

ISSN 1997-7689

№3(80)
2024

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

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 — **А.А. Глотова**

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@yandex.ru

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** 2024

Заказ № 358

Дата выхода в свет 30.09.2024

Усл. печ. л. 14,41. 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 Общества врачей России

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 ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)

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

Изуткин Д.А., д.филос.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.филос.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., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Шликов 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 — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАУ 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 (Н. Новгород)

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» 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 умнобиологических 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)

Розин 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 физио-химической медицины (Москва)

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

Тамразова О.Б., д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

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)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоскопической 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)

№ 3 (80) 2024

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

Reviewed scientific-practical medical journal



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

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 Nizhni 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., MD, 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 KSMMA — 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, FSAEI HE 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, MGIMU 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. Pirogov (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 **A.A. Glotova**
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@yandex.ru
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** 2024

Order No. 358
Publication date: 30.09.2024
Conv. printer's sheets is 14.41
Printing is 370 copies.

ОБЗОРЫ

Бактериальный вагиноз: метаболические нарушения и способы их коррекции (обзор).....6

Г.О. Гречканев, И.О. Стрелец, Н.Н. Никишов, Е.В. Синицина,
А.Н. Никишова, А.Д. Варнавская

Обзоры

Bacterial vaginosis: metabolic disorders and ways to correct them (review).....6

G.O. Grechkanev, I.O. Strelets, N.N. Nikishov, E.V. Sinitsina,
A.N. Nikishova, A.D.Varnavskaya

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тиреоидный статус при COVID-19: особенности функциональных нарушений, роль предшествующей патологии щитовидной железы..... 12

А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Л.А. Луговая,
Н.И. Тарасова, О.В. Леденцова, О.В. Мельниченко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Thyroid status in COVID-19: features of functional disorders, the role of previous pathology of the thyroid gland..... 13

A.I. Nekrasov, I.G. Pochinka, L.G. Strongin, L.A. Lugovaya,
N.I. Tarasova, O.V. Ledentsova, O.V. Melnichenko

Предикторы восстановления и сохранения синусового ритма при консервативном и хирургическом лечении типичного трепетания предсердий у больных хроническими формами ишемической болезни сердца 22

К.В. Потапова, В.П. Носов, Л.Ю. Королева

Sinus rhythm restoration and preservation predictors during conservative and surgical treatment of typical atrial flutter in patients with chronic forms of coronary heart disease 23

K.V. Potapova, V.P. Nosov, L.Yu. Koroleva

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Особенности верификации остеопороза у женщин с лимфомой Ходжкина 32

А.Р. Нагиева, Е.А. Праскурничий, Ю.С. Китаева, К.М. Бадыева

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Features of verification of osteoporosis in women with Hodgkin's lymphoma 33

A.R. Nagieva, E.A. Praskurnichij, Yu.S. Kitaeva, K.M. Badykova

Эффективность применения лечебно-гигиенического комплекса для коррекции ксеростомического симптома у пациентов с синдромом «пылающего рта»41

А.Н. Некрасов, Н.В. Тиунова

Effectiveness of the application of the health-hygiene complex for the correction of xerostomic symptom in patients with the burning mouth syndrome 42

A.N. Nekrasov, N.V. Tiunova

Особенности клиники и современная диагностика острого пиелонефрита у беременных..... 50

М.И. Давидов, Д.Н. Аникин, О.Е. Никонова

Features of clinic and a modern diagnosis of acute pyelonephritis in pregnant women..... 51

M.I. Davidov, D.N. Anikin, O.E. Nikonova

Пороки развития передней брюшной стенки у новорожденных (28-летний опыт лечения по данным Нижегородской области).....57

И.Ю. Карпова, В.В. Паршиков, Н.А. Плохарский,
Д.С. Стриженов, Е.А. Рожденкин, Д.В. Карпеева, Е.Е. Лидяева

Developmental defects of the anterior abdominal wall in newborns (28 years of treatment experience based on data from the Nizhny Novgorod region)..... 58

I.Yu. Karpova, V.V. Parshchikov, N.A. Ploharsky, D.S. Strizhenok,
E.A. Rozhdenkin, D.V. Karpeeva, E.E. Lidyayeva

Дифференцированный подход к назначению озонотерапии и индуктора интерферона у больных бактериальным вагинозом67

Г.О. Гречканев, И.О. Стрелец, Н.Н. Никишов, Е.В. Синицина,
А.Н. Никишова

A differentiated approach to the appointment of ozone therapy and an interferon inducer in patients with bacterial vaginosis 68

G.O. Grechkanev, I.O. Strelets, N.N. Nikishov, E.V. Sinitsina,
A.N. Nikishova

Оптимизация системы лекарственного обеспечения как способ улучшить прогноз пациента после перенесенного острого коронарного синдрома	74
Ф.Н. Мурадова, А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, Т.А. Некрасова, Ф.Ю. Валикулова, А.С. Щеткина	

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Двухмоментный разрыв селезенки у ребенка 13 лет (клиническое наблюдение)	84
И.Ю. Карпова, Д.С. Стриженов, А.А. Филькин, Д.С. Богдасова	
Перелом суставной впадины височной кости с внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа.....	88
Э.А. Эмирбеков, А.И. Бамбарыкова, М.Г. Цветкова	
Герпетический гингивостоматит: диагностика, лечение.....	93
О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, Н.В. Круглова	
Редкая форма эктопической беременности в рудиментарной фаллопиевой трубе: сложности диагностики	98
И.А. Ляпина, И.А. Кузнецова, О.С. Зиновьева, М.В. Майорова, Д.И. Дезорцева, О.Д. Харитонов	

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Способ дооперационной ультрасоноскопической маркировки области расположения патологически измененных околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.....	103
А.В. Меньков, А.А. Малов, В.Ю. Заблоцкий, А.Г. Родин, Р.Р. Зайцев	
Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба	109
И.В. Макаров, Р.А. Галкин, Р.М. Романов	
Радикальное хирургическое лечение нейроэндокринной опухоли желчного пузыря с метастазом в печень (клинический случай).....	116
Л.П. Котельникова, Г.В. Пустынникова	

Optimization of drug supply system as a way to improve patient prognosis after acute coronary syndrome	75
F.N. Muradova, A.A. Nekrasov, E.S. Timoshchenko, T.A. Nekrasova, F.Y. Valikulova, A.S. Shchetkina	

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Two-stage rupture of the spleen in a 13-year-old child (clinical observation)	85
I.Yu. Karpova, D.S. Strizhenok, A.A. Filkin, D.S. Bogdashova	
Fracture of the articular process of the temporal bone with penetration of the condyle of the mandible into the cranial cavity	89
E.A. Emirbekov, A.I. Bambarykova, M.G. Tsvetkova	
Herpetetic gingivostomatitis: diagnosis, treatment.....	93
O.A. Uspenskaya, S.A. Spiridonova, N.V. Kruglova	
A rare form of ectopic pregnancy in the rudimentary fallopian tube: diagnostic difficulties.....	99
I.A. Lyapina, I.A. Kuznetsova, O.S. Zinovieva, M.V. Mayorova, D.I. Desortseva, O.D. Kharitonova	

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

A method for preoperative ultrasonoscopic marking of the location of pathologically altered parathyroid glands in primary hyperparathyroidism	104
A.V. Menkov, A.A. Malov, V.Yu. Zablotskii, A.G. Rodin, R.R. Zaitsev	
Optimization of surgical treatment tactics for patients with toxic forms of goiter	110
I.V. Makarov, R.A. Galkin, R.M. Romanov	
Radical surgical treatment of neuroendocrine gallbladder tumor with liver metastases (clinical case).....	116
L.P. Kotelnikova, G.V. Pustynnikova	

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

УДК: 618.15-002-08

3.1.4 — акушерство и гинекология

Поступила 27.07.2024

Г.О. Гречканев¹, И.О. Стрелец¹, Н.Н. Никишов², Е.В. Синицина³, А.Н. Никишова², А.Д. Варнавская¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт Петербург.

В обзоре данных литературы последних лет рассматривается роль метаболических нарушений в патогенезе бактериального вагиноза, таких как высокий уровень гомоцистеина, нарушения окислительного гомеостаза. Обсуждаются возможности коррекции данных метаболических нарушений путем модификации диеты, воздействия физико-химических факторов. Отмечается важность воздействия на метаболизм микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз, с помощью нетоксичных фитопрепаратов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; метаболические нарушения; коррекция.

BACTERIAL VAGINOSIS: METABOLIC DISORDERS AND WAYS TO CORRECT THEM (REVIEW)

G.O. Grechkanev¹, I.O. Strelets¹, N.N. Nikishov², E.V. Sinitsina³, A.N. Nikishova², A.D.Varnavskaya¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;

³Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, Saint Petersburg

A review of recent literature data examines the role of metabolic disorders in the pathogenesis of bacterial vaginosis, such as high levels of homocysteine and impaired oxidative homeostasis. The possibilities of correcting these metabolic disorders by modifying the diet and exposure to physico-chemical factors are discussed. The importance of influencing the metabolism of microorganisms that cause bacterial vaginosis with non-toxic herbal remedies is noted.

