A. Karpova<sup>1,2</sup>, E.S. Palagushkina<sup>1</sup>, G.R. Khasanova<sup>1</sup>, L.O. Borisova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan;

<sup>2</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan;

<sup>3</sup>Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Republic of Tatarstan, Kazan

**The purpose of the study** was to conduct a retrospective epidemiological analysis of the incidence of ixodid tick-borne borreliosis (ITB) in the Republic of Tatarstan (RT) for the period 2012–2022 to assess and predict the situation in this field.

**Materials and methods.** Forms of state statistical observation No. 2 "Information on infectious and parasitic diseases" in the Republic of Tatarstan from 2012 to 2022 were used. An analysis of the long-term dynamics of the incidence of ITB and its structures for the period 2012–2022 was carried out. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 14.0.

**Results and discussion.** In total, for the period from 2012 to 2022, 420 cases of ITB were registered on the territory of the Republic of Tatarstan. The incidence has a wave-like character with a long-term average of 0.994 per 100,000 population. Seasonal rises in incidence are noted from May to July and from September to October. The incidence is inversely correlated with age. Mostly sick adult population living in the eastern regions of the republic and in the city of Kazan. The dynamics of the number of registered cases of tick bites is undulating; The largest number of victims of bites was noted in 2015, 2019 and 2022, which coincides with the peak incidence of ITB in the population. From 2018 to 2022, against the background of an increase in areas subjected to acaricidal treatment, the share of tick bites in urban areas decreased from 13.2 to 3.9%, while the share of forest and meadow bites in the total structure increased from 15.9 to 53.9%.

**Conclusion.** The incidence of ixodid tick-borne borreliosis on the territory of the Republic of Tatarstan is undulating, cyclical. There is a pronounced seasonality and uneven distribution of morbidity across the territory of the republic. The increase in the number of cases of tick bites and the stable incidence of ixodid tick-borne borreliosis in the population make it possible to predict the persistence of the incidence at least at the same level and justify the need for a full range of non-specific and specific preventive measures, primarily hygienic education of the population.

**Key words:** Lyme-disease; tick bite; incidence; epidemiology; prevention of tick-born infections.

### ВВЕДЕНИЕ

Природноочаговые трансмиссивные инфекционные заболевания представляют серьезную проблему для большей части территории Российской Федерации. Ведущую роль в качестве переносчика заболеваний играют иксодовые клещи. Абсолютным лидером в группе инфекций, передающихся клещами, как на территории России, так и в Республике Татарстан, является иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ, болезнь Лайма). В 2021 г. в Российской Федерации на долю иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) приходилось 43,1% от числа всех зарегистрированных случаев природноочаговых инфекций и инфекций, общих для человека и животных [1]. Вся территория Республики Татарстан является эндемичной по ИКБ. В 2022 г. инфицированность боррелиями клещей из внешней среды составила 9,3% [2].

Актуальность данной нозоформы обусловлена в том числе возможностью развития не только острых, но и хронических форм заболевания с серьезным, иногда необратимым, поражением опорно-

двигательной системы, сердца, центральной и периферической нервной системы [3].

Циркуляция возбудителей вышеперечисленных заболеваний в природе не может быть прекращена полностью, но заболеваемость вполне поддается контролю, для организации которого важно иметь представление об эпидемической ситуации и ее динамике.

**Цель** данного исследования — проведение ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом на территории Республики Татарстан за период 2012–2022 гг. для оценки и прогноза ситуации по данной нозологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были использованы формы государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и формы № 27 «Сведения о дезинфекционной деятельности» по РТ. Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости ИКБ за период 2012–

2022 г. и ее структуры. Проведен регрессионный анализ с использованием метода наименьших квадратов: строилась линия многолетней тенденции и проводилось прогнозирование, которое осуществлялось путем продолжения линии тенденции на 2023 г. Доверительные интервалы среднемноголетних значений рассчитывали по методу Вальда. Для анализа внутригодовой динамики проводили деление общего годового показателя на его структурные составляющие. Затем оценивали соотношение структурных частей общего годового показателя, их внутригодовую (по месяцам) и многолетнюю динамику. Далее рассматривалась группировка с учетом месяца возникновения заболевания.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью математического и статистического пакетов программы Microsoft Excel 14.0. Для определения статистической значимости различий интенсивных показателей заболеваемости и инцидентности присасывания клещей использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$  (уровне  $\alpha$ -ошибки менее 5%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период с 2012 по 2022 г. на территории Республики Татарстан было зарегистрировано 420 слу-

чаев ИКБ. Анализ многолетней динамики заболеваемости в течение исследуемого периода показал, что она имеет волнообразный характер с тенденцией к снижению (-0,53%). Наибольшие показатели заболеваемости были зарегистрированы в 2015, 2019, 2022 гг. После подъема заболеваемости в 2015 и 2019 гг. следовало значительное снижение, что отражает ее циклический характер (рис. 1). Доля разницы показателей в годы подъемов и спадов составляет 52,4%, что позволяет оценить цикличность как выраженную. Характер цикличности не изменился в сравнении с таковым, описанным нами ранее при анализе показателей заболеваемости за период 2007–2018 гг. [4], и по-видимому, объясняется природными колебаниями численности грызунов как основного резервуара ИКБ и численности переносчиков заболевания — клещей.

Минимальный показатель заболеваемости зафиксирован в 2020 г. (см. рис. 1), что может быть обусловлено проведением строгих изоляционных мероприятий в связи с пандемией COVID-19 весной 2020 г., что свело к минимуму возможность посещения населением природных зон, а также отчасти может быть результатом гиподиагностики в силу перераспределения ресурсов системы здравоохранения на борьбу с пандемией. По данным С.А. Рудаковой с соавт., аналогичное снижение заболеваемости

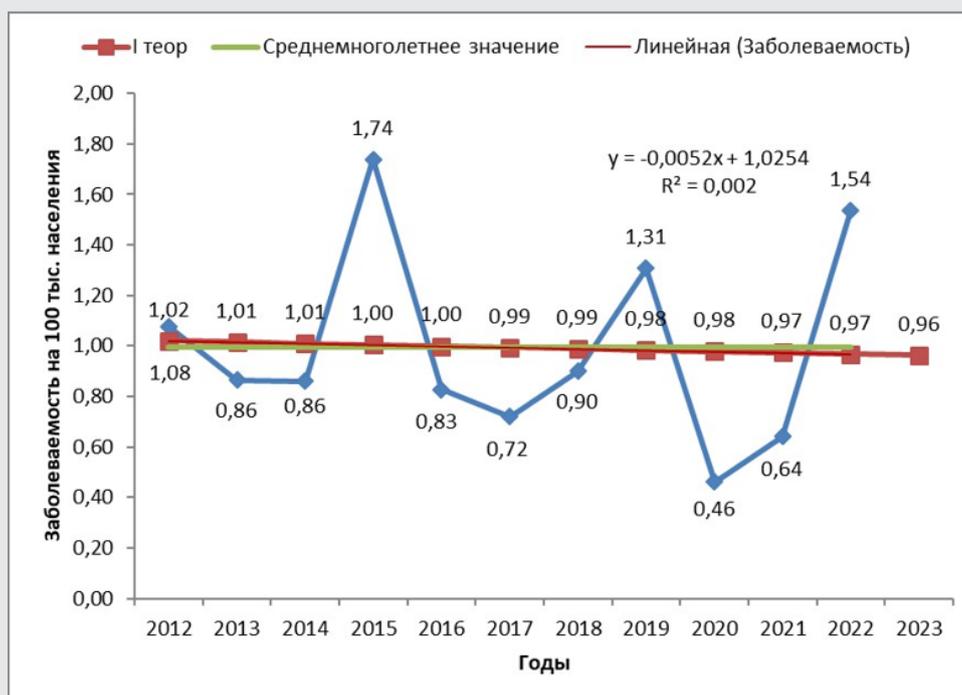


Рис. 1. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом населения Республики Татарстан за период 2012–2022 гг.

в 2020 г. произошло в 75 из 78 субъектов РФ [5]. Среднемноголетний показатель заболеваемости был 0,99 на 100 тыс. населения. Скорость тренда составила ...-0,005. Различие в уровнях заболеваемости 2012 и 2022 гг. статистически незначимо ( $p=0,2747$ ). Так как фактическая заболеваемость 2022 г. (1,540 на 100 тысяч населения) не входит в доверительный интервал теоретической заболеваемости этого года (95% ДИ 0,65; 1,28), можно прогнозировать изменение тренда в перспективе.

В соответствии с прогнозом на 2023 г., заболеваемость ИКБ составит 0,96 на 100 тыс. населения (95% ДИ 0,65; 1,28). Среднемноголетний показатель заболеваемости в РТ значительно ниже такового в РФ, который составил 4,8 на 100 тысяч населения за период 2010–2019 гг. [1].

Заболеваемость ИКБ распределена неравномерно по территории республики (рис. 2). Районами со среднемноголетними показателями выше, чем в целом по республике, стали Заинский (6,48 на 100 тыс. населения), Агрызский (2,96 на 100 тыс. населения), Лениногорский (2,56 на 100 тыс. населения), Верхнеуслонский (1,95 на 100 тыс. населения), Высокогорский (1,88 на 100 тыс. населения), Лаишевский (1,60 на 100 тыс. населения), Тетюшский районы (1,33 на 100 тыс. населения), а также г. Казань (1,80 на 100 тыс. населения). Таким образом, большинство заболевших ИКБ — жители г. Казани и лица, проживающие в восточных районах Республики Татарстан, для которых характерна большая лесистость территории.

Динамика месячных показателей заболеваемости

ИКБ в период 2012–2022 гг. характеризуется выраженной сезонностью, что определяется периодом активности основных переносчиков — клещей, а также возможностью контакта с ними населения при посещении лесов, садов, водоемов и пр. В целом, сезонный подъем заболеваемости ИКБ населения Республики Татарстан (по средней арифметической и медиане) длился с мая по июль и с сентября по октябрь (рис. 3).

Из форм годовой динамики преобладала сезонная заболеваемость (85,1%). На фоновую и вспышечную приходились 10,2 и 4,7% соответственно.

Заболеваемость ИКБ в различных возрастных группах имеет волнообразный характер и в целом соответствует динамике общей заболеваемости в популяции (рис. 4).

В целом в возрастной структуре заболеваемости за весь исследуемый период преобладали взрослые (92%); на группу детей от 7 до 17 лет приходилось 6%, от 3 до 6 лет — 1%, от 1 года до 2 лет — 1% от общего числа случаев. Среди заболевших не было детей до 1 года (0%).

На уровень заболеваемости могут оказывать влияние как численность популяции клещей и связанная с ней частота укусов, так и боррелиофорность клещей. Мероприятия, направленные на снижение заболеваемости ИКБ, включают дератизацию, акарицидную обработку и гигиеническое воспитание населения.

Регистрация случаев присасывания клещей в Республике Татарстан началась в 2013 г. Общее число

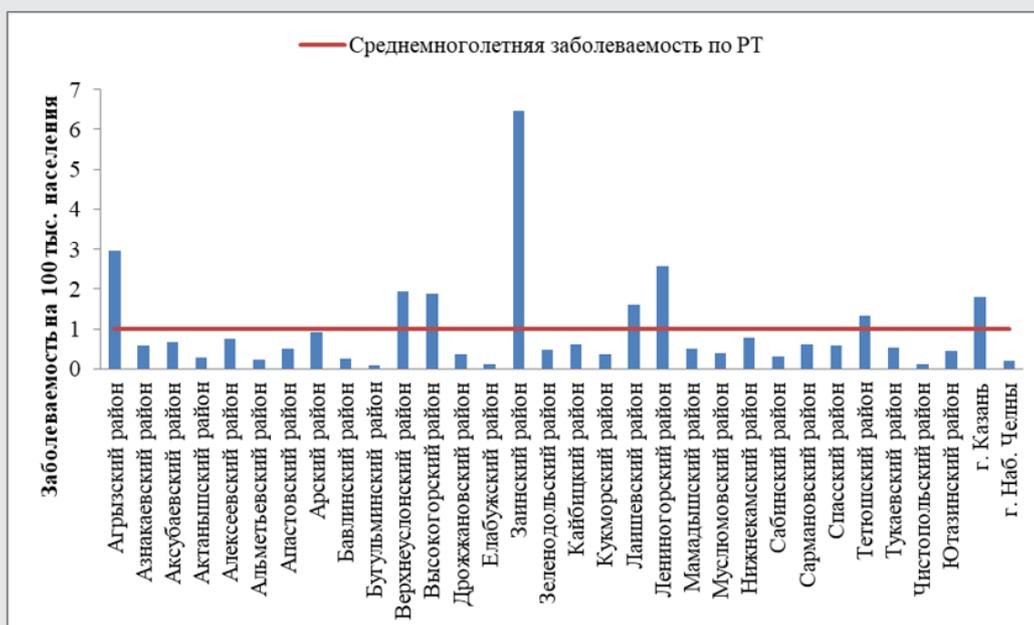


Рис. 2. Территориальное распределение заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом за период 2012–2022 гг. в Республике Татарстан



Рис. 3. Типовые показатели годовой динамики заболеваемости ИКБ населения Республики Татарстан

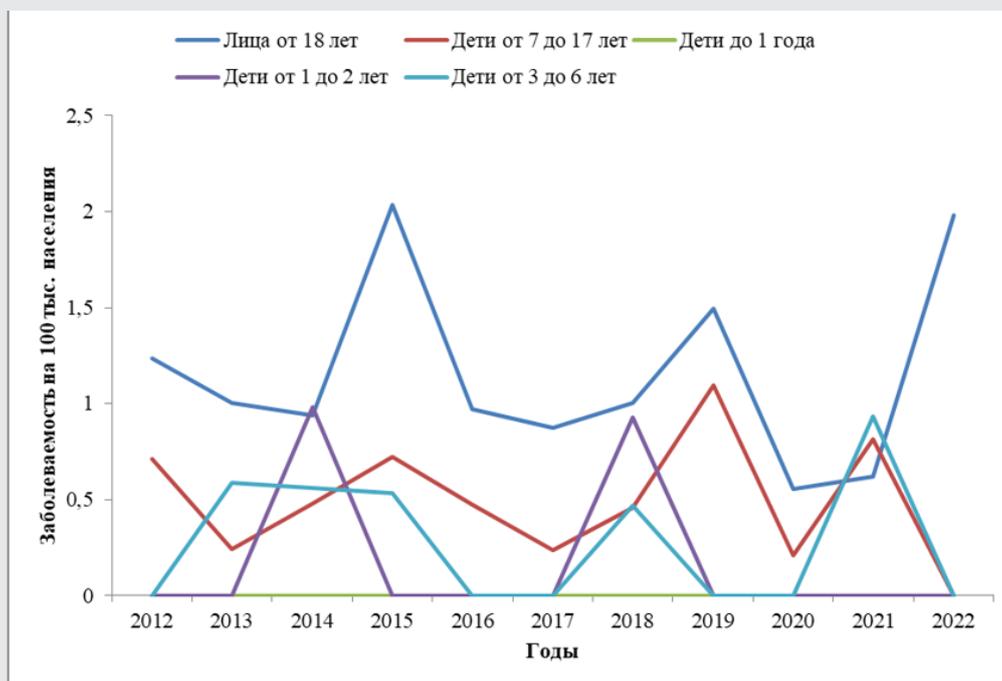


Рис. 4. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Республике Татарстан за период 2012–2022 гг. в различных возрастных группах

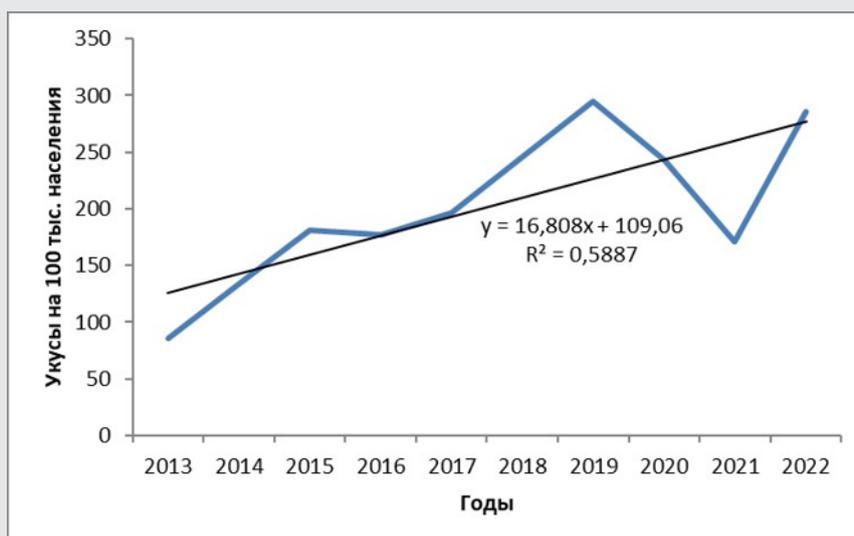


Рис. 5. Многолетняя динамика случаев обращений в связи с укусами клещей по Республике Татарстан за период 2013–2022 гг.

обратившихся по поводу укусов клещей — 77703, из них 59168 (76,2%) — лица от 18 лет, остальные — дети. Наибольшее число пострадавших от укусов отмечено в 2015, 2019 и 2022 гг. (рис. 5), что совпадает с пиками заболеваемости населения ИКБ. Частота присасывания клещей в 2022 г. превышает таковую в 2013 г. (критерий Стьюдента  $t=46,16$ ,  $p=0,00001$ ).

Анализ по местам присасывания клещей за последние 5 лет (с 2018 по 2022 г.) показал, что наибольшее количество укусов приходится на лесной и луговой типы (45,9%), а также на садово-дачный тип (38,5% от общего числа укусов). На городской тип (включая кладбища и места массового отдыха населения) пришлось 8,3%, на случаи присасывания на территории личных подсобных хозяйств — 7,2%, закрытых оздоровительных учреждений — 0,1% от общего числа. Отмечается снижение доли укусов в городской местности за 5 лет от 13,2 до 3,9%. Это, вероятнее всего, связано с увеличением территорий городов и сел, подвергающихся профилактическим акарицидным обработкам. Если в 2013 г. было обработано 1799 га, в 2018-м — 2914 га, то в 2022 г. — уже 3106 га территории. Напротив, доля укусов клещами в лесных и луговых зонах увеличилась за 5 лет с 15,9 до 53,9%. Рост числа укусов, связанных с пребыванием в природных необрабатываемых зонах, говорит о недостаточной настороженности и грамотности населения в отношении опасности укусов клещей и приверженности профилактическим мероприятиям. В связи с этим актуально проведение просвети-

тельской работы, в особенности с населением территорий с высокими показателями заболеваемости, о необходимости использования подходящей одежды и проведения само-/взаимоосмотров при посещении лесных и луговых зон, садово-дачных участков, применении специальных химических средств (акарицидных и акарицидно-репелентных) для обработки верхней одежды, а также — в случае укуса клеща — своевременного обращения к врачу для проведения диагностики и специфической профилактики ИКБ. Определенные в ходе анализа направления профилактики ИКБ рекомендуется учитывать муниципальным образованиям Республики Татарстан при ежегодном планировании противоэпидемических и профилактических мероприятий.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом на территории Республики Татарстан носит волнообразный, циклический характер, стабильна. Отмечается выраженная сезонность, объясняемая весенне-осенними периодами активности клещей, и неравномерность распределения заболеваемости по территории республики. Рост числа случаев присасывания клещей и стабильные показатели заболеваемости населения иксодовым клещевым боррелиозом позволяют прогнозировать сохранение заболеваемости как минимум на прежнем уровне. Наибольшее количество укусов происходит при пребывании в природных необрабатываемых зонах, что определяет важность гигиенического

воспитания населения по вопросам неспецифической профилактики клещевых инфекций.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году". URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=21796](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796). Gosudarstvennyy doklad "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 godu" [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021"]. URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=21796](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796).
2. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2022 году". URL: [https://16.rosпотребнадзор.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=1e481ea8-f1a8-4f32-873d-50c6e3bfab66&groupId=10156](https://16.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=1e481ea8-f1a8-4f32-873d-50c6e3bfab66&groupId=10156). Gosudarstvennyy doklad "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Tatarstan v 2022 godu" [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Tatarstan in 2022"]. URL: [https://16.rosпотребнадзор.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=1e481ea8-f1a8-4f32-873d-50c6e3bfab66&groupId=10156](https://16.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=1e481ea8-f1a8-4f32-873d-50c6e3bfab66&groupId=10156).
3. Миноранская Н.С., Черных В.И., Тихонова Е.П., Тюшевская О.А. Клинико-иммунологические аспекты хронических иксодовых клещевых боррелиозов. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2020; 9(3): 61–66, <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-61-66>. Minoranskaya N.S., Chernykh V.I., Tikhonova E.P., Tyushevskaya O.A. Clinical and immunological aspects of chronic tickborne borreliosis. *Infektionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2020; 9(3): 61–66, <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-61-66>.
4. Карпова И.А., Хасанова Г.Р., Зиятдинов В.Б., Хакимзя-

нова М.В. Иксодовый клещевой боррелиоз в Республике Татарстан (анализ заболеваемости). *Медицинский альманах* 2018; 4: 63–66. Karpova I.A., Khasanova G.R., Ziatdinov V.B., Khakimzyanova M.V. Ixodid tick-borne borreliosis in the Republic of Tatarstan (analysis of morbidity). *Medicinskij al'manah* 2018; 4: 63–66.

5. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2021; 2: 52–61, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E. Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and prognosis for 2021. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2021; 2: 52–61, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И.А. Карпова**, заведующая отделом обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Республике Татарстан (РТ)», ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Е.С. Палагушкина**, студент медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Г.Р. Хасанова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Л.О. Борисова**, заместитель начальника отдела санитарной охраны территории Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань.

**Для контактов:** Карпова Ирина Александровна, e-mail: [fbuzkarpovairina@mail.ru](mailto:fbuzkarpovairina@mail.ru)

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНФЕКЦИИ *C. DIFFICILE* У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

УДК 616.348-002

3.2.2 — эпидемиология;

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 3.04.2023

Д.С. Пургина<sup>1</sup>, Л.В. Лялина<sup>1,2</sup>, В.В. Рассохин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

**Цель** — оценка влияния инфекции *C. difficile* на клинико-лабораторные показатели и тяжесть течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лабораторно-инструментальных методов обследования 404 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно с ВЗК и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с диарейным синдромом, которые составили группу сравнения. Методы исследования: клинический, эпидемиологический, ИФА, лабораторно-инструментальные, методы статистики. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи свободного программного обеспечения R и RStudio (RStudio Inc.). Для анализа количественных данных использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных параметров применялся хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводилась оценка шансов с 95% ДИ, а также определение меры связи между номинальными признаками. При корреляционном анализе использовался коэффициент ранговой корреляции  $\rho$  Спирмена, характеристика тесноты корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

**Результаты.** У пациентов с ВЗК инфекция *C. difficile* выявлена в 21,4% случаев, в группе сравнения — в 5,1% ( $p < 0,05$ ). У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона частота обнаружения инфекции *C. difficile* составила 77,3 и 22,7% соответственно ( $p < 0,001$ ). Результаты эндоскопического исследования показали, что проявления активного воспаления встречались чаще при наличии инфекции *C. difficile* у пациентов с ВЗК. При лабораторном обследовании получены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по уровню лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), СОЭ ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), IgA ( $p < 0,001$ ) и уровню фекального кальпротектина ( $p < 0,001$ ). При оценке уровня иммуноглобулинов статистически значимые различия получены по уровню IgA, который оказался выше у пациентов с инфекцией *C. difficile*, что указывает на более выраженный воспалительный процесс в слизистой оболочке. Уровень зонулина у больных с инфекцией *C. difficile* был выше, чем у пациентов без этой инфекции, что свидетельствует о более выраженном нарушении проницаемости кишечного барьера.

**Заключение.** У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ассоциированными с *C. difficile*, увеличивается вероятность более тяжелого течения заболевания в сравнении с группой контроля, что характеризуется наличием выраженной воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки кишечника, нарушением проницаемости кишечного барьера.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника; неспецифический язвенный колит; болезнь Крона; инфекция *C. difficile*; кальпротектин; зонулин; IgA.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF INFECTION *C. DIFFICILE* IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CROHN DISEASE

D.S. Purgina<sup>1</sup>, L.V. Lyalina<sup>1, 2</sup>, V.V. Rassokhin<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Saint-petersburg Pasteur institute, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg;

<sup>3</sup>Pavlov University, Saint Petersburg

**Objective** — to assess the impact of *C. difficile* infection on clinical and laboratory parameters and the severity of inflammatory bowel disease (IBD).

**Materials and methods.** A comparative analysis of the results of laboratory and instrumental methods of examination of 404 patients being under outpatient observation with IBD and other diseases of the gastrointestinal tract with diarrheal syndrome making up the comparison group was carried out. Research methods: clinical, epidemiological, ELISA, laboratory and instrumental, statistical methods. Statistical processing of the results was carried out using the free software R and RStudio (RStudio Inc.). The Mann-Whitney test was used to analyze the quantitative data. To assess the qualitative parameters, Pearson's chi-square or Fisher's exact test was used. For traits with statistically significant differences, the odds were assessed with 95% CI, as well as the measure of association between nominal traits was determined. In the correlation analysis, the Spearman's rank correlation coefficient  $\rho$  was used; the characteristic of the tightness of the correlation was assessed using the Chaddock scale.

**Results.** In patients with IBD, *C. difficile* infection was detected in 21.4% of cases, in the comparison group — in 5.1% ( $p < 0.05$ ). In patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, the incidence of *C. difficile* infection was 77.3% and 22.7%, respectively ( $p < 0.001$ ). The results of endoscopic examination showed that manifestations of active inflammation were more common in the presence of *C. difficile* infection in patients with IBD. During laboratory examination, statistically significant differences were obtained between the compared groups in terms of the level of leukocytes ( $p < 0.001$ ), ESR ( $p < 0.001$ ), CRP ( $p < 0.001$ ), IgA ( $p < 0.001$ ) and the level of fecal calprotectin ( $p < 0.001$ ). When assessing the level of immunoglobulins, statistically significant differences were obtained in terms of the level of IgA, which turned out to be higher in patients with *C. difficile* infection, which indicates a more pronounced inflammatory process in the mucosa. The level of zonulin in patients with *C. difficile* infection was higher than in patients without this infection, indicating a more pronounced violation of the permeability of the intestinal barrier.

**Conclusion.** In patients with inflammatory bowel diseases associated with *C. difficile*, the likelihood of a more severe course of the disease increases compared with the control group, which is characterized by the presence of a pronounced inflammatory reaction from the intestinal mucosa, a violation of the permeability of the intestinal barrier.

**Key words:** inflammatory bowel disease; nonspecific ulcerative colitis; Crohn's disease; *C. difficile* infection; calprotectin; zonulin; IgA.

### ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой идиопатические хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Наиболее значимые из них по частоте встречаемости, тяжести протекания, фенотипическим проявлениям — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1].

В странах Европейского и Американского континентов, Азии и Ближнего Востока заболеваемость ВЗК продолжает расти во всех возрастных группах, что способствует повсеместному увеличению распространенности, при этом ранее считалось, что ВЗК преимущественно встречается у людей в высокоразвитых государствах [2, 3]. Наибольшая заболеваемость язвенным колитом составляет 24,3 на 100 000 человек в странах Европы, 6,3 на 100 000 человек в Азии и на Ближнем Востоке и 19,2 на 100 000 в Северной Америке. Самая высокая заболеваемость

болезнью Крона равна 12,7 на 100 000 человек в Европе, 5,0 на 100 000 в Азии и на Ближнем Востоке и 20,2 на 100 000 человек в Северной Америке. Распространенность язвенного колита в Европе — 505,0 на 100 000 населения, а болезни Крона — 322,0 на 100 000 населения [4].

В Великобритании распространенность ВЗК выросла за период 2006–2016 гг. с 106,2 до 142,1 случая на 10 000 среди взрослого населения со средним увеличением на 2,96% в год. В целом за данный период рост распространенности составил 33,8%. За период с 2006 по 2016 г. было зарегистрировано 25 470 случаев ВЗК. Заболеваемость за весь период исследования оценивалась в 69,5 (95% ДИ 68,6–70,4) на 100 000 человеко-лет. Заболеваемость среди женщин была выше, чем среди мужчин [5].

Важная проблема для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника — инфекция, обусловленная *C. difficile* (ИКД). *C. difficile* может при-

водить к увеличению частоты и тяжести атак, уменьшению времени ремиссии, увеличивает риск колэктомий и смертности [6, 7]. Обсуждается роль *C. difficile* не только в качестве оппортунистической инфекции, но и как микроорганизма, принимающего участие в патогенезе ВЗК в качестве триггера, запускающего заболевание [8, 9].

Одной из предполагаемых причин высокой распространенности *C. difficile* среди пациентов с ВЗК, даже без наличия классических факторов риска, является микробиота кишечника. При ВЗК нарушение кишечного микробиома может происходить независимо от приема антибактериальных препаратов, создавая условия для колонизации *C. difficile* [10].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Российской Федерации, распространенность у больных с инфицированием *C. difficile* при ЯК и БК оказалась сопоставимой. Было показано, что пациенты с ВЗК более чувствительны к развитию ИКД в молодом возрасте, причем, не имея таких традиционных факторов риска, как недавняя госпитализация или прием антибиотиков [11].

ИКД зачастую трудно отличить от обострения ЯК или БК, поэтому скрининг на *C. difficile* рекомендуется при каждом таком обострении, поскольку своевременное выявление и лечение инфекции улучшают течение ВЗК. Известно, что в 5–20% случаев обострений ВЗК обнаруживаются *C. difficile*. При этом у 60% пациентов, перенесших ИКД, повышается риск рецидива инфекции, в то время как у пациентов без ВЗК, перенесших ИКД, такой риск следует учитывать в 15–30% случаев [12].

Нарушение проницаемости кишечного барьера играет важную роль в патогенезе хронического воспаления кишечника и становится одной из основных причин развития ИКД у пациентов с ВЗК [13]. В активной стадии заболевания воспаление слизистой оболочки сопровождается изменением барьерной функции — повреждаются плотные контакты, увеличивается частота апоптотических событий и, что важно, развивающиеся дефекты барьера связаны с повышенной активностью провоспалительных цитокинов, которые в высокой степени экспрессируются в хронически воспаленном кишечнике. Вопрос о том, играют ли изменения проницаемости эпителия у пациентов с ВЗК основную роль в патогенезе заболевания или это вторичный эффект в ответ на воспаление, все еще обсуждается [14].

Кишечный барьер играет жизненно важную роль в поддержании иммунного гомеостаза кишечника и всего организма, и смещение баланса состава кишечной микробиоты в сторону условно-патогенных микроорганизмов приводит к усилению секреции белка зонулина [15]. Некоторые кишечные микробы, в частности патогены, могут индуцировать высвобождение зонулина из кишечника, что указывает на механическую связь между изменениями микробиоты

кишечника и барьерной функцией кишечника [16]. Зонулин сыворотки обладает высокой чувствительностью для оценки кишечной проницаемости у пациентов с ВЗК [17].

Помимо нарушения равновесия в составе кишечной микробиоты, увеличить тяжесть воспалительного процесса у пациентов с ВЗК может индуцированное IgA воспаление, поскольку поврежденный эпителий приводит к массивному присутствию иммунных комплексов IgA (от опсонизированных комменсальных бактерий) в собственной пластинке. При инфицировании бактерии, проникающие в эпителиальный слой, опсонизируются локальными (димерными) IgA, которые приспособлены к микробиоте человека и направлены в основном против колитогенных видов. Наиболее известная функция IgA заключается в том, что он обеспечивает пассивный иммунитет посредством иммунного исключения, нейтрализации патогенов и экскреции антигена, особенно на слизистых оболочках, таких как желудочно-кишечный тракт. В кишечнике IgA продуцируется в больших количествах в димерной форме плазматическими клетками собственной пластинки, которые содержат соединительную J-цепь, обеспечивающую транспорт по эпителию поли-Ig-рецептором и экскрецию в просвет в виде секреторного IgA (SIgA). SIgA способен предотвращать их взаимодействие с эпителием. Локально продуцируемый плазматическими клетками IgA в собственной пластинке кишечника предназначен для распознавания микробиоты, присутствующей в просвете, и нацелен на патогенные бактерии. При транспорте IgA через эпителиальные клетки кишечника он уже может связываться со своей мишенью, что не только способствует выведению обратно в просвет антигенов, достигших собственной пластинки, но и нейтрализует внутриклеточные патогены в эпителиальных клетках [18–21].