Key words: bacterial vaginosis; metabolic disorders; correction.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является наиболее частой вагинальной инфекцией, превышая совокупную распространенность всех инфекций, передаваемых половым путем [1]. Известно, что БВ представляет собой дисбиоз, характеризующийся сдвигом в вагинальной микробиоте от доминирования видов *Lactobacillus spp.* к резкому увеличению количества факультативных (*Gardnerella vaginalis*) и строго анаэробных бактерий (*Prevotella bivia*, *Fannyhessea vaginae* (ранее *Atopobium vaginae*), *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.* и т.д.), однако роль ведущего, провоцирующего заболевание агента еще дискутируется [2].

Роль метаболических нарушений в патогенезе бактериального вагиноза

Патогенез БВ чрезвычайно сложен и помимо непосредственного влияния инфекта включает комплекс сопутствующих взаимосвязанных иммунных и метаболических нарушений. Среди них роль играет, например, гипергомоцистеинемия. По данным J. Luo et al. [3], воспалительные детерминантные кластеры, на которые влияет высокий уровень гомоцистеина, включают молекулы адгезии, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, адгезию лейкоцитов и сниженную биодоступность антиоксиданта оксида азота. В результате влагалище становится менее защищенным с точки зрения мукозального иммунитета, что делает женщин с высоким уровнем гомоцистеина более подверженными инфекциям. Напротив, как показали масштабные исследования других китайских ученых, низкий уровень гомоцистеина и высокое содержание фолатов в крови имели обратную корреляцию с распространенностью БВ [4]: в группе с наивысшими показателями фолатов распространенность инфекционного заболевания оказалась ниже на 35% по сравнению с группой, имеющей наименьший их уровень. Авторы полагают, что влияние фолатов реализуется через коррекцию иммунитета слизистой влагалища, и в частности путем стимуляции натуральных киллеров, что находит подтверждение в литературе [5]. Сделанные выводы создают предпосылки для модификации существующих подходов к лечению БВ за счет коррекции гипергомоцистеинемии и связанной с ней иммунологической ареактивности.

Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции, к которым относится и БВ, характеризуются и другими метаболическими нарушениями, особенно дисбалансом в системе прооксиданты — антиоксиданты.

По данным N. Kalia et al. [6], липиды, ассоциированные с окислительным стрессом и апоптозом, были обнаружены в более высоких концентрациях у женщин с вагинальными инфекциями, тогда как липиды, характеризующие целостную эпителиаль-

ную ткань, преобладали в группе здоровых женщин. Соответственно, антиокислительная активность у инфицированных пациенток снижена независимо от этиологического аспекта заболевания [7]. Таким образом, рецидивирующее течение БВ — свидетельство дезадаптации организма, в том числе на метаболическом уровне [8]. Стойкий клеточный стресс, вызванный неконтролируемым усилением реакции организма на инфект, приводит к переходу от восстановления тканей к повреждению, значительным изменениям функционала и нарушениям гомеостаза, что, в свою очередь, становится основой разнообразных острых и хронических патологических состояний [9–11].

Широкий спектр веществ, известных как реактивные оксиданты, состоящие из свободных радикалов и других нерадикальных производных кислорода, постоянно генерируется в организме как неотъемлемая часть метаболизма. Роль их разнообразна и сложна: участие в инактивации патогенных микроорганизмов, удаление чужеродных веществ и мутировавших клеток [12]. Оксиданты, в частности, влияют на все стадии воспалительного ответа, включая высвобождение поврежденными тканями молекул, действующих как эндогенные сигналы опасности, их восприятие рецепторами врожденного иммунитета из семейств Toll-подобных (TLRs) и NOD-подобных (NLRs), а также активацию сигнальных путей, инициирующих адаптивный клеточный ответ на такие сигналы [13, 14].

Эти реактивные оксиданты находятся под контролем и в физиологических условиях нейтрализуются множеством защитных антиоксидантных механизмов, присутствующих в организме человека, и таким образом поддерживается окислительно-восстановительный гомеостаз. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами из-за избыточного производства оксидантов, присущего воспалительным, неопластическим, нейродегенеративным, аутоиммунным процессам, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету, приводит к окислительному стрессу [15, 16]. Эти нарушения могут иметь как системный, так и локальный характер — повышенное содержание малонового диальдегида, одного из молекулярных продуктов липопероксидации, при сниженном содержании витамина С и каталазы характеризовало пациенток с вагинитом в исследовании H. Y. Guo et al. [17]. Напротив, нормализация клинической картины на фоне лечения коррелировала с увеличением показателей антиоксидантной защиты.

Принципиально важен сбалансированный окислительный гомеостаз для благоприятного течения беременности — его нарушения могут быть ассоциированы с риском осложнений гестации. Так, в исследовании M. Bogavac et al. [18] была прослежена взаимосвязь между избытком свободнорадикальных субстанций и недостаточностью ферментов глутатионпероксида-

зы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, ксантинооксидазы, супероксиддисмутазы (СОД) в околоплодных водах при БВ у беременных. Доказано, что эндометриоз-ассоциированное воспаление лучше поддается терапии при условии включения в ее состав витаминов и других природных источников с антиокислительной активностью [19]. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи [20], причем отмечено параллельное снижение на фоне использования антиоксидантов и параметров перекисного стресса и провоспалительных цитокинов, что подчеркивает их патогенетическую взаимосвязь [21].

Подходы к коррекции метаболических нарушений при бактериальном вагинозе

Очевидно, что в рамках терапевтического менеджмента БВ необходима коррекция метаболических расстройств, являющихся фоном для его возникновения и рецидивирующего течения, особенно в условиях алиментарной недостаточности, дефицита природных источников пополнения антиоксидантного потенциала организма. Так, в недавнем исследовании популяции американских женщин было доказано [22], что повышенные концентрации антиоксидантов — каротиноидов α -каротина и β -криптоксантина — в сыворотке крови связаны со снижением распространенности БВ, и наоборот, их уменьшение коррелировало с высоким уровнем заболеваемости. Эти данные подтвердили ранее сделанные наблюдения о критической значимости дефицита каротиноидов для развития упорно текущего БВ и предварительные выводы о целесообразности компенсации их использованием пищевых добавок [23]. Каротиноиды, как мощные антиоксиданты, могут эффективно смягчать накопление активных форм кислорода и поддерживать разнообразие флоры [24], препятствуя контаминации эпителия влагалища БВ-ассоциированными микроорганизмами, в частности усиливая функцию натуральных киллеров, нейтрофилов и других клеток врожденного иммунитета [25, 26].

Было сделано обоснованное предположение о свойстве средиземноморской диеты усиливать общую антиоксидантную способность организма и снижать активность дисбиотического процесса при БВ [27]. Была исследована связь между потреблением микроэлементов с антиоксидантной активностью и вагинальной микробиотой с низким содержанием *Lactobacillus* [28]. Авторы установили, что низкое потребление бетаина связано с повышенным риском БВ, так как бетаин может оказывать положительное воздействие на микроокружение влагалища — опосредованно, через микробиоту кишечника. Есть и другие данные о целесообразности корректировки диеты в пользу здорового, насыщенного клетчаткой и антиоксидантами питания [29–31]. В связи с вышесказанным китайские исследователи ориентируются на использование природных соединений для кор-

рекции перекисного стресса. Так, Х. Ма et al. [32] исследовали берберин — природный щелочной продукт, который снижает окислительный стресс и апоптоз в клетках. Образцы влагалищного эпителия и выделений были получены ими от 60 здоровых женщин и 180 пациенток с БВ до и после одного месяца лечения берберином. Клиническое наблюдение документировалось за всеми пациентами до и после лечения различными дозами берберина. Клинические симптомы пациенток с БВ значительно уменьшились после лечения берберином, а окислительный стресс в выделениях из влагалища был намного ниже, о чем свидетельствует повышение активности СОД и каталазы, а также снижение уровней малонового диальдегида и H_2O_2 . Апоптоз вагинальных эпителиальных клеток также был снижен, о чем свидетельствовало снижение экспрессии белков апоптоза каспазы-3, цитохрома C, каспазы-12 и Bax, а также повышение экспрессии Bcl-2, причем эффект был дозозависимым. Таким образом, спад окислительного стресса характеризовался снижением уровня активных форм кислорода и увеличением уровней СОД и эндотелиальной синтазы оксида азота, а подавление апоптоза дополнительно подкреплялось снижением количества апоптотических белков, а также снижением соотношения Bax/Bcl-2, что имеет значение как для непосредственного улучшения состояния пациенток, так и в плане профилактики рецидивов БВ.

Стратегия своевременной коррекции вагинальной микробиоты через модификацию диеты достаточно активно обсуждается в современной литературе. Было показано [33], что женщины, у которых в начале беременности имеется избыточный вес/ожирение, пациентки с более высоким потреблением белка животного происхождения чаще страдают БВ. И наоборот, более высокое потребление углеводов до беременности, по-видимому, было защитным фактором для здоровья влагалища. Влагалищная среда женщин с БВ характеризовалась более высокими уровнями биогенных аминов и органических кислот, тогда как более высокие уровни фенолпропионата и различных аминокислот были признаками здорового вагинального статуса. Полагают, что эти особенности накладывают отпечаток не только на весь гестационный процесс, но и на состояние микробиоты новорожденного, во многом определяя его здоровье, снижая или, напротив, повышая риск метаболических нарушений [34, 35]. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали улучшение роста плодов с синдромом задержки развития при использовании таких стратегий лечения, как добавление материнских микроэлементов, аминокислот и оксида азота, т.е. веществ с выраженным антиоксидантным потенциалом [36].

Возможности коррекции перекисного стресса

не исчерпываются алиментарными и натуральными факторами. Анализ большого количества исследований показал, что окислительный стресс, индуцированный гипербарической оксигенацией, снижает концентрацию белков острой фазы, провоспалительных интерлейкинов и цитокинов и в конечном счете способствует восстановлению антиоксидантного потенциала организма даже при наиболее тяжелых воспалительных процессах, таких как сепсис [37, 38].

В наших исследованиях оксидативный стресс успешно корригировался использованием озонотерапии [39], стимулировавшей эндогенную антиоксидантную систему защиты, что выражалось в повышении активности каталазы и СОД.

Помимо коррекции метаболического профиля [40], перспективы имеет и воздействие на микроорганизмы, вызывающие БВ. Практически важным может стать использование препарата цитраль, монотерпенового альдегида, синтезируемого несколькими родами растений и проявляющего антимикробную активность в ультрафиолетовом диапазоне (315–400 нм). С помощью метаболомного подхода была показана его высокая антибактериальная активность *in vitro* и *in vivo* против *Gardnerella vaginalis* [41]. Оказалось, что цитраль оказывает отрицательное влияние на метаболизм биотина, спермидина и нуклеотидов (через гуанин, аденин и уридин), нарушая в результате синтез липидов и жирных кислот, необходимых для создания клеточных мембран. Механизм антибактериальной активности цитраля напоминает таковой у полимиксина В, который изменяет проницаемость внешней мембраны бактерий, связываясь с отрицательно заряженным участком в слое липополисахарида, результатом чего является дестабилизация внешней мембраны. Более того, компонент жирной кислоты растворяется в гидрофобной области цитоплазматической мембраны, нарушает целостность мембраны и вызывает ингибирование клеточного дыхания [42]. Еще один фотохимический препарат, карвакрол (Ca), в сочетании с цитралем продемонстрировал многообещающий синергический микробицидный эффект при взаимодействии с отдельными и смешанными видами *S. albicans* и *G. vaginalis*. В условиях *in vitro* они уничтожали зрелые биопленки и значительно снизили показатели вирулентности (переход дрожжей в гифы, филаментация, продукция протеазы и индекс гидрофобности). Нетоксичная природа комбинации препаратов была подтверждена с использованием моделей *in vitro* (клетки эритроцитов человека) и *in vivo* (*Galleria mellonella*). Можно утверждать, что терапия, базирующаяся на фитопрепаратах, регулирующих различные аспекты метаболизма микроорганизмов, имеет и богатый опыт, и широкие перспективы, которые становятся очевидны с приходом метаболомики в клиническую практику [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетически важным в достижении стабильного результата терапии инфекционных заболеваний в гинекологии, и в частности бактериального вагиноза, является учет специфики метаболического профиля как пациента, так и инфектов и адекватное на них воздействие. Это воздействие может быть реализовано с использованием препаратов широкого спектра, имеющих как природное, так и синтетическое происхождение, а также физико-химических факторов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis — a brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245: 143–148, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
2. Muzny C.A., Sobel J.D. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians. *Int J Womens Health* 2023; 15: 1317–1325, <https://doi.org/10.2147/IJWH.53833333>.
3. Luo J., Chen T., Chen Y., Huang Z.M., Li X.J., Chen H.K., Huang Y.Q., Guo X.G. The association between homocysteine and bacterial vaginosis: results from NHANES 2001–2004. *Sci Rep* 2023; 13(1): 21388, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45494-5>.
4. Cui T.T., Luo J., Deng R.L., Yang Y.T., Yin Y.W., Chen X.F., Chen H.K., Liao W.Z., Huang Z.M., Deng X.Y., Guo X.G. Negative associations between folate and bacterial vaginosis in the NHANES 2001 to 2004. *BMC Infect Dis* 2023; 23(1): 483, <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08318-5>.
5. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018; 10(10): 1531, <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
6. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of recurrent vulvovaginal infections: new aspects and research directions. *Front Immunol* 2019; 10: 2034, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02034>.
7. Sanches J.M., Giraldo P.C., Amaral R., Eberlin M.N., Marques L.A., Migliorini I., Nakahira M., Bieleveld M.J.M., Discacciati M.G. Vaginal lipidomics of women with vulvovaginal candidiasis and cytolytic vaginosis: a non-targeted LC-MS pilot study. *PLoS One* 2018; 13(8): e0202401, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202401>.
8. Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K., Bacterial vaginosis: what do we currently know? *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 11: 672429, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429>.
9. Ahsan T., Shoily S.S., Ahmed T., Sajib A.A. Role of the redox state of the Pirin-bound cofactor on interaction with the master regulators of inflammation and other pathways. *PLoS One* 2023; 18(11): e0289158, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289158>.
10. Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 2017; 9(6): 7204–7218, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
11. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Ferrucci L., Gilroy D.W., Fasano A., Miller G.W., Miller A.H., Mantovani A., Weyand C.M., Barzilai N., Goronzy J.J.,

- Rando T.A., Effros R.B., Lucia A., Kleinstreuer N., Slavich G.M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019; 25(12): 1822–1832, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
12. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87(1): 315–424, <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>.
13. Lugin J., Rosenblatt-Velin N., Parapanov R., Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem* 2014; 395(2): 203–230, <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0241>.
14. Laniewski P., Herbst-Kralovetz M.M. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021; 7(1): 88, <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00259-8>.
15. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160(1): 1–40, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>.
16. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283(2–3): 65–87, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>.
17. Guo H.Y., Hu X.M., Han D.D., Wang Z.P., Meng L. Lipid peroxidation and antioxidant status in vagina microenvironment of patients with several common vaginitis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(3): 331–336.
18. Bogavac M., Lakic N., Simin N., Nikolic A., Sudji J., Bozin B. Bacterial vaginosis and biomarkers of oxidative stress in amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(7): 1050–1054, <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.614660>.
19. Zheng S.H., Chen X.X., Chen Y., Wu Z.C., Chen X.Q., Li X.L. Antioxidant vitamins supplementation reduce endometriosis related pelvic pain in humans: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2023; 21(1): 79, <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01126-1>.
20. Jamilian M., Mirhosseini N., Eslahi M., Bahmani F., Shokrpour M., Chamani M., Asemi Z. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 107, <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2258-y>.
21. Saucedo R., Ortega-Camarillo C., Ferreira-Hermosillo A., Díaz-Velázquez M.F., Meixueiro-Calderón C., Valencia-Ortega J. Role of oxidative stress and inflammation in gestational diabetes mellitus. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(10): 1812, <https://doi.org/10.3390/antiox12101812>.
22. Tan M.Z., Feng Y.X., Hong D.Y., Guo X.G. Association between serum carotenoids and bacterial vaginosis infection among American women. *BMC Infect Dis* 2024; 24(1): 20, <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08908-3>.
23. Christian P., Labrique A.B., Ali H., Richman M.J., Wu L., Rashid M., West K.P. Jr. Maternal vitamin A and β -carotene supplementation and risk of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1643–1649, <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.019059>.
24. Schmidt K.M., Haddad E.N., Sugino K.Y., Vevang K.R., Peterson L.A., Koratkar R., Gross M.D., Kerver J.M., Comstock S.S. Dietary and plasma carotenoids are positively associated with alpha diversity in the fecal microbiota of pregnant women. *J Food Sci* 2021; 86(2): 602–613, <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15586>.
25. Milani A., Basirnejad M., Shahbazi S., Bolhassani A. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol* 2017; 174(11): 1290–1324, <https://doi.org/10.1111/bph.13625>.
26. Terao R., Murata A., Sugamoto K., Watanabe T., Nagahama K., Nakahara K., Kondo T., Murakami N., Fukui K., Hattori H., Eto N. Immunostimulatory effect of kumquat (*Fortunella crassifolia*) and its constituents, β -cryptoxanthin and R-limonene. *Food Funct* 2019; 10(1): 38–48, <https://doi.org/10.1039/c8fo01971a>.
27. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., Rashidkhani B. Is there any association between adherence to the Mediterranean diet and dietary total antioxidant capacity with bacterial vaginosis? Results from a case-control study. *BMC Womens Health* 2022; 22(1): 244, <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01833-8>.
28. Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E., Rovner A.J., Robinson C., Shivakoti R., Miller R., Burke A., Murphy C., Ravel J., Brotman R.M. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis. *Reprod Health* 2019; 16(1): 151, <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0814-6>.
29. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., Rashidkhani B. Dietary acid load, alternative healthy eating index score, and bacterial vaginosis: is there any association? A case-control study. *BMC Infect Dis* 2022; 22(1): 803, <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07788-3>.
30. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., Rashidkhani B. Association between dietary patterns and bacterial vaginosis: a case-control study. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12199, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16505-8>.
31. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., Rashidkhani B., Malek S. Association of dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, and insulin load with bacterial vaginosis in Iranian women: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2022; 2022: 1225544, <https://doi.org/10.1155/2022/1225544>.
32. Ma X., Deng J., Cui X., Chen Q., Wang W. Berberine exhibits antioxidative effects and reduces apoptosis of the vaginal epithelium in bacterial vaginosis. *Exp Ther Med* 2019; 18(3): 2122–2130, <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7772>.
33. Dall'Asta M., Laghi L., Morselli S., Re M.C., Zagonari S., Patuelli G., Foschi C., Pedna M.F., Sambri V., Marangoni A., Danesi F. Pre-pregnancy diet and vaginal environment in Caucasian pregnant women: an exploratory study. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 702370, <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.702370>.
34. Górczyca K., Obuchowska A., Kimber-Trojnar Ż., Wierzychowska-Opoka M., Leszczyńska-Górczelak B. Changes in the gut microbiome and pathologies in pregnancy. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(16): 9961, <https://doi.org/10.3390/ijerph19169961>.
35. Strobel K.M., Juul S.E., Hendrixson D.T. Maternal nutritional status and the microbiome across the pregnancy and the postpartum period. *Microorganisms* 2023; 11(6): 1569, <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061569>.
36. Alsharairi N.A., Li L. Gut microbiota, inflammation, and probiotic supplementation in fetal growth restriction — a comprehensive review of human and animal studies. *Life (Basel)* 2023; 13(12): 2239, <https://doi.org/10.3390/life13122239>.
37. De Wolde S.D., Hulskes R.H., Weenink R.P., Hollmann M.W., Van Hulst R.A. The effects of hyperbaric oxygenation on oxidative