**Цель исследования** — оценка заболеваемости инфекцией *C. difficile* у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и другими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта с диарейным синдромом, влияния инфекции на клинические и лабораторные показатели, проницаемость кишечного барьера и тяжесть течения воспалительных заболеваний кишечника.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки отобраны 404 пациента, наблюдавшихся амбулаторно с 2019 по 2021 г. с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 — 206 человек (51%) с ВЗК, группа 2 — 198 человек (49%) с другими заболеваниями ЖКТ и наличием диарейного синдрома. Сопоставлению подлежали распределение по полу, возрасту, данные клинической картины (тяжесть, частота дефекаций

и наличие крови в стуле), результаты лабораторных исследований (наличие патологических примесей в стуле, уровень лейкоцитов, СОЭ, гуморальная активность с учетом уровня СРБ и иммуноглобулинов А, М, G, оценка степени поражения кишечника с учетом уровней биомаркеров воспаления и кишечной проницаемости кальпротектина и зонулина), результаты эндоскопического обследования (с гистологическим изучением материала биопсии), влияние наличия *C. difficile* на выявленные изменения. Для пациентов с ВЗК определялись протяженность и тяжесть поражения кишечника, особенности клинического течения заболевания. Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовали 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи свободного программного обеспечения R и RStudio (RStudio Inc.). Для расчетов ДИ использована программа WinPeri, версия 11.65. Количественные данные анализировали с помощью критерия Манна–Уитни для независимых выборок с ненормальным распределением (по результатам проверки на нормальность распределения было выявлено распределение, отличное от нормального согласно критерию Колмогорова–Смирнова). Для оценки качественных параметров был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, оценивались шансы с 95% ДИ, а также определялась мера связи между номинальными признаками. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции  $\rho$  Спирмена, характеристика тесноты корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты (n=404) были разделены на две группы с учетом анамнеза, результатов клинических исследований, а также эндоскопической картины и данных гистологического исследования. В основную группу

(n=206) вошли пациенты с верифицированными воспалительными заболеваниями кишечника: БК 35,9% (n=74) и ЯК 64,1% (n=132). Группу сравнения составили 198 пациентов с заболеваниями ЖКТ не из категории ВЗК: 47,5% пациентов (n=94) с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК), 3,0% (n=6) с постинфекционным СРК, 10,1% (n=20) с дивертикулярной болезнью, 5,1% (n=10) с неверифицированным колитом, 19,2% (n=38) с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, 1,0% (n=2) с микроскопическим колитом, 7,1% (n=14) с целиакией, 4,0% (n=8) с функциональной диареей, 1,0% (n=2) с псевдомембранозным колитом и 2,0% (n=4) с постлучевым колитом.

При обследовании у пациентов с ВЗК установлено преобладание средней и легкой степени тяжести заболевания (68,9 и 24,3% соответственно), признаки тяжелого течения наблюдались в 6,8% случаев. В то же время при оценке протяженности изменений в кишечнике тотальное поражение наблюдалось у 39,8%, проктит — у 18,4%, проктосигмоидит — у 15,5%, левосторонний колит — у 13,6%, илеоколит — у 9,7%, илеит — у 2,9% пациентов.

Всем пациентам проведено эндоскопическое исследование толстой кишки (видеоколоноскопия, ВКС) (табл. 1). В группе сравнения у подавляющей части пациентов признаки воспаления отсутствовали. У большинства же пациентов с ВЗК наблюдались проявления активного воспалительного процесса в кишечнике ( $p < 0,001$ ,  $V = 1,0$ ), и только 15,5% пациентов находились в стадии ремиссии.

Также все пациенты проходили биопсию кишечника, по результатам которой была проведена гистологическая верификация диагноза. В итоге в обеих группах были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ВЗК у 84,5% (n=174) по данным гистологического исследования имело место активное воспаление, у 15,5% человек (n=32) — гистологическая ремиссия. В группе сравнения у 87,9% пациентов (n=174) воспалительных изменений выявлено не было, у 12,1% (n=24) отмечалось воспаление без признаков нозологической формы. Между сопоставляемыми признаками также отмечалась очень сильная связь ( $V = 1,0$ ).

Таблица 1

Результаты видеоколоноскопии у пациентов в группах сравнения

Заключение	Пациенты с ВЗК (n=206)	Группа сравнения (n= 198)	p	V Крамера
Нет воспаления	0	170 (85,9%)	<0,001*	1,0 (очень сильная связь)
Активное воспаление	174 (84,5%)	28 (14,1%)		
Ремиссия	32 (15,5%)	0		

\* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Уровень лейкоцитов, СРБ, СОЭ, кальпротектина и зонулина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и пациентов из группы сравнения

Показатель	Пациенты с ВЗК (n=206)		Группа сравнения (n=198)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,7	4,8–9,2	5,7	4,8–7,4	0,006*
СРБ, мг/л	3,7	1,1–8,6	2,4	0,8–4,6	<0,001*
СОЭ, мм/ч	14,0	8,0–23,0	9,0	5,0–15,0	<0,001*
Кальпротектин, мкг/г	215,0	94,0–564,0	50,0	29,0–80,0	<0,001*
Зонулин, нг/мл	54,8	34,1–83,9	46,9	25,9–72,0	0,006*

\* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Протяженность поражения у пациентов с наличием и отсутствием *C. difficile*

Протяженность поражения	Наличие ИКД, n=44 (%)	Отсутствие ИКД, n=162 (%)	p
Проктит	6 (13,6)	32 (19,8)	0,001*
Проктосигмоидит	0	32 (19,8)	
Левостороннее поражение	4 (9,1)	24 (14,8)	
Тотальный колит	28 (63,6)	54 (33,3)	
Илеоколит	6 (13,6)	14 (8,6)	
Илеит	0	6 (3,7)	

\* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

По результатам лабораторных исследований уточнялось наличие инфекции *C. difficile* у пациентов обеих групп. По данному параметру были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). В основной группе 21,4% пациентов ( $n=44$ ) были инфицированы *C. difficile*, в то время как в группе сравнения данный возбудитель был верифицирован только у 5,1% ( $n=10$ ). Таким образом, у пациентов с ВЗК риски наличия ассоциации с ИКД увеличивались (ОШ=5,1, 95% ДИ 2,5–10,5) в сравнении с пациентами, имеющими заболевания не из группы ВЗК.

Активность заболевания оценивалась с учетом уровня лейкоцитов, СРБ, СОЭ. Между обеими группами, согласно критерию Манна–Уитни, статистически значимые различия были получены по уровню лейкоцитов, СРБ и СОЭ (табл. 2). Уровень лейкоцитов у пациентов с ВЗК был выше, чем у пациентов без ВЗК. То же самое наблюдалось в отношении уровня СРБ. СОЭ у пациентов с ВЗК тоже была достоверно выше, чем в группе сравнения (см. табл. 2).

При сравнительной оценке уровня маркера нейтрофильного воспаления (кальпротектина) и маркера плотности кишечного барьера (зонулина) в обеих группах были получены статистически значимые

различия (см. табл. 2). Более высокий уровень фекального кальпротектина у больных ВЗК свидетельствует в пользу наличия выраженной воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки кишечника. Уровень зонулина в основной группе говорит в пользу более выраженного нарушения проницаемости кишечного барьера.

Далее пациенты с ВЗК были разделены на 2 группы с учетом наличия или отсутствия ИКД, в обеих группах проводился сравнительный анализ результатов клинического, лабораторного и эндоскопического исследований с поиском факторов, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания. По результатам исследования, у 21,4% пациентов ( $n=44$ ) была выявлена ИКД, у 78,6% ( $n=162$ ) данных за наличие инфекции не получено.

Статистически значимые различия среди обеих групп были выявлены по нозологической форме ВЗК ( $p=0,040$ ), протяженности воспаления ( $p=0,001$ ), тяжести течения ( $p < 0,001$ ), данным ВКС ( $p=0,020$ ), частоте стула ( $p < 0,001$ ) и наличию крови в кале ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов, инфицированных *C. difficile*, преобладали больные с ЯК: в группе пациентов с ИКД ЯК был верифицирован в 77,3% случаев

(n=34), в то время как среди пациентов, у которых отсутствовала ИКД, — у 60,5% (n=98); у пациентов с ИКД БК встречалась у 22,7% (n=10), а в отсутствие ИКД у 39,5% (n=64). Таким образом, у пациентов с ЯК риски возникновения ИКД увеличивались (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,0–4,8).

По протяженности воспаления группы пациентов с наличием и отсутствием ИКД были также различными (p=0,001) (табл. 3).

Среди пациентов с ИКД 77,3% имели среднюю степень тяжести течения ВЗК (n=34), реже (18,2%, n=8) наблюдалось тяжелое течение, и у наименьшего количества пациентов (4,5%, n=2) отмечалось легкое течение (рис. 1).

У пациентов, не имевших ИКД по результатам обследования, также преобладало течение средней степени тяжести (66,7%, n=108), реже наблюдалось легкое течение (29,6%, n=48), доля пациентов с тяжелым течением составила 3,7% (n=6). Полученные результаты свидетельствуют о большей вероятности тяжелого течения заболевания в группе пациентов с наличием *C. difficile*.

По частоте стула наличие ИКД было ассоциировано с более высокой частотой дефекации (см. рис. 1).

По результатам ВКС (рис. 2) у большей доли пациентов с *C. difficile* (95,5%, n=42) наблюдалось активное воспаление. Активное воспаление без наличия ИКД регистрировалось у 81,5% (n=132). Таким обра-

зом, вероятность активного воспаления при наличии ассоциации с *C. difficile* была выше (ОШ=4,8, 95% ДИ 1,1–20,8) в сравнении с пациентами, не имеющими ИКД.

Наличие крови в кале также достоверно чаще встречалось у пациентов с верифицированной ИКД (см. рис. 2): среди пациентов без *C. difficile* наличие крови отмечалось у 39,5% (n=64), тогда как в группе с верифицированной ИКД данные изменения были выявлены у 86,4% пациентов (n=38). Вероятность наличия крови в кале у пациентов с *C. difficile* также была выше (ОШ=9,7, 95% ДИ 3,9–24,3) по сравнению с пациентами, не имеющими ИКД.

Далее проводилась сравнительная оценка активности ВЗК у пациентов с наличием и отсутствием ИКД с учетом лабораторных признаков воспаления (уровень лейкоцитов, СРБ, СОЭ, иммуноглобулина А), при этом статистически значимые различия между группами пациентов были получены по всем показателям (табл. 4). Уровень лейкоцитов у пациентов с *C. difficile* отличался более высоким значением в сравнении с группой пациентов без ИКД; то же самое можно сказать про уровень СРБ и СОЭ.

Аналогичные соотношения были отмечены при оценке уровня фекального кальпротектина и зонулина в группах исследования (см. табл. 4). Высокий уровень фекального кальпротектина у пациентов с ИКД свидетельствует о наличии более выражен-

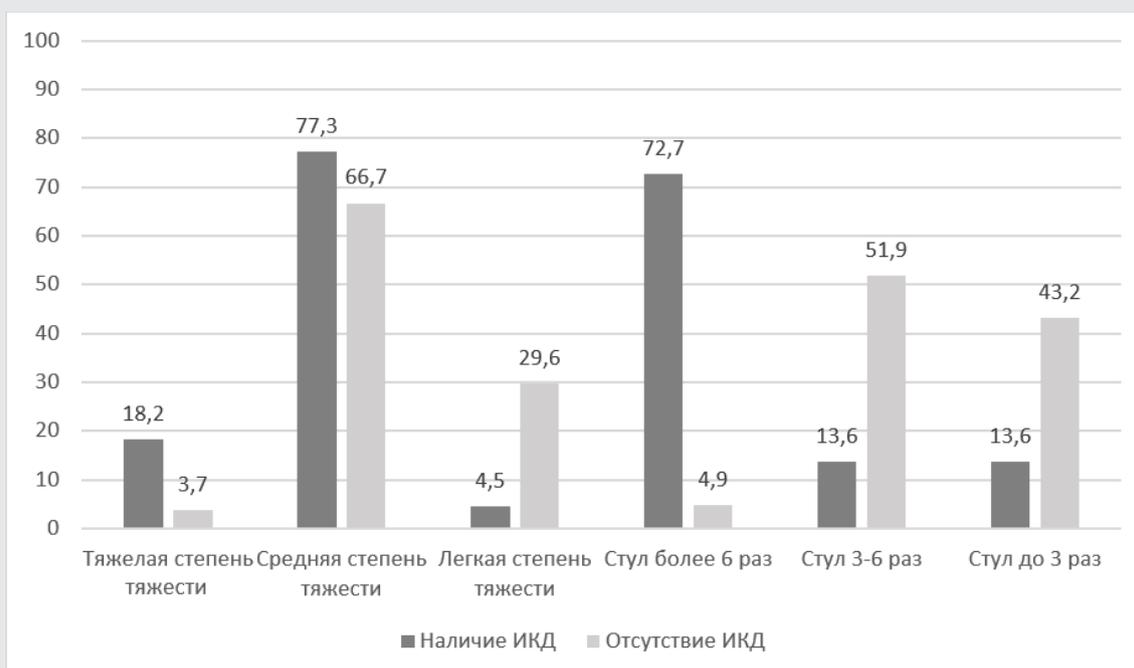


Рис. 1. Тяжесть течения воспалительных заболеваний кишечника и частота стула в сутки в зависимости от инфицированности *C. difficile*

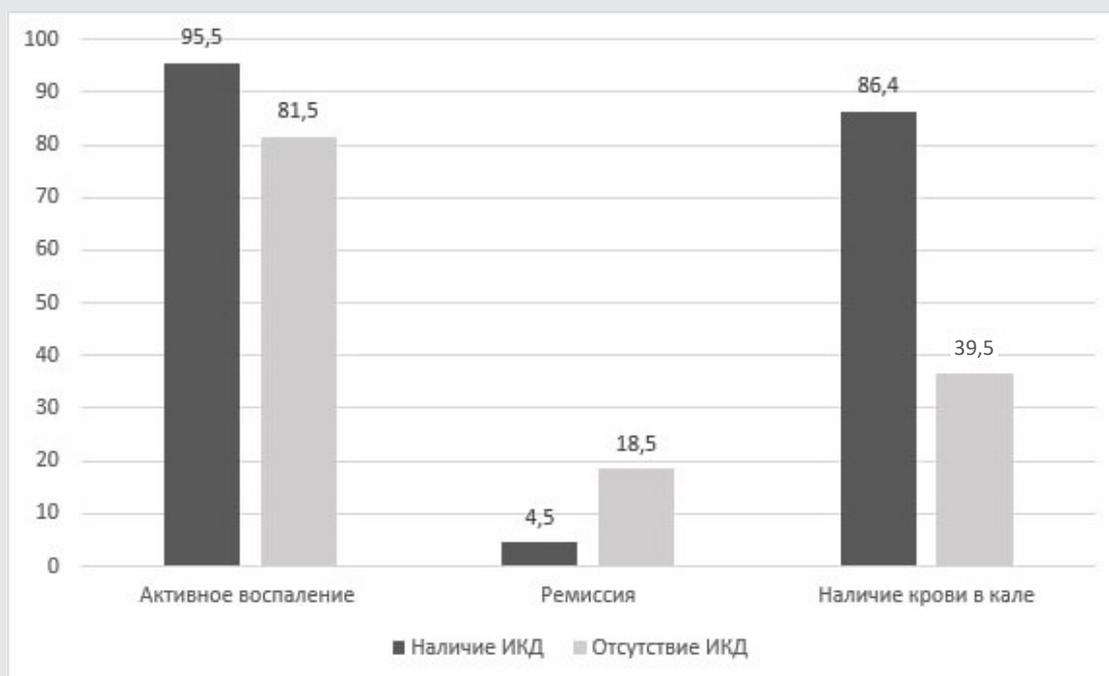


Рис. 2. Активность воспалительного процесса по результатам видеоколоноскопии и наличие крови в кале у пациентов в зависимости от инфицированности *C. difficile*

Таблица 4

Уровень лейкоцитов, СРБ, СОЭ, кальпротектина и зонулина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с наличием и отсутствием ассоциации с *C. difficile*

Показатель	Пациенты с ВЗК с <i>C. difficile</i> (n=44)		Пациенты с ВЗК без <i>C. difficile</i> (n=162)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,2	9,2–15,0	5,7	4,6–7,4	<0,001*
СРБ, мг/л	21,4	12,0–29,0	2,6	0,9–5,1	<0,001*
СОЭ, мм/ч	28,5	18,0–36,0	12,0	7,0–18,0	<0,001*
Кальпротектин, мкг/г	1179,5	786,0–1458,0	178,0	82,0–340,0	<0,001*
Зонулин, нг/мл	96,6	54,8–109,4	48,6	30,5–74,6	<0,001*

\* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

ной воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки кишечника у больных с ВЗК, ассоциированными с *C. difficile*. Повышенный уровень зонулина у больных с верифицированной ИКД говорит о выраженном нарушении проницаемости кишечного барьера.

При сравнении уровня иммуноглобулинов в зависимости от наличия ИКД статистически значимые различия были получены только по содержанию IgA.

Уровень IgA у пациентов с ИКД был выше, чем у пациентов, не имеющих данного возбудителя: 4,7 г/л (Q1=3,0; Q3=5,2) против 2,0 г/л (Q1=0,9; Q3=2,9). У пациентов с ВЗК и наличием ИКД уровень IgM составил 1,1 г/л (Q1=0,5; Q3=2,0), у пациентов с ВЗК без наличия *C. difficile* — 1,2 г/л (Q1=0,7; Q3=1,8); уровень IgG у пациентов с ВЗК и наличием ИКД составил 9,6 г/л (Q1=7,9; Q3=13,9), с ВЗК без ИКД — 10,0 г/л (Q1=8,9; Q3=13,0).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, инфекция *C. difficile* у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона встречается чаще и отягощает течение воспалительных заболеваний кишечника, что проявляется в более тяжелой клинической картине, высоких уровнях маркеров воспаления, повышенной проницаемости кишечной стенки и более выраженной реакции иммунной системы.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ghuri Y.A., Tahan V., Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2020; 26(28): 3998–4017, <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.3998>.
- Agrawal M., Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(10): 1113–1120, <https://doi.org/10.1002/ueg2.12317>.
- Buie M.J., Quan J., Windsor J.W., Coward S., Hansen T.M., King J.A., Kotze P.G., Geary R.B., Ng S.C., Mak J.W.Y., Abreu M.T., Rubin D.T., Bernstein C.N., Banerjee R., Yamamoto-Furusho J.K., Panaccione R., Seow C.H., Ma C., Underwood F.E., Ahuja V., Panaccione N., Shaheen A.A., Holroyd-Leduc J., Kaplan G.G.; Global IBD Visualization of Epidemiology Studies in the 21st Century (GIVES-21) Research Group; Balderamo D., Chong V.H., Juliao-Banos F., Dutta U., Simadibrata M., Kaibullayeva J., Sun Y., Hilmi I., Raja Ali R.A., Paudel M.S., Altuwaijri M., Hartono J.L., Wei S.C., Limsrivilai J., El Ouali S., Vergara B.I., Dao V.H., Kelly P., Hodges P., Miao Y., Li M. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: a systematic review with temporal analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; S1542–3565(22)00670-X, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.030>.
- Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1): 46–54.e42, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Freeman K., Ryan R., Parsons N., Taylor-Phillips S., Willis B.H., Clarke A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IQVIA medical research database. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 139, <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01716-6>.
- Данилова Н.А., Абдулхаков С.Р., Григорьева Т.В., Маркелова М.И., Павленко А.В., Тяхт А.В., Дубинкина В.Б., Кострюкова Е.С., Ларин А.К., Skorodumova Л.О., Манолов А.И., Одинцова А.Х., Абдулхаков Р.А. Изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 6: 54–60. Danilova N.A., Abdulkhakov S.R., Grigoryeva T.V., Markelova M.I., Pavlenko A.V., Tyakht A.V., Dubinkina V.B., Kostryukova E.S., Larin A.K., Skorodumova L.O., Manolov A.I., Odintsova A.K., Abdulkhakov R.A. Changes of intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya* 2017; 6: 54–60.
- Rodriguez C., Romero E., Garrido-Sanchez L., Alcain-Martinez G., Andrade R.J., Taminiu B., Daube G., Garcia-Fuentes E. Microbiota insights in clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2020; 12(1): 1725220, <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1725220>.
- Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19(43): 7577–7585, <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7577>.
- Bien J., Palagani V., Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(1): 53–68, <https://doi.org/10.1177/1756283X12454590>.
- Rao K., Higgins P.D.R. Epidemiology, diagnosis, and management of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(7): 1744–1754, <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000793>.
- Князев О.В., Каграманова А.В., Чернова М.Е., Корнеева И.А., Парфенов А.И. Clostridium difficile при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив* 2018; 90(11): 32–36. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Chernova M.E., Korneeva I.A., Parfenov A.I. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 90(11): 32–36.
- Trifan A., Stanciu C., Stoica O., Girleanu I., Cojocariu C. Impact of Clostridium difficile infection on inflammatory bowel disease outcome: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11736–11742, <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11736>.
- Gianotti R.J., Moss A.C. Fecal microbiota transplantation: from Clostridium difficile to inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13(4): 209–213.
- Wegh C.A.M., de Roos N.M., Hovenier R., Meijerink J., Besseling-van der Vaart I., van Hemert S., Witteman B.J.M. Intestinal permeability measured by urinary sucrose excretion correlates with serum zonulin and faecal calprotectin concentrations in UC patients in remission. *J Nutr Metab* 2019; 2472754, <https://doi.org/10.1155/2019/2472754>.
- Hering N.A., Fromm M., Schulzke J.-D. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol* 2012; 590(5): 1035–1044, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224568>.
- Stevens B.R., Goel R., Seungbum K., Richards E.M., Holbert R.C., Pepine C.J., Raizada M.K. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018; 67(8): 1555–1557, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759>.
- Ramezani Ahmadi A., Sadeghian M., Alipour M., Ahmadi Taheri S., Rahmani S., Abbasnezhad A. The effects of probiotic/synbiotic on serum level of zonulin as a biomarker of intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2020; 49(7): 1222–1231, <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3575>.
- Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G., Rosso C., Abate M.L., Pellicano R., Bresso F., Smedile A., Saracco G.M., Astegiano M. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med* 2019; 110(2): 95–100, <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05787-7>.

19. Hansen I.S., Baeten D.L.P, den Dunnen J. The inflammatory function of human IgA. *Cell Mol Life Sci* 2019; 76(6): 1041–1055, <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2976-8>.

20. Joeris T., Müller-Luda K., Agace W.W., Mowat A.M. Diversity and functions of intestinal mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunol* 2017; 10(4): 845–864, <https://doi.org/10.1038/mi.2017.22>.

21. Xu P., Lv T., Dong S., Cui Z., Luo X., Jia B., Jeon C.O., Zhang J. Association between intestinal microbiome and inflammatory bowel disease: insights from bibliometric analysis. *Comput Struct Biotechnol J* 2022; 20: 1716–1725, <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.006>.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Д.С. Пургина**, врач-гастроэнтеролог, аспирант лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург;

**Л.В. Лялина**, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

**В.В. Рассохин**, ведущий научный сотрудник Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, д.м.н.; профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

**Для контактов:** Пургина Даниэла Сергеевна,  
e-mail: doctor\_purgina@bk.ru

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

УДК 616.37–006

З.1.19 — эндокринология

Поступила 15.11.2022

**Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, А.Р. Галимова, К.Р. Насыбуллина**

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань

Инсулинома — инсулин-продуцирующая нейроэндокринная опухоль, происходящая из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящая к развитию гипогликемических приступов. Описанный клинический случай демонстрирует особенности клинических проявлений инсулин-продуцирующей опухоли поджелудочной железы с гипогликемическим синдромом и характерной вегетативной и неврологической симптоматикой (триадой Уиппла), алгоритм диагностики инсулиномы с применением лабораторных, визуализирующих методов исследования и диагностических проб, а также выбор тактики лечения пациента.

**Ключевые слова:** инсулинома; нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; панкреатодуоденальная резекция; панкреатогенный сахарный диабет.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INSULINOMA (CASE REPORT)

**G.R. Gazizova, F.V. Valeeva, A.R. Galimova, K.R. Nasybullina**

Kazan State Medical University, Kazan

Insulinoma is an insulin-producing neuroendocrine tumor originating from the  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans of the pancreas, leading to the development of hypoglycemic attacks. The described clinical case demonstrates the features of the clinical manifestations of an insulin-producing pancreatic tumor with hypoglycemic syndrome and characteristic vegetative and neurological symptoms (Whipple triad), an algorithm for diagnosing insulinoma using laboratory, imaging research methods and diagnostic tests, as well as the choice of patient treatment tactics.

**Key words:** insulinoma; neuroendocrine tumor of the pancreas; pancreatoduodenal resection; pancreatogenic diabetes mellitus.

Инсулинома является наиболее распространенной гормонально-активной опухолью поджелудочной железы, происходящей из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, секретирующих инсулин. Из всех нейрогормональных опухолей инсулинома встречается редко (у 1–4 человек на 1 млн населения в год), чаще среди лиц молодого и среднего возраста [1]. Впервые синдром гиперинсулинизма был описан американским врачом Силом Харрисом, а также отечественным хирургом В.А. Оппелем в 1924 г. В литературных источниках встречаются разные синонимы инсулин-продуцирующей гормонально-активной опухоли поджелудочной железы: инсулома, гипогликемическая болезнь, органическая гипогликемия, гиперинсулинизм, инсулинсекретирующая инсулома. Однако, согласно клиническим рекомендациям, общепринятым является термин «инсулинома» [1].

В 85–90% случаев инсулинома представлена солитарной доброкачественной опухолью, в 13% случаев — злокачественными вариантами, в 8% — множественными опухолями, в 10–20% наблюдений инсулинома встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1-го типа). В казуистических случаях (менее 1%) опухоль расположена вне поджелудочной железы (в воротах селезенки, печени, стенке 12-перстной кишки, бронхах и тимусе) [1].

У здорового человека при длительном голодании снижение концентрации глюкозы в плазме крови вызывает изменение электрической активности головного мозга, активацию автономной вегетативной нервной системы, возникают симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг, физиологическое снижение секреции инсулина и увеличение выброса в кровь контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, кортизола, гормона роста) и, как следствие, повышение гликемии в пределах физиологических значений. У человека с инсулиномой при прекращении поступления глюкозы из ЖКТ в кровеносное русло не происходит уменьшения концентрации инсулина, так как опухоль приобретает автономную регуляцию. При этом независимо от уровня гликемии в крови сохраняется постоянная гиперинсулинемия, подавляется физиологический процесс расщепления гликогена в печени и мышцах и развивается гипогликемический синдром. Для инсулиномы характерна препрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,8 ммоль/л при наличии клинических симптомов или ниже 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптомокомплекса), при этом постпрандиальная гипогликемия может наблюдаться не у всех пациентов.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, в том числе инсулинома, могут быть проявлением развития синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1-го типа, что требует расширенного диагностического поиска всех его

проявлений: первичного гиперпаратиреоза, опухолей гипофиза (пролактинома, соматотропинома и др.), нейроэндокринных опухолей бронхов и тимуса.

**Клинические проявления** инсулиномы: выраженная слабость, чувство голода, сердцебиение, потливость, тремор тела, снижение концентрации внимания, головокружение, когнитивные расстройства — симптомы гипогликемии, купирование которых имеет четкую связь с приемом пищи [2]. Триада Уиппла — это классический симптомокомплекс, включающий клинические проявления гипогликемии натошак, уровень гликемии менее 2,8 ммоль/л, обратимость симптомов при нормализации уровня глюкозы после приема легкоусвояемых углеводов, внутримышечного/подкожного введения глюкагона или внутривенного/перорального введения раствора глюкозы [1]. Проявления гипогликемии — сочетание адренергических (тремор, тревога, сердцебиение, ночные кошмары) и холинергических симптомов (повышенная потливость, чувство голода, парестезии), а также нейрогликопенической симптоматики (быстрая утомляемость, слабость, сонливость, головокружение, потеря сознания, судороги, снижение внимания, расстройство координации движений, нервно-психические нарушения, зрительные и вербальные галлюцинации) [3].

Следует помнить, что гипогликемические состояния могут приводить к дистрофическим изменениям в ЦНС с развитием ишемии головного мозга, к появлению делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до типичных эпилептических припадков, возникновению судорог. Хроническая гипоксия головного мозга, развивающаяся при частых гипогликемиях, может стать необратимым фактором развития и прогрессирования деменции [4]. Постоянное чувство голода и необходимость частого приема пищи примерно у 70% пациентов могут приводить к увеличению массы тела, вплоть до ожирения [4].

В ходе **диагностики** важным являются тщательный сбор анамнеза, осмотр пациента и исключение приема веществ, способных вызвать гипогликемию (алкоголь, хинин, литий, пропоксифен и т.д.).

«Золотым стандартом» в диагностике инсулиномы считается проба с голоданием. Проводится в течение 72 ч, при этом исключается любое питание, допускается только употребление воды, прекращается прием медикаментов, кроме жизненно необходимых и не влияющих на уровень гликемии. В венозной крови натошак определяется исходный уровень глюкозы, инсулина, С-пептида. Через каждые 3 ч глюкометром определяют уровень глюкозы в капиллярной крови, до уровня  $\leq 2,8$  ммоль/л, далее гликемию контролируют каждые 30–60 мин. При снижении глюкозы  $\leq 2,2$  ммоль/л и появлении симптомов нейрогликопении, общем ухудшении самочувствия пациента пробу останавливают и производят повторный забор

венозной крови на определение уровней глюкозы, инсулина, С-пептида.

У больных с инсулин-секретирующими опухолями происходит падение уровня глюкозы в венозной крови ниже 2,8 ммоль/л, соотношение инсулин/глюкоза >37, повышение уровней С-пептида  $\geq 0,6$  нг/мл и инсулина >3 мкЕД/мл во всех пробах. Проба считается отрицательной, если в течение 72 ч у пациента не снижается концентрация глюкозы <2,8 ммоль/л и отсутствуют клинические проявления [3].

Визуализирующая диагностика инсулиномы состоит из этапов дооперационной и интраоперационной диагностики. При ультразвуковом исследовании инсулинома выглядит как образование с четким контуром, округлой или овальной формы, неоднородной гипоэхогенной структуры, без выраженной капсулы. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы является доступным методом диагностики, с минимальной лучевой нагрузкой на пациента, однако чувствительность метода зависит от размеров опухоли и квалификации специалиста, проводящего исследование [4].

При компьютерной томографии инсулинома визуализируется как образование повышенной плотности с четкими границами, деформирующее контуры поджелудочной железы. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием как в артериальную, так и в венозную фазу — один из лучших методов визуализации инсулиномы, наблюдаются гипертраваскуляризация и высокий захват контраста в обе фазы (как правило, это гиперденное образование с четкими контурами).

При затруднениях в постановке диагноза возможно применение артериально-стимулированного забора крови (АСВЗК), который выполняется одновременно с селективной ангиографией поджелудочной железы. Метод основан на повышении уровня инсулина в периферической крови в ответ на внутриартериальное введение глюконата кальция. Контрастное вещество вводится поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии. После выполнения каждой селективной ангиограммы в соответствующую артерию вводится стимулятор, а из печеночной вены (в которую предварительно был установлен катетер) через определенные промежутки времени забирают кровь для последующего определения уровней инсулина [4]. АСВЗК является высокочувствительным методом топической диагностики инсулиномы. Прирост в пробе уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в 2 раза после стимуляции соответствующей артерии и получения результата из печеночной вены позволяет уточнить локализацию опухоли.

Также можно выполнить сцинтиграфию с октреотидом, при которой пациенту внутривенно вводят помеченный радиоактивным октреотидом или индием-111 аналог соматостатина. Суть метода заключа-

ется в том, что инсулинома содержит различные типы соматостатиновых рецепторов и при введении аналогов соматостатина, меченных индием-111, происходит их накопление в опухоли. Чувствительность метода довольно высока и не зависит от размера очага [4].

В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические цитоплазматические маркеры нейроэндокринных опухолей, в том числе инсулиномы, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, такие как NSE, синаптофизин, белковый продукт гена 9.5 (PGP 9.5) и протеин 7B2 [5].