stress, inflammation and angiogenesis. *Biomolecules* 2021; 11(8): 1210, <https://doi.org/10.3390/biom11081210>.

38. Vinkel J., Arenkiel B., Hyldegaard O. The mechanisms of action of hyperbaric oxygen in restoring host homeostasis during sepsis. *Biomolecules* 2023; 13(8): 1228, <https://doi.org/10.3390/biom13081228>.

39. Гречканев Г.О., Стрелец И.О., Аветисян Е.А., Никишов Н.Н., Коротков А.С., Аветисян С.М., Сучилин Д.Н., Белоглазов В.К., Корнилова И.А. Комбинированное лечение больных с бактериальным вагинозом с использованием озонотерапии и индуктора интерферонов. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2022; 22(3): 82–86, <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203182>. Grechkanev G.O., Strelets I.O., Avetisyan E.A., Nikishov N.N., Korotkov A.S., Avetisyan S.M., Suchilin D.N., Beloglazov V.K., Kornilova I.A. Combined treatment of patients with bacterial vaginosis using ozone therapy and an interferon inducer. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2022; 22(3): 82–86, <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203182>.

40. Sánchez M.C., Herráiz A., Ciudad M.J., Arias M., Alonso R., Doblas C., Llama-Palacios A., Collado L. Metabolomics and biochemical benefits of multivitamin and multimineral supplementation in healthy individuals: a pilot study. *Foods* 2024; 13(14): 2207, <https://doi.org/10.3390/foods13142207>.

41. Jothi R., Kamaladevi A., Muthuramalingam P., Malligarjunan N., Karutha Pandian S., Gowrishankar S. Untargeted metabolomics uncovers prime pathways linked to antibacterial action of citral against bacterial vaginosis-causing *Gardnerella vaginalis*: an in vitro and in vivo study. *Heliyon* 2024; 10(6): e27983, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27983>.

42. Poirel L., Jayol A., Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms

encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(2): 557–596, <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16>.

43. Vaou N., Stavropoulou E., Voidarou C., Tsigalou C., Bezirtzoglou E. Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: a review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms* 2021; 9(10): 2041, <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Г.О. Гречканев, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.О. Стрелец, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.Н. Никишов, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института БФУ им. И. Канта, Калининград;

Е.В. Сеницина, студент медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

А.Н. Никишова, студент Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;

А.Д. Варнавская, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович,
e-mail: ggrechkanev@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ПРИ COVID-19: ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, РОЛЬ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК: 616-06:616.441-008.63

3.1.19 — эндокринология; 3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 05.04.2024

А.И. Некрасов¹, И.Г. Починка¹, Л.Г. Стронгин¹, Л.А. Луговая¹, Н.И. Тарасова², О.В. Леденцова², О.В. Мельниченко¹

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

²ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород

Цель исследования — оценить особенности дисфункций щитовидной железы (ЩЖ) во время и после COVID-19, проанализировать роль предшествующей тиреоидной патологии в их формировании.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с включением 44 госпитализированных больных COVID-19. В основную группу вошло 22 пациента с COVID-19 и сопутствующим заболеванием ЩЖ; контрольная группа формировалась методом «случай—контроль» (n=22). Исходно и через 1–3 мес сравнивали структурно-функциональное состояние ЩЖ в обеих группах.

Результаты. В острой фазе COVID-19 дисфункции ЩЖ возникали у 70% госпитализированных больных, включая синдром субклинического тиреотоксикоза (около 30% случаев), синдром эутиреоидной патологии (около четверти больных), первичный гипотиреоз (более 10% пациентов). В первые 1–3 мес постковидного периода происходила нормализация тиреоидной функции у большинства пациентов, но первичный гипо- и гипертиреоз сохранялись в 18,2 и 11,4% случаев соответственно. В 29,5% случаев было выявлено развитие новых либо прогрессирование имевшихся заболеваний ЩЖ, которое отмечалось в 6,7 раза чаще в группе больных с анамнезом тиреоидной патологии (p=0,023). Наличие субклинического тиреотоксикоза в острой фазе COVID-19 коррелировало с признаками гипервоспалительных сдвигов, а также с выявлением/прогрессированием заболеваний ЩЖ в динамике постковидного периода. Первичный гипотиреоз в острой фазе COVID-19 коррелировал с уровнями антитиреоидных антител и с выявлением/прогрессированием аутоиммунного тиреоидита в динамике.

Заключение. Полученные результаты показывают необходимость динамического исследования тиреоидного статуса у больных COVID-19 с клинико-лабораторными признаками гипервоспаления, а также с анамнезом тиреоидной патологии и положительными антитиреоидными антителами.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный период; тиреоидные дисфункции; анамнез заболеваний щитовидной железы.

THYROID STATUS IN COVID-19: FEATURES OF FUNCTIONAL DISORDERS, THE ROLE OF PREVIOUS PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND

A.I. Nekrasov¹, I.G. Pochinka¹, L.G. Strongin¹, L.A. Lugovaya¹, N.I. Tarasova², O.V. Ledentsova², O.V. Melnichenko¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Clinical Diagnostic Center, Nizhny Novgorod

Objective: To evaluate thyroid dysfunction during and after COVID-19 and analyze the role of pre-existing thyroid pathology in its development.

Materials and Methods: A prospective study was conducted involving 44 hospitalized COVID-19 patients. The main group included 22 patients with COVID-19 and concomitant thyroid disease, while the control group was formed using a "case-control" method (n=22). The structural and functional state of the thyroid was compared in both groups at baseline and after 1–3 months.

Results: In the acute phase of COVID-19, thyroid dysfunction occurred in 70% of hospitalized patients, including subclinical thyrotoxicosis syndrome (about 30% of cases), euthyroid sick syndrome (in about a quarter of patients), and primary hypothyroidism (in over 10% of patients). During the first 1–3 months of the post-COVID period, thyroid function normalized in most patients. However, primary hypo- and hyperthyroidism persisted in 18.2% and 11.4% of cases, respectively. In 29.5% of cases, new or progressive thyroid diseases were identified, occurring 6.7 times more frequently in the group with a history of thyroid pathology ($p=0.023$). The presence of subclinical thyrotoxicosis in the acute phase of COVID-19 correlated with signs of hyperinflammation, as well as with the identification or progression of thyroid diseases in the post-COVID period. Primary hypothyroidism in the acute phase of COVID-19 correlated with antithyroid antibody levels and the identification or progression of autoimmune thyroiditis over time.

Conclusion: The results indicate the need for dynamic monitoring of thyroid status in COVID-19 patients with clinical and laboratory signs of hyperinflammation, as well as in those with a history of thyroid pathology and positive antithyroid antibodies.