Больным с инсулиномой показано **хирургическое удаление** опухоли, при отсутствии противопоказаний. Энуклеация инсулиномы проводится при солитарных, поверхностно расположенных опухолях, размером до 2 см, без вовлечения панкреатического протока и крупных сосудов. Резекция поджелудочной железы используется при крупных солитарных (больше 2 см) и мультифокальных инсулиномах поджелудочной железы с вовлечением панкреатического протока и магистральных сосудов. При малигнизации и сочетании инсулином с другими новообразованиями поджелудочной железы требуются комбинированные оперативные вмешательства [2].

**Медикаментозная терапия** показана при подготовке к оперативному лечению, при наличии противопоказаний к проведению хирургических вмешательств (например, множественные инсулиномы, неоперабельная злокачественная инсулинома), при отказе пациента от хирургического вмешательства и неэффективности оперативного лечения. Медикаментозное лечение включает купирование гипогликемических состояний (инъекциями глюкагона или растворов глюкозы), супрессию роста инсулиномы за счет подавления соматостатиновых рецепторов 2-го подтипа, экспрессируемых опухолью (использование аналогов соматостатина — окреотида, ланретида), изредка применение ингибиторов протеинкиназы (эверолимус) с антипролиферативной целью, в случаях неоперабельной малигнизированной опухоли — химиотерапия с селективной токсичностью к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациент У., 49 лет, был доставлен в приемное отделение в состоянии средней степени тяжести, с жалобами на приступы тонико-клонических судорог, сопровождающиеся потерей сознания и непроизвольным мочеиспусканием, общую слабость, повышенную потливость, тремор верхних и нижних конечностей при незначительной физической нагрузке.*

*Из анамнеза заболевания известно, что приступы потери сознания начались примерно год назад, с частотой до двух раз в месяц, продолжи-*

тельностью до 2–3 мин, в сознание приходил самостоятельно. Примерно 4 мес назад приступы потери сознания стали ежедневными, сопровождались судорожным синдромом.

При поступлении: пациент в сознании, несколько заторможен, сухожильные рефлексы сохранены, одинаковые с обеих сторон, менингеальные знаки отрицательные, АД 130/80 на фоне постоянной гипотензивной терапии, пульс 70 в минуту, ЧДД 16 в минуту. Выставлен предварительный диагноз «Состояние после повторных генерализованных тонико-клонических пароксизмов». Пациент госпитализирован, начат диагностический поиск.

Общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма не выявили патологических отклонений. Уровень глюкозы крови натощак при поступлении составил 4,3 ммоль/л. Ухудшение состояния больного нарастало: развились тонические судороги и психомоторное возбуждение, угнетение сознания до сопора.

В момент приступа проведен контроль гликемического профиля, в ходе которого было выявлено снижение уровня глюкозы от 1,7 до 2,9 ммоль/л. После внутривенного введения 40% раствора глюкозы самочувствие пациента улучшилось: восстановилось сознание и прекратились судороги. Исследованы показатели инсулина крови: натощак — 31,7 мкЕД/мл (норма 2,6–25,0 мкЕД/мл), после еды — 62,7 мкЕД/мл. Уровень С-пептида натощак 5,46 нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл).

После получения ультразвуковых данных об увеличении размеров головки поджелудочной железы пациенту было рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с чрезкатетерной болюсной ангиографией. В ходе исследования в проекции головки поджелудочной железы обнаружено гипертрофическое гиперденсное образование размером 18х16 мм, накапливающее контрастное вещество до 120–130 единиц по шкале Хаунсфилда (наиболее интенсивно окрашиваемое в артериальную фазу).

На МРТ головного мозга и ЭКГ данных за патологию не выявлено. На ЭЭГ наблюдались легкие общемозговые нарушения биоэлектрической активности, регулярного характера, на низком амплитудном уровне. После консультации невролога с целью дифференциальной диагностики генерализованных тонико-клонических судорог пациенту проведено исследование цереброспинальной жидкости, не показавшее никаких патологических изменений.

Далее в условиях стационара для подтверждения диагноза пациенту назначили пробу с голоданием в течение 72 ч. На момент начала пробы глюкоза венозной крови натощак была 4,0 ммоль/л, инсулин 26,3 мкЕД/мл (норма 2,6–25,0 мкЕД/мл).

Спустя два часа после начала пробы — ухудшение самочувствия пациента, появление клинических симптомов гипогликемии, снижение глюкозы венозной крови до 1,7 ммоль/л, повышение инсулина до 28,7 мкЕД/мл. Результаты пробы позволили считать ее положительной и прекратить дальнейшее проведение.

На основании полученных данных специфической клинической картины гиперинсулинизма, лабораторных показателей глюкозы и инсулина и результатов визуализирующих методов исследования пациенту выставляется клинический диагноз «Эндогенный гиперинсулинизм. Образование головки поджелудочной железы. Инсулинома. Состояние после повторных генерализованных тонико-клонических пароксизмов».

Рекомендовано хирургическое лечение опухоли поджелудочной железы путем энуклеации опухоли. В ходе операции выявилось интимное сращение опухоли с паренхимой поджелудочной железы и стенкой двенадцатиперстной кишки, в связи с чем энуклеация опухоли была затруднительна и принято решение о проведении панкреатодуоденальной резекции. Диагноз инсулиномы поджелудочной железы был подтвержден заключением гистологического исследования удаленной опухоли — плотно узла, размером 2,6х1,1 см, с клетками нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы.

В раннем послеоперационном периоде зафиксирована гипергликемия до 12,0–14,6 ммоль/л. Пациенту рекомендована диетотерапия, на фоне которой уровень гликемии колебался в диапазоне 5,7–8,0 ммоль/л. Выставляется клинический диагноз «Сахарный диабет, панкреатогенный (состояние после панкреатодуоденальной резекции образования головки поджелудочной железы — инсулиномы)». Целевой гликированный гемоглобин менее 7,0%.

\*\*\*

У пациента выявлена характерная клиника вегетативных симптомов, встречающихся при гипогликемическом синдроме. Уровень глюкозы крови натощак при поступлении 4,3 ммоль/л исключал гипогликемию — был начат диагностический поиск в направлении неврологического генеза тонико-клонических судорог с потерей сознания. Однако зафиксированная во время приступов гипогликемия ниже 2,8 ммоль/л позволила установить гипогликемический синдром и начать диагностический поиск в правильном направлении. Таким образом, у пациента наблюдался характерный для инсулиномы комплекс клинических симптомов — триада Уиппла (ухудшение самочувствия и приступы слабости, сопровождающиеся обморочным состоянием в результате низкого

уровня гликемии, и обратимое разрешение симптомов после введения 40% раствора глюкозы). Выявление гипervasкулярного образования на уровне головки поджелудочной железы на УЗИ поджелудочной железы и МСКТ органов брюшной полости с чрезкатетерной болюсной ангиографией также подтверждало опухолевый генез заболевания. Для подтверждения гипогликемического синдрома была проведена 72-часовая проба с голоданием, которая оказалась положительной и была прекращена через 2 ч в связи с ухудшением самочувствия пациента и снижением гликемии до 1,7 ммоль/л. Данные исследования позволили быстро установить правильный диагноз и оперативно оказать хирургическую помощь пациенту.

В результате панкреатодуоденальной резекции у пациента развился панкреатогенный сахарный диабет (СД). Ранее считалось, что панкреатогенный СД требует обязательной инсулинотерапии, однако установлено, что степень дефицита инсулина индивидуальна у каждого больного после операции. Панкреатогенный СД, как правило, управляется аналогично диабету 2-го типа, с применением диетотерапии и сахароснижающих лекарственных средств (стартовый препарат — метформин), но большинство пациентов с этим вариантом вторичного диабета в дальнейшем становятся инсулинопотребными [6]. Таким образом, пациенту даны рекомендации по мониторингу уровня гликемии в крови с наблюдением у эндокринолога по месту жительства.

Данный клинический случай демонстрирует особенности клинических проявлений гиперинсулинизма опухолевой этиологии, с гипогликемическим синдромом и характерной вегетативной и неврологической симптоматикой (триадой Уиппла), трудности дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома, алгоритм диагностики инсулиномы с применением лабораторных и визуализирующих методов исследования, диагностических проб и выбор тактики лечения пациента. Несомненно, оказание качественной медицинской помощи пациентам с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы требует согласованной работы врачей разных специальностей: эндокринологов, невропатологов, врачей лабораторно-диагностического профиля и хирургов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кондратьева Л.В., Мишарова А.П., Рогова Л.А. Инсулинома — сложности диагностики. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2020; 9(1): 81–86, <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-81-86>. Kondrat'eva L.V., Misharova A.P., Rogova L.A. Insulinoma — the complexity of diagnosis. *Endokrinologiya: novosti, mneniya,*

*obuchenie* 2020; 9(1): 81–86, <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-81-86>.

2. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Седов А.Ю. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2016; 11(1): 6–9. Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Stojko Yu.M., Levchuk A.L., Stepanjuk I.V., Sedov A.Y. Modern diagnostics and surgical tactics when the pancreas insulinoma. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* 2016; 11(1): 6–9.

3. *Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание*. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 752 с. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Endocrinology. National leadership. Brief edition]. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2013; 752 p.

4. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Практическая онкология* 2005; 6(4): 206–212. Egorov A.V., Kuzin N.M. Issues of diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Prakticheskaya onkologiya* 2005; 6(4): 206–212.

5. Юкина М.Ю., Селиванова Л.С., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Измайлова Н.С., Абросимов А.Ю. Перспективные иммуногистохимические и циркулирующие маркеры инсулиномы. *Эндокринная хирургия* 2020; 14(1): 14–21, <https://doi.org/10.14341/serg12452>. Yukina M.Yu., Selivanova L.S., Nuralieva N.F., Troshina E.A., Izmailova N.S., Abrosimov A.Yu. Promising immunohistochemical and circulating markers of insulinoma. *Endokrin'naya khirurgiya* 2020; 14(1): 14–21, <https://doi.org/10.14341/serg12452>.

6. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы. *Медицинский совет* 2018; 4: 28–35, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-28-35>. Ruiatkina L.A., Ruiatkin D.S. Pancreatogenic diabetes/type 3c diabetes: status update on the problem. *Meditsinskiy sovet* 2018; 4: 28–35, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-28-35>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

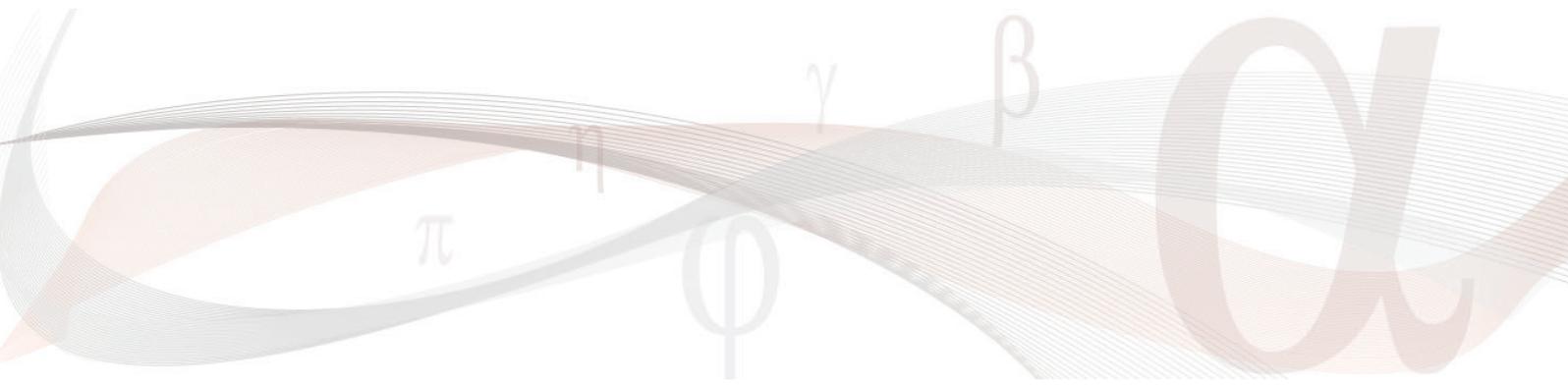
**Г.Р. Газизова**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Ф.В. Валеева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**А.Р. Галимова**, ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, РФ, Казань;

**К.Р. Насыбуллина**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, РФ, Казань.

**Для контактов:** Газизова Гульназ Рашидовна,  
e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru



## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ

УДК 616.345

3.1.18 — внутренние болезни;

3.1.23 — дерматовенерология

Поступила 17.11.2022

**А.Х. Одинцова<sup>1</sup>, Д.Д. Мухаметова<sup>2</sup>, И.М. Хисматулина<sup>2</sup>, Н.А. Черемина<sup>1</sup>, А.Ю. Хасаншина<sup>1</sup>, А.М. Галиева<sup>2</sup>, Е.С. Гусарова<sup>2</sup>, А.Д. Валитова<sup>2</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения РТ, Казань;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Казань

Воспалительные заболевания кишечника не всегда дебютируют классическим кишечным симптомокомплексом. Нередко пациенты обращаются по поводу внекишечных проявлений, что требует мультидисциплинарного подхода и особого ведения различными специалистами. В данной статье представлен клинический случай пациента с язвенным колитом и внекишечным кожным проявлением, что потребовало дифференциальной диагностики между различными нейтрофильными дерматозами.

**Ключевые слова:** язвенный колит; кожные проявления; гангренозная пиодермия; синдром Свита.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUTROPHILIC DERMATOSES ON CLINICAL CASE

**A.H. Odintsova<sup>1</sup>, D.D. Muhametova<sup>2</sup>, I.M. Hismatulina<sup>2</sup>, N.A. Cheryomina<sup>1</sup>, A.Y. Hasanshina<sup>1</sup>, A.M. Galieva<sup>2</sup>, E.S. Gusarova<sup>2</sup>, A.D. Valitova<sup>2</sup>, D.I. Abdulganieva<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan

Inflammatory bowel disease does not always debut with a classic intestinal symptom complex. Often, patients present with extraintestinal manifestations, which requires a multidisciplinary approach and special management by various specialists. This article presents a clinical case of a patient with ulcerative colitis and an extraintestinal manifestation (of the skin), which required differential diagnosis between various neutrophilic dermatoses.

**Key words:** ulcerative colitis; skin manifestation; pyoderma gangrenosum; Sweet's syndrome.

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1]. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [2]. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [3]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются не только полиморфными клиническими проявлениями со стороны кишечника, но и внекишечными синдромами. Внекишечные проявления обнаруживаются у пациентов в 20–25% случаев, могут быть как связанными с активностью заболевания, так и несвязанными, а также обусловленными длительным воспалением [4].

Среди кожных проявлений, связанных с активностью заболевания, наиболее часто встречается гангренозная пиодермия (ГП). ГП относится к группе нейтрофильных дерматозов, в которые также входят острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита, СС), болезнь Бехчета, ладонно-подошвенный пустилез и др.

ГП — аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз, характеризующийся клинически болезненными язвенно-некротическими поражениями кожи, гистологически — обильной нейтрофильной инфильтрацией дермы [5]. Течение ГП сильно варьирует — от доброкачественного, относительно медленного развития заболевания до агрессивного и/или молниеносного [6]. Заболеваемость составляет 1–3 случая на 1 млн популяции в год; женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Средний возраст пациентов — 20–50 лет [7].

Этиопатогенетические механизмы ГП до конца не изучены и считаются многофакторными, включая генетические мутации, дисрегуляцию врожденной иммунной системы и дисфункцию нейтрофилов [8]. Также важно отметить, что для данного заболевания чрезвычайно характерным является развитие феномена паттергии, т.е. формирование новых очагов или распространение уже имеющихся при травмировании измененной или неизмененной кожи пациента. Следовательно, любая хирургическая манипуляция в язвенном дефекте у пациента с ГП неминуемо приводит к прогрессированию процесса [9].

Не менее интересен вопрос дифференциальной диагностики ГП. Часто сравнению подлежат такие заболевания, как СС и ГП. Связано это с более частой встречаемостью данных нейтрофильных дерматозов. Распространенность СС составляет 1–9 случаев на 1 млн населения [10]. ГП и СС имеют много общего: нейтрофильный инфильтрат, нарушение врожденного иммунитета, ответ на иммуносупрессивную терапию и возможный перекрест у одного пациента [11].

В связи с указанным актуально представление

клинического наблюдения пациентки с язвенным колитом, у которой в период обострения заболевания отмечалось поражение кожи, что требовало дифференциальной диагностики между ГП и СС.

\*\*\*

*Пациентка Г., 40 лет, в марте 2022 г. поступила в гастроэнтерологическое отделение «Республиканской клинической больницы» Минздрава Республики Татарстан (ГТО ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ) с жалобами на болезненное язвенное поражение кожи правой щеки, ограничивающее движение нижней челюсти, а также сопровождавшееся зудом (рис. 1).*

*При этом стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей; боли в животе отсутствовали; температура тела в норме; отмечалась незначительная общая слабость.*

*Из анамнеза известно, что у пациентки диагностирован ЯК с 2013 г., в дебюте заболевания отмечался диарейный синдром до 9 раз в сутки с кровью примерно 1 ч.л. и частыми тенезмами, абдоминальный болевой синдром, который усиливался перед стулом и исчезал после опорожнения. Пациентка была госпитализирована в ГТО РКБ, где при колоноскопии были выявлены язвы прямой и сигмовидной кишки и выставлен диагноз «Язвенный колит, левостороннее поражение», назначен месалазин 3 г в сутки. Наблюдался положительный эффект, в интервале с 2013 по 2016 г. пациентка самостоятельно отменила месалазин на постоянной основе и начала прием курсами раз в полгода на протяжении 2 мес по 2 г в сутки.*

*В 2016 г. у пациентки появились жалобы на слизь в стуле при кратности стула 1–2 раза в день без примесей, других жалоб не предъявляла. Пациентка обратилась в поликлинику РКБ, где была*



**Рис. 1. Кожные проявления на момент первичного осмотра 18.03.2022**



а б в г д е

Рис. 2. Динамика кожных проявлений до начала курации: а — октябрь 2021 г.; б — декабрь 2021 г.; в — январь 2022 г. (до вскрытия абсцесса и некрэктомии); г — февраль 2022 г. (после вскрытия абсцесса и некрэктомии); д — февраль 2022 г.; е — начало марта 2022 г.



а б в г

Рис. 3. Динамика кожных проявлений на фоне терапии инфликсимабом: а — апрель 2022 г.; б — июнь 2022 г.; в — август 2022 г.; г — сентябрь 2022 г.

проведена ректороманоскопия, диагностирована эндоскопическая ремиссия, продолжала прием месалазина в прежней дозе. С определенной периодичностью проходила эндоскопический контроль, до 2021 г. отмечалась клиничко-эндоскопическая ремиссия на фоне поддерживающей терапии препаратов 5-амисалициловой кислоты.

Весной 2021 г. у пациентки появились признаки обострения заболевания: жалобы на стул до 10 раз в сутки, сгустки крови темного цвета примерно 1 чайная ложка и усиление болей в животе во время дефекации. Пациентка по рекомендации гастроэнтеролога увеличила дозу месалазина: 3 г внутрь, 1 г в свечах в сутки. В июле 2021 г. появились жалобы на покраснение, болезненность, припухлость правой щеки и формирование узелка с гнойным отделяемым. Далее в частном центре обратилась к дерматологу, со слов пациентки, были назначены нимесулид внутрь и борная кислота наружно.

В августе 2021 г. пациентка была госпитализирована в ГТО РКБ с сохраняющимися жалобами со стороны кишечника и на кожный процесс на пра-

вой щеке размером примерно 1,0 см в диаметре, с неровными краями, возвышающимся над поверхностью кожи, при выдавливании — отделяемое коричневого цвета. Во время данной госпитализации была проведена колоноскопия, которая выявила отсутствие сосудистого рисунка, наличие отечной гиперемированной слизистой, местами с микроабсцессами и множественными геморрагиями, а также мелкими дефектами в прямой и сигмовидной кишке. Диагноз: ЯК, левостороннее поражение (проктосигмоидит), рецидивирующее течение, рецидив умеренной активности. По результатам биопсии онкологии не выявлено. Были назначены месалазин 3 г внутрь и преднизолон ректально. Осмотрена дерматологом и гнойным хирургом, был выставлен диагноз: «Атерома лица? Хронический абсцесс правой щеки с формированием пиогенной капсулы?» Выписаны беттадин и левомеколь местно. В дальнейшем на амбулаторном лечении пациентка принимала месалазин 3 г, преднизолон самостоятельно отменен в связи с непереносимостью.

Отмечались положительный эффект терапии и клиническая ремиссия со стороны кишечника (октябрь, 2021 г.), однако наблюдалось развитие кожных проявлений в виде усиления болей, покраснения и увеличения площади поражения в правой щеке (рис. 2, а).

В связи с нарастанием симптоматики со стороны щеки пациентка обратилась к хирургу по месту жительства, где ей произвели вскрытие абсцесса щеки, наложили дренаж, выполнили бактериальный посев раны, который выявил *Staphylococcus epidermidis*  $10^4$  КОЕ/мл. Был назначен азитромицин коротким курсом. Однако после хирургического вмешательства и антибиотикотерапии пациентка улучшений не отмечала.

В декабре 2021 г. кожный дефект стал больше, отмечались припухлость, покраснение, размытые края раны, увеличилось густое отделяемое бело-зеленоватого цвета, также пациентка жаловалась на зуд пораженного участка кожи (рис. 2, б). Со стороны кишечника жалоб не предъявляла. Пациентка обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии, где ей был поставлен диагноз: «Абсцесс правой щеки. Гангренозная пиодермия щеки справа» (рис. 2, в). Пациентка была направлена на стационарное лечение, в период которого ей дважды производили вскрытие абсцесса и некрэктомию мягких тканей (рис. 2, г). В качестве лечения были назначены следующие препараты: цефтриаксон, ампициллин, метрогил, цiproфлоксацин, кларитромицин, эртпенем, бисептол, ванкомицин, кеторол. По результатам колоноскопии сохранялась эндоскопическая ремиссия. Была проведена консультация ревматолога, который выставил диагноз: «Гангренозная пиодермия, язвенно-некротическая форма. ЯК в стадии ремиссии» (рис. 2, д, е), в качестве лечения назначено: метилпреднизолон 500 мг № 3 внутривенно, преднизолон 60 мг внутрь. На фоне лечения отмечалось улучшение кожных проявлений. С учетом наличия хронического течения ЯК и наличием внекишечного проявления в виде ГП пациентка в марте 2022 г. переведена в ГТО РКБ для верификации диагноза и подбора терапии.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное, физикальное обследование со стороны сердца, легких патологических процессов не выявило, ЧДД 16/мин, ЧСС и пульс 72/мин, АД 100/60 мм рт.ст., язык чистый, влажный, при пальпации живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены, обращает на себя внимание бледность кожных покровов.

*St. localis*: болезненный язвенный дефект кожи, локализованный на правой щеке с переходом на скуловую область и область над нижней челюстью, размером 10х7 см, неправильной формы с четкими границами, местами возвышающимся над поверх-

ностью кожи и неровными краями. По периферии очага эритема от ярко-красного до синюшно-багрового цвета. В центре очага: экссудация, гнойное отделяемое и гнойно-геморрагические корки (см. рис. 1). Пациентка отмечала выраженную болезненность, ограничивающую движение нижней челюсти и зуд.

При лабораторном обследовании выявлены гипохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 111 г/л, эритроциты  $4,20 \times 10^{12}/л$ ). При бактериологическом исследовании раневого отделяемого микрофлора не обнаружена. По УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов патологии не выявлено.

Таким образом, был выставлен клинический диагноз: «Язвенный колит, левостороннее поражение, рецидивирующее течение, клинко-эндоскопическая ремиссия с внекишечными проявлениями (кожные проявления). Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (?) Гангренозная пиодермия (?) Анемия смешанного генеза легкой степени тяжести».

Учитывая неполный эффект от метилпреднизолона и преднизолона и необходимость интенсивной терапии по поводу кожных проявлений, назначен инфликсимаб по 200 мг внутривенно, по схеме: 0–2–6–8–8; преднизолон 60 мг внутрь с последующим снижением по 5 мг в неделю; омега-3 20 мг один раз в день внутрь.

На фоне терапии инфликсимабом наблюдались положительная динамика кожных проявлений, значительный регресс высыпаний, очищение очага от гнойно-геморрагических элементов, отмечалась эпителизация язвы с формированием гипертрофических и келоидных рубцов неправильной формы розового цвета (рис. 3). Стоит отметить, что на фоне терапии также сохранялась ремиссия ЯК.

\*\*\*

Уникальность случая заключается в том, что у пациентки наблюдалось нехарактерное течение ГП, которое выражалось нетипичными проявлениями в виде расположения очага на лице, что привело к необходимости дифференциальной диагностики с СС. Данный синдром недавно стали относить к внекишечным проявлениям при воспалительных заболеваниях кишечника, который чаще встречается у женщин и пациентов с поражением толстой кишки, а также при наличии других внекишечных проявлений [12]. СС отличается от ГП внешним видом очагов, распространением и гистологическими проявлениями. Так, данный синдром характеризуется появлением плотных болезненных красных воспалительных бляшек, узелков или папул, поражающих чаще всего лицо или шею, а также верхние конечности. Появление сгруппированных высыпаний часто сопровождается лихо-

радкой и лейкоцитозом в периферической крови, как правило, это связано с активностью заболевания кишечника [13]. При ГП местами предпочтительной локализации являются голени, реже туловище, голова или затылок. Развитие заболевания, как правило, начинается с появления таких первичных морфологических элементов, как пустула и воспалительный узел. Часто они появляются после незначительной травмы. Вокруг очага развивается ободок или зона эритемы, которая распространяется на нормальную кожу, опережая увеличивающийся воспалительный очаг. По мере прогрессирования (роста) кожного процесса в его центре происходят дегенеративные и некротические изменения, которые преобразуют очаг в язву. Развитие последней сопровождается усилением боли. Края язвы голубоватого оттенка, а ее дно покрыто гнойным отделяемым [14]. Также важно заметить, что обычно длительность ГП составляет от нескольких дней до 2–3 нед, чего не сказать про СС, при котором на фоне адекватной терапии элементы сыпи разрешаются через 5–7 дней. В нашем клиническом случае в пользу диагноза СС свидетельствуют поражение на лице, начало с болезненного узелка, единичный очаг и ассоциация с воспалительным заболеванием кишечника. Однако за ГП также имеется ряд фактов. Во-первых, ГП тоже начинается с образования узелка, во-вторых, это глубокое поражение в виде язвы с отечным некротическим дном и приподнятыми темно-красными или фиолетовыми краями, в-третьих, проявляется в виде единичного очага поражения и тоже возникает как внекишечное проявление при ВЗК. По данным литературы, для СС характерны продромальные явления: головная боль, артралгия, боль в горле, диарея, конъюнктивит, лихорадка до 38–39°C, нейтрофильный лейкоцитоз, чего не наблюдалось у нашей пациентки. Дифференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями в первую очередь проводится в прогностических целях, так как ГП протекает тяжелее СС и характеризуется более значительной глубиной поражения, впоследствии оставляя рубцы, которые не поддаются хирургической коррекции.

Литературные данные на сегодняшний день указывают на возможный единый механизм развития ГП и СС среди нейтрофильных дерматозов, и некоторые авторы считают, что буллезная ГП и атипичный СС представляют собой различные участки одного и того же спектра реактивных кожных состояний у пациентов [15]. В литературе описываются случаи, когда данные процессы встречаются одновременно у одного и того же пациента в виде синдрома перекреста [11].

Важно заметить, что ГП, как и любой нейтрофильный дерматоз, всегда первично стерилен, хоть и подвержен при некорректной обработке риску ком-

менсальной контаминации. Именно поэтому все традиционные хирургические принципы ведения гнойной инфекции не должны иметь никакого отношения к ГП, так как это может привести к прогрессированию процесса [9].

Как описывает литература, в качестве терапии ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа становятся предпочтительным выбором, когда ГП сопровождается ВЗК или ревматоидным артритом [6]. И в нашем клиническом случае наблюдалась положительная динамика с регрессированием патологического процесса после введения инфликсимаба.

Таким образом, имеются сложности в дифференциальной диагностике нейтрофильных дерматозов у пациентов с ВЗК, что требует более тщательного обследования и консультаций смежных специалистов.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Князев О.В., Макачук П.А., Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Шукина О.Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология* 2019; 18(4): 7–36, <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Valuiskikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Makarchuk P.A., Moskaliev A.I., Nanaeva B.A., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Svetlova I.O., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Frolov S.A., Khlynova O.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia* 2019; 18(4): 7–36, <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
2. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785–1794, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>.
3. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю., Головенко А.О., Головенко О.В., Жигалова Т.Н., Князев О.В., Куляпин А.В., Ляхин А.В., Ливзан М.А., Лубянская Т.Г., Николаева Н.Н., Никитина Н.В., Никулина И.В., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Рогачиков Ю.Е., Светлова И.О., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шукина О.Б., Язенок Н.С., Яковлев А.А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспали-

тельных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины* 2018; 46(5): 445–463, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsky A.Y., Valuyskikh E.Y., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Zhigalova T.N., Knyazev O.V., Kulyapin A.V., Lakhin A.V., Livzan M.A., Lubyanskaya T.G., Nikolaeva N.N., Nikitina N.V., Nikulina I.V., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Rogachikov Y.E., Svetlova I.O., Tkachev A.V., Tkachenko E.I., Khalif I.L., Chashkova E.Y., Shchukina O.B., Yazenok N.S., Yakovlev A.A. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2018; 46(5): 445–463, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.

4. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека* 2011; 15: 44–49. Grigoreva G.A., Meshalkina N.Yu. On the problem of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Farmateka* 2011; 15: 44–49.

5. Hobbs M.M., Ortega-Loayza A.G. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J* 2020; 17(5): 1255–1265, <https://doi.org/10.1111/iwj.13389>.

6. Alavi A., French L.E., Davis M.D., Brassard A., Kirsner R.S. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(3): 355–372, <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0251-7>.

7. Ormerod A.D. Epidemiology, comorbidities and mortality of pyoderma gangrenosum: new insights. *Br J Dermatol* 2021; 185(6): 1089–1090, <https://doi.org/10.1111/bjd.20713>.

8. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T., Callen J.P., Brüngen M.C., Guenova E., Dissemond J., Shinkai K., Langan S.M. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 81, <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0213-x>.

9. Wirtzfeld N., Paquet P., Lemineur T., Lutgen M., Bouaziz J.D., Denoel C. Pathergic postsurgical-induced pyoderma gangrenosum. *Rev Med Liege* 2017; 72(5): 227–232.

10. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Т. 1. Клаус В. и др. М: БИНОМ: Изд-во Панфилова; 2012; с. 314–321. *Dermatologiya Fitzpatricka v klinicheskoy praktike* [Fitzpatrick's Dermatology in clinical practice]. Vol. 1. Klaus V. et al. Moscow: BINOM: Izd-vo Panfilova; 2012; p. 314–321.

11. Lear J.T., Atherton M.T., Byrne J.P.H. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997; 73(856): 65–68, <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.856.65>.

12. Cohen P.R. Sweet's syndrome — a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-34>.

13. Marzano A.V., Ishak R.S., Saibeni S., Crosti C., Meroni P.L., Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45(2): 202–210, <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8351-x>.

14. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Т. 1. Клаус В. и др. М: БИНОМ: Изд-во Панфилова; 2012; с. 321–329. *Dermatologiya Fitzpatricka v klinicheskoy praktike* [Fitzpatrick's Dermatology in clinical practice]. Vol. 1. Klaus V. et al. Moscow: BINOM: Izd-vo Panfilova; 2012; p. 321–329.

15. Bhat R.M. Pyoderma gangrenosum: an update. *Indian Dermatol Online J* 2012; 3(1): 7–13, <https://doi.org/10.4103/2229-5178.93482>.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**А.Х. Одинцова**, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань;

**Д.Д. Мухаметова**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**И.М. Хисматулина**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Н.А. Черемина**, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Казань;

**А.Ю. Хасаншина**, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Казань;

**А.М. Галиева**, ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Е.С. Гусарова**, ординатор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**А.Д. Валитова**, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

**Д.И. Абдулганиева**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, шеф терапевтической клиники ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, главный внештатный терапевт Республики Татарстан, Казань.