Key words: COVID-19; post-COVID period; thyroid dysfunctions; history of thyroid diseases.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе имеются неоднозначные данные о характере, частоте, обратимости и факторах риска развития дисфункций щитовидной железы (ЩЖ) на фоне COVID-19. Спектр нарушений тиреоидной функции при новой коронавирусной инфекции оценивают по-разному. Для данной категории больных характерно возникновение тиреотоксикоза, особенно субклинического (СТТ) [1–4], синдрома эутиреоидной патологии (СЭП) [3, 5], вторичного и первичного гипотиреоза [1, 6, 7].

Данные о распространенности этих дисфункций ЩЖ сильно варьируют. Например, большинство экспертов считают особенно характерным для COVID-19 снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Однако при этом M. Chen et al. [2] обнаружили пониженный ТТГ у 56% лиц с COVID-19, без анамнеза тиреоидной патологии; A. Lania et al. [4] — у 20,2% госпитализированных некротически тяжелых больных; D.T.W. Lui et al. [3] — примерно у 5,2% пациентов с нетяжелым течением COVID-19, без заболева-

ний ЩЖ. По данным Е.А. Колпаковой и соавт. [8], в российской популяции госпитализированных с COVID-19 больных без тиреоидной патологии частота выявления СТТ не превысила 4%. Аналогично в широких пределах варьируют и данные о частоте СЭП при инфекции SARS-CoV-2: 0, 5, 2, 10, 3, 27,5% [1, 3, 9, 10]; при этом следует иметь в виду определяющее влияние тяжести COVID-19 на распространенность СЭП в изучаемой страте больных.

В плане клинической значимости тиреоидных дисфункций при COVID-19 стоит отметить доказанную взаимосвязь наиболее частого нарушения в виде снижения ТТГ с тяжестью течения заболевания и его неблагоприятными исходами [1, 2, 8].

Обратимость COVID-19-ассоциированных дисфункций ЩЖ после выздоровления также остается под вопросом. Имеются данные об их полном купировании уже в ближайшем постковидном периоде [5]. Однако по результатам других исследований, возникающие на пике COVID-19 тиреоидные дисфункции нивелируются у большинства, но не у всех больных [9] и могут, несмотря на транзиторный ха-

раक्टर, индуцировать развитие новых заболеваний ЩЖ [1, 6, 7, 9].

С точки зрения отдаленных последствий повреждения тиреоидной ткани при COVID-19 большое значение может иметь развитие аутоиммунной патологии ЩЖ в постковидном периоде. В этом плане многие авторы отмечают особую клиникопатогенетическую роль атипичного деструктивного тиреоидита, связанного с гипervоспалением и цитокин-индуцированным повреждением клеток ЩЖ. Он имеет ряд особенностей (например, возникновение не после, а непосредственно во время заболевания COVID-19, безболевого характер, быстрое развитие тиреотоксикоза, а затем, в некоторых случаях, и гипотиреоза, возможность индукции аутоиммунных заболеваний ЩЖ в постковидном периоде) [1, 8, 9, 11–13]. Так, Е.А. Колпакова и соавт. [11] выявили нарастание уровней антитиреоидных антител у части перенесших COVID-19 больных, имевших также стойкую активацию провоспалительных цитокинов, с последующим развитием у некоторых из них гипотиреоза, характерного для исхода аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Полученные авторами результаты показывают наличие тиреоидной деструкции на пике COVID-19, ее цитокин-индуцированный характер, а также способность быть триггером аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

В целом надо отметить, что обратимость COVID-19-ассоциированных дисфункций ЩЖ, их клиническая значимость и взаимосвязь с постковидными тиреопатиями (в том числе аутоиммунными) нуждаются в дальнейшем изучении.

Еще один важный, но не изученный до конца вопрос касается возможных факторов риска развития тиреоидных дисфункций в условиях COVID-19. По результатам некоторых исследований наличие наиболее значимых дисфункций (включая низкий уровень ТТГ) ассоциируется с большей вирусной нагрузкой и высокой концентрацией С-реактивного белка [3], нарастанием содержания интерлейкина-6 в сыворотке крови [4, 8], высокими уровнями некоторых других провоспалительных сигнальных молекул [11].

Суммируя эти данные, следует подчеркнуть, что установленные на сегодняшний день факторы риска тиреоидных дисфункций так или иначе касаются особенностей течения COVID-19, включая вирусную нагрузку, признаки гипervоспаления и гиперцитокинемии. В то же время на выраженность повреждений ЩЖ при данном заболевании в существенной степени может влиять и предшествующее состояние тиреоидной ткани. Необходимо отметить, что большинство исследований по проблеме тиреоидных дисфункций острого периода COVID-19 проводилось либо в популяциях больных без сопутствующей тиреоидной патологии, либо без отдельного анализа субпопуляций лиц с заболеваниями ЩЖ.

С учетом перечисленных аспектов данной проблемы, нуждающихся в уточнении, и была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель исследования — оценить особенности функциональных нарушений щитовидной железы во время и после COVID-19, проанализировать роль предшествующей тиреоидной патологии в формировании COVID-19-ассоциированных и постковидных тиреопатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование с включением 44 больных COVID-19, госпитализированных в общее отделение инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ НО «Борская ЦРБ» в октябре 2021 — январе 2022 г. В основную группу вошли 22 пациента с COVID-19 и сопутствующим заболеванием ЩЖ. Основная группа формировалась путем сплошной выборки, и в нее последовательно включали всех госпитализированных пациентов с COVID-19 и коморбидной тиреоидной патологией. Контрольная группа формировалась методом «случай — контроль»: при вхождении каждого нового пациента в основную группу в контрольную включали больного того же пола, возрастной декады и с аналогичной степенью тяжести COVID-19.

Критериями включения в исследование были 1) госпитализация в общее отделение инфекционного госпиталя с диагнозом COVID-19; 2) лабораторное подтверждение инфекции SARS-Cov-2 (для подтверждения COVID-19 использовали анализ полимеразной цепной реакции, материал получали с помощью мазка со слизистой носоглотки); 3) наличие сопутствующих заболеваний ЩЖ по данным клинического обследования и анамнеза (основная группа); 4) отсутствие сопутствующих заболеваний ЩЖ по данным клинического обследования и анамнеза (контрольная группа); 5) соответствие по полу, возрастной декаде и тяжести COVID-19 включенному в исследование участнику основной группы (контрольная группа). Критерием исключения был отказ от участия в исследовании.

Основная и контрольная группы пациентов ожидаемо не различались по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени поражения легких по данным компьютерной томографии, тяжести и лечению COVID-19 (табл. 1). Также между группами не было различий по характеру коморбидных соматических заболеваний, долям больных с предшествующей вакцинацией против SARS-Cov-2 и подходам к лечению COVID-19 в стационаре (см. табл. 1).

В основной группе больных с тиреоидной патологией 11 человек (50,0%) имели аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в том числе у 4 (18,2%) был первичный гипотиреоз, находившийся в состоянии медикаментозной компенсации до COVID-19. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) в анамнезе был у 3 пациентов

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика больных COVID-19,
имеющих и не имеющих предшествующие тиреоидные заболевания**

Признак	Все, n=44	COVID-19 и болезни ЩЖ, n=22	COVID-19 без болезней ЩЖ, n=22	p
Возраст, лет	60,80±7,59	61,20±6,47	60,40±8,10	0,72
Пол (муж.), абс. (%)	2 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,00
ИМТ, кг/м ²	31,40±7,37	32,80±7,63	30,10±7,04	0,25
Сатурация O ₂ при поступлении, %	94,50±1,70	94,40±1,53	94,60±1,89	0,62
Степень тяжести COVID-19, абс. (%): средняя тяжесть тяжелое течение	36 (81,8) 8 (18,2)	18 (81,8) 4 (18,2)	18 (81,8) 4 (18,2)	1,0
Степень по КТ, абс. (%): КТ 1 КТ 2 КТ 3	23 (52,3) 17 (38,6) 4 (9,1)	12 (54,5) 8 (36,4) 2 (9,1)	11 (50,0) 9 (40,9) 2 (9,1)	0,76 0,75 1,0
Предшествующая вакцинация, абс. (%): Спутник Спутник Лайт КовиВак ЭпиВакКорона	11 (25,0) 6 (13,6) 3 (6,8) 1 (2,3) 1 (2,3)	6 (27,3) 2 (9,1) 3 (13,6) 0 (0,0) 1 (4,5)	5 (22,3) 4 (18,2) 0 (0,0) 1 (4,5) 0 (0,0)	0,73 0,33 0,12 0,32 0,32
Лечение COVID-19, абс. (%): кислород антибиотики ГКС антицитокиновые преп. гепарин оральные антикоагулянты противовирусные преп.	33 (75,0) 7 (15,9) 35 (79,5) 8 (18,2) 13 (29,5) 31 (70,5) 31 (70,5)	18 (81,8) 3 (13,6) 19 (86,4) 4 (18,2) 6 (27,3) 14 (63,6) 16 (72,7)	15 (68,2) 4 (18,2) 16 (72,7) 4 (18,2) 7 (31,8) 17 (77,3) 15 (68,2)	0,30 0,68 0,26 1,00 0,74 0,32 0,74
Сопутствующие болезни, абс. (%): артериальная гипертензия ишемическая бол. сердца сахарный диабет 2-го типа болезни легких онкологич. заболевания	26 (59,1) 3 (6,8) 7 (15,9) 3 (6,8) 1 (2,3)	12 (54,5) 1 (4,5) 4 (18,2) 1 (4,5) 1 (4,5)	14 (63,6) 2 (9,1) 3 (13,6) 2 (9,1) 0 (0,0)	0,54 0,55 0,68 0,55 0,32

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; КТ — компьютерная томография; ГКС — глюкокортикостероиды.

(13,6%); у всех имелась продолжительная ремиссия данного заболевания, никто не получал на момент развития COVID-19 какой-либо медикаментозной терапии по этому поводу. Узловой коллоидный зоб выявлялся у 9 больных основной группы (40,9%); у 5 из них указанное заболевание сочеталось с АИТ; случаев функциональной автономии не было.

Во время госпитализации у всех пациентов исследовали уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т4 и Т3, уровни антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. При интерпретации полученных в острую фазу заболевания данных учитывали подходы занимавшихся этой проблемой отечественных и зарубежных исследователей [2, 8, 12]; в том числе при выявлении низкого уровня ТТГ

в сочетании с нормальными показателями концентрации тиреоидных гормонов ставился диагноз СТТ, тогда как при диагностике СЭП в первую очередь обращали внимание на снижение содержания свободных Т3 и/или Т4 в сыворотке крови.

Степень тяжести COVID-19 определяли в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, актуальными на момент проведения исследования (версия 11 от 07.05.2021) [14].

В динамике проводили визит наблюдения 2, через 1–3 мес после выписки из инфекционного стационара, когда повторно осуществлялась оценка тиреоидного статуса, а также ультразвуковое исследование ЩЖ.

При статистической обработке данных применяли пакет программ Statistica 8.0. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали критерий Манна–Уитни, качественных данных — хи-квадрат и Фишера. Для сравнения качественных данных в динамике применяли критерий Макнемара, количественных — критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. При описании выборок с нормальным распределением использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). При отличном от нормального распределении применялись медиана и межквартильный интервал (Me [МКИ]). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обе группы не различались по ряду биохимических и гематологических показателей, включая некоторые маркеры воспаления и гемостаза (табл. 2), что показывает клиническое сходство изучаемых страт пациентов в плане течения COVID-19 и подтверждает корректное формирование группы контроля. Уровни антитиреоидных антител в остром периоде COVID-19 были ожидаемо выше в основной группе (см. табл. 2), где половина участников (11 человек, или 50%) имела диагноз сопутствующего АИТ.

При оценке тиреоидного статуса достоверных различий между группами не отмечалось ($p > 0,05$).

Таблица 2

Тиреоидный статус и клинико-лабораторные данные госпитализированных больных COVID-19 с предшествующими тиреоидными заболеваниями и без таковых

Показатель	Все, n=44	COVID-19 и болезни ЩЖ, n=22	COVID-19 без болезней ЩЖ, n=22	p
ТТГ, мЕд/л	1,30 [0,20; 2,00]	1,70 [0,23; 3,47]	0,50 [0,18; 1,31]	0,071
свТ4, мкмоль/л	13,7 [11,3; 17,2]	13,8 [12,4; 14,8]	13,1 [9,7; 17,9]	0,89
свТ3, пмоль/л	4,10 [2,31; 5,10]	4,20 [2,32; 5,22]	3,70 [2,20; 5,07]	0,72
АТПО, Ед/л	15,6 [7,1; 249,0]	81,6 [7,7; 630,0]	7,9 [5,3; 15,6]	0,004
АТТГ, Ед/л	2,40 [0,84; 10,00]	5,50 [1,00; 89,10]	1,50 [0,55; 3,50]	0,033
Гемоглобин, г/л	135,90 $\pm$ 15,30	134,50 $\pm$ 16,23	137,60 $\pm$ 14,40	0,52
СОЭ, мм/ч	25,70 $\pm$ 10,37	23,70 $\pm$ 9,58	28,70 $\pm$ 12,20	0,61
АсАТ, Ед/л	38,20 $\pm$ 25,85	36,00 $\pm$ 29,11	40,10 $\pm$ 23,32	0,39
АлАТ, Ед/л	36,50 $\pm$ 21,66	37,60 $\pm$ 22,16	35,60 $\pm$ 21,81	0,99
Креатинин, мкмоль/л	81,20 $\pm$ 15,52	80,00 $\pm$ 14,65	82,20 $\pm$ 16,69	0,65
СРБ, мг/л	32,50 $\pm$ 30,74	24,50 $\pm$ 23,08	41,30 $\pm$ 36,12	0,10
Фибриноген, г/л	4,90 $\pm$ 1,29	4,60 $\pm$ 1,15	5,10 $\pm$ 1,40	0,22
МНО	1,10 $\pm$ 0,14	1,20 $\pm$ 0,15	1,10 $\pm$ 0,13	0,21
Дисфункции ЩЖ исходно, абс. (%)				
Тиреотоксикоз СТТ	13 (29,5) 13 (29,5)	7 (31,8) 7 (31,8)	6 (27,3) 6 (27,3)	0,74 0,74
Гипотиреоз первич. субклинический манифестный	5 (11,4) 4 (9,1) 1 (2,3)	5 (22,7) 4 (18,2) 1 (4,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0,024 0,054 0,50
Гипотиреоз вторич.	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (4,5)	0,50
Синдром низкого Т3/Т4	11 (25,0)	4 (18,2)	7 (31,8)	0,24
Всего	30 (68,2)	16 (72,2)	14 (63,6)	0,52

Примечания: ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4, свТ3 — свободные Т4 и Т3; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину; МНО — международное нормализованное отношение; СТТ — субклинический тиреотоксикоз.

по всем показателям). При этом имелась недостовверная тенденция к увеличению уровня ТТГ среди пациентов с анамнезом заболеваний ЩЖ ($p=0,070$), вероятно вследствие большей доли лиц с гипотиреозом.

Судя по объединенной группе больных ($n=44$), в острой фазе COVID-19 те или иные нарушения тиреоидного статуса возникали у большинства нужда-

ющихся в госпитализации пациентов (около 70%), вне зависимости от наличия или отсутствия патологии ЩЖ ($p=0,52$).

Примерно в 30% случаев был обнаружен синдром субклинического тиреотоксикоза, что, с учетом мнений российских и зарубежных экспертов, можно рассматривать как вероятное проявление атипичного деструктивного тиреоидита [1, 2, 7, 8], одинаково ха-

Таблица 3

Тиреоидный статус и показатели УЗИ щитовидной железы через 1–3 мес после COVID-19 у пациентов с предшествующими тиреоидными заболеваниями и без таковых

Показатель	Все, $n=44$	COVID-19 и болезни ЩЖ, $n=22$	COVID-19 без болезней ЩЖ, $n=22$	p
ТТГ, мЕд/л	1,70 [0,62; 2,66]	2,00 [0,62; 2,39]	1,50 [0,79; 2,73]	0,91
свТ4, мкмоль/л	13,65 [12,40; 14,50]	13,60 [11,70; 14,5]	13,70 [12,50; 14,80]	0,92
свТ3, пмоль/л	4,60 [3,20; 5,60]	4,40 [4,20; 5,86]	5,10* [3,02; 5,41]	0,78
АТПО, Ед/л	6,60 [1,00; 406,80]	265,20 [6,49; 851,68]	2,00 [1,00; 10,00]	0,006
АТТГ, Ед/л	12,00 [4,30; 34,78]	15,70 [4,32; 93,23]	10,20** [4,77; 17,71]	0,16
Объем ЩЖ, мл	18,20±11,87	19,40±13,60	15,90±8,19	0,60
Фокальные образования, абс. (%)	11 (25,0)	7 (31,8)	4 (18,2)	0,24
Узлы, абс. (%)	12 (27,3)	11 (50,0)	1 (4,5)	0,001
Диффузная неоднородность, абс. (%)	17 (38,6)	13 (59,1)	4 (18,2)	0,006
Гипоэхогенные участки, абс. (%)	15 (34,1)	12 (54,5)	3 (13,6)	0,005
Гиперэхогенные участки, абс. (%)	3 (13,6)	2 (9,1)	1 (4,5)	0,55
Дисфункции ЩЖ через 1–3 мес, абс. (%)				
Тиреотоксикоз	5 (11,4)	3 (13,6)	2 (9,1)	0,50
СТТ	4 (9,1)	2 (9,1)	2 (9,1)	1,0
манифестный	1 (2,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,50
Гипотиреоз перв.	4 (9,1)	4 (18,2)	0 (0,0)	0,054
субклинический	3 (6,8)	3 (13,6)	0 (0,0)	0,12
компенсация с доп. лечением	1 (2,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,50
Всего	9 (20,4)	7 (31,8)	2 (9,1)	0,066
Новые заболевания/прогрессирование болезней ЩЖ через 1–3 мес, абс. (%)				
Узловой зоб	3 (6,8)	2 (9,1)	1 (4,5)	0,55
АИТ/декомп. АИТ	8 (18,2)	6 (27,3)	2 (9,1)	0,12
Подостр. тиреоидит	1 (2,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,50
ДТЗ (рецидив)	1 (2,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,50
Всего	13 (29,5)	10 (45,5)	3 (13,6)	0,023

Примечания: * — в динамике внутри группы $p=0,023$; ** — в динамике внутри группы $p=0,010$; в остальных случаях динамика лабораторных показателей внутри групп была незначимой ($p \geq 0,05$). При сравнении использован критерий Вилкоксона; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4, свТ3 — свободные Т4 и Т3; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину; СТТ — субклинический тиреотоксикоз; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДТЗ — диффузный токсический зоб.