**Для контактов:** Мухаметова Диляра Дамировна, e-mail: muhdilyara@gmail.com

# ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ — КРИТЕРИЙ НЕОБХОДИМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ

УДК 616–073.582

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 5.12.2022

**И.Ю. Карпова<sup>1</sup>, О.А. Слесарева<sup>2</sup>, Ю.П. Потехина<sup>1</sup>, В.В. Паршиков<sup>1</sup>, М.Э. Бузоверя<sup>3</sup>, П.В. Лебедев-Степанов<sup>4</sup>, К.О. Власов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

<sup>3</sup>ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров;

<sup>4</sup>Саровский физико-технический институт, филиал Национального исследовательского ядерного университета Московского инженерно-физического института, Саров

Отсутствие диагностических критериев оценки тяжести при ранах головы и шеи у детей заставляет хирургов перестраховываться и назначать антибиотикотерапию, несмотря на распространение лекарственной устойчивости во всем мире. Определить необходимость проведения антибиотикотерапии можно по выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ). При исследовании степени выраженности ЭИ у детей как биологическая жидкость интересна слюна, которую можно забирать практически без ограничения количества и частоты.

В период с 2019 по 2021 г. на базе Нижегородской областной детской клинической больницы наблюдали 22 пациентов с ранами головы и шеи. Превалировали раны лицевой области, дефекты чаще локализовались в области щек, губ, периорбитальных областей. При госпитализации у пациентов проводили забор слюны для исследования ЭИ, с последующим приготовлением образцов.

Наличие в центральной зоне фации темной пигментации или пигментированного кольца по краю центральной зоны свидетельствовало за ЭИ и становилось показанием для назначения антибиотикотерапии. Отсутствие темной пигментации в фации не подтверждало признаки ЭИ — в этом случае необходимости в антибиотиках не было («Способ определения необходимости назначения антибиотикотерапии при лечении ран головы и шеи у детей», приоритетная справка № 2022126381 от 10.10.2022).

Таким образом, исследование эндогенной интоксикации на основе кристаллизации слюны позволяет решить вопрос о необходимости назначения антибиотикотерапии у детей с ранами головы и шеи.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация; антибиотикотерапия; раны; дети.

## ENDOGENOUS INTOXICATION AS A CRITERION FOR THE NEED FOR ANTIBIOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK WOUNDS IN CHILDREN

I.Y. Karpova<sup>1</sup>, O.A. Slesareva<sup>2</sup>, Yu.P. Potekhina<sup>1</sup>, V.V. Parshikov<sup>1</sup>, M.E. Buzoverya<sup>3</sup>, P.V. Lebedev-Stepanov<sup>4</sup>, K.O. Vlasov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

<sup>3</sup>Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Sarov;

<sup>4</sup>Sarovsky Institute of Physics and Technology branch of the National Research Nuclear University of the Moscow Institute of Engineering and Physics, Sarov

The lack of diagnostic criteria for assessing the severity of head and neck wounds in children forces surgeons to use conservative measures, i.e. to prescribe antibiotic therapy, despite the spread of drug resistance throughout the world. The need for antibiotic therapy can be determined by the severity of endogenous intoxication (EI). When studying the severity of EI in children, saliva is of interest as a biological fluid, which can be taken with virtually no limit in regards to amount and frequency.

From 2019 to 2021, 22 patients with head and neck wounds were observed at the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital. Wounds of the facial region were the most prevalent, with defects more often localized in the cheeks, lips, and periorbital regions. During hospitalization, patients underwent saliva sampling for EI study, followed by sample preparation.

The presence of dark pigmentation in the central zone of the facies or a pigmented ring along the edge of the central zone qualified as EI and became an indication for antibiotic therapy. The absence of dark pigmentation in the facies did not confirm the signs of EI — in this case, there was no need for antibiotics ("Method for determining the need for antibiotic therapy in the treatment of head and neck wounds in children", priority certificate No. 2022126381 dated 10.10.2022).

Thus, the study of endogenous intoxication based on crystallization of saliva allows us to resolve the issue of the need for antibiotic therapy in children with head and neck wounds.

**Key words:** endogenous intoxication; antibiotic therapy; wounds; children.

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре детского травматизма количество ран достигает 70%, в последнее время специалистами отмечен рост числа повреждений лицевой области в результате бытовых травм, дорожно-транспортных происшествий, укусов животных. Лечению обширных ран лица, в частности укушенных, посвящено достаточно много исследований, разработаны алгоритмы оказания помощи детям с укушенными ранами челюстно-лицевой области.

Необходимость антибактериальной профилактики и лечения не вызывает сомнения в случае обширных и укушенных ран лица, так как все повреждения челюстно-лицевой области имеют высокий риск развития гнойно-воспалительных осложнений [1]. Доказано, что возникновение гнойно-воспалительных реакций даже при небольшом повреждении лица увеличивает длительность заживления, вызывает формирование грубого рубца, большего размера, чем при первичном заживлении [2].

В большинстве случаев на практике хирурги встре-

чаются с незначительными повреждениями в области головы, лица и шеи. В связи с этим встает вопрос о необходимости назначения антибактериальных препаратов.

Первоначальные успехи применения антибиотиков в 50-е и 60-е годы прошлого столетия позволили ученым и клиницистам высказать оптимистическое мнение о победе медицины над микробами. Однако на сегодняшний день ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков, и пневмококков, и грамотрицательных бактерий [3, 4] в результате чрезмерного и неправильного применения этих лекарственных средств. Поэтому микробиологи и специалисты по инфекционным заболеваниям советуют проявлять сдержанность в отношении использования антибиотиков [5].

Регламентирующих документов (клинических рекомендаций, схем и алгоритмов лечения), прописывающих на основании диагностических критериев тактику применения антибактериальных препаратов при ранах лица, головы и шеи у детей, нет.

Отсутствие диагностических критериев оценки

тяжести при небольших ранах заставляет хирургов перестраховываться и назначать антибиотикотерапию.

В связи с вышеизложенным необходима разработка диагностических критериев по ограничению профилактического и лечебного использования антибиотиков при ранениях головы и шеи у детей, с последующим динамическим контролем прогрессирования гнойно-воспалительного процесса.

Одним из общепринятых и рутинных исследований, применяемых в клиниках, является изучение микрофлоры из ран и гнойных полостей. Но идентификация возбудителя зачастую сопряжена с техническими сложностями процесса, в связи с погрешностями забора материала, отсутствием бактериологических питательных сред и аппаратов для выявления анаэробов [6].

Антибиотикотерапия может назначаться с учетом способов прогнозирования течения патологического процесса.

Известно, что раневому процессу сопутствует эндогенная интоксикация (ЭИ), один из универсальных механизмов патогенеза различных заболеваний, который включает выход из патологического очага в кровь токсических продуктов, их распространение с током крови и воздействие на другие органы и ткани. Развитие патологических нарушений в организме при интоксикации зависит от баланса двух противоположно направленных процессов — скорости образования и выхода в кровь эндотоксинов, с одной стороны, и элиминации этих веществ защитными системами организма, с другой. Разработка прогностических критериев биохимической оценки развития эндотоксикоза при неотложных состояниях — одна из основных задач современной клинической биохимии [3].

При исследовании степени выраженности интоксикации у детей как биологическая жидкость интересна слюна — ее можно забирать у ребенка практически без ограничения количества и частоты. Забор слюны не связан с инвазивными манипуляциями и может осуществляться в любых условиях. Назначаемая для лечения ран антибиотикотерапия тоже может быть источником интоксикации, так как в медицинской практике ее очень часто используют в качестве формальной предосторожности при различных пограничных состояниях, также дискутируется вопрос о профилактическом применении антибиотиков [4].

**Цель исследования** — представить способ, определяющий необходимость назначения антибиотикотерапии у детей с ранами головы и шеи, продемонстрировать клинические случаи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 по 2021 г. на базе Нижегородской областной детской клинической больницы наблюдали 22 пациентов с ранами головы и шеи. Мальчиков

было 12 (54,5%), девочек — 10 (45,5%). Возраст детей варьировал от 1,5 до 9 лет. Пик заболеваемости составил 5,73 года. Превалировали раны лицевой области, дефекты чаще локализовались в области щек (26%), губ (23%), периорбитальных областей (8%). Повреждения нескольких анатомических зон отмечены в 33% случаев. По этиологии раны были уличные, бытовые, спортивные. Увечий от животных в этой группе пациенты не получали.

Промежуток времени от момента травмы варьировал от 1–2 ч до 1,5 сут. При поступлении оценивали общее состояние больного и тяжесть местного повреждения. Выполняли стандартные лабораторные и инструментальные обследования, а также забирали слюну в эппендорфы для исследования ЭИ.

**Метод забора материала и исследования фации.** При госпитализации у пациентов собирали 1,5–2,0 мл слюны в пробирку (эппендорф), затем биологическую жидкость центрифугировали в стандартном режиме 2000 оборотов в минуту в течение 10 мин. После чего материал из эппендорфа с помощью дозатора по 0,5 мл раскапывали на обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально, с последующим высыханием капли в течение 18–24 ч при температуре 20–25°C и относительной влажности в помещении 65–70%, при минимальной подвижности окружающего воздуха. Приготовленные фации слюны сканировали на слайд-сканере (интерфейс: USB 2.0; габариты: 120x272x119 мм; тип сканирования: слайд-сканер, датчик CCD; динамический диапазон Dmax 3.6.; разрешение сканера 7200x7200 dpi), изображение выводили на экран ПК и анализировали с помощью способа диагностики эндогенной интоксикации (Потехина Ю.П., Кизова Е.А., Щербатюк Т.Г., Бузоверя М.Э., Щербак Ю.П., 2008).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам исследования были получены следующие результаты: у 19 пациентов (86%) признаки ЭИ отсутствовали. В связи с этим антибиотикотерапию не назначали. В течение 3–4 сут пострадавших наблюдали в стационаре с проведением перевязок и назначением симптоматической терапии (суспензия ибупрофена в возрастных дозировках). В последующем дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой. Все раны зажили первичным натяжением, осложнений не отмечали. Средний койко-день составил 4,2±1,5.

В 3 случаях (14%) признаки ЭИ были выявлены, что потребовало проведения антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины III, IV поколения) курсом 7 сут. За время наблюдения состояние больных стабилизировалось, раны зажили первичным натяжением. Пребывание детей в стационаре продлилось 7,3±2,1 дня.

Новым в способе является то, что при отсутствии темной пигментации в фации антибиотикотерапию не назначали, а при наличии в центральной зоне фации темной пигментации или пигментированного кольца по краю центральной зоны образца терапию проводили («Способ определения необходимости назначения антибиотикотерапии при лечении ран головы и шеи у детей», приоритетная справка № 2022126381 от 10.10.2022).

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик М., 5 лет 11 мес, находился на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии НОДКБ в июле 2021 г.

Диагноз: ушибленные раны подбородочной, щечной и нижнечелюстной областей слева.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов. Вес при рождении 2850 г. В первые месяцы жизни отмечены гипербилирубинемия, перинатальное поражение ЦНС. Физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Хронических заболеваний нет, привит по возрасту, посещает детский сад.

Анамнез заболевания: мальчик получил травму

15.07.2021 в результате падения с высоты (упал с крыльца дома на ветки кустарника и строительный мусор). По месту жительства (Семеновская ЦРБ) выполнена обработка раны растворами антисептиков, наложена повязка, ребенок направлен в НОДКБ. Срок госпитализации от момента получения травмы составил 5 ч 20 мин.

При поступлении состояние средней степени тяжести, на вопросы отвечает. Пациент осмотрен педиатром, нейрохирургом.

Кожные покровы чистые, бледные. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 127 уд/мин, PS 124 уд/мин. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 31/мин. Живот мягкий, безболезненный, стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Локальный статус: в подбородочной области повреждения линейной формы, длиной от 0,5 до 3 см, края зияют. В щечной и нижнечелюстной зонах дефекты с неровными краями 3,0x2,0 см треугольной формы с кровоточащими краями (рис. 1).

При госпитализации выполнен забор слюны по представленной методике. В результате сканирования данных за эндогенную интоксикацию не выявлено (рис. 2).

В общем анализе крови: гемоглобин 101 г/л, эри-



Рис. 1. Пациент М. в день поступления



Рис. 2. Сканирование образца слюны: данных за эндогенную интоксикацию нет



Рис. 3. Пациент М. в день выписки



Рис. 4. Пациент П. в процессе оперативного лечения

троциты  $4,1 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $11,7 \times 10^9/л$ , сегментоядерные 37%, лимфоциты 57%, моноциты 5%, эозинофилы 1%, СОЭ 18 мм/ч.

16.07.2021 — операция: под общим обезболиванием выполнена санация ран с первичной хирургической обработкой. Контроль на гемостаз, повязка с мазью «Левомеколь».

Назначена симптоматическая терапия (суспензия ибупрофена по 30 мг при болях, повышении температуры тела, *per os*). Антибактериальную терапию пациент не получал.

Выписан на 4-е сутки, в контрольных анализах крови и мочи без патологических изменений. Раны зажили первичным натяжением, швы сняты (рис. 3).

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик П., 6 лет, находился на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии НОДКБ в августе 2021 г.

Диагноз: линейная рана подбородочной, правой подчелюстной области.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов. Вес при рождении 3650 г. Физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Наблюдается у аллерголога по поводу atopического дерматита, привит по возрасту, посещает детский сад.

Анамнез заболевания: 12.08.2021, в связи с отсутствием контроля со стороны родителей, мальчик получил травму металлической палкой. В Шахунской ЦРБ выполнена обработка раны растворами антисептиков, медицинским автотранспортом пострадавший доставлен в НОДКБ через 8 ч после получения травмы.

При поступлении состояние средней степени

тяжести, ребенок в сознании, кожные покровы с проявлениями atopического дерматита. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 102 уд/мин, PS 76 уд/мин. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 27/мин. Живот мягкий, безболезненный, стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Локальный статус: в подбородочной, правой подчелюстной областях расположена линейная рана с ровными краями, глубина последней 2 см (рис. 4).

В общем анализе крови: гемоглобин 119 г/л, эритроциты  $3,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $12,3 \times 10^9/л$ , сегментоядерные 73%, лимфоциты 37%, моноциты 12%, эозинофилы 5%, базофилы 2%, СОЭ 10 мм/ч.

В анализе мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачность полная, относительная плотность 1015, белок 0,3 г/л, эритроциты 1 в поле зрения, лейкоциты 1–3 в поле зрения.

При поступлении выполнен забор слюны по представленной методике. В результате сканирования получены данные за ЭИ (рис. 5).

12.08.2021 выполнена операция: под общим обезболиванием рана санирована 3% раствором перекиси водорода и 0,02% водным раствором хлоргексидина. Проведена ревизия травмированной поверхности, края адаптированы. Наложены швы: подкожно-жировой слой ушит ПГА 4/0, на кожу использован моносорб 5/0. Между швов установлены резиновые выпускники. Контроль на гемостаз. Асептические повязки с мазью «Левомеколь».

В процессе лечения назначена антибактериальная (цефтриаксон по 800 мг один раз в сутки, внутривенно, № 7), инфузионная (глюкозо-солевые растворы), симптоматическая (суспензия ибупрофена по 30 мг при болях, повышении температуры тела, *per os*) терапия, местно — ежедневные перевязки.

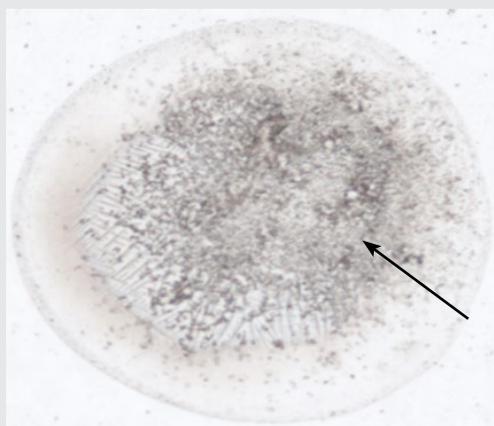


Рис. 5. Признаки эндогенной интоксикации: темная пигментация по всей центральной зоне фации (указана стрелкой)



Рис. 6. Пациент П. после снятия швов

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Ребенок выписан на 8-й койко-день с рекомендациями домой (рис. 6).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование эндогенной интоксикации на основе кристаллизации слюны позволяет не только подтвердить гнойно-воспалительный процесс в организме. Наличие эндогенной интоксикации можно рассматривать в качестве критерия при решении вопроса о необходимости антибиотикотерапии у детей с ранами головы и шеи.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Богданова А.С., Ларинская А.В., Цымбаренко Д.И., Холчев Д.А., Фирсова Н.В., Филонов В.А., Обухова Г.Г. Выявление признаков эндогенной интоксикации при использовании неинвазивного метода диагностики у детей. *Забайкальский медицинский вестник* 2015; 1: 110–115. Bogdanova A.S., Larinskaya A.V., Simbarenko D.I., Kholichev D.A., Firsova N.V., Obuchova G.G., Filonov V.A. Identify signs of endogenous intoxication when using non-invasive method of diagnostics of children. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* 2015; 1: 110–115.
2. Piddock L.J. The crisis of no new antibiotics — what is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012; 12(3): 249–253, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70316-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70316-4).
3. Безручко Н.В., Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Чернова Т.В., Осинькин Д.В., Васильков В.В. Клинико-биохимическая оценка выраженности эндогенной интоксикации у больных с неотложной абдоминальной патологией. *Вестник интенсивной терапии* 2011; 1: 24–29. Bezruchko N.V., Kelina N.Yu., Vasil'kov V.G., Shikunova L.G., Chernova T.V., Osin'kin D.V., Vasil'kov V.V. Clinical and biochemical assessment of the severity of endogenous intoxication in patients with urgent abdominal pathology. *Vestnik intensivnoy terapii* 2011; 1: 24–29.
4. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О., Журавель С.В., Попугаев К.А., Кулагина Л.Ю., Очаковская И.Н., Федорова М.Г., Прибыткова О.В., Затеишчикова А.А., Малкова О.Г., Малородова Т.Н., Некаева Е.С., Огонькин Н.Г., Стреш Ю.А., Сычев И.Н., Тазиева О.И., Фоминых С.Г. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Макситам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия* 2020; 65(11/12): 49–58, <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O., Zhuravel S.V.,

Popugaev K.A., Kulagina L.Yu., Ochakovskaya I.N., Fedorova M.G., Pribytkova O.V., Zateyshchikova A.A., Malkova O.G., Malorodova T.N., Nekaeva E.S., Ogonkin N.G., Strezh Yu.A., Sychev I.N., Tazieva O.I., Fominykh S.G. An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the Cefepime/Sulbactam antibiotic (Maxictam®-AF) in patients with intra abdominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia (study MAXI-2019). *Antibiotiki i khimioterapiya* 2020; 65(11/12): 49–58, <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>.

5. Ahmed N., Tabassum M., Ahmed S., Jasmin Subi S., Mst Begum M. Analysis of the antibacterial and thrombolytic activity of the methanolic extract of citrus sinensis peel. *IJSAR* 2018; 5(4): 14–20.

6. Бесчастнов В.В., Певнев А.А., Малахова Н.И., Московская А.Е. Результаты микробиологического мониторинга лечения гнойных ран в условиях общехирургического стационара. *Современные технологии в медицине* 2009; 2: 53–56. Beschastnov V.V., Pevnev A.A., Malakhova N.I., Moskovskaya A.E. Results of the purulent wound treatment microbiological monitoring in conditions of generally surgical hospital. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2009; 2: 53–56.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И.Ю. Карпова**, д.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**О.А. Слесарева**, врач челюстно-лицевой хирург ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

**Ю.П. Потехина**, д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**В.В. Паршиков**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

**М.Э. Бузоверя**, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» (ФГУП «РЯЦ — ВНИИЭФ»), Саров;

**П.В. Лебедев-Степанов**, кандидат физико-математических наук, зав. лабораторией ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва; доцент Саровского физико-технического института, филиала Национального исследовательского ядерного университета Московского инженерно-физического института (СарФТИ НИЯУ МИФИ), Саров;

**К.О. Власов**, младший научный сотрудник Саровского физико-технического института, филиала Национального исследовательского ядерного университета Московского инженерно-физического института (СарФТИ НИЯУ МИФИ), Саров.

**Для контактов:** Карпова Ирина Юрьевна,  
e-mail: ikarpova73@mail.ru

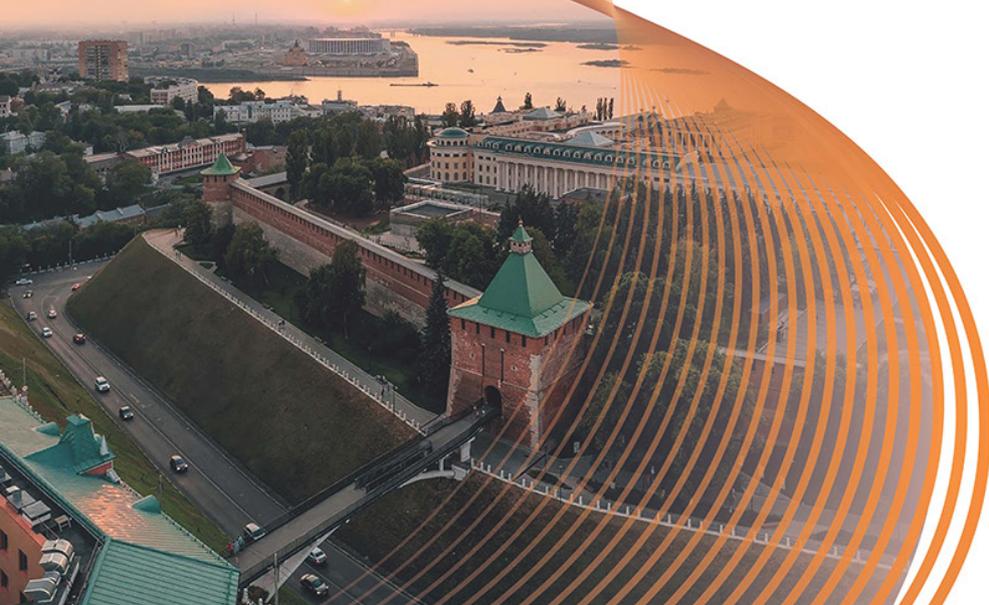


**ВСЕРОССИЙСКИЙ  
СЪЕЗД ОБЩЕСТВА  
СПЕЦИАЛИСТОВ  
В ОБЛАСТИ  
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

# **РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

**1-2 июня  
2023**

**Нижний  
Новгород**





## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH MANDIBULAR DEFECTS USING INDIVIDUAL ENDOPROSTHESES AND BIOENGINEERED STRUCTURES

I.M. Bayrikov<sup>1</sup>, D.N. Dedikov<sup>2</sup>, P.Y. Stolyarenko<sup>1</sup>, A.I. Bayrikov<sup>1</sup>, A.I. Korolev<sup>1</sup>, A.S. Bukaty<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar;

<sup>3</sup>Samara National Research University, Samara

**The aim of the study** was to conduct a comparative assessment of the rehabilitation of patients with mandibular defects using individual endoprostheses and bioengineered constructs.

**Materials and methods.** The available domestic and foreign literature of the last decade devoted to the rehabilitation of patients with the defects of the lower jaw with the help of individual endoprostheses and bioengineering constructs, was studied. Individual endoprostheses were designed in 3D planners together with a 3D engineer.

**Results.** A device for bending personalized implants made of titanium plates has been developed making it possible to manufacture such structures more accurate, symmetrical, reliable and reduce the values of the internal stress of the metal, which, in turn, reduces the risk of fracture of such a structure. On the basis of clinical application in 15 patients, the advantages and disadvantages of using a reconstructive plate and a non-woven titanium material with through porosity, a reconstructive plate and a free fibula autograft fixed to it, an individually curved reconstructive plate and a fibula autograft fixed to it on a vascular pedicle and with a preliminary implanted with dental implants.

**Conclusion.** The use of individual endoprostheses to replace defects in the lower jaw has improved the aesthetic and functional results of treatment, reduced the surgeon's labor costs and the duration of the operation.

**Key words:** mandibular defects; individual endoprostheses; bioengineering structures.

### ВВЕДЕНИЕ

С увеличением скорости передвижения людей в пространстве, распространением огнестрельного оружия, большим количеством военных конфликтов объем посттравматических деформаций различного происхождения с костными дефектами стремительно увеличивается. Хирургические этапы восстановления дефектов требуют более тщательного, многогранного подхода [1, 2]. Актуальной проблемой в челюстно-лицевой хирургии на сегодняшний день является реабилитация больных с дефектами нижней челюсти, возникшими в результате хирургического лечения пациентов с посттравматическими и послеоперационными деформациями, травмами, ранениями, а также с опухолевыми процессами твердых и мягких тканей челюстно-лицевой области. По данным разных авторов, доля таких больных составляет порядка 21% от общего числа пациентов с патологией челюстно-лицевой области [1–4]. Точность методов компьютерного моделирования с использованием ревааскуляризированной малоберцовой кости достаточна для реализации одновременного междисциплинарного подхода и выполнения операции с высокой прецизионностью [5–8].

Подход к реабилитации таких пациентов неодинаковый. Особенно актуально это для онкологических

больных. Одни считают, что реконструкцию нужно выполнять одномоментно с удалением пораженной части нижней челюсти и последующей лучевой, химиотерапией. Другие, напротив, настаивают на отсроченной реконструкции дефекта, после проведения терапии и стабилизации процесса. Однако все специалисты, занимающиеся данной патологией, сходятся во мнении, что при лечении таких заболеваний, как амелобластома, остеобластокластома, и других доброкачественных новообразований можно восстанавливать резецированную часть нижней челюсти одномоментно, с использованием различных методов.

Некоторые авторы предпочитают методику реконструкции с использованием малоберцового ауто-трансплантата на сосудистой ножке, которая является достаточно травматичной, трудной в исполнении и дорогостоящей. Другие применяют различные аллотрансплантаты для замещения дефектов, которые тоже имеют ряд недостатков:

- 1) отсутствие централизованного банка костных тканей;
- 2) возможность развития тканевой несовместимости;
- 3) риск ВИЧ-инфицирования.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку реабилитации пациентов с дефектами ниж-

ней челюсти при помощи индивидуальных эндопротезов и биоинженерных конструкций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы в своих исследованиях использовали различные методики у больных с доброкачественными новообразованиями, посттравматическими и послеоперационными деформациями. Было прооперировано 20 пациентов: 15 с применением биоинженерных конструкций и 5 с применением индивидуальных эндопротезов. Из 15 пациентов, которые подверглись операции с применением биоинженерных конструкций, 9 пациентов были с диагнозом амелобластомы, 6 пациентов с диагнозом послеоперационной деформации. В данной группе мы использовали различные методики реконструкции нижней челюсти:

- 1) при помощи реконструктивной пластины и нетканого титанового материала со сквозной пористостью;
- 2) реконструктивной пластины и фиксированного к ней свободного аутоотрансплантата малоберцовой кости;
- 3) реконструктивной пластины и фиксированного к ней аутоотрансплантата малоберцовой кости на сосудистой ножке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием индивидуальных эндопротезов оперировано 3 пациента по поводу удаления амелобластомы и 2 — с посттравматической деформацией. Имплантаты для данной группы пациентов были спроектированы по индивидуальным антропометрическим параметрам на основе данных мульти-

спиральной компьютерной томографии и изготовлены по технологии послойного лазерного спекания титана.

Биоинженерные конструкции в нашем понимании состоят из двух компонентов: основы, которая выступает каркасом конструкции и служит местом крепления дополнительных компонентов, и самих биоинженерных компонентов, как, например, свободный аутоотрансплантат, дентальные имплантаты, нетканый титановый материал со сквозной пористостью и т.д.

Такие конструкции не очень сложны в изготовлении, так как их основой зачастую являются стандартные пластины или имплантаты, выпускаемые серийно. В своих биоинженерных конструкциях мы используем реконструктивные пластины фирм Stryker и «Конмет», на которые в дальнейшем уже фиксируются дополнительные элементы. Как показала практика, при использовании пластин фирмы Stryker мы отмечали переломы конструкций у 6 пациентов (40%) в первые 3 года после операции (рис. 1), в то время как у пациентов, прооперированных с использованием пластин фирмы «Конмет», такое осложнение было только в 5% случаев. Также нами было отмечено «прорезывание» пластины в послеоперационном периоде у 2 пациентов (13%).

Одной из проблем при работе с такими конструкциями является повторение контуров и формы отсутствующей части нижней челюсти, ведь форма и изгиб таким пластинам придаются вручную, при помощи специализированных инструментов, имеющихся в комплекте. Повторение контуров и формы отсутствующей части челюсти — крайне важный аспект такой реабилитации, ведь именно посредством дизайна пластины мы можем восстановить симметрию лица пациента,



Рис. 1. Перелом реконструктивной пластины фирмы Stryker

чтобы конструкция могла восполнить не только функцию, но и эстетику пациента.

Для более точного воссоздания контуров и формы ранее мы использовали стереолитографические модели пациента, чтобы, руководствуясь скелетными ориентирами, приблизиться к природоподобным очертаниям конструкции. Положительными сторонами такого метода являются простота реализации и удовлетворительный эстетический результат. Однако имеются и недостатки: необходимость приложения больших физических усилий при гибке, что приводит к низкой точности, так как нельзя точно определить угол изгиба, а также невозможно учесть упругое пружинение материала, возникающее при гибке. Устройство не предусматривает сохранения формы сквозных отверстий в пластине. Во время изгиба (особенно по ребру) искажается форма отверстий, диаметр отверстий в пластине уменьшается. Это приводит к невозможности проведения внутрикостных винтов во время крепления имплантата.

Указанные недостатки перечисленных устройств становятся причиной того, что врачу приходится вручную неоднократно корректировать углы изгиба. В результате неизбежно локальное ухудшение механических свойств пластины, так как титановые сплавы значительно упрочняются при холодной пластической деформации с соответствующим снижением характеристик пластичности. Постоянная корректировка и подгонка угла изгиба приводят к значительному локальному упрочнению и снижают запас пластичности титановой пластины. Как следствие, в процессе эксплуатации усталостные напряжения ведут к перелому пластин.

Совместно с учеными Самарского национального исследовательского университета им. академика

С.П. Королева было разработано устройство для гибки персонализированных имплантатов из титановых пластин, которое позволяет делать такие конструкции более точными, симметричными, надежными и сократить значения внутреннего напряжения металла, что, в свою очередь,кратно уменьшает риск перелома такой конструкции (рис. 2).

В нашей клинической практике мы применяли методику реконструкции дефектов нижней челюсти при помощи индивидуально изогнутых реконструктивных пластин со свободным костным аутотрансплантатом и предварительно установленными в него дентальными имплантатами, а также с костным ауто-трансплантатом на сосудистой ножке. В 60% случаев имплантаты ставили отсроченно, в 40% случаев — одновременно.

Все операции выполняли под комбинированным эндотрахеальным наркозом с применением классического внеротового доступа со скелетированием необходимого участка тела и ветви нижней челюсти. Пораженную часть резецировали в пределах здоровых тканей. В область дефекта нижней челюсти устанавливали биоинженерную конструкцию и фиксировали с помощью винтов к дистальному и проксимальному концам челюсти. Жевательные мышцы послойно укладывали и подшивали к пластине, восстанавливая их анатомическую целостность. Операционную рану послойно ушивали и дренировали 2–3 сут. Данный опыт работы со стандартными пластинами дал нам понимание того, что такие конструкции должны быть изготовлены строго индивидуально, а все дополнительные элементы — интегрированы в конструкцию еще на стадии проектирования.