рактерного для лиц с анамнезом заболеваний ЩЖ и без такового ($p=0,72$).

Второй по частоте дисфункцией ЩЖ в объединенной группе больных оказался синдром низкого свТ3/свТ4; он имелся примерно у четверти пациентов и был, по-видимому, следствием развития СЭП [1, 11, 12]; его распространенность в обеих группах была схожей ($p=0,24$).

Следующей по распространенности дисфункцией ЩЖ был первичный гипотиреоз, в основном субклинический (СГ), который выявлялся только среди больных с анамнезом тиреоидной патологии, с частотой 22,7% (в объединенной группе — 11,4%, различия между группами достоверны, $p=0,024$). Все случаи первичного гипотиреоза были зафиксированы у предрасположенных к данному состоянию больных, имевших диагноз АИТ или как минимум носительство антитиреоидных антител. У 2 пациентов (1 — с манифестным гипотиреозом и 1 — с СГ) ранее уже имелся первичный компенсированный гипотиреоз на фоне АИТ, однако во время острой фазы COVID-19 были зафиксированы лабораторные признаки его декомпенсации.

Наконец, в 1 случае (2,3% от общего числа больных) имело место сочетанное снижение уровней ТТГ и тиреоидных гормонов. Небольшая распространенность такого нарушения соответствует представленным в некоторых публикациях данным [1, 4], где подчеркивается, что подобные изменения по типу вторичного гипотиреоза являются возможной, но редкой находкой в остром периоде COVID-19, обусловленной негативным влиянием вируса SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось.

Через 1–3 мес после перенесенного COVID-19, на визите динамического наблюдения усредненные показатели тиреоидного статуса были похожими у лиц с предшествующими тиреоидными заболеваниями и без таковых ($p>0,05$ по всем показателям) (табл. 3). Среди пациентов с тиреоидной патологией по-прежнему были закономерно выше уровни антител к тиреоидной пероксидазе ($p=0,006$).

Показатели УЗИ ЩЖ в основной группе ожидаемо обнаружили высокую долю лиц с узловыми образованиями ($p=0,001$) и диффузно-неоднородной эхогенностью тиреоидной ткани ($p=0,006$), что обычно связывают с аутоиммунными процессами. Кроме того, среди больных с предшествующей тиреоидной патологией чаще выявлялись гипозоногенные участки в ЩЖ ($p=0,005$), что считают неспецифическим признаком, в том числе способным отражать наличие лимфоцитарных инфильтратов. В свою очередь, лимфоцитарная инфильтрация может быть связана как с аутоиммунными, так и с дегенеративными процессами, в том числе обусловленными предшествующим деструктивным тиреоидитом. В целом сонографическая картина не исключает признаков акти-

вации аутоиммунного повреждения тиреоидной ткани на фоне дегенеративных поствоспалительных изменений; это согласуется с результатами некоторых публикаций о возможном патогенетическом вкладе COVID-19-ассоциированного атипичного тиреоидита в последующее прогрессирование аутоиммунной патологии ЩЖ [9, 11].

Оценка динамики предшествующих тиреоидных дисфункций показала полное нивелирование синдрома низкого свТ3/свТ4, который расценивался как проявление СЭП, у всех пациентов в обеих группах. Также без каких-либо негативных последствий купировались проявления вторичного гипотиреоза у единственного пациента группы контроля, имевшего данное нарушение.

Проявления первичного гипо- и гипертиреоза оказались более устойчивыми, по крайней мере у некоторых пациентов.

Из 5 больных основной группы, имевших лабораторные признаки гипотиреоза в остром периоде COVID-19, спонтанная нормализация тиреоидного профиля на визите-2 была зафиксирована у 1 больного, в 3 случаях сохранялся СГ и еще 1 пациент с длительным анамнезом медикаментозно компенсируемого гипотиреоза имел картину эутиреоза, но на фоне увеличения потребной дозы левотироксина. Таким образом, у 4 пациентов основной группы (18,2%) лабораторные проявления первичного гипотиреоза либо сохранялись, либо потребовали дополнительного лечения для их устранения.

Из 7 больных основной группы, имевших СТТ в остром периоде COVID-19, нормализация тиреоидного статуса к визиту-2 была достигнута у 4 пациентов; у 2 человек СТТ сохранялся; у 1 пациента с анамнезом ДТЗ развился рецидив данного заболевания с манифестным тиреотоксикозом. В контрольной группе из 6 больных с СТТ его спонтанная нормализация была зафиксирована у 5 человек, однако у одной пациентки с ранее нормальным тиреоидным профилем на визите-2 также была обнаружена данная тиреоидная дисфункция. В итоге тиреотоксикоз выявлялся у 11,4% участников исследования, с близкой частотой в обеих группах наблюдения ($p=0,50$).

В динамике в обеих группах доли больных с наиболее распространенными дисфункциями ЩЖ менялись однонаправленно: снижалась частота выявления СЭП (в основной группе $p=0,046$, в контрольной группе $p=0,009$), тиреотоксикоза (в основной группе $p=0,046$, в контрольной группе $p=0,10$), увеличивались доли лиц с эутиреозом (в основной группе $p=0,003$, в контрольной группе $p=0,002$).

Таким образом, следует отметить близкую к статистически значимой тенденцию к сохранению тиреоидных дисфункций в начале постковидного периода, характерную для лиц с анамнезом предшествующих заболеваний ЩЖ ($p=0,066$), во многом за счет индукции гипотиреоза у предрасположенных к данному

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи между вариантом тиреоидной дисфункции
в остром периоде COVID-19 и другими факторами**

Признак	R	p
СТТ		
Вакцинация до COVID-19	–0,31	0,048
Максимальная температура тела	0,30	0,050
Длительность лихорадки	0,27	0,090
max СРБ	0,26	0,092
max СОЭ	0,33	0,031
Новый диагноз заболевания ЩЖ / прогрессирование заболевания ЩЖ	0,32	0,042
Низкий свТ3/свТ4		
Сопутствующие соматические заболевания	0,29	0,059
ЧСС при поступлении	0,35	0,022
Концентрация натрия в крови	–0,45	0,005
Концентрация кальция в крови	0,36	0,021
АсАТ	0,27	0,090
Неоднородная экзогенность ЩЖ на визите-2	–0,34	0,023
Новый диагноз заболевания ЩЖ / прогрессирование заболевания ЩЖ	–0,26	0,092
Гипотиреоз первичный		
Заболевания ЩЖ в анамнезе	0,35	0,022
Глюкоза крови при поступлении	–0,36	0,021
Гемоглобин при поступлении	–0,27	0,090
АТПО	0,57	0,0001
АТТГ	0,62	0,00001
Неоднородная экзогенность ЩЖ на визите-2	0,45	0,005
Новый диагноз АИТ / декомпенсация гипотиреоза при АИТ на визите-2	0,40	0,011

Примечания: СТТ — субклинический тиреотоксикоз; свТ4, свТ3 — свободные Т4 и Т3; АТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; АТТГ — антитела к тиреоглобулину; АИТ — аутоиммунный тиреоидит.

состоянию лиц. Клиническое значение может иметь и относительно продолжительное сохранение СТТ (вероятно, спровоцированного перенесенным деструктивным тиреоидитом) более чем у 10% всех пациентов.

По результатам обследования на визите-2 у части пациентов были выявлены новые заболевания ЩЖ либо констатировано прогрессирование ранее диагностированной тиреоидной патологии, что в 6,7 раза чаще отмечалось в основной группе наблюдения ($p=0,023$).

На следующем этапе работы были проанализированы корреляционные взаимосвязи между наличием различных тиреоидных дисфункций и другими клиническими факторами; достоверные и близкие

к статистически значимым корреляции представлены в таблице 4.