Мы начали активное внедрение в нашу практику

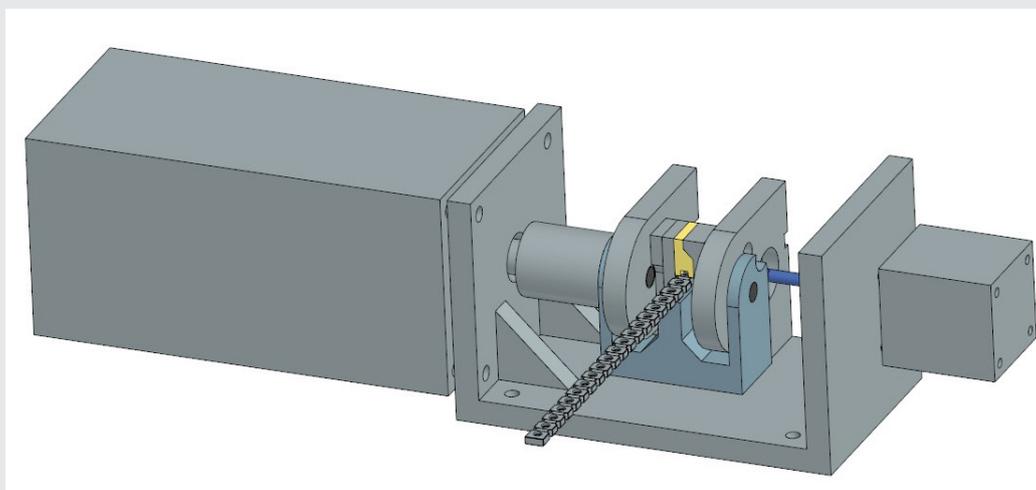


Рис. 2. Устройство для гибки персонализированных имплантатов

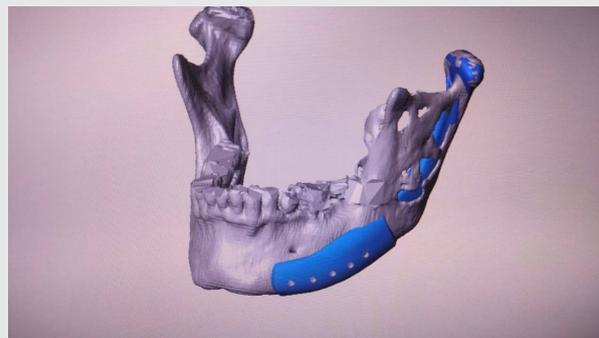


Рис. 3. Этап проектирования индивидуального эндопротеза



Рис. 4. Интраоперационное фото фиксации протеза и послеоперационная контрольная компьютерная томография

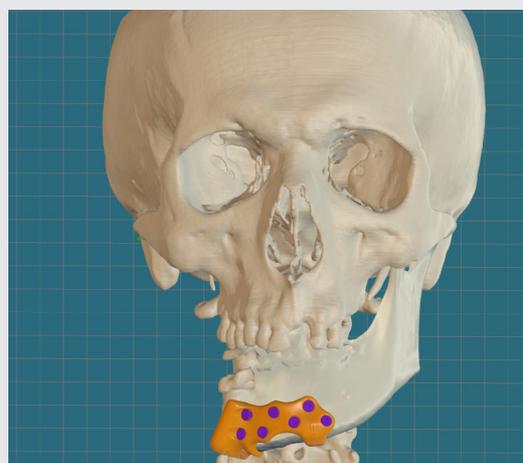
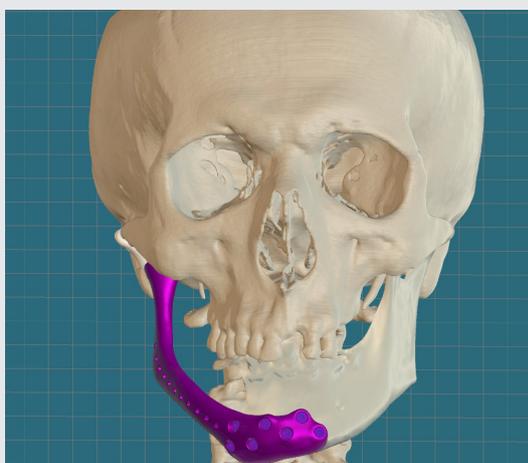


Рис. 5. Направительный шаблон для установки индивидуального имплантата



7. Awad M.E., Altman A., Elrefai R., Shipman P., Looney S., Elsalanty M. The use of vascularized fibula flap in mandibular reconstruction; a comprehensive systematic review and meta-analysis of the observational studies. *Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(4): 629–641, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.01.037>.

8. Attia S., Wiltfang J., Streckbein P., Wilbrand J.-F., El Khassawna T., Mausbach K., Howaldt H.P., Schaaf H. Functional and aesthetic treatment outcomes after immediate jaw reconstruction using a fibula flap and dental implants. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(5): 786–791, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.017>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И. М. Байриков**, член-корреспондент РАН, Заслуженный работник высшей школы РФ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

**Д. Н. Дедиков**, к. м. н., ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар;

**П. Ю. Столяренко**, к. м. н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

**А. И. Байриков**, к. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

**А. И. Королев**, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

**А. С. Букатый**, д. т. н., кафедра сопротивления металлов ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С. П. Королева», Самара.

**Для контактов:** Столяренко Павел Юрьевич,  
e-mail: samara.stolyarenko49@gmail.com

# СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

УДК 616.716.8+617.52–006.311.03–07–08

3.1.1 — рентгенэндоваскулярная хирургия;

3.1.7 — стоматология;

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 22.03.2023

**И.В. Степанов<sup>1</sup>, М.С. Ольшанский<sup>2</sup>, В.А. Жихарев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Воронеж;

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

**Цель работы** — совершенствование методов диагностики и лечения сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области (ЧЛО).

**Материалы и методы.** Для диагностики сосудистых мальформаций ЧЛО использовали методы медицинской визуализации: ультразвуковое дуплексное сканирование, цветное доплеровское картирование, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографическую и магнитно-резонансную ангиографию, селективную каротидную ангиографию, флебографию, фиброларингоскопию. При мальформациях небольшого размера, в пределах 1–2 анатомических областей, применяли хирургические методы. Проведено лечение 152 больных с ограниченными сосудистыми мальформациями ЧЛО. Комбинированные методы использовали в лечении обширных сосудистых мальформаций. Проведена сравнительная оценка эффективности лечения обширных мальформаций у 62 больных, разделенных на три группы. В первой группе (n=19) проведены исключительно хирургические вмешательства. Во второй группе (n=11) использовали эндоваскулярное лечение в качестве монотерапии. Лечение в третьей группе (n=32) осуществляли на принципах мультидисциплинарного подхода, основанного на комбинации двух и более методов.

**Результаты и обсуждение.** При обследовании больных с обширными сосудистыми мальформациями преимущественными типами кровотока оказались артериовенозный, венозный, капиллярный, артериальный. При лечении отмечались достоверные изменения: уменьшение пигментации, отека, боли, снижение периферической пульсации и систолического дрожания при пальпации, уменьшение систолических шумов. Положительная динамика регистрировалась независимо от вида лечения. Наиболее заметно число проявлений сосудистого образования уменьшалось в группе комбинированного лечения. Относительная частота положительных результатов достигала 84,2% при хирургическом лечении, 81,8% при эндоваскулярной терапии и 96,9% при комбинированном лечении.

**Заключение.** Диагностика обширных сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области должна проводиться на принципах мультидисциплинарного подхода. Комбинированное лечение с использованием эндоваскулярных и хирургических методов показывает высокую эффективность. Современное лечение обширных мальформаций должно включать сочетание эндоваскулярной эмболизации, разных способов склеротерапии и хирургического лечения.

**Ключевые слова:** сосудистая мальформация; мультидисциплинарный подход; эндоваскулярное лечение; эмболизация; склеротерапия; ангиодисплазия.

## IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS FOR VASCULAR MALFORMATIONS OF THE MAXILLOFACIAL REGION

I.V. Stepanov<sup>1</sup>, M.S. Olshansky<sup>2</sup>, V.A. Zhikharev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh;

<sup>2</sup>Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary, Voronezh

**The aim of the work** is to improve the methods of diagnosis and treatment of vascular malformations of the maxillofacial region.

**Materials and methods.** To diagnose vascular malformations of the maxillary lobe, medical imaging methods were used: ultrasound duplex scanning, color Doppler mapping, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging, computed tomography and magnetic resonance angiography, selective carotid angiography, phlebography, fibrolaryngoscopy. With small malformations, within 1–2 anatomical regions, surgical methods were used. 152 patients with limited vascular malformations of the maxillary fossa were treated. Combined methods have been used in the treatment of extensive vascular malformations. A comparative evaluation of the effectiveness of the treatment of extensive malformations was carried out in 62 patients divided into three groups. The first group (n=19) underwent exclusively surgical interventions. In the second group (n=11), endovascular treatment was used as monotherapy. Treatment in the third group (n=32) was carried out on the principles of a multidisciplinary approach based on a combination of two or more methods.

**Results and discussion.** When examining patients with extensive vascular malformations, the predominant types of blood flow were arteriovenous, venous, capillary, and arterial. Significant changes were noted during treatment: a decrease in pigmentation, edema, pain, a decrease in peripheral pulsation and systolic trembling during palpation, a decrease in systolic murmurs. Positive dynamics was recorded regardless of the type of treatment. Most noticeably, the number of manifestations of vascular formation decreased in the combined treatment group. The relative frequency of positive results reached 84.2% with surgical treatment, 81.8% with endovascular therapy and 96.9% with combined treatment.

**Conclusion.** The diagnosis of extensive vascular malformations of the maxillofacial region should be carried out on the principles of a multidisciplinary approach. Combined treatment using endovascular and surgical methods shows high efficiency. Modern treatment of extensive malformations should include a combination of endovascular embolization, various methods of sclerotherapy and surgical treatment.

**Key words:** vascular malformation; multidisciplinary approach; endovascular treatment; embolization; sclerotherapy; angiodysplasia.

### ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые мальформации в челюстно-лицевой области (ЧЛО) имеют доброкачественную природу, но в то же время обладают клиническими проявлениями злокачественных образований. Среди них прогрессирующий рост, деструкция прилежащих тканей, изъязвление, периодически возникающие аррозивные кровотечения. Локализация в области век, ушных раковин, на слизистой носа и ротовой полости, языке ведет к возникновению не только косметических, но и функциональных нарушений.

Частота проявлений сосудистых мальформаций ЧЛО составляет от 5 до 14% от общего числа пациентов, проходящих лечение в стационарах [1–3]. Стремление специалистов различных медицинских направлений решить проблему диагностики и лечения данной патологии выразилось в мультидисциплинарном подходе.

Методы медицинской визуализации играют большую роль в современной диагностике сосудистых мальформаций ЧЛО и позволяют судить о располо-

жении, форме, размере сосудистой мальформации, определять скоростные характеристики кровотока [4–9].

Хирургическое лечение обширных сосудистых мальформаций ЧЛО технически сложное вследствие локализации, может приводить к значительной кровопотере. Это в ряде случаев заставляет пациентов и хирургов отказаться от операции [10–12]. Такая позиция не является априорной ввиду появления новых эффективных методов лечения сосудистых мальформаций. Современная ангиографическая техника и инструментарий позволяют проводить лечение путем введения в просвет сосуда эмболизирующих веществ, снижающих или прекращающих приток крови к образованию. Среди патогенетически обоснованных методов лечения сосудистых аномалий такой подход является ведущим [1, 2, 12–14].

При невозможности радикального хирургического лечения можно осуществлять комплексное лечение в сочетании с рентгенэндоваскулярными, лучевыми методами.

Вышесказанное характеризует операции по поводу патологических сосудистых образований лица и шеи как нетипичные, требующие индивидуального подхода к каждому больному [2, 8, 13, 15–17].

**Цель** нашей работы — совершенствование методов диагностики и лечения сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для диагностики сосудистых мальформаций ЧЛО помимо рутинных общеклинических методов использовали следующие методы медицинской визуализации: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), цветное доплеровское картирование (ЦДК), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографическую и магнитно-резонансную ангиографию (КТА, МРА), селективную каротидную ангиографию (СКАГ), флебографию, фиброларингоскопию.

Методы медицинской визуализации использовались преимущественно у больных с обширными (три и более анатомические области) поражениями (табл. 1).

Лечение сосудистых мальформаций ЧЛО проводилось различными методами, среди которых выделяли монотерапию и комбинированное лечение. Монотерапия включала хирургические и эндоваскулярные методы. Хирургические методы заключались в удалении сосудистой мальформации с проведением пластики образовавшегося дефекта. Хирургические методы применяли при мальформациях небольшого размера, локализующихся в пределах 1–2 анатомических областей. Самостоятельные эндоваскулярные методы включали эндоваскулярную эмболизацию или склеротерапию, использовались

в лечении сосудистых мальформаций, поражающих несколько анатомических областей или располагающихся глубоко в труднодоступных локализациях либо в области функционально значимых анатомических органов и образований. Проведено лечение 152 больных с ограниченными сосудистыми мальформациями ЧЛО.

Комбинированные методы применялись в лечении обширных сосудистых мальформаций и включали в себя хирургические и эндоваскулярные методы в различных сочетаниях. Данный метод осуществлялся с привлечением специалистов различных медицинских направлений на всех этапах диагностики и лечения.

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения обширных мальформаций у 62 больных, разделенных на три группы. Первую группу сформировали 19 больных, которые подверглись исключительно хирургическим вмешательствам. Вторую группу составили 11 больных, получивших эндоваскулярное лечение в качестве монотерапии. В третью группу вошли 32 пациента, лечение которых осуществляли на принципах мультидисциплинарного подхода, основанного на комбинации двух и более методов.

Выделены критерии, по которым оценивали результат лечения обширных сосудистых мальформаций ЧЛО. Хороший результат обосновался радикальностью хирургического лечения с хорошим косметическим эффектом и отсутствием рецидивов заболевания. Удовлетворительный результат подтверждался радикальностью хирургического вмешательства при наличии косметических дефектов, но без рецидивов. Неудовлетворительный результат определялся наличием рецидивов заболевания или продолженным ростом образования.

Статистическую обработку данных проводили,

Таблица 1

Частота применения методов медицинской визуализации у больных с обширными сосудистыми мальформациями ЧЛО (n=74)\*

Метод визуализации	Частота применения, абс. число (%)
Селективная каротидная ангиография	43 (58,1)
Ультразвуковое дуплексное сканирование, цветное доплеровское сканирование	39 (52,7)
Мультиспиральная компьютерная томография	27 (36,5)
Компьютерная томографическая ангиография	25 (33,8)
Магнитно-резонансная томография + магнитно-резонансная ангиография	17 (22,9)
Фиброларингоскопия	15 (20,3)
Флебография	14 (18,9)

\*Число использованных методов диагностики превышает число больных, так как у одного больного мог применяться комплекс методов медицинской визуализации.

используя пакет прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. Первичные количественные значения преобразованы в таблицы данных прикладных пакетов и проанализированы средствами модулей «Описательная статистика». Пороговым уровнем статистической значимости принято значение 0,05. Для преодоления проблем, связанных с множественными сравнениями, использовали метод Холма–Бонферрони.

Исходными данными для статистической обработки были количественные (возрастные категории больных, количество койко-дней), номинальные (коды пола, коды диагноза) и качественные бинарные (дихотомические) признаки, которые представляют собой альтернативные клинические исходы для объектов исследования: улучшение — рецидив; есть температура — нет температуры; боль — нет боли; пульсация — нет пульсации; пигментация — нет пигментации; отек — нет отека; усиленный сосудистый рисунок — нет рисунка.

Проверку условий нормальности анализируемых данных и равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проводили, используя критерий Шапиро–Уилка.

Критерий нормальности позволяет проверить следующую нулевую гипотезу: распределение признака не отличается от нормального распределения, альтернативная гипотеза — распределение признака отличается от нормального. Если полученное значение  $p$  больше заданного  $p > 0,05$ , то распределение исследуемого признака можно считать нормальным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рутинные общеклинические методы обследования не дают возможности достоверно локализовать обширное сосудистое образование, определить его объем, сопряжение с соседними анатомическими областями и органами, выявить особенности кровотока. В начале обследования используются неинвазивные ультразвуковые методы. Они могут применяться многократно на разных этапах лечения для контроля. Более точную картину в определении афферентного сосудистого бассейна, локализации, топографии, объема сосудистой мальформации дают МСКТ, КТА, МРТ, МРА. Наиболее значимым и завершающим этапом обследования является СКАГ. Селективную КАГ целесообразно сочетать с выполнением эндоваскулярного лечения — эмболо- или склеротерапией.

При обследовании больных с обширными сосудистыми мальформациями определили следующие преимущественные типы кровотока: артериовенозный — 50% ( $n=31$ ), венозный — 37,1% ( $n=23$ ), капиллярный — 8,1% ( $n=5$ ), артериальный — 4,8% ( $n=3$ ).

Хирургическое лечение локализованных сосудистых мальформаций проходит благоприятно, реци-

дивы встречаются редко. Увеличение объема сосудистого образования, его площади, распространение на соседние анатомические области ведут к риску развития интраоперационных осложнений, появлению рецидивов, не всегда позволяют устранить косметические дефекты. Данный метод лечения широко применяют в челюстно-лицевых стационарах. Исход лечения в 54% наблюдений ( $n=82$ ) — выздоровление, в 36,8% ( $n=56$ ) — улучшение. Рецидив заболевания отметили у 7 больных (4,6%). Еще у 7 (4,6%) динамику результатов лечения не оценивали, ввиду выполнения диагностического вмешательства.

Хирургическое лечение ограниченных сосудистых мальформаций доступно в реализации квалифицированным хирургом, обладающим достаточным практическим опытом, не требует специального дорогостоящего оснащения лечебного учреждения, обеспечивает высокую эффективность лечения.

При лечении больных с обширными сосудистыми мальформациями отмечали достоверные изменения во внешних проявлениях. Наблюдали уменьшение пигментации, заключающееся в исчезновении патологической окраски кожи, или уменьшение площади поражения и интенсивности окраски. Усиленный сосудистый рисунок подвергался регрессии, определяемой отсутствием визуализируемых без специальных средств, расширенных сосудов. Отек в области образования и в окружающих тканях уменьшался в течение 3–6 мес наблюдения. Самостоятельно возникающая боль в зоне сосудистого поражения, усиливающаяся при физической нагрузке, купировалась полностью. Периферическая пульсация и систолическое дрожание при пальпации, а также систолические шумы, регистрируемые аускультативно, исчезали. Отмечалась нормализация локальной температуры на участке в области мальформации.

Изменение числа признаков в группах, пролеченных разными методами, достоверно отражало динамику заболевания. Положительная динамика регистрировалась независимо от вида лечения. Наиболее заметно число проявлений сосудистого образования уменьшалось в группе с комбинированным лечением (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, статистически значимые различия для всех указанных признаков выявлены только в группе комбинированного лечения.

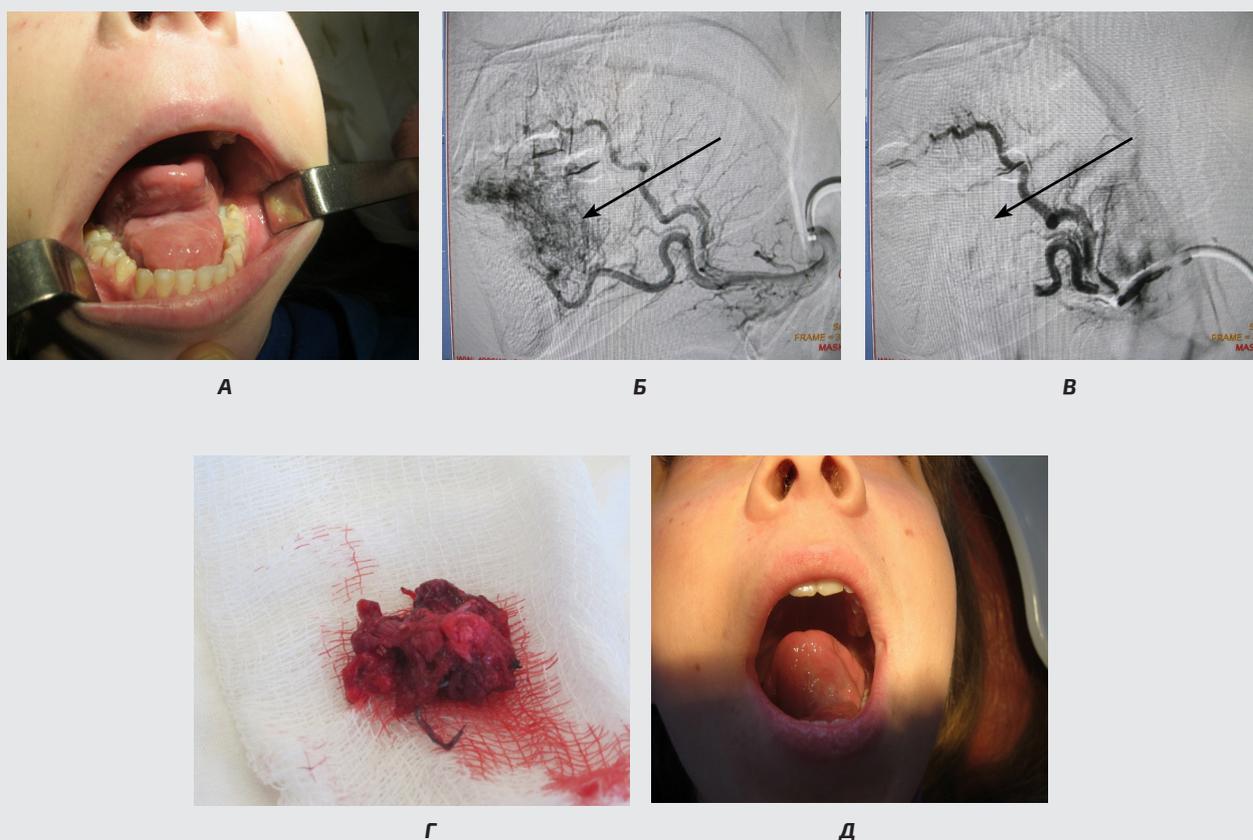
Согласно критериям оценки результата лечения обширных сосудистых мальформаций ЧЛО, в ближайшем послеоперационном периоде у всех пациентов был отмечен хороший или удовлетворительный результат. Учитывая особенности сосудистых мальформаций разного типа (артериальные, венозные, артерио-венозные, капиллярные), проводили повторный осмотр каждые 6 мес в течение двух лет.

Таблица 2

Динамика признаков обширной сосудистой мальформации при разных видах лечения (n=62)

Вид лечения	Отек	Усиленный сосудистый рисунок	Пульсация, систолический шум	Пигментация	Боль	Повышение температуры тела
Хирургическое лечение, n=19						
до лечения	10 (0,526)	6 (0,315)	3 (0,105)	17 (0,894)	7 (0,368)	17 (0,894)
после лечения	6 (0,315)	1* (0,052)	1 (0,052)	10* (0,526)	2 (0,062)	8* (0,421)
Эндоваскулярное лечение, n=11						
до лечения	5 (0,454)	5 (0,454)	6 (0,545)	10 (0,909)	5 (0,454)	11 (0,999)
после лечения	3 (0,272)	2 (0,181)	1* (0,090)	4* (0,363)	1* (0,090)	6* (0,545)
Комбинированное лечение, n=32						
до лечения	15 (0,468)	8 (0,25)	9 (0,281)	28 (0,875)	12 (0,375)	29 (0,906)
после лечения	7* (0,218)	2* (0,062)	1* (0,031)	12* (0,375)	0* (0,000)	4* (0,125)

\* — различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$  внутри каждой из групп при сравнении относительных частот (представлены в скобках) до и после лечения.



Артериовенозная мальформация дна полости рта у больной Р. А — внешний вид до начала комбинированного лечения: определяется образование в области дна полости рта, смещение языка кверху и кзади. Б, В — селективная каротидная ангиография язычной артерии слева: определяются основная и дополнительная ветви. Ангиографическая картина до эндоваскулярной эмболизации (Б) и после нее (В) — симптом «обгоревшего дерева». Г — макропрепарат удаленного сосудистого образования: определяются эмболизированные ветви афферентных сосудов. Д — внешний вид больной после комбинированного (эндоваскулярного и хирургического) лечения: определяется уменьшение объема тканей в подъязычной области

Через 6–12 мес после операции отмечали хороший результат у 8 из 62 пациентов, пролеченных хирургически, а также у 8 — удовлетворительный. Следует учесть, что радикальное хирургическое лечение при обширных поражениях ЧЛО без косметических и функциональных нарушений в большинстве случаев невозможно выполнить одномоментно. Это требовало этапного хирургического лечения, пластики местными тканями или использования микрохирургической техники. Рецидивы заболевания возникали у больных с обширными поражениями, при неадекватно проведенной дооперационной оценке распространенности процесса методами медицинской визуализации.

Удовлетворительные результаты лечения при применении рентгенэндоваскулярных вмешательств отмечены чаще (81,8%). В данной группе до вмешательства отмечены обширные поражения и косметические дефекты. У двух пациентов отметили продолженный рост сосудистой мальформации. В одном случае это наблюдалось после эмболотерапии. Данному пациенту выполнили повторное эндоваскулярное вмешательство путем суперселективной микроэмболизации афферентных сосудов из смежных сосудистых бассейнов. В течение последующих 14 мес рецидивов заболевания не отмечено.

Эндовазальная склеротерапия всегда приводила к облитерации патологических сосудов в месте инъекции склерозанта (этоксисклерола или этанола). При обширных поражениях склеротерапию проводили в несколько (от 3 до 5 сеансов с интервалом 21–28 сут) этапов. Продолженный рост после склеротерапии был обусловлен обширностью сосудистого поражения. В этом случае эндовазальное лечение дополнили хирургическим.

Комбинированное лечение включало сочетание эндоваскулярных и хирургических методов. Хорошие непосредственные результаты отмечали в 37,5% случаев, удовлетворительные — в остальных 59,4%. В этой группе обширные поражения с образованием косметических дефектов отмечены до начала лечения (см. рисунок). Троек ранее проведено хирургическое или эндоваскулярное лечение. В течение 2 лет хорошие и удовлетворительные результаты сохранились у всех пациентов, получивших комбинированное

лечение. В одном случае наблюдали рецидив заболевания, что потребовало повторных курсов комбинированного лечения, включающего эндоваскулярную эмболизацию и этапное хирургическое лечение (табл. 3).

Полученные хорошие и удовлетворительные результаты расценивались как положительные, рецидивы заболевания — как отрицательные (табл. 4).

Из представленной таблицы следует, что частота положительных исходов между группой больных (n=19), пролеченных хирургически, и группой больных, в которой использовали эндоваскулярную терапию (n=11), не показала статистически значимых различий (p=0,8651). При сравнении же этих групп с группой больных, в которой использовали комбинированное лечение (n=32), были выявлены статистически значимые различия (p=0,0205, p=0,0136 соответственно) с учетом поправки Холма–Бонферрони.

Сравнительная оценка результатов с помощью статистических методов показала, что мультидисциплинарный подход с использованием комбинации методов обеспечивает высокую эффективность лечения. Относительная частота положительных результатов достигала соответственно 84,2% при хирургическом лечении, 81,8% при эндоваскулярной терапии и 96,9% при комбинированном лечении. Применение комбинации методов (хирургическое лечение, рентгенэндоваскулярная чрескатетерная эмболизация, склерозирующая терапия) в терапии обширных мальформаций ЧЛО позволяет уменьшить косметические и функциональные нарушения в результате операции при минимальном риске развития рецидивов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика обширных сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области должна проводиться на принципах мультидисциплинарного подхода с равноправным участием специалистов в области рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, челюстно-лицевой, сосудистой хирургии, лучевой, ультразвуковой диагностики, патоморфологии. Эффективно решить эту задачу можно в условиях много-

Таблица 3

Сравнительные результаты лечения обширных мальформаций ЧЛО (n=62)

Метод лечения	Число больных в группе	Хорошие результаты	Удовлетворительные результаты	Отрицательные результаты
Хирургическое лечение	19	8	8	3
Эндоваскулярное лечение	11	–	9	2
Комбинированное лечение	32	12	19	1
Всего	62	20	36	6

Оценка эффективности лечения обширных мальформаций ЧЛО (n=62)

Количество	Хирургическое лечение	Эндоваскулярное лечение	Комбинированное лечение
Больных в группе	19	11	32
Достигнутых положительных результатов (р)	16 (0,842)	9 (0,818)	31*, ** (0,969)

Примечания: \* — различия статистически значимы при  $p \leq 0,025$  при сравнении относительных частот положительных результатов между группами хирургического и комбинированного лечения; \*\* — различия статистически значимы при  $p \leq 0,016$  при сравнении относительных частот положительных результатов между группами эндоваскулярного и комбинированного лечения.

профильной клиники, имеющей квалифицированные кадры с достаточным клиническим опытом диагностики сосудистых образований, оснащенной современным оборудованием.

Комбинированное лечение с использованием эндоваскулярных и хирургических методов доказывает высокую эффективность. Современное лечение обширных мальформаций должно учитывать принципы мультидисциплинарного подхода, включать сочетание эндоваскулярной эмболизации, разных способов склеротерапии и хирургического лечения.

Лечение обширных сосудистых мальформаций базируется на всестороннем обследовании, включающем современные методы медицинской визуализации.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гришин А.А., Дудырев О.В., Смысленова М.В., Дробышев А.Ю. Применение метода контролируемого склерозирования венозных мальформаций челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2019; 4: 60–64, <https://doi.org/10.17116/stomat20199804160>. Grishin A.A., Dudyrev O.V., Smyshlenova M.V., Drobyshev A.Yu. Controlled sclerosing in the treatment of venous maxillofacial malformations. *Stomatologiya* 2019; 4: 60–64, <https://doi.org/10.17116/stomat20199804160>.
2. Сапелкин С.В., Дан В.Н., Варава А.Б., Тимина И.Е., Шарбаро В.И., Дружинина Н.А. Хирургические эндоваскулярные вмешательства в лечении пациентов с артериовенозными мальформациями. *Высокотехнологическая медицина* 2018; 5(3): 23–35. Sapelkin S.V., Dan V.N., Varava A.B., Timina I.E., Sharabaro V.I., Druzhinina N.A. Surgical and endovascular interventions in the treatment of patients with arteriovenous malformations. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina* 2018; 5(3): 23–25.
3. Рогинский В.В., Давыдов Б.Н., Гаврилова О.А., Портенко Н.В. Проект "Прощай, гемангиома" на Тверской земле. *Верхневолжский медицинский журнал* 2020; 19(2): 14–16. Roginsky V.V., Davydov B.N., Gavrilova O.A., Portenko N.V. Project "Farewell, hemangioma" on the Tver region. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 19(2): 14–16.

4. Степанов И.В., Ольшанский М.С., Подопратора А.В., Дмитриев В.В., Степанова Е.С. Диагностика сосудистых мальформаций челюстно-лицевой области. *Смоленский медицинский альманах* 2020; 3: 166–169. Stepanov I.V., Olshansky M.S., Podopratora A.V., Dmitriev V.V., Stepanova E.S. Diagnosis of vascular malformations of the maxillofacial region. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* 2020; 3: 166–169.

5. Саакян С.В., Гусев Г.А., Мякошина Е.Б., Алиханова В.Р. Карвернозная гемангиома орбиты малых размеров: диагностика и тактика ведения. *Голова и шея* 2019; 2: 18–27. Saakyan S.V., Gusev G.A., Myakoshina E.B., Alihanova V.R. Small cavernous hemangioma of the orbit: diagnosis and treatment tactics. *Golova i sheya* 2019; 2: 18–27.

6. Wooderchak-Donahue W.L., Johnson P., McDonald J., Blei F., Berenstein A., Sorscher M., Mayer J., Scheuerle A.E., Lewis T., Grimmer J.F., Richter G.T., Steeves M.A., Lin A.E., Stevenson D.A., Bayrak-Toydemir P. Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformations-arteriovenous malformations. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(10): 1521–1526, <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0196-1>.

7. Сомсиков Г.А., Алимов С.В., Жигулин А.Е. Клинический опыт диагностики и лечения низкотоковых сосудистых мальформаций. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2022; 12(Спецвыпуск): 133. Somsikov G.A., Alimov S.V., Zhigulin A.E. Clinical experience in the diagnosis and treatment of low-flow vascular malformations. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2022; 12(Suppl): 133.

8. Чкадуа Т.З., Баисова Л.М., Неробеев А.И., Большаков М.Н., Цимбалист Н.С. Сложности дифференциальной диагностики гиперваскуляризированных опухолей и аномалий головы и шеи. Обзор клинического случая лечения пациентки с атипичной параганглиомой околоушно-жевательной области. *Институт стоматологии* 2022; 2: 51–53. Chkadua T.Z., Baisova L.M., Nerobeev A.I., Bolshakov M.N., Tsimbalist N.S. Difficulties in the differential diagnosis of hypervascularized tumors and anomalies of the head and neck. A clinical case of treatment of a patient with atypical parotid-masticatory paraganglioma. *Institut stomatologii* 2022; 2: 51–53.

9. Михайлова М.Н., Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Семенов А.Ю. Выявляемость артериовенозных мальформаций головного мозга в Чувашской республике по данным компьютерно-томографической ангиографии. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2020; 101(3): 163–169, <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0196-1>.

org/10.20862/0042-4676-2020-101-3-163-169. Mikhaylova M.N., Kostrova O.Yu., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Semenov A.Yu. Detectability of brain arteriovenous malformations with CT angiography in the Chuvash Republic. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2020; 101(3): 163-169, <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-3-163-169>.

10. Юшина Т.Е., Горбатова Н.Е., Саруханян О.О. Капиллярная ангиодисплазия кожи у детей. *Детская хирургия* 2019; 23(2): 72-77, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-72-77>. Yushina T.E., Gorbatova N.E., Sarukhanyan O.O. Problem of treatment of the capillary angiodysplasia of skin in children. *Detskaya khirurgiya* 2019; 23(2): 72-77, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-72-77>.

11. Никонов А.В., Сапелкин С.В., Митиш В.А. Микропенная склерооблитерация при лечении венозно-кавернозной мальформации лица у ребенка 16 лет. *Детская хирургия* 2022; 26(1): 42-46, <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2022-26-1-42-46>. Nikonov A.V., Sapelkin S.V., Mitish V.A. Microfoam sclerotherapy for treating a venous malformation on the child's in a 16-year-old child. *Detskaya khirurgiya* 2022; 26(1): 42-46, <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2022-26-1-42-46>.

12. Chen R.J., Vrazas J.I., Penington A.J. Surgical management of intramuscular venous malformations. *J Pediatr Orthop* 2021; 41(1): e67-e73, <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001667>.

13. Степанов И.В., Ольшанский М.С., Харитонов Д.Ю., Степанова Е.С. Хирургическое лечение больных с артериовенозными ангиодисплазиями в области головы и шеи. *Стоматология* 2017; 96(4): 28-31, <https://doi.org/10.17116/stomat201796428-31>. Stepanov I.V., Olshanskiy M.S., Kharitonov D.Yu., Stepanova E.S. Surgical treatment of patients with arteriovenous head and neck angiodysplasia. *Stomatologiya* 2017; 96(4): 28-31, <https://doi.org/10.17116/stomat201796428-31>.

14. Butt N., Baek W.K., Lachkar S., Iwanaga J., Mian A., Blaak C., Shah S., Griessenauer C., Tubbs R.S., Loukas M. The carotid body and associated tumors: updated review with clinical/surgical significance. *Br J Neurosurg* 2019; 33(5): 500-503, <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1617404>.

15. Комелягин Д.Ю., Яматина С.В., Петухов А.В., Омарова Ж.Р., Благих К.А., Стрига Е.В., Генералова Г.А., Шолохова Н.А., Топольницкий О.З., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Громова Т.Н., Благих О.Е. Инновационные и высокотехнологичные методы лечения детей с сосудистыми мальформациями языка. *Здоровье мегаполиса* 2021; 2(1): 22-35, <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i1;22-35>. Komelyagin D.Yu., Yamatina S.V., Petukhov A.V., Omarova Z.R., Blagih K.A., Striga E.V., Generalova G.A., Sholohova N.A., Topolnitsky O.Z., Dubin S.A., Vladimirov F.I., Gromova T.N., Blagih O.E. Innovative and high-technology methods of treating children with vascular malformations of the tongue. *Zdorov'e megapolisa* 2021; 2(1): 22-35, <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i1;22-35>.

16. Kumar S., Bhavana K., Sinha A.K., Kumar S., Prasad A., Bharti B., Kumar P. Image-guided percutaneous injection sclerotherapy of venous malformations. *SN Compr Clin Med* 2020; 2(9): 1462-1490, <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00412-y>.

17. Ma J., Lai G., Lu Z. Effect of 410 nm photodynamic therapy with hemoporphin on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cultured human vascular endothelial cells. *Lasers Med Sci* 2019; 34(1): 149-155, <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2649-8>.

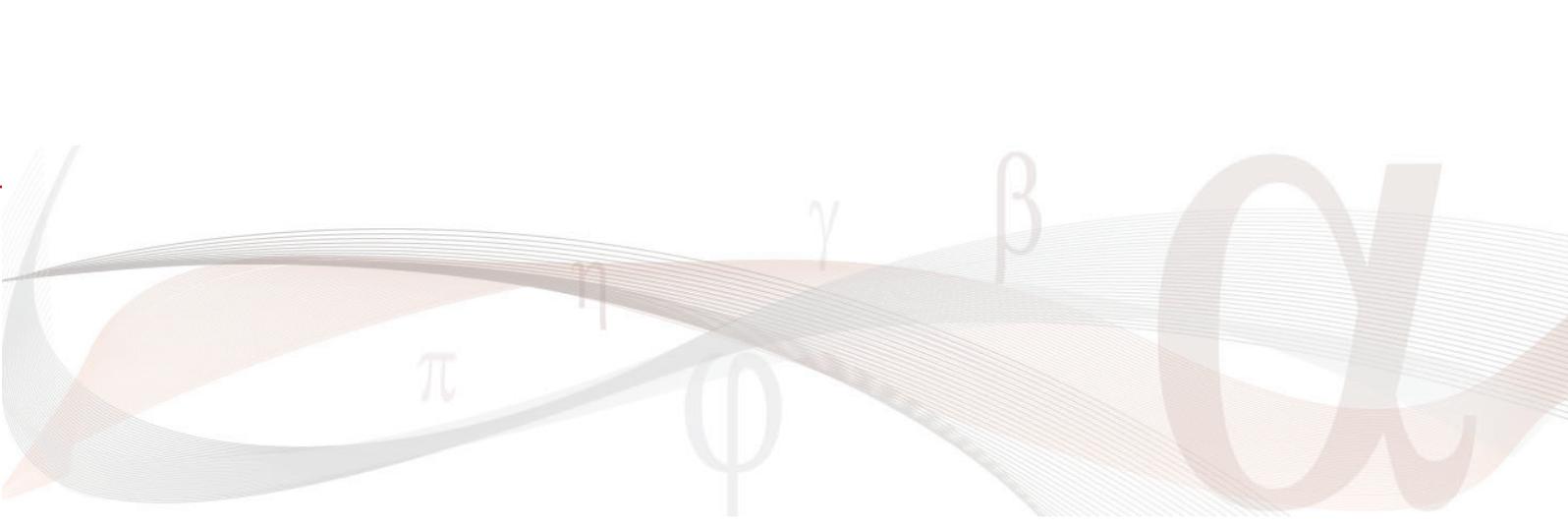
#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И.В. Степанов**, д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

**М.С. Ольшанский**, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж;

**В.А. Жихарев**, аспирант кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж.

**Для контактов:** Степанов Илья Вячеславович, e-mail: [stepanov-vgmu@yandex.ru](mailto:stepanov-vgmu@yandex.ru)



## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ДЕФЕКТОВ УШНЫХ РАКОВИН

УДК 616. 288.6

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 3.04.2023

**Т.З. Чкадуа, Т.Д. Чолокава, М.Г. Мальсагова, Н.В. Верещагина**

ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения РФ, Москва

**Цель исследования** — сравнение эффективности и показаний трех основных методов реконструкции ушной раковины (одноэтапная отоластика с использованием силиконового имплантата, двухэтапная отоластика с применением реберного хряща, эктопротезирование ушной раковины с опорой на внутрикостные имплантаты).

**Материалы и методы.** В ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» МЗ РФ с 2004 по 2023 г. выполнено более 500 реконструкций ушной раковины тремя хирургическими методами. Одноэтапная методика у 134 пациентов с применением унифицированного силиконового имплантата, кровоснабжаемого лоскута поверхностной височно-теменной фасции и расщепленными аутодермотрансплантатами выполнялась в период с 2004 по 2014 г. С 2004 по 2023 г. 326 пациентам сделана двухэтапная реконструкция ушной раковины с применением аутологичного трехкомпонентного хрящевого реберного каркаса и карвинг-техники. Эктопротезирование ушных раковин с опорой на внутрикостные имплантаты выполнено 101 пациенту в период с 2015 по 2023 г. На основании анализа результатов мультиспиральной компьютерной томографии черепа и органов грудной клетки, ультразвукового дуплексного сканирования, лазерной доплеровской флоуметрии мягких тканей и сосудов сосцевидной и височно-теменной области удалось определить показания к каждому способу реконструкции. Также проанализированы количество осложнений и их степень для каждого способа реконструкции.

**Результаты.** После одноэтапной отоластики 60,3% пациентов оценили результат операции как хороший, а процент осложнений в отдаленном послеоперационном периоде достиг 18. После двухэтапной отоластики с применением хрящевого реберного аутоотрансплантата количество осложнений было 12%, а удовлетворенность результатом достигла 87,5%. У пациентов после эктопротезирования ушной раковины не наблюдалось осложнений, при этом 94% пациентов довольны результатом.

**Заключение.** Необходимость воссоздать опорный жесткий каркас ушной раковины с покрывающими его мягкими тканями, соблюсти баланс между рельефом всех элементов и сохранением кровоснабжения этой зоны является сложной задачей для хирурга, занимающегося реконструкцией ушной раковины. Таким образом, все три способа реконструкции при врожденных и приобретенных дефектах являются методом выбора с целью достижения высокого эстетического результата.

**Ключевые слова:** микротия; отоластика; хрящевой реберный аутоотрансплантат; карвинг-техника; силиконовый имплантат; эктопротезирование.

## SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL AND ACQUIRED DEFECTS OF THE AURICLES

T.Z. Chkadua, T.D. Cholokava, M.G. Malsagova, N.V. Vereshchagina

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow

**The aim of the study** was to compare the efficacy and indications of the three main methods of auricle reconstruction (one-stage otoplasty using a silicone implant, two-stage otoplasty using costal cartilage, & ear ectoprosthesis supported by intraosseous implants).

**Materials and methods.** From 2004 to 2023, more than 500 auricle reconstructions were performed at the Federal State Budgetary Institution NMIC of the Ministry of Health of the Russian Federation using three surgical methods. A one-stage technique in 134 patients using a unified silicone implant, a blood-supplied flap of the superficial temporoparietal fascia, and split autodermal grafts was performed from 2004 to 2014. From 2004 to 2023, 326 patients underwent a two-stage reconstruction of the auricle using autologous three-component cartilage of the left rib cage and carving techniques. Ectoprosthesis of auricles based on intraosseous implants was performed in 101 patients in the period from 2015 to 2023. Based on the analysis of the results of multi-slice computed tomography of the skull and chest organs, ultrasound duplex scanning, laser Doppler flowmetry of soft tissues and vessels of the mastoid and temporo-parietal region, it was possible to determine the indications for each method of reconstruction. The number of complications and their degree for each reconstruction method were also analyzed.

**Results.** After one-stage otoplasty, 60.3% of patients rated the result of the operation as good, and the percentage of complications in the late postoperative period reached 18. After two-stage otoplasty using a cartilage rib autograft, the number of complications was 12%, and satisfaction with the result reached 87.5%. There were no complications in patients after ectoprosthesis of the auricle, while 94% of patients were satisfied with the result.

**Conclusion.** The need to recreate the supporting rigid frame of the auricle, considering the soft tissues covering it, as well as maintaining a balance between the relief of all elements and the preservation of the blood supply to this zone is a difficult task for the surgeon performing the reconstruction of the auricle. Thus, all three reconstruction methods for congenital and acquired defects are viable methods of choice for achieving a high aesthetic result.

**Key words:** microtia; otoplasty; cartilage rib autograft; carving technique; silicone implant; ectoprosthesis.

### ВВЕДЕНИЕ

Приобретенные дефекты ушных раковин по частоте не уступают врожденным дефектам [1]. С увеличением бытового и производственного травматизма обращаемость пациентов с различными видами дефектов ушной раковины возросла до 42% от всей травмы челюстно-лицевой области [2]. Несмотря на то, что ушная раковина не является первым компонентом в эстетической оценке структуры лица, но ее отсутствие или деформация могут вызвать серьезную психологическую дезадаптацию у пациентов, заставить отказаться от короткой стрижки и избегать близких социальных контактов [3, 4].

Реконструкция ушной раковины признана одной из самых сложных в челюстно-лицевой хирургии, так как необходимо воссоздать множество трехмерных элементов. Выбор метода реконструкции не может быть стандартизирован и должен быть направлен не только на снижение послеоперационных осложнений, но и на уменьшение количества хирургических этапов [5, 6].

**Цель исследования** — сравнить эффективность методов реконструкции ушной раковины, таких как

одноэтапная отопластика с использованием силиконового имплантата, двухэтапная отопластика с применением реберного хряща, эктопротезирование ушной раковины с опорой на внутрикостные имплантаты.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» МЗ РФ с 2004 по 2023 г. сделано более 500 реконструкций ушной раковины тремя хирургическими методами. В период с 2004 по 2014 г. 134 пациентам выполнена одноэтапная отопластика с применением унифицированного силиконового имплантата, кровоснабжаемого лоскута поверхностной височно-теменной фасции и расщепленными аутодермотрансплантатами. Распределение пациентов относительно этиологии вы можете видеть в таблице 1.

Для стандартизации методики устранения дефектов ушных раковин был разработан унифицированный набор силиконовых имплантатов ушных раковин — 3 пары различных размеров: 6,5x4,5; 6,0x4,0; 5,5x3,5 см, ушно-головной угол 30°, расстояние от завитка до основания имплантата 2,2 см (рис. 1).

Таблица 1

Этиологическое распределение пациентов с дефектами ушных раковин, которым выполнена одноэтапная отопластика

Этиология	Количество человек, абс. число (%)
<b>Врожденные дефекты</b>	<b>87 (64,9)</b>
Микроотия II	19 (22,4)
Микроотия III	61 (69,5)
Микроотия IV	7 (8,1)
<b>Приобретенные дефекты</b>	<b>47 (35,1)</b>
Травматическая ампутация	42 (89,7)
Ампутация вследствие термического ожога	5 (10,9)



Рис. 1. Восковое моделирование и силиконовый имплантат ушной раковины

С помощью ультразвукового исследования общей сонной артерии (ОСА), наружной сонной артерии (НСА), поверхностной височной артерии (ПВА), лобной и теменной ветвей поверхностной височной артерии исследовали характер кровотока, оценивали диаметр сосуда, пиковую систолическую скорость кровотока, индекс резистентности.

С 2004 по 2023 г. 326 пациентам выполнена двухэтапная реконструкция ушной раковины с применением хрящевого реберного аутоотрансплантата (табл. 2).

На первом этапе, после забора хрящевой части VI, VII и VIII ребер формируется трехкомпонентный каркас ушной раковины с помощью карвинг-техники (техники вырезания хрящевого каркаса), который позиционируется под кожу в сосцевидной и височной областях (рис. 2). С помощью мультиспиральной компьютерной томографии черепа и грудной клетки мы проводили виртуальное предоперационное планирование необходимых размеров донорского ре-

берного хряща в соответствии с размерами дефекта ушной раковины.

Через 6 мес приступали ко второму этапу отопластики, который заключался в элевации ушной раковины и формировании заушной складки с применением хрящевого реберного аутоотрансплантата и расщепленных аутодермотрансплантатов. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) мы изучали толщину кожи реципиентной области, чтобы определить возможность использования кожи сосцевидной области, и изменение толщины кожи сформированной ушной раковины до и после оперативного вмешательства.

Эктопротезирование ушных раковин с опорой на внутрикостные имплантаты выполнено 101 пациенту в период с 2015 по 2023 г. Из них у 89 (88,1%) ампутация ушных раковин возникла в результате травмы (бытовой, термического или химического ожога), у 12 (11,9%) взрослых пациентов с врожденным отсутствием ушной раковины — после ряда попыток

Таблица 2

Этиологическое распределение пациентов с дефектами ушных раковин, которым выполнена двухэтапная отопластика

Этиология	Количество человек, абс. число (%)
<b>Врожденные дефекты</b>	<b>273 (83,7)</b>
Микроотия II	45 (18,5)
Микроотия III	161 (57,0)
Микроотия IV	67 (24,5)
<b>Приобретенные дефекты</b>	<b>53 (16,3)</b>
Травматическая ампутация	38 (71,7)
Ампутация вследствие термического ожога	15 (28,3)

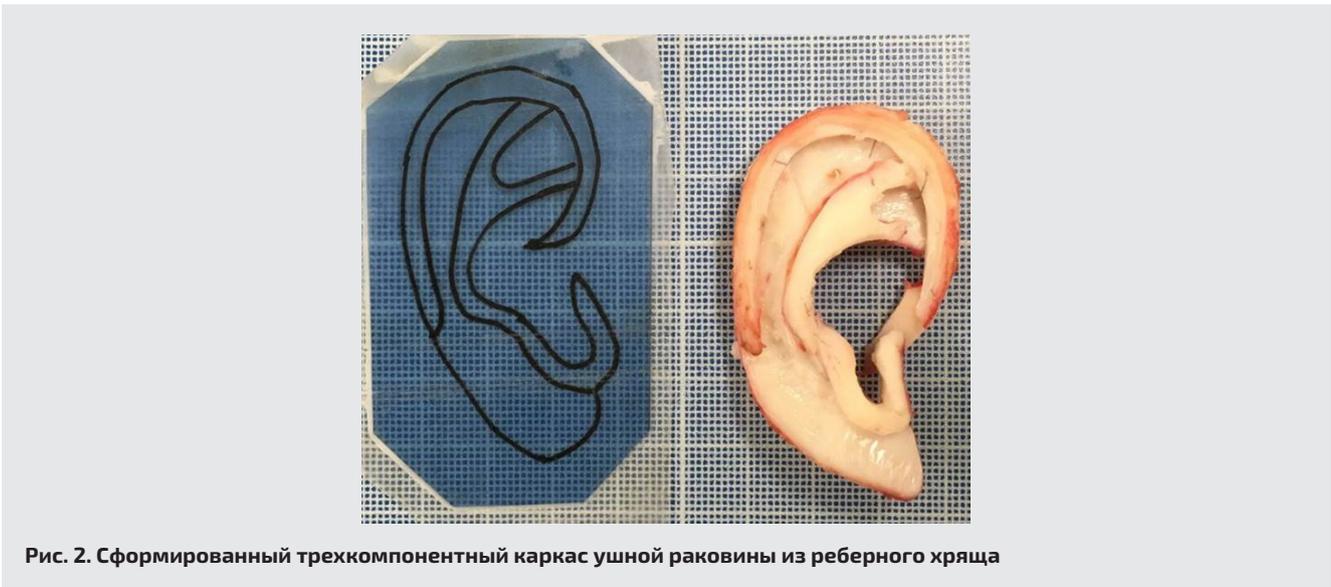


Рис. 2. Сформированный трехкомпонентный каркас ушной раковины из реберного хряща

реконструктивных операций. Данный метод реконструкции включает в себя хирургический этап — непосредственную внутрикостную имплантацию в область сосцевидного отростка височной кости и установку формирователей, а также ортопедический этап — изготовление эктопротеза ушной раковины с балочной или магнитной системой фиксации. Время между этапами 1,5–2 мес. На основании мульти-спиральной компьютерной томографии мы применяли метод обратного планирования, согласно которому выполняли поиск наиболее физиологически правильного положения эктопротеза ушной раковины, проводили моделирование интраоперационно-го стереолитографического шаблона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с врожденным недоразвитием ушной раковины на основании ультразвукового исследования был выявлен ряд аномалий строения артерий:

аплазия артерий (8,6%), гипоплазия артерий с уменьшением диаметра просвета сосудов системы ПВА (91,4%) на  $0,30 \pm 0,25$  мм (20%), с уменьшением скорости кровотока в зависимости от уровня НСА и ПВА на  $7,0 \pm 1,5$  см/с (10%). Аномалии расположения (аномалии отхождения и впадения артерий) у 13% пациентов по данным УЗДС достоверно выражались в виде изменения диаметра сосудов на  $0,20 \pm 0,15$  мм с изменением показателей индекса резистентности на  $0,040 \pm 0,005$ .

Уменьшение в размерах ПВА и ее ветвей на 50% и снижение параметров кровотока более чем на 30% — относительное противопоказание для пациентов с посттравматическими дефектами ушных раковин для оперативного вмешательства с использованием височно-теменного фасциального лоскута. Полученные с помощью УЗДС результаты позволяют корректировать ход операции на этапе выделения и формирования височно-теменного фасциального лоскута, что повышает его жизнеспособность.



Рис. 3. Ушная раковина, сформированная с помощью силиконового имплантата, височно-теменного фасциального лоскута и расщепленных аутодермотрансплантатов

Таблица 3

Результаты одноэтапной отоластики

Результаты	Количество человек, абс. число (%)
Хорошие	80 (60,3)
Удовлетворительные	42 (31,1)
Неудовлетворительные	12 (8,6)

Таблица 4

Анализ послеоперационных осложнений в отдаленном периоде у пациентов после одноэтапной отоластики

Послеоперационные осложнения	Количество человек, абс. число (%)
Дефекты кожных покровов с последующим воспалением и потерей имплантата	9 (37,5)
Дефекты кожных покровов без потери имплантата	5 (20,8)
Гематомы с последующими дефектами и потерей имплантата	5 (20,8)
Гематомы с последующим консервативным лечением и сохранением имплантата	4 (16,7)
Тотальный отрыв имплантата вследствие травмы	1 (4,2)

Длительность хирургического лечения составляла от 3 до 4,5 ч, а длительность реабилитации в послеоперационном периоде — от 10 до 14 дней.

Результаты хирургического лечения пациентов после одноэтапной отоластики мы оценивали через 6 мес как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные (табл. 3). Хорошим результатом мы считали состоятельный каркас ушной раковины, видимый рельеф всех элементов ушных раковин, соот-

ветствие размеров и угла элевации ушных раковин, отсутствие нарушения микроциркуляции покровных тканей, равномерный цвет ушной раковины (рис. 3).

К удовлетворительным мы относили результаты, где рельеф элементов ушной раковины недостаточно был выражен, угол элевации недостаточен в отношении противоположной ушной раковины, имелось несоответствие цвета ушной раковины и окружающих покровных тканей. Неудовлетвори-



Рис. 4. Ушная раковина, сформированная с помощью хрящевого реберного ауотрансплантата

Таблица 5

Результаты двухэтапной отоластики

Результаты	Количество человек, абс. число (%)
Хорошие	285 (87,5)
Удовлетворительные	25 (7,5)
Неудовлетворительные	16 (5,0)

тельны — результаты, где были проблемы с кровоснабжением сформированной ушной раковины, отсутствие рельефа элементов, несоответствие цвета, алопеция теменно-височной области, отсутствие ушно-головного угла вследствие приведения каркаса к голове и необходимости реопераций.

Осложнения в отдаленном послеоперационном периоде наблюдались у 24 пациентов данной группы (18%) (табл. 4).

Разработанное виртуальное прецизионное моделирование аутореберного хрящевого каркаса при помощи мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки позволило заранее понимать состояние и размеры хрящевой части VI, VII, VIII и IX ребер, их соотношение с необходимыми частями каркаса формируемой ушной раковины. Моделирование заключается в разделении виртуальной модели ушной раковины на отдельные анатомические элементы (основание ушной раковины, завиток, противозавиток, козелково-противокозелковый комплекс) с определением конфигурации и размеров как отдельных элементов каркаса ушной раковины, так и всего каркаса в целом. Таким образом, метод

предоперационного виртуального планирования позволил выполнить реконструкцию ушной раковины из аутологичных тканей с высоким эстетическим результатом.

Анализ результатов ЛДФ до и после операции позволил выявить, что у пациентов с микроотией (без операции) все параметры микрогемодинамики были снижены по сравнению со здоровой ушной раковиной: уровень тканевого кровотока был ниже на 13,96%, его интенсивность ниже на 15,13%, вазомоторная активность микрососудов ниже на 3,39%. Через 6 мес после операции показатели достигали значений контрольной стороны.

У пациентов с микроотией после перенесенных реконструктивных операций реципиентная зона представлена рубцово-измененным кожным покровом сосцевидной области. Как следствие, исходный уровень кровотока был снижен на 8,32%, его интенсивность — на 22,27%, вазомоторная активность микрососудов — на 20,31% по сравнению со значениями на здоровой стороне, что свидетельствовало о весомом снижении уровня микроциркуляции. Через полгода после операции интенсивность тканевого кро-



Рис. 5. Эктопротезирование ушной раковины с опорой на внутрикостные имплантаты

Таблица 6

Анализ послеоперационных осложнений в отдаленном периоде у пациентов после двухэтапной отоластики

Послеоперационные осложнения	Количество человек, абс. число (%)
Дефекты кожных покровов с последующим воспалением и частичным лизисом хрящевого аутоотрансплантата	14 (35,9)
Нагноившаяся атерома, гематома и консервативная терапия с положительным эффектом	9 (23,1)
Нагноившаяся атерома, гематома с необходимостью ревизии	16 (41,0)

Таблица 7

Результаты эктопротезирования ушной раковины с опорой на внутрикостные имплантаты

Результаты	Количество человек, абс. число (%)
Хорошие	95 (94,0)
Удовлетворительные	6 (6,0)

вотока имела тенденцию роста, но оставалась ниже уровня здоровой стороны, при этом вазомоторная активность микрососудов приближалась к уровню здоровой стороны, что свидетельствовало об улучшении перфузии тканей кровью.

У пациентов с посттравматическими дефектами и деформациями ушных раковин реципиентная зона представлена в основном неизменной кожей со срединной области, с линейными рубцами в области отсутствующей ушной раковины, показатели микроциркуляции (уровень тканевого кровотока и его интенсивность) были снижены на 20,75 и на 14,71% со-

ответственно. При этом через 6 мес на фоне повышения уровня тканевого кровотока в реципиентной зоне на 27% его интенсивность и вазомоторная активность микрососудов были снижены по сравнению с исходными значениями и относительно здоровой стороны, что свидетельствовало о венозном застое в тканях. Таким образом, процент успеха и получения высокого эстетического результата у пациентов с посттравматическими деформациями после двухэтапной реконструкции крайне низкий.

Результаты после двухэтапной отоластики представлены в таблице 5. Результаты оценивались как



врожденную или приобретенную этиологию, суть оперативного лечения не меняется. В данной проблеме не существует стандартизированного подхода, а способы реконструкции совершенствуются каждый день. Каждая клиническая картина зачастую уникальна, требует тщательного предоперационного обследования, а принимать решение о методике операции необходимо совместно с пациентом, объяснив все плюсы и минусы той или иной методики.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cubitt J.J., Chang L.Y., Liang D., Vandervord J., Marucci D.D. Auricular reconstruction. *J Paediatr Child Health* 2019; 55(5): 512–517, <https://doi.org/10.1111/jpc.14444>.
2. Humphries S., Joshi A., Webb W.R., Kanegaonkar R. Auricular reconstruction: where are we now? A critical literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(2): 541–556, <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06903-5>.
3. Cuccolo N.G., Zwierstra M.J., Ibrahim A.M.S., Peymani A., Afshar S., Lin S.J. Reconstruction of congenital microtia and anotia: analysis of practitioner epidemiology and postoperative outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019; 7(6): e2318, <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002318>.
4. Sirin S., Abaci F., Selcuk A., Findik O.B., Yildirim A. Psychosocial effects of otoplasty in adult patients: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276(5): 1533–1539, <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05391-y>.
5. Chen X., Zhang R., Zhang Q., Xu Z., Xu F., Li D., Li Y. Auricular reconstruction in microtia for soft tissue coverage: flap pocket method versus expansion method. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022; 152: 110987, <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110987>.
6. Kolodzynski M.N., Kon M., Egger S., Breugem C.C. Mechanisms of ear trauma and reconstructive techniques in 105 consecutive patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(2): 723–728, <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4299-4>.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Т.З. Чкадуа**, д.м.н., заведующий отделением реконструктивной челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва;

**Т.Д. Чолокава**, к.м.н., врач челюстно-лицевой хирург ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва;

**М.Г. Мальсагова**, врач челюстно-лицевой хирург ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва;

**Н.В. Верещагина**, врач челюстно-лицевой хирург ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва.

**Для контактов:** Верещагина Наталья Владимировна,  
e-mail: doc.nataly.vereshagina@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ СИМУЛЬТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СКЕЛЕТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЧЕЛЮСТЕЙ НА ФУНКЦИЮ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ

УДК 616–089.844

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 28.04.2023

А.Ю. Дробышев<sup>1</sup>, И.А. Клипа<sup>1</sup>, А.В. Глушко<sup>2</sup>, Н.С. Дробышева<sup>1</sup>, С.Ш. Гаммадаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, Москва

**Цель исследования** — описать влияние методик, симультанно применяемых на структурах полости носа при проведении ортогнатических операций, на функцию носового дыхания в послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** При ортогнатических операциях для улучшения проходимости носовых ходов и предупреждения ухудшения носового дыхания в послеоперационном периоде по показаниям проводились вмешательства на структурах носа: иссечение носового гребня, резекция перегородки носа с дальнейшей фиксацией к передней носовой ости, остеотомия и частичная резекция выражено гипертрофированных нижних носовых раковин; с целью сохранения параметров основания носа (крыльев) выполнялось сшивание крыльев носа, с целью сохранения параметров грушевидного отверстия проводилось углубление апертуры и дна полости носа.

**Результаты.** У пациентов со II классом аномалии челюстей после ортогнатической операции улучшились показатели носового дыхания; у пациентов с III классом аномалии после операции не наблюдалось статистически значимых изменений проходимости носовых ходов; изменение проходимости у пациентов с III классом коррелирует с направленностью перемещений верхней челюсти.

**Заключение.** Применяемые на структурах носа при ортогнатических операциях симультанные хирургические методики показали хорошую эффективность, обеспечили устранение имеющихся нарушений и предупреждение осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** ортогнатическая операция; остеотомия челюстей; риноманометрия; носовое дыхание.

## INFLUENCE OF SIMULTANEOUS TREATMENT OF PATIENTS WITH SKELETAL ANOMALIES OF THE JAWS ON THE FUNCTION OF NASAL BREATHING

A.Yu. Drobyshev<sup>1</sup>, I.A. Клипа<sup>1</sup>, A.V. Glushko<sup>2</sup>, N.S. Drobysheva<sup>1</sup>, S.Sh. Gammadaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

**The purpose of the study** was to describe the effect of the techniques applied simultaneously on the structures of the nasal cavity during orthognathic surgery on the function of nasal breathing in the postoperative period.

**Materials and methods.** During orthognathic operations, to improve the patency of the nasal passages and prevent deterioration of nasal breathing in the postoperative period, according to indications, interventions were performed on the structures of the nose: excision of the nasal ridge, resection of the nasal septum with further fixation to the anterior nasal spine, osteotomy and partial resection of pronouncedly hypertrophied inferior turbinates; in order to preserve the parameters of the base of the nose (wings), the wings of the nose were stitched, in order to preserve the parameters of the pear-shaped opening, the aperture and the bottom of the nasal cavity were deepened.

**Results.** Nasal breathing improved after orthognathic surgery in patients with class II jaw anomalies; there were no statistically significant changes in the patency of the nasal passages after surgery in patients with class III anomalies; the change in patency in patients with class III correlates with the direction of movement of the upper jaw.

**Conclusion.** Simultaneous surgical techniques used on the structures of the nose during orthognathic operations showed good efficiency, ensured the elimination of existing disorders and the prevention of complications in the postoperative period.

**Key words:** orthognathic operation; jaw osteotomy; rhinomanometry; nasal breathing.

### ВВЕДЕНИЕ

Носовое дыхание — основное условие здорового функционирования дыхательной системы человека, ухудшение которого негативно влияет на функции организма и качество жизни пациентов [1]. При снижении или полном отсутствии дыхания через нос рефлексогенные области перестают функционировать, уменьшается вентиляция легких, возникает гипоксия, приводящая к головным болям, неврогенным заболеваниям, ухудшению памяти, расстройству сна [2, 3]. Деформация перегородки носа, увеличение нижних носовых раковин способствуют развитию апноэ, усугубляют течение воспаления в полости носа и придаточных синусах, способствуют хронизации заболеваний [4]. В детском возрасте проблемы с носовым дыханием могут приводить к аномалиям лицевого скелета в процессе его роста, например, ретрузии нижней челюсти [5] или готическому своду твердого неба [6], протрузии верхних резцов.

Некоторые авторы усматривают в прямой связи между изменениями челюстей, зубных рядов и воздухопроводящих путей важную проблему современной стоматологии [7]. Пространственные передвижения челюстей в процессе ортогнатических операций влияют на анатомию носа и верхних дыхательных путей, тем самым могут изменить носовое дыхание в лучшую сторону или спровоцировать носовую обструкцию [8]. Протоколы ортогнатической хирургии постоянно совершенствуются с фор-

мированием оптимального баланса между функциональными и эстетическими результатами [9], разрабатываются методики реабилитации пациентов с приобретенными и врожденными деформациями черепно-лицевой области, известны алгоритмы симультанных (одновременных) операций [10–12].

Операции на указанных областях могут влиять на линейные и объемные размеры носовой полости и верхних дыхательных путей, изменение которых затруднительно спрогнозировать [13]. Оперативное вмешательство по типу нижнего Ле Фор I сопровождается отделением хрящевой и костной частей перегородки носа от верхнечелюстной кости, что лишает ее стабильности и приводит к слабкой фиксации и повышению мобильности [14]. При вертикальных перемещениях верхней челюсти — импакции или ротации против часовой стрелки — возникает дефицит места для перегородки носа по сравнению с изначальными ее параметрами, происходит дислокация перегородки носа в один из двух носовых путей, что неизбежно приводит к ухудшению дыхания через нос в послеоперационном периоде [15]. Нивелировать неблагоприятные последствия носового дыхания можно благодаря хирургической коррекции структур носа [16, 17]. При значительных изменениях перегородки носа обязательна септопластика в требуемом объеме [18]. На функцию носового дыхания также влияют нижние носовые раковины, увеличение которых негативно сказывается на дыхании через нос и дренаже околоносовых пазух. Разработаны раз-

личные методики консервативной и хирургической коррекции гипертрофированных раковин [19]. Одной из важнейших задач послеоперационной реабилитации пациентов является регенерация слизистой полости носа и придаточных синусов, которая успешно решается применением фармакологических препаратов, физиотерапии и интраназального распыления гиалуроновой кислоты в виде аэрозоли [20].

Ортогнатическая хирургия может изменять морфологию дыхательных путей носа и ротоглотки и повлиять на дыхательную функцию. Операции по выдвижению нижней челюсти могут увеличить пространство дыхательных путей глотки и устранить нарушения дыхания во сне. Перемещения верхней челюсти в зависимости от направления и выраженности способны вызвать заложенность носа. Носовая обструкция нередко становится причиной дыхания через рот, а дыхание через рот может привести к развитию рецидива скелетной аномалии после операции.

**Цель исследования** — совершенствование методики хирургического лечения и улучшение функции носового дыхания у пациентов со II и III классами скелетной аномалии челюстей при проведении ортогнатических операций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2017 по 2020 г. обследовано и проведено лечение 50 человек в возрасте от 20 до 40 лет со II и III классами скелетной аномалии челюстей. Среди них — 40 женщин, 10 мужчин.

Всем пациентам до и через 6 мес после ортогнатической операции проводилась оценка дыхательной функции носа с помощью риноманометрического комплекса RHINO-SYS, Otopront (Германия). По данным риноманометрии нами оценивалась проходимость носовых ходов: суммарный поток воздуха, проходящий через левую и правую ноздрю за 1 секунду при вдохе. По данным ринорезистометрии определялись носовое сопротивление и гидравлический диаметр. По данным акустической ринометрии оценивались следующие параметры: MCA1 — минимальная площадь поперечного сечения по внутреннему клапану; MCA2 — минимальная площадь поперечного сечения на уровне головки нижней носовой раковины и носовой перегородки; Vol 1 — объем между MCA1 и MCA2; Vol 2 — объем между MCA1 и площадью на глубине 5 см;  $\varphi$  — угол открытого диффузора (мера увеличения площади поперечного сечения между MCA1 и глубиной 5 см).

До и через 6 мес после ортогнатической операции проводилась конусно-лучевая компьютерная томография на специализированном оборудовании Planmex ProMax 3D Max (Финляндия). По данным КТ анализировали состояние перегородки носа, нижних

носовых раковин, апертуры носа (оценивалось изменение линейных величин: вертикальной — APW или ширина апертуры носа, горизонтальной — APH или высота апертуры носа), полости носа (изменение линейных величин: NH — высота полости носа, NW — ширина полости носа); линейных величин верхних дыхательных путей (носоглотки) (NPAL1 — первая величина воздушного пространства носоглотки; расстояние воздушного пространства между наиболее высокой контурной точкой верхней стенки носоглотки и контурной точкой задней стенки мягкого неба; NPAL2 — вторая величина воздушного пространства носоглотки; расстояние воздушного пространства между контурной точкой задней стенки мягкого неба и контурной точкой задней стенки ротоглотки); объем и минимальная площадь поперечного сечения верхних дыхательных путей.

Для предупреждения осложнений и улучшения состояния функции носового дыхания при ортогнатических операциях по показаниям симультанно проводились вмешательства на структурах носа: иссечение носового гребня, резекция перегородки носа с дальнейшей фиксацией к передней носовой ости, остеотомия и частичная резекция выражено гипертрофированных нижних носовых раковин; с целью сохранения параметров основания носа (крыльев) проводилось сшивание крыльев носа, с целью сохранения параметров грушевидного отверстия выполнялось углубление апертуры и дна полости носа. В послеоперационном периоде для снижения воспалительных, экссудативных и отечных явлений назначались интраназальные глюкокортикостероиды, продолжительность приема — 14 дней. Для нормализации реологических свойств слизи, увлажнения слизистой оболочки, предотвращения образования корок и синехий, улучшения барьерной функции, стимуляции местного кровообращения проводилась ирригационная терапия — промывание носа в течение месяца изотоническим раствором морской воды.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки применялись специализированные методы с использованием программы Statistica 10.0. Для описательного анализа вычислялись средняя арифметическая и стандартное отклонение. Процентные данные представлены с указанием стандартного отклонения процентной доли (в виде  $p \pm \sigma_p$ ), где  $p$  — процентная доля,  $\sigma_p$  — стандартное отклонение процентной доли.

Проверка соответствия нормальному закону распределения осуществлялась на основе критерия Шапиро–Уилка. При уровне значимости  $p$  больше 0,05 нулевая гипотеза не отклонялась и распределение принималось соответствующим нормальному закону. Для оценки различий между группами па-

циентов, которым осуществлялось разное лечение, применялся критерий Манна–Уитни. При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий групп. Для оценки различий показателей до и после хирургического лечения использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были распределены согласно классификации проходимости носовых ходов по анализу суммарного воздушного потока (рис. 1): группа I — проходимость в норме (свыше 800 мл/с), группа II — незначительное снижение проходимости (от 800 до 600 мл/с), группа III — умеренное снижение проходимости (от 600 до 300 мл/с), группа IV — выраженное снижение проходимости (ниже 300 мл/с).

В первую группу пациентов до хирургического лечения входили 4 человека, из них 1 — со II скелетным классом и 3 — с III скелетным классом (см. рис. 1). После хирургического лечения в первой группе стало 6 человек: 2 пациента из этой группы перешли во II группу, 1 пациент — в III группу; пришли 3 человека из III группы, 1 из II группы и 1 из IV группы.

Во вторую группу до хирургического лечения входило 8 человек (см. рис. 1), после хирургического лечения она состояла из 18 пациентов: 1 пациент ушел в I группу, 2 — в III группу; пришли 2 пациента из I группы, 7 из III группы и 4 из IV группы.

Третью группу до хирургического лечения составили 26 человек (см. рис. 1). После лечения их стало 19: 3 пациента убыли в I группу, 7 — во II группу и 6 — в IV группу; прибыли 1 пациент из I группы, 2 из II группы и 6 из IV группы.

В четвертую группу до хирургического лечения входило 12 человек (см. рис. 1). После хирургического лечения данная группа включала 7 человек: 1 пациент переведен в I группу, 4 — во II группу и 6 — в III группу, пришли 6 пациентов из III группы.

Был проведен сравнительный анализ состояния объема и минимальной площади поперечного сечения (МАР) верхних дыхательных путей у пациентов со II и III классами скелетной аномалии челюстей до и после лечения.

У пациентов со II классом в результате лечения увеличились объем и минимальная площадь поперечного сечения верхних дыхательных путей (рис. 2), что привело к значительному повышению показателей передней активной риноманометрии с 406,7 до 634,5 мл/с ( $p < 0,001$ ). Гидравлический диаметр увеличился с 3,64 до 4,54 мм ( $p < 0,001$ ). Носовое сопротивление статистически значимо снизилось с 0,60 до 0,28 сПа/мл ( $p = 0,001$ ). Сравнение данных компьютерной томографии до и после лечения позволяет сделать вывод о статистически значимом увеличении второй величины воздушного пространства носоглотки с 20,83 до 21,67 ( $p = 0,011$ ) и уменьшении высоты полости носа с 43,52 до 42,44 ( $p = 0,015$ ).

У пациентов с III классом в результате лечения (рис. 3) значительно увеличилась минимальная площадь поперечного сечения по внутреннему клапану

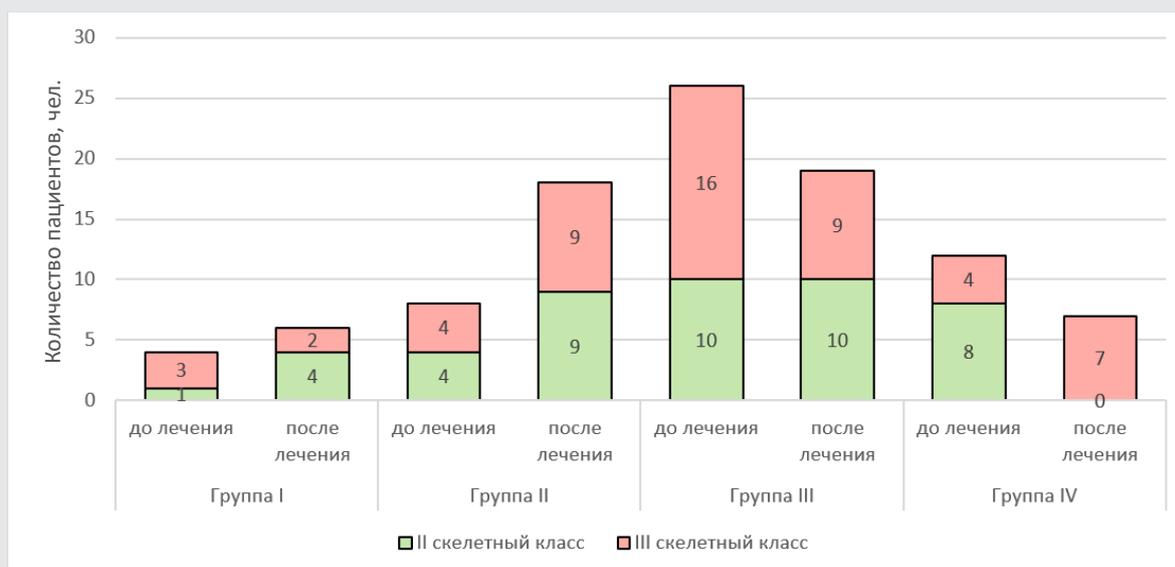


Рис. 1. Распределение пациентов на группы по результатам передней активной риноманометрии до и после хирургического лечения

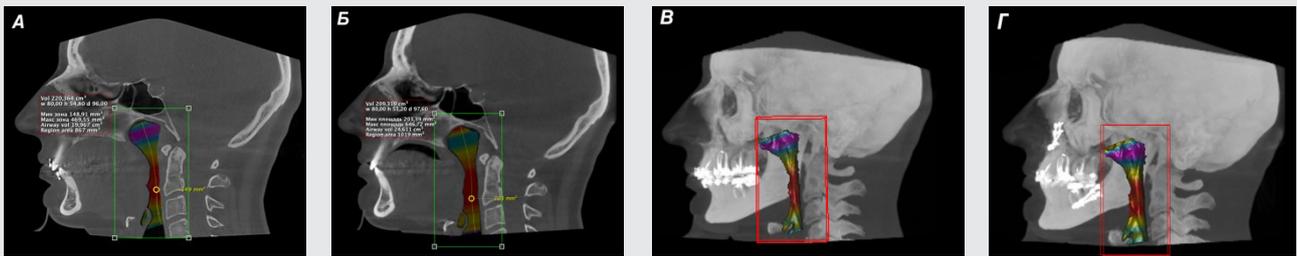


Рис. 2. Увеличение объема верхних дыхательных путей и минимальной площади поперечного сечения у пациента со II классом скелетной аномалии челюстей: А, В — до операции; Б, Г — после операции

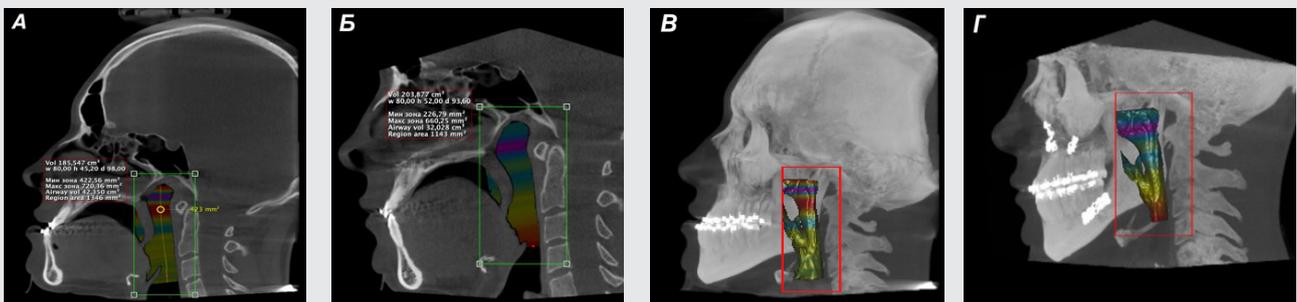


Рис. 3. Увеличение объема верхних дыхательных путей у пациента с III классом скелетной аномалии челюстей: А, В — до операции; Б, Г — после операции

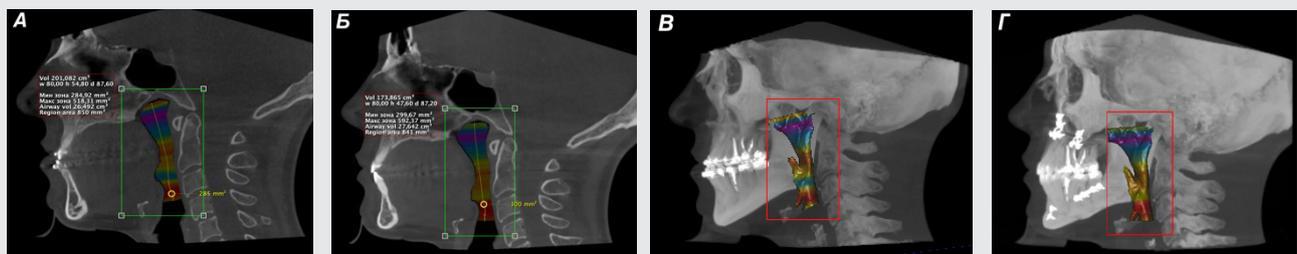


Рис. 4. Уменьшение объема верхних дыхательных путей у пациента с III классом скелетной аномалии челюстей: А, В — до операции; Б, Г — после операции

с 0,56 до 0,63 см<sup>2</sup> (p=0,022). Сопоставление данных компьютерной томографии до и после лечения продемонстрировало увеличение первой величины воздушного пространства с 16,23 до 17,33 (p<0,001) и второй величины воздушного пространства с 19,04 до 21,23 (p<0,001). Показатели передней активной риноманометрии у пациентов с III скелетным классом аномалии челюстей статистически значимо повышались при перемещении верхней челюсти кпереди и/или ротации по часовой стрелке.

На рисунке 4 представлено изменение объема верхних дыхательных путей в сторону уменьшения у пациента с III классом скелетной аномалии челюстей после ортогнатической операции (рис. 4).

Проводился анализ вышеперечисленных параметров у пациентов, которым выполнялась остеотомия верхней челюсти с перемещением вперед и/или ротацией челюсти по часовой стрелке (рис. 5). В результате у пациентов статистически значимо (p<0,001) в 1,9 раза увеличились показатели передней активной риноманометрии, на 32,2% (p<0,001) стал больше гидравлический диаметр, на 16,1% (p=0,034) — объем между MCA1 и площадью на глубине 5 см, на 16,2% (p=0,037) увеличился угол открытого диффузора. Носовое сопротивление уменьшилось в 2,3 раза. Существенные изменения можно отметить и в данных компьютерной томографии (см. рис. 5). Первая величина воздушного пространства носоглотки увеличилась на



Рис. 5. Статистически значимые различия показателей хирургического лечения скелетных аномалий челюстей до и после лечения

10,0% ( $p < 0,001$ ), вторая величина воздушного пространства носоглотки — на 11% ( $p < 0,001$ ), высота полости носа увеличилась на 2,2% ( $p < 0,001$ ), ширина апертуры грушевидного отверстия выросла на 1,9% ( $p = 0,003$ ).

У пациентов со II классом аномалии челюстей после остеотомии и перемещения верхней и нижней челюстей улучшились показатели носового дыхания и статистически значимо увеличилась проходимость носовых ходов в 96% случаев ( $96 \pm 4\%$ ), что обусловлено статистически значимым ( $p = 0,003$ ) увеличением объема верхних дыхательных путей (с 25 346 до 29 431 мм<sup>3</sup>) и статистически значимым ( $p = 0,001$ ) увеличением минимальной площади поперечного сечения верхних дыхательных путей (со 197 до 267 мм<sup>2</sup>).

У пациентов с III классом аномалии зубочелюстной системы после остеотомии и перемещения верхней и нижней челюстей не происходит статистически значимых изменений проходимости носовых ходов, объема верхних дыхательных путей и минимальной площади поперечного сечения верхних дыхательных путей: выявлено как увеличение в 52% случаев ( $52,0 \pm 9,6\%$ ), так и уменьшение в 48% случаев ( $48,0 \pm 9,6\%$ ) данных показателей.

Изменение проходимости носовых ходов у пациентов с III классом аномалии челюстей коррелирует с направленностью перемещений верхней челюсти. При остеотомии верхней челюсти с перемещением вперед и/или ротацией челюсти по часовой стрелке статистически значимо увеличились ширина грушевидного отверстия (на 3,1%), высота полости носа (на 3,8%), первая (на 10,5%) и вторая (на 17,2%) величины воздушного пространства носоглотки, суммарный поток воздуха (на 85,0%), гидравлический диаметр (на 28,0%), объем между МСА1 и площадью на глубине 5 см (17,2%), угол открытого диффузора (на 32,3%); статистически значимо уменьшилось носовое сопротивление (на 37,8%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении ортогнатических операций наряду с челюстями в процесс вовлекаются нос, внутриносые структуры, верхние отделы дыхательных путей. Происходит изменение состояния интраназальных структур, линейных и объемных показателей полости носа и верхних дыхательных путей, проходимости носовых ходов и других функциональных составляющих носового дыхания. В этой связи необходимо детально оценивать данные компьютерной томографии и функциональные показатели на дооперационном этапе, контролировать и прогнозировать диверсификации внутриносоевых структур и проходимости носовых ходов, применять симультанные хирургические методики для устранения имеющихся нарушений и предупреждения осложнений в послеоперационном периоде.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозова С.В., Митюк А.М. Физиологические и клинические аспекты носового дыхания. *Современная педиатрия* 2013; 6: 19. Morozova S.V., Mytyuk A.M. Physiological and clinical aspects nasal breathing. *Sovremennaya pediatriya* 2013; 6: 19.
2. Hart P.S., McIntyre B.P., Kadioglu O., Currier G.F., Sullivan S.M., Li J., Shay C. Postsurgical volumetric airway changes in 2-jaw orthognathic surgery patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147(5): 536–546, <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.12.023>.
3. Шиленкова В.В., Федосеева О.В. Носовой цикл у здоровых взрослых. *Российская ринология* 2016; 24(2): 20–24, <https://doi.org/10.17116/rosrino201624220-24>. Shilenkova V.V., Fedoseeva O.V. The nasal cycle in healthy adults. *Rossiyskaya rinologiya* 2016; 24(2): 20–24, <https://doi.org/10.17116/rosrino201624220-24>.
4. Alsaggaf Z.H., Almadfaa A.O., Marouf A.A., Alfawaz K.S., Niyazi R.A., Ibrahim N.K., Ajlan A.M. Sinusitis and its association with deviated nasal septum at a tertiary hospital: a retrospective study. *J Taibah Univ Med Sci* 2022; 17(6): 1065–1069, <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.06.001>.
5. De Sousa Miranda W., Alvares de Castro Rocha V., Lara Dos Santos Marques K., Trindade Neto A.I., do Prado C.J., Zanetta-Barbosa D. Three-dimensional evaluation of superior airway space after orthognathic surgery with counterclockwise rotation and advancement of the maxillomandibular complex in class II patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(4): 453–458, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.037>.
6. Vogt K., Bachmann-Harildstad G., Lintermann A., Nechyporenko A., Peters F., Wernecke K.D. The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology* 2018; 56(2): 133–143, <https://doi.org/10.4193/Rhin17.084>.
7. Butterfield K.J., Marks P.L., McLean L., Newton J. Linear and volumetric airway changes after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(6): 1133–1142, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.11.020>.
8. Thiesen G., Gribel B.F., Kim K.B., Pereira K.C.R., Freitas M.P.M. Prevalence and associated factors of mandibular asymmetry in an adult population. *J Craniofac Surg* 2017; 28(3): e199–e203, <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003371>.
9. Chou P.-Y., Denadai R., Yao C.-F., Chen Y.-A., Chang C.-S., Lin C.C., Liao Y.-F., Liou E.J.W., Ko E.W., Lo L.-J., Huang C.-S., Chen Y.-R. History and evolution of orthognathic surgery at Chang Gung Craniofacial Center: lessons learned from 35-year experience. *Ann Plast Surg* 2020; 84(1S Suppl 1): S60–S68, <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002179>.
10. Eliason M.J., Schafer J., Archer B., Capra G. The impact on nasal septal anatomy and physiology following Le Fort I osteotomy for orthognathic surgery. *J Craniofac Surg* 2021; 32(1): 277–281, <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000007024>.
11. Seah T.E., Ilankovan V. Rhinoplasty as an adjunct to

orthognathic surgery: a review. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2023; 35(1): 115–126, <https://doi.org/10.1016/j.coms.2022.06.008>.

12. Seixas D.R., Trindade I.E.K., Yamashita R.P., Silva A.S.C.D., Araujo B.M.A.M., Maia S.E.D.S., Fukushiro A.P. Effect of orthognathic surgery on breathing in patients with cleft lip and palate: 20-year experience at a tertiary hospital in brazil. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 10556656221145311, <https://doi.org/10.1177/10556656221145311>.

13. Daluz A.D.J., da Silva T.V.S., Torres B.O., Costa D.F.N., Santos L.A.M. Long-term airway evolution after orthognathic surgery: systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2022; 123(2): 191–198, <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.04.006>.

14. Дробышев А.Ю., Глушко А.В., Клипа И.А. Функциональные методы оценки качества носового дыхания у пациентов с аномалиями развития зубочелюстной системы. М: Libri Плюс; 2016; 31 с. Drobyshev A.Yu., Glushko A.V., Klipa I.A. *Funktsional'nye metody otsenki kachestva nosovogo dykhaniya u patsientov s anomaliami razvitiya zubochelyustnoy sistemy* [Functional methods for assessing the quality of nasal breathing in patients with malformations of the dentition system]. Moscow: Libri Plyus; 2016; 31 p.

15. Raffaini M., Cocconi R., Spinelli G., Agostini T. Simultaneous rhinoseptoplasty and orthognathic surgery: outcome analysis of 250 consecutive patients using a modified Le Fort I osteotomy. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42(4): 1090–1100, <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1121-2>.

16. Гаммадаева С.Ш., Мисирханова М.И., Дробышев А.Ю. Изменение параметров носового дыхания и параметров верхних дыхательных путей при проведении ортогнатических операций у пациентов со II и III скелетными классами аномалий челюстей. *Стоматология для всех* 2020; 4: 22–27, [https://doi.org/10.35556/idr-2020-4\(93\)22-27](https://doi.org/10.35556/idr-2020-4(93)22-27). Gammadaeva S.Sh., Misirkhanova M.I., Drobyshev A.Yu. Changes in the parameters of nasal breathing and parameters of the upper respiratory tract during orthognathic operations in patients with II and III skeletal class of jaw anomalies. *Stomatologiya dlya vsekh* 2020; 4: 22–27, [https://doi.org/10.35556/idr-2020-4\(93\)22-27](https://doi.org/10.35556/idr-2020-4(93)22-27).

17. Глушко А.В., Дробышев А.Ю., Павлюк-Павлюченко Л.Л. Пластика перегородки носа при проведении остеотомии верхней челюсти по Ле Фор 1 у пациентов с аномалиями развития зубочелюстной системы. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2014; 4: 51–57. Glushko A.V., Drobyshev A.Yu., Pavlyuk-Pavlyuchenko L.L. The plastic correction of the nasal septum during Le Fort I osteotomy of the upper jaw in the patients presenting with the anomalous development of the dentofacial sys-

tem. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii* 2014; 4: 51–57.

18. Alande C., Vandersteen C., Masson Regnault E. Orthognathic surgery and nasal obstruction. *Orthod Fr* 2022; 93(3): 237–248, <https://doi.org/10.1684/orthodfr.2022.90>.

19. Царапкин Г.Ю., Кравчук А.П., Огородников Д.С., Товмасын А.С., Артемьева-Карелова А.В., Кочеткова Т.А., Мусаева М.М., Кишиневский А.Е. Современные методы хирургического лечения гипертрофического и вазомоторного ринита. *Российская ринология* 2021; 29(1): 31–36, <https://doi.org/10.17116/rosrino20212901131>. Tsarapkin G.Yu., Kravchuk A.P., Ogorodnikov D.S., Tovmasyan A.S., Artemyeva-Karelova A.V., Kochetkova T.A., Musaeva M.M., Kishinevsky A.E. Modern methods of surgical treatment of hypertrophic and vasomotor rhinitis. *Rossiyskaya rinologiya* 2021; 29(1): 31–36, <https://doi.org/10.17116/rosrino20212901131>.

20. Bergonzani M., Anghinoni M.L., Pedrazzi G., Maglito F., Varazzani A., Sesenna E., Ferri A. Nebulized hyaluronic acid improves nasal symptoms after orthognathic surgery: a randomized clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 2022, <https://doi.org/10.1007/s10006-022-01093-8>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**А.Ю. Дробышев**, д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

**И.А. Клипа**, к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

**А.В. Глушко**, к.м.н., доцент кафедры пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

**Н.С. Дробышева**, к.м.н., доцент кафедры ортодонтии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

**С.Ш. Гаммадаева**, к.м.н., ассистент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва.

**Для контактов:** Клипа Игорь Александрович,  
e-mail: klipateam@gmail.com

## **ВНУТРИПРОТОВАЯ ХИРУРГИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ**

УДК 611.316

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 27.03.2023

**А. И. Яременко<sup>1</sup>, А. Я. Разумова<sup>1</sup>, Н. Л. Петров<sup>1</sup>, С. И. Кутукова<sup>1,2</sup>, А. Л. Вааз<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

**Цель** — описание и оценка методов диагностики и лечения сиалоаденита, развившегося после радиойодтерапии.

**Материалы и методы.** Проводились диагностика и лечение 28 пациентов с диагнозом «Хронический сиалоаденит или обострение хронического сиалоаденита». В диагностику входили опрос, осмотр, зондирование, ультразвуковое исследование с внеротовым датчиком, без стимулирования выработки слюны и диагностическая сиалоэндоскопия, при наличии обструктивной патологии протоковой системы проводилась лечебная сиалоэндоскопия.

**Результаты.** Клинические симптомы могли затрагивать различные слюнные железы, чаще всего поражению подвергались околоушные слюнные железы с двух сторон (36%), а первичные проявления по данным анамнеза наблюдались в период от 6 мес до года (35%). У 16 пациентов из 28 (57%) присутствовали структурные изменения как минимум одной слюнной железы. При ультразвуковой визуализации расширения протока во время сиалоэндоскопии в 15 случаях из 28 (54%) определялась единичная стриктура протока. При сиалоэндоскопии обструктивные изменения протоковой системы были представлены слизистыми бляшками, стенозами, стриктурами, которые могли быть единичными, множественными или тотальным сужением. При обнаружении протоковой обструкции проводилась ее устранение, восстанавливалась проходимость протока.

**Заключение.** С учетом развития малоинвазивных технологий и повышения чувствительности ультразвукового исследования необходимо дальнейшее изучение данной темы.

**Ключевые слова:** сиалоаденит; ультразвуковое исследование; стриктура; стеноз; радиойодтерапия.

## INTRADUCTAL SALIVARY GLAND SURGERY AFTER RADIOIODINE THERAPY

A. I. Yaremenko<sup>1</sup>, A. Ya. Razumova<sup>1</sup>, N. L. Petrov<sup>1</sup>, S. I. Kutukova<sup>1, 2</sup>, A. L. Vaaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov University, SPb;

<sup>2</sup>City Clinical Oncological Dispensary, SPb

**The aim of the study** — to describe and evaluate methods for diagnosing and treating sialadenitis that developed after radioiodine therapy.

**Materials and methods.** Diagnosis and treatment of 28 patients with a diagnosis of "Chronic sialadenitis or exacerbation of chronic sialadenitis" was carried out. The diagnosis included a survey, examination, probing, ultrasound with an extraoral sensor, with no stimulation of saliva production, and diagnostic sialoendoscopy; in the presence of obstructive pathology of the ductal system, therapeutic sialoendoscopy was performed.

**Results.** Clinical symptoms could affect various salivary glands. Most often, the parotid salivary glands were affected on both sides (36%), and the primary manifestations according to the anamnesis were observed in the period from 6 months to a year (35%). In 16 patients out of 28 (57%), structural changes were present in at least one salivary gland. Ultrasound visualization of duct dilatation during sialoendoscopy in 15 cases out of 28 (54%) was determined by a single duct stricture. During sialoendoscopy, obstructive changes in the ductal system were represented by mucous plaques, stenoses, strictures, varying from single, multiple or total narrowing. When the obstruction of a duct was detected, it was eliminated, restoring duct patency.

**Conclusion.** Taking into account the development of minimally invasive technologies and the increasing sensitivity of ultrasound investigations, further study of this topic is necessary.

**Key words:** sialadenitis; ultrasound examination; stricture; stenosis; radioiodine therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Радиоiodтерапия является широко используемым методом лечения заболеваний щитовидной железы, особенно в случаях злокачественных новообразований. Целью лечения является удаление оставшейся ткани щитовидной железы после тиреоидэктомии. Молекулы  $I^{131}$  накапливаются в измененных тироцитах, что в конечном итоге приводит к их разрушению [1]. При наличии злокачественных опухолей в щитовидной железе радиоiodтерапия становится необходимой процедурой, которая значительно улучшает прогноз заболевания. Хотя этот метод обладает определенными преимуществами, он также сопряжен с риском формирования осложнений.

Способностью накапливать радиоактивный йод, помимо щитовидной железы, обладают многочисленные ткани и органы человека. К ним относятся слюнные железы, слизистая желудочно-кишечного тракта, гонады, молочная железа в период лактации [2]. Включение  $I^{131}$  в клетки опосредуется симпортером йода и натрия. Из-за способности накопления йода слюнной железой могут происходить изменения паренхимы, приводящие к гипофункции, ксеростомии, дисфагии и сиаадениту [1, 3, 4].

Околоушная слюнная железа (ОСЖ) более подвержена радиационному воздействию, чем подчелюстная железа (ПСЖ), поскольку в основном состоит из серозных клеток, которые восприимчивее к радиации, чем другие клетки слюнных желез [5, 6]. В ре-

зультате околоушные железы поражаются чаще, чем подъязычные и подчелюстные. После радиоiodтерапии пациенты могут жаловаться на боль и припухлость в околоушной области, гипосаливацию, а также увеличение слюнных желез в разные периоды времени.

Методы диагностики этого осложнения могут быть различны. Ультразвуковая диагностика обычно используется для выявления характеристик стеноза, расширения протока, перегиба, мегадукта и экзогенности. Сиалоэндоскопия применяется для оценки диаметра стенозированных и нормальных протоков, местоположения сужения, длины протока и типа ткани в пораженной области [7]. При проведении сцинтиграфии авторы выявили пограничную дозовую активность в 5,55 ГБк, за пределами которой наблюдается снижение выработки слюны [8].

На сегодняшний момент в представленной литературе нет сформированного алгоритма лечения слюнных желез после радиоiodтерапии. Проводятся лишь попытки изучения использования массажа, парасимпатической стимуляции (пилокарпин), гипноза, генной терапии, инъекции защитного белка и сиалоэндоскопии в качестве методов расширения небольшых стриктур и орошения протоков слюнных желез [9].

**Цель** нашего исследования — описание и оценка методов диагностики и лечения сиалоаденита, развившегося после радиоiodтерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе онкологического отделения № 8 (ЧЛХ) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова проводилось лечение 28 пациентов с диагнозом хронического сиалоаденита или обострения хронического сиалоаденита.

Все медицинские исследования соответствуют Хельсинкской декларации о медицинских протоколах. Информированное согласие было получено от всех участников.

Для описания переменных, отражающих признаки, были использованы методы описательной статистики. На первом этапе статистического анализа произведена проверка количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В том случае, когда данные подчинялись нормальному закону распределения, описательная статистика переменных производилась с помощью показателя среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), когда данные не подчинялись нормальному распределению — с помощью медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q_{25}–Q_{75}]$ ). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных статистических программ MedCalc® (ver. 20.118) и с помощью программы Microsoft® Excel (ver. 16.16.12).

Среди 28 пациентов было 27 женщин (95,26%) и 1 мужчина (4,74%). Возраст пациентов варьировал от 21 до 77 лет, средний возраст составил  $50,54 \pm 13,75$  года (95% ДИ 45,20–55,87). Общие критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты должны пройти информирование и дать добровольное согласие в письменной форме на участие в клиническом исследовании.

2. Пациенты поступали в клинику в экстренном или плановом порядке с диагнозом: обострение хронического / хронический сиалоаденит.

3. В анамнезе пациентов имеется лечение радиоактивным йодом.

4. Все пациенты должны были пройти комплексное обследование.

5. Всем пациентам показаны лечебные мероприятия. Пациенты с ранее существовавшими заболеваниями слюнных желез были исключены. Проводилось стандартное клиническое исследование (опрос, осмотр, зондирование), а также ультразвуковое исследование с использованием аппарата (SonoScape S8Exp, Китай) с внеротовым датчиком, без стимуляции выработки слюны. Диагностическая сиалоэндоскопия выполнялась с помощью полужесткого эндоскопа (Karl Storz, Германия) диаметром 1,1 и 1,6 мм.

При визуализации одной или множественных стриктур или стенозов сразу же проводилась лечебная сиалоэндоскопия с применением дилататоров устья протока, бужей, буров различного диаметра и катетера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическое поглощение йода, опосредованное симпортером натрия и йода, в слюнной железе обуславливает ее восприимчивость к повреждению, вызванному радиоактивным йодом, что может влиять в развитии воспалительных процессов и ксеростомии [3].

В диагностике и лечении данной патологии важную роль играют первичные сведения. Проанализировав эти данные, возможно выявить особенности клинических проявлений. В 25 случаях из 28 (89,29%) пациенты получали радиойодтерапию по поводу злокачественного образования щитовидной железы и только в 3 случаях (10,71%) — по поводу другой патологии, например диффузного токсического зоба. Минимальная активность вводимого радиофармпрепарата составляла 2,56 ГБк, а максимальная — 5,82 ГБк, медиана суммарной дозы была 3,86 ГБк [3,50–4,00], причем двум пациентам из 28 (7%) процедура проводилась дважды.

Клинические симптомы могли определяться в разных слюнных железах, поражение могло быть односторонним или двусторонним (табл. 1), а также про-

Таблица 1

Распределение клинических симптомов со стороны слюнных желез в группе пациентов

Локализация поражения	Количество пациентов (%)
Одностороннее поражение ОСЖ	9 (32,14)
Двустороннее поражение ОСЖ	10 (35,71)
Одностороннее поражение ПСЖ	4 (14,29)
Двустороннее поражение ПСЖ	2 (7,14)
Поражение ОСЖ и ПСЖ с двух сторон	3 (10,72)

Примечания: ОСЖ — околоушная слюнная железа; ПСЖ — подчелюстная слюнная железа.



Рис. 1. Увеличение околоушной слюнной железы



Рис. 2. Структурные изменения паренхимы слюнной железы после радиойодтерапии (А), нормальная паренхима слюнной железы (Б)

Таблица 2

Распределение патологических изменений протоков системы при эндоскопическом исследовании

Патологические изменения	ОСЖ (всего 35), n (%)	ПСЖ (всего 14), n (%)
Единичная стриктура	21 (60,00)	5 (35,71)
Множественная стриктура	4 (11,43)	0
Тотальное сужение пробочковой системы	7 (20,00)	7 (50,00)
Слизистые бляшки, протоковая система проходима	3 (8,57)	2 (14,29)

Примечания: ОСЖ — околоушная слюнная железа; ПСЖ — подчелюстная слюнная железа.

являться в разные периоды времени. Поражения ОСЖ и ПСЖ с одной стороны не выявлено. Основными жалобами были увеличение слюнной железы (рис. 1), боль, чувство тяжести, сухость в полости рта.

Все пациенты (n=28) были разделены по срокам возникновения первичных симптомов поражения больших слюнных желез:

- 1-я группа, 8 (28,57%) — до 6 месяцев;
- 2-я группа, 10 (35,71%) — от 6 месяцев до 1 года;
- 3-я группа, 6 (21,44%) — от 1 года до 2 лет;
- 4-я группа, 4 (14,28%) — позднее чем через 2 года.

Медиана времени от момента начала радиойодтерапии (первого курса радиойодтерапии) до развития поражения слюнных желез составила 14,5 мес (95% ДИ 11,0–113,0).

Всем пациентам (n=28) проводилось ультразвуковое исследование всех больших слюнных желез. Визуализированы различные изменения: снижение эхогенности, неоднородность структуры, расширение протока, лимфаденопатия (рис. 2). При оценке состояния слюнных желез было выявлено, что их по-

ражение могло варьироваться от минимум одной железы до всех, так же как и количество изменений. Так, например, у одного пациента могло быть нарушение структуры околоушной слюнной железы и расширение протока подчелюстной слюнной железы. Однако не было выявлено ни одного пациента с изолированным повреждением подъязычной слюнной железы. При анализе данных мы не выявили закономерности тяжести патологических изменений, а также количества поврежденных слюнных желез от активности радиофармпрепарата. Однако в исследовании E. Horvath с соавт. было выявлено, что самая значительная частота возможных повреждений (77,7%) слюнных желез может быть связана с активностью I<sup>131</sup> 7400 МБк [10].

У 16 пациентов из 28 (57%) присутствовали структурные изменения как минимум одной слюнной железы.

Всем (n=28) проводилась диагностическая сиалоэндоскопия. Количество обследуемых слюнных желез зависело от наличия жалоб. Всего было иссле-

довано 35 околоушных слюнных желез и 14 подчелюстных слюнных желез (табл. 2).

Также было выявлено, что при ультразвуковой визуализации расширения протока во время сиалоэндоскопии в 15 случаях из 28 (54%) определялась единичная стриктура протока околоушной или подчелюстной слюнной железы.

При визуализации единичных и множественных сужений во всех случаях проводилось их иссечение при помощи бура, а также установка катетера для профилактики повторного формирования стриктуры. При визуализации тотального сужения протоковой системы назначалась только симптоматическая терапия, направленная на уменьшение частоты воспалительных процессов в слюнной железе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день диагностика и лечение патологии слюнных желез после радиойодтерапии не имеет четкого алгоритма. Не отработаны визуальные критерии поражения протоковой системы, которые могут дать обоснование методики выбора лечения и прогностическую успешность его. Поэтому данная тема остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бичев Р.О., Гайдук И.В., Панин А.М., Мкртумян А.М., Вартамян К.Ф., Кириенко С.Л., Мирзоянц С.Г. Сиаладенит на фоне терапии радиоактивным йодом (Обзор литературы. Описание клинического случая). *Российская стоматология* 2015; 8(4): 19–24, <https://doi.org/10.17116/rosstomat20158419-24>. Bichev R.O., Gayduk I.V., Panin A.M., Mkrtyumyan A.M., Vartanyan K.F., Kirienko S.L., Mirzoyants S.G. Sialadenitis during therapy with radioactive iodine-131. (Review of the literature. A case report). *Rossiiskaya stomatologiya* 2015; 8(4): 19–24, <https://doi.org/10.17116/rosstomat20158419-24>.
2. Коваленко В.А., Копчак А.В., Коваленко А.Е. Постлучевые сиалоэадениты у пациентов с папиллярными карциномами щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2015; 174(1): 75–77, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-75-77>. Kovalenko V.A., Koptchak A.V., Kovalenko A.E. Postradial sialozoadenitis in patients with papillary carcinoma of the thyroid gland. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2015; 174(1): 75–77, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-75-77>.
3. Tavares C., Coelho M.J., Eloy C., Melo M., da Rocha A.G., Pestana A., Batista R., Ferreira L.B., Rios E., Selmi-Ruby S., Cavadas B., Pereira L., Sobrinho Simoes M., Soares P. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect* 2018; 7(1): 78–90, <https://doi.org/10.1530/EC-17-0302>.

4. Krcalova E., Horacek J., Gabalec F., Zak P., Dolezal J. Scintigraphic evaluation of salivary gland function in thyroid cancer patients after radioiodine remnant ablation. *Eur J Oral Sci* 2020; 128(3): 204–210, <https://doi.org/10.1111/eos.12689>.

5. Stephens L.C., Schultheiss T.E., Price R.E., Ang K.K., Peters L.J. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. *Cancer* 1991; 67(6): 1539–1543, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910315\)67:6<1539::aid-cnrc2820670613>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910315)67:6<1539::aid-cnrc2820670613>3.0.co;2-q).

6. Abok K., Brunk U., Jung B., Ericsson J. Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984; 45(4): 443–460, <https://doi.org/10.1007/BF02889885>.

7. Goncalves M., Mantsopoulos K., Schapher M., Iro H., Koch M. Ultrasound in the assessment of parotid duct stenosis. *J Ultrasound Med* 2019; 38(11): 2935–2943, <https://doi.org/10.1002/jum.14999>.

8. Krcalova E., Horacek J., Gabalec F., Zak P., Dolezal J. Salivary gland function in thyroid cancer patients with radioiodine administration history. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020; 164(3): 277–283, <https://doi.org/10.5507/bp.2019.023>.

9. Pascoe C., Duncan C., Lamb B.W., Davis N.F., Lynch T.H., Murphy D.G., Lawrentschuk N. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU Int* 2019; 123(4): 585–594, <https://doi.org/10.1111/bju.14516>.

10. Horvath E., Skoknic V., Majlis S., Tala H., Silva C., Castillo E., Whittle C., Niedmann J.P., Gonzalez P. Radioiodine-induced salivary gland damage detected by ultrasonography in patients treated for papillary thyroid cancer: radioactive iodine activity and risk. *Thyroid* 2020; 30(11): 1646–1655, <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0563>.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**А.И. Яременко**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

**А.Я. Разумова**, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

**Н.Л. Петров**, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

**С.И. Кутукова**, д.м.н., профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

**А.Л. Вааз**, студент стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург.

**Для контактов:** Разумова Александра Ярославовна, e-mail: alserova@yandex.ru

# ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

## НOMINEM EX OPERIBUS EJUS COGNOSCES — ЧЕЛОВЕКА УЗНАЮТ ПО ЕГО ДЕЛАМ (ПАМЯТИ Д.А. ВЕНСКОГО)

Поступила 24.01.2023

**Е.А. Чижова**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

*«Помнить надо не только великих людей, которые озаряют путь для всего человечества, но и более скромных деятелей, талантливость и благородство которых влекут к ним, заставляют учиться у них, подражать им».*

В.Н. Розанов

Имя статского советника, доктора медицины Дмитрия Александровича Венского (1834–1903) неразрывно связано с историей нижегородской медицины и здравоохранения на рубеже второй половины XIX — начала XX в.

Он родился 17 февраля (по нов. ст. 1 марта) 1834 г. в г. Арзамасе Нижегородской губернии в семье чиновника. Окончив курс Нижегородской мужской гимназии, Дмитрий Венский поступил учиться в Казанский Императорский университет на медицинский факультет, считавшийся одним из лучших в дореволюционной России. В 1858 г. факультет окончили 23 человека, получив диплом лекаря, среди них был Д.А. Венский.

Первые годы его самостоятельной врачебной практики прошли в уездных городах Нижегородской губернии: Лукоянове и Сергаче. От уездных врачей-чиновников Д.А. Венского отличали верность врачебному долгу, доброжелательность и заботливое отношение к больным. Он отдавал работе все свои силы. Добросовестным бескорыстным трудом Дмитрий Александрович завоевал известность и авторитет среди местного населения. *«Светлой лич-*

*ностью»* называл его учитель истории и географии Сергачского уездного училища Николай Николаевич Блудуров.

В 1866 г. Д.А. Венский был командирован в Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию для дальнейшего усовершенствования своих профессиональных знаний. Два года он не только изучал последние достижения медицинской науки, но и выполнял экспериментальные научные исследования на тему *«О распространении ложного эпителия в организме позвоночных»*. В 1868 г. эта работа была успешно защищена как докторская диссертация. Небезынтересно будет привести мнение о диссертации Д.А. Венского доктора медицинских наук, доцента кафедры госпитальной терапии Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова Николая Константиновича Акатова: *«Работа эта интересна тем, что автор, применяя несовершенные в ту эпоху методы серебрения, пришел к выводам, близким к современным взглядам»* (1959).

Получив ученую степень доктора медицины, Д.А. Венский отказался от заманчивого приглашения остаться работать в Санкт-Петербурге. Он воз-

вратился в Нижегородскую губернию и продолжил практическую врачебную деятельность, поступив на службу участковым земским врачом в село Бор Семеновского уезда. Здесь на врачебном участке имелся приемный покой на 5 коек. Дмитрий Александрович не только ежедневно проводил амбулаторный прием больных, но и посещал их на дому, беседовал с населением.

В 1870 г. Д.А. Венский перешел на службу в Нижегородскую губернскую земскую больницу, где проработал 32 года. Первое время он был ординатором терапевтического отделения, а в 1878-м его избрали на должность старшего врача больницы.

Возглавлять самую крупную больницу в Нижнем Новгороде и губернии требовало большой отдачи, энергии и организаторских способностей. Всеми этими достоинствами Дмитрий Александрович владел с лихвой. На должности старшего врача Нижегородской губернской земской больницы он находился 25 лет (1878–1903).

За период его руководства в больнице была оформлена как самостоятельное учреждение патологоанатомическая служба, организованы специализированные отделения: глазное, отоларингологическое, гинекологическое и нервное, открыты клиническая и бактериологическая лаборатории. Именно при старшем враче Д.А. Венском в 1901 г. был приобретен первый в Нижнем Новгороде индукторный рентгеновский аппарат, установленный в новом хирургическом корпусе губернской земской больницы.

Необходимо также отметить, что Д.А. Венский старался привлечь для работы в губернскую земскую больницу талантливых врачей из уездов Нижегородской губернии и других российских городов, чтобы их знаниями и опытом могло воспользоваться большое число больных. Так, в 1889 г. он пригласил Илью Антоновича Кунцевича, участкового земского врача села Гагино Сергачского уезда. В Нижегородской земской больнице И.А. Кунцевич организовал первое в Нижнем Новгороде гинекологическое отделение. В 1896 г. он защитил диссертацию на степень доктора медицины.

На должность заведующего психиатрическим отделением был приглашен Петр Петрович Кашенко, работавший до этого в Тверской колонии для душевнобольных. В 1889 г. Д.А. Венский совместно с П.П. Кашенко добился строительства специальных психиатрических больниц на Тихоновской улице (ныне ул. Ульянова) и около деревни Ляхово, где было приобретено 50 десятин земли.

Д.А. Венский много внимания уделял вопросам расширения и благоустройства губернской земской больницы. Так, в 1898 г. был выстроен центральный корпус, где организован приемный покой с комнатой для осмотра больных, ванной и запасной палатой. Здесь же разместились: патолого-бактериологический кабинет, комната дежурного врача, зал для совещания врачей.

В этом же корпусе находилась библиотека, книжный фонд которой ежегодно пополнялся новинками медицинской литературы и значительным количеством художественной периодики.

Поскольку медицинской библиотеки в Нижнем Новгороде тогда не было, книгами из больничного фонда пользовались многие врачи города. Сам Дмитрий Александрович пожертвовал больнице 95 книг, часть из которых сегодня находится в фонде Научной библиотеки Приволжского исследовательского медицинского университета. Тематика этих изданий очень разнообразна, что свидетельствует об обширных познаниях Д.А. Венского в области медицины. Среди них книги по кардиологии, пульмонологии, травматологии, офтальмологии. Например, сочинение профессора Берлинского университета Людвига Траубе «Симптомы болезней органов дыхания и кровообращения» (М., 1867) или руководство для врачей и студентов немецкого офтальмолога Германа Шмидта «Глазные болезни. Офтальмоскопия» (СПб., 1885). На всех этих изданиях — автограф владельца Д.А. Венского.

Интересный факт: в книге «О локализации в коре полушарий головного мозга», изданной в московской типографии А.И. Мамонтова в 1878 г., есть дарственная надпись редактора журнала «Медицинское обозрение»: «Многоуважаемому доктору Венскому от переводчика».

Находясь во главе губернской земской больницы, Д.А. Венский не отказался от практической врачебной деятельности. Он оставил за собой палату терапевтических больных, курировал их и участвовал во всех консилиумах, имевших место в больнице.

Как эрудированный врач и опытный администратор Д.А. Венский пользовался большим уважением в коллективе больницы. Он делился с коллегами



всем тем, что имел: знаниями и опытом. Благодаря своему такту Дмитрий Александрович в значительной мере смягчал возникавшие между сослуживцами недоразумения.

Следует признать, что Д.А. Венский был талантливым врачом, умелым администратором, а врачебная деятельность являлась его призванием. При нем Нижегородская губернская земская больница становится многопрофильным специализированным лечебным учреждением.

Дмитрий Александрович Венский дослужился до одного из высших чинов Российской империи — чина статского советника (гражданский чин V класса по Табели о рангах; соответствовал чину бригадира, который занимал промежуточное положение между чином полковника и первым генеральским чином — генерал-майора).

Имя Д.А. Венского было хорошо известно среди медицинской общественности Нижнего Новгорода и губернии. Неслучайно в 1886 г. Дмитрий Александрович был избран председателем Нижегородского научно-практического общества врачей и выполнял

эту обязанность до конца своей жизни. Он был энергичным организатором и активным участником всех проводимых Обществом мероприятий. Принимал деятельное участие в становлении и развитии медицинского обслуживания населения Нижегородской губернии.

Д.А. Венский являлся одним из инициаторов созыва нижегородских съездов земских врачей и представителей земств. На этих съездах вырабатывалась общая стратегия развития врачебной помощи сельскому населению, борьбы с эпидемиями и венерическими болезнями, постановления оспопрививания и др. Делегаты съездов обсуждали положение земской медицины и намечали меры к ее улучшению. Последние постепенно проводились в жизнь через управы и врачебные советы согласно постановлениям земских собраний.

Дмитрий Александрович был участником первых трех таких съездов. Интересно отметить, что на первом съезде (1872) его избрали секретарем съезда, а он был тогда только ординатором терапевтического отделения Нижегородской губернской зем-



ской больницы. На съездах Д.А. Венский выступал с организационными вопросами, а также с вопросами диагностики и лечения заболеваний; с вопросом о постановке аптечного дела в Нижнем Новгороде и губернии. Так, в 1890 г. он выступил на III съезде с докладом о центральном аптечном складе, доказывая, что лекарства в земском складе стоили бы значительно дешевле, чем снабжение частными предпринимателями. На этом же съезде Дмитрий Александрович сделал доклад «Об ассенизации больниц». Отсутствие канализации в Нижнем Новгороде приводило к тяжелому положению с очисткой больниц. Трудности удаления отходов и отбросов и их дезинфекции заставляли серьезно задумываться над этой проблемой. Д.А. Венский в своем докладе делился опытом организации очистки в губернской земской больнице, где под его руководством была сооружена новая система, позволявшая быстро и рационально уничтожать все отбросы, не загрязняя территории больницы и гарантируя безопасность для населения от распространения инфекции.

Д.А. Венский был близко знаком с писателями В.Г. Короленко и А.М. Горьким. В 1901 г. Дмитрий Александрович поставил свою подпись под протестом против несправедливого обвинения в рукоприкладстве доктора Н.И. Долгополова, направленным в газету «Врач» и опубликованным там в № 45 за 1901 г.

По отзывам современников, Д.А. Венский, будучи высокообразованным и талантливым врачом, успешным администратором и активным общественным деятелем, вместе с тем оставался скромным человеком.

Последние годы жизни Дмитрия Александровича сопровождалась болезнями. Он сократил свой рабочий день, изредка бывал на консилиумах. Но до конца жизни продолжал следить за профессиональной литературой. По состоянию здоровья Дмитрий Александрович не смог присутствовать на четвертом съезде земских врачей и представителей земств.

Разносторонняя плодотворная деятельность Д.А. Венского была прервана преждевременной кончиной в день его рождения — 17 февраля 1903 г. Ему исполнилось 69 лет. Все, кто знал его, тяжело переживали утрату. Поэтесса А.Д. Мысовская посвятила памяти Д.А. Венского стихотворение. 19 февраля Дмитрия Александровича похоронили на Петропавловском (Всехсвятском) кладбище. Ныне этого кладбища не существует. На его территории создан в 1940 г. парк Кулибина.

Деятельность доктора Д.А. Венского была высоко оценена современниками: в годовщину его смерти Нижегородская губернская земская управа учредила две стипендии в мужской классической гимназии.

Резюмируя вышеизложенное, нужно отметить следующее:

☉ Дмитрий Александрович Венский прошел долгий и интересный путь — от участкового земского врача до доктора медицины, старшего врача Нижегородской губернской земской больницы. Дослужился до чина статского советника.

☉ Был широко образованным врачом, талантливым и опытным администратором. На посту старшего врача Д.А. Венский сделал Нижегородскую губернскую земскую больницу многопрофильным специализированным лечебным учреждением.

☉ Огромное трудолюбие, честность и порядочность в работе, требовательность, сочетающаяся с уважением к коллегам и подчиненным способствовали его авторитету среди медицинской общественности Нижнего Новгорода и губернии. За исключительную эрудицию, порядочность и прогрессивные взгляды Дмитрия Александровича называли «врачебной совестью».

☉ Дмитрий Александрович оставил добрую память о себе не только у тех, с кем работал, но и у больных, которых лечил.

☉ Деятельность Д.А. Венского, безусловно, заслужила уважение не только современников, но и нас, потомков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акатов Н.К. Памяти Дмитрия Александровича Венского. В кн.: *Нижегородцы в естествознании и медицине (доклады на историко-медицинской конференции, заслушанные в октябре 1957 года)*. Горький; 1959; с. 59–61.
2. Баландин В.Н. *От приказной до земской медицины (1805–1817)*. Ч. 3. URL: <https://52ch.ru/sergach/osergach/iz-istorii-zemli-sergachskoy/ot-prikaznoy-do-zemskoy-mediciny-1805-1917-g-3.html>.
3. Дмитриева В.И. Дмитрий Александрович Венский. В кн.: *Врачи-нижегородцы*. Горький: Горьковское кн. изд-во; 1960; с. 36–43.
4. Королев Б.А. *Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди*. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2004; с. 38.
5. *Кто есть кто в Нижегородской области*. Вып. 2. Н. Новгород: Агентство «Комсомольская правда — Форпост»; 2000; 353 с.
6. Филатов Н.Ф. *Нижний Новгород. Архитектура XIV — начала XX в.* Н. Новгород: Нижегородские новости; 1994; с. 168.
7. Швайкина С.А. Автографы на книжных полках. *Вестник НГМА* 2012; 4(апрель): 8.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Е.А. Чижова**, заведующий учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova\_e@pimunn.net

## СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ СОФЬИ ПАВЛОВНЫ ЗОРЕВОЙ (4.11.1929–29.03.2023)

Поступила 14.04.2023

**Е.А. Чижова**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

29 марта 2023 г. мы проводили в последний путь известного нижегородского хирурга Софью Павловну Зореву.

Она родилась в Нижнем Новгороде. Окончив школу № 23 с золотой медалью, поступила на лечебный факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. За время обучения имела отличную успеваемость, активно участвовала в работе научных студенческих кружков, в общественной жизни института: являлась редактором потоковой стенной газеты, членом потокового комсомольского бюро, комсоргом группы. Окончила институт в 1953 г., получив диплом с отличием. По распределению была направлена на работу в Урень Горьковской области. Через 3 года С.П. Зорева вернулась в Горький.

В дальнейшем вся ее трудовая деятельность связана с нижегородской медициной. После окончания клинической ординатуры была оставлена работать в клинике, которой руководил профессор, а в дальнейшем академик РАМН Б.А. Королев. Она радовалась его своими успехами в профессиональном мастерстве, поражала неумной энергией, пытливым, аналитическим умом, желанием учиться, умением слушать и видеть, на операциях — ловкими и мягкими руками. Вершиной ее успеха стала кардиохирургия. Показательны в этом отношении воспоминания Б.А. Королева, ее учителя и коллеги, с которым Софья Павловна проработала бок о бок много лет.

«...В 1957 году С.П. Зорева стала клиническим ординатором в мединституте на кафедре госпитальной хирургии. За время учебы своим желанием узнать как можно больше, сделать как можно лучше сразу обратила на себя внимание. Она много дежурила по экстренной хирургии, самостоятельно оперировала, увлеченно работала.

После окончания клинической ординатуры Софья Павловна была оставлена работать в клинике,

стала заниматься кардиохирургией.

*Вместе с коллегами прошла все стадии освоения этой тяжелой и важной профессии. Времена шли трудные, знаний у всех было мало, много было неясного, как в диагностике, так и в операциях, в послеоперационном ведении этих тяжелых больных.*

*За ее руками я внимательно следил. Искусство хорошо оперировать было ее заветной мечтой. И она достигла значительных успехов, оперировала мягко, не травмируя ткани, не терялась в неожиданных ситуациях, принимала правильные решения...*

*...Мне очень жаль, что у Софьи Павловны нет ни докторской, ни кандидатской диссертации. А это было ей по плечу. Работая, она всегда интересовалась тем, что ее затрудняло, проводила детальные анализы разрешаемых вопросов, делала выводы, писала статьи.*

*Так, занимаясь желудочной хирургией, изучала течение послеоперационного периода у больных, оперированных на желудке под местным и общим обезболиванием, последнее оказалось лучше. С А.Н. Симонович работала над проблемой желудочных кровотечений, доказав, что возмещение кровопотери улучшает результат операций.*

*В 1962 году по ее инициативе и при участии в больнице № 5 была организована группа реанимации по борьбе с терминальными состояниями. В группу вошли С.П. Зорева, В.Н. Анцупов, К.И. Троицкий. В то время отсутствовала реанимация при скорой помощи. Эта бригада, помимо обслуживания больницы № 5, выезжала в другие больницы города, производя внутриартериальное переливание крови, закрытый и открытый массаж сердца и другие мероприятия.*

*Работы о лечебной тактике при внутриплевральных кровотечениях, о показаниях к операции при обызвествлении клапанов, по применению металлического серебра на манжетке протеза заслуживают внимания. А изучение инфекции, связанной с гнойными осложнениями после протезирования клапана! Каждая работа могла стать диссертационной. Неслучайно по последней теме на нашем материале защищены две диссертации, но... эпидемиологами.*

*За свою хирургическую жизнь Софья Павловна Зорева сделала несколько сотен операций на брюшной полости, три тысячи комиссуротомий, много операций по протезированию клапанов сердца. И это сделала женщина! Не каждый мужчина может похвастаться таким количеством...*

*...Свою работу она всегда сочетала с активным отдыхом. Туризм, палатки, лодки, дальние походы, любовь к природе, музыка, фотография — все это давало стимул и желание достичь совершенства...*

Действительно, на протяжении всей жизни Софья Павловна демонстрировала профессионализм, глубокую преданность своему делу, самоотверженность, полную самоотдачу в работе и широкий кругозор. Для многих поколений нижегородских хирургов Софья Павловна стала опытным и мудрым наставником. Она заслуженно пользовалась авторитетом и уважением коллег. Ее неутомимое многолетнее служение медицине было отмечено орденом «Знак Почета», знаком «Отличник здравоохранения», медалью «Ветеран труда».

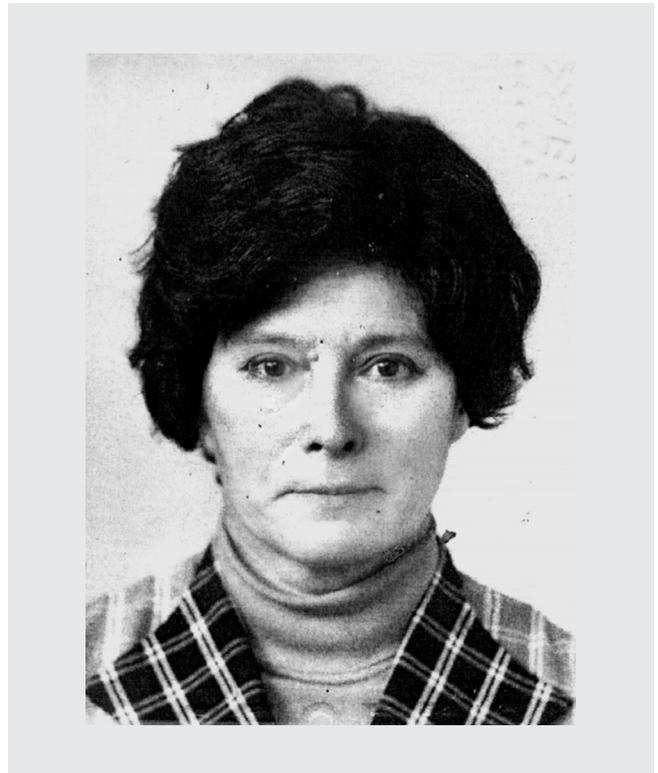
С 1997 г. С.П. Зорева была на заслуженном отдыхе, вела активный образ жизни. Ежегодно 4 ноября, в день рождения Софьи Павловны, собирались коллеги, друзья, ученики в ее гостеприимном доме. Эти встречи проходили удивительно весело, дружно и непринужденно. Звучали поздравления, слова благодарности, стихи, а главное, они давали глоток радости, хорошего настроения, особенно виновнице праздника.

Софья Павловна иногда заглядывала в кардиоцентр пообщаться с коллегами, узнать об успехах и вспомнить прошлое. Она была постоянным и желанным гостем на научных конференциях хирургов в Нижнем Новгороде.

У Софьи Павловны был дачный участок. Она любила копаться на грядках, с удовольствием выращивала овощи, цветы. Ей нравилось любоваться местными красотами, окружающей природой, которую она много фотографировала.

Как истинная патриотка Нижнего Новгорода Софья Павловна продолжала живо интересоваться всем, что происходило в городе, давала интервью, являлась автором многочисленных публикаций в нижегородской прессе: газетах «Аргументы и факты — Нижний Новгород», «Нижегородский рабочий», «Земля нижегородская», «Голос ветерана», «Мир фармации и медицины» и других изданиях.

Софья Павловна занималась фотографией. По-



следняя ее фотография — вид на Борский мост через Волгу вечером.

Она умела искренне восхищаться талантами других людей, с которыми сводила ее жизнь. Не была равнодушна к чужим проблемам, всегда была готова поддержать словом и делом.

Последние три года она стала прогрессивно терять зрение. Естественно, начались сложности, но и тогда Софья Павловна держалась мужественно и воспринимала жизнь, как она есть. До конца жизни она сохранила живой интеллект и интерес к жизни.

Мы гордимся этой талантливой женщиной. Благодарим ее за то, что она сделала за долгую и достойную жизнь.

Светлая ей память!

## ЛИТЕРАТУРА

Королев Б.А. *Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди.* Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2004; с. 233–237.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Е.А. Чижова**, заведующий учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

**Для контактов:** Чижова Елена Александровна,  
e-mail: chizhova\_e@pimunn.net



# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

[www.medalmanac.ru](http://www.medalmanac.ru)