Судя по характеру и направленности корреляционных взаимосвязей, наличие СТТ ассоциировалось с возможностью гиперовоспалительных сдвигов в острой фазе COVID-19 (их клинико-лабораторными маркерами могут служить интенсивность и длительность лихорадки, СРБ, СОЭ), а также с вероятностью выявления/прогрессирования заболеваний ЩЖ в ближайшем постковидном периоде. Такой характер корреляционных взаимосвязей хорошо укладывается в современные представления о развитии на фоне инфекции SARS-Cov-2 атипичного деструктивного тиреоидита, индуцированного гиперовоспалением и гиперцитокинемией, часто проявляющего

ся СТТ и способного стать триггером аутоиммунной патологии ЩЖ в будущем [2, 8, 11]. Интересно, что вакцинация до COVID-19, возможно, оказывала протективное действие в плане СТТ.

СЭП (синдром низкого свТ3/свТ4) был взаимосвязан с наличием сопутствующих соматических заболеваний, а также с некоторыми характеризующими гемодинамику, биохимический состав и электролитный баланс крови параметрами (что не исключает связь между синдромом низкого свТ3/свТ4 и развитием соответствующих нарушений при тяжелом течении заболевания). При этом не имелось негативных ассоциаций СЭП с развитием постковидных тиреопатий.

Выявление первичного гипотиреоза в острой фазе COVID-19 ассоциировалось с предшествующей тиреоидной патологией, высокими уровнями антитиреоидных антител, изменениями анализов в сторону анемии и гипогликемии (что является характерными для гипотиреоза нарушениями). Для постковидного периода была типична взаимосвязь между исходным гипотиреозом и большей вероятностью развития или прогрессирования аутоиммунного тиреоидита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В острой фазе COVID-19 нарушения тиреоидного статуса возникали у большинства нуждавшихся в госпитализации больных (около 70%). Наиболее часто (примерно в 30% случаев) выявлялся синдром субклинического тиреотоксикоза как результат атипичного деструктивного тиреоидита, около четверти больных имели синдром эутиреоидной патологии в форме низких уровней свободных Т3 и Т4, более 10% пациентов — первичный гипотиреоз (при наличии аутоиммунного тиреоидита и/или носительства антитиреоидных антител). Самым редким (2,3%) было изменение тиреоидного профиля по типу вторичного гипотиреоза, из-за воздействия вируса SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось.

В первые 1–3 мес постковидного периода происходило нивелирование синдромов низкого уровня свободных Т3 и Т4 и вторичного гипотиреоза, тогда как первичный гипо- и гипертиреоз были более устойчивыми и сохранялись у 18,2 и 11,4% больных соответственно. В 29,5% случаев было выявлено развитие новых либо прогрессирование имевшихся заболеваний щитовидной железы, что отмечалось в 6,7 раза чаще среди лиц с анамнезом тиреоидной патологии.

По данным корреляционного анализа, субклинический тиреотоксикоз ассоциировался с возможностью гипервоспалительных сдвигов в острой фазе COVID-19 и с вероятностью выявления/прогрессирования заболеваний щитовидной железы в постковидном периоде. Вакцинация до COVID-19, воз-

можно, оказывала протективное действие в плане субклинического тиреотоксикоза. Синдром эутиреоидной патологии был связан с наличием коморбидных соматических заболеваний и некоторыми характеризующими гемодинамику, биохимический состав и электролитный баланс крови параметрами, но не с увеличением риска постковидных тиреопатий. Первичный гипотиреоз в острой фазе COVID-19 имел взаимосвязи с анамнезом аутоиммунного тиреоидита и наличием антитиреоидных антител, а также с развитием или прогрессированием аутоиммунного тиреоидита в постковидном периоде.

Полученные данные позволяют рекомендовать динамическое исследование тиреоидного статуса больным COVID-19, имеющим клинико-лабораторные признаки гипервоспаления в остром периоде заболевания, а также анамнез тиреоидной патологии и/или носительства антитиреоидных антител. Очевидно, что наличие симптомов, подозрительных на гипо- или гипертиреоз во время и после COVID-19, должно быть основанием для соответствующего обследования.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Çabuk S.A., Cevher A.Z., Küçükardalı Y. Thyroid function during and after COVID-19 infection: a review. *touchREV Endocrinol* 2022; 18(1): 58–62, <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.58>.
2. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid* 2021; 31(1): 8–11, <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>.
3. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., Law C.Y., Leung E.K.H., To K.K.W., Tan K.C.B., Woo Y.C., Lam C.W., Hung I.F.N., Lam K.S.L. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(2): e926–e935, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>.
4. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(4): 381–387, <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
5. Khoo B., Tan T., Clarke S.A., Mills E.G., Patel B., Modi M., Phylactou M., Eng P.C., Thurston L., Alexander E.C., Meeran K., Comninou A.N., Abbasa A., Dhillon W.S. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(2): e803–e811, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>.
6. Chen W., Lei J., Li Z. Thyroid function changes and COVID-19 severity: egg or chicken? *Endocrine* 2022; 78(3): 436–440, <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03129-1>.
7. Rossetti C.L., Cazarin J., Hecht F., Beltrro F.E.L., Ferreira A.C.F., Fortunato R.S., Ramos H.E., de Carvalho D.P. COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1041676, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>.

8. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19. *Терапевтический архив* 2022; 94(10): 1136–1142, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>. Kolpakova E.A., Elfimova A.R., Nikankina L.V., Troshina E.A. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(10): 1136–1142, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>.

9. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Pang P., Ho T.Y., Fong C.H.Y., Law C.Y., Leung E.K.H., To K.K.W., Tan K.C.B., Woo Y.C., Lam C.W., Hung I.F.N., Lam K.S.L. Long COVID in patients with mild to moderate disease: do thyroid function and autoimmunity play a role? *Endocr Pract* 2021; 27(9): 894–902, <https://doi.org/10.1016/j.epr.2021.06.016>.

10. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 566439, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>.

11. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Дьяков И.Н., Бушкова К.К., Трошина Е.А. Новая инфекция SARS-CoV-2 — возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2022; 18(3): 4–12, <https://doi.org/10.14341/ket12740>. Kolpakova E.A., Elfimova A.R., Nikankina L.V., Dyakov I.N., Bushkova K.K., Troshina E.A. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2022; 18(3): 4–12, <https://doi.org/10.14341/ket12740>.

12. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., Covelli D., Mantovani G., Muscatello A., Ferrante E., Orsi E., Resi V., Longari V., Cuzzocrea M., Bandera A., Lazzaroni E., Dolci A., Ceriotti F., Re T.E., Gori A., Arosio M., Salvi M. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(9): 739–741, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7).

13. Tatal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis* 2022; 47: 102314, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102314>.

14. Министерство здравоохранения Российской Федера-

ции. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Ministry of Health of the Russian Federation. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11 (07.05.2021)* [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 11 (05/07/2021)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.И. Некрасов, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.Г. Починка, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 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;

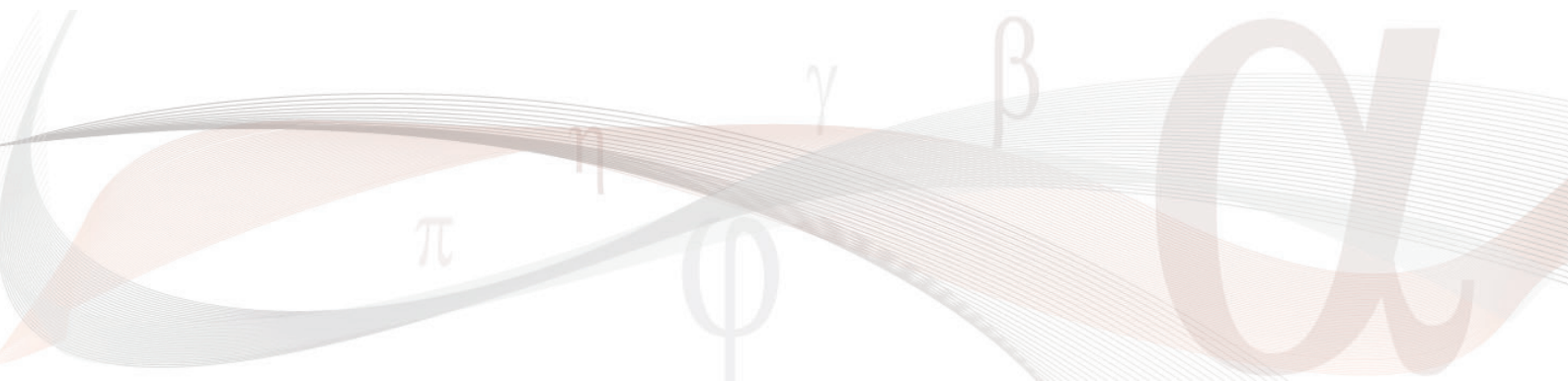
Л.А. Луговая, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.И. Тарасова, к.м.н., врач ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород;

О.В. Леденцова, к.м.н., врач ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», Нижний Новгород;

О.В. Мельниченко, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Некрасов Андрей Игоревич,
e-mail: ai.nekrasov@yandex.ru



ПРЕДИКТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ И СОХРАНЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

УДК 616-123

1.3.20 — кардиология

Поступила 04.06.2024

К.В. Потапова, В.П. Носов, Л.Ю. Королева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель исследования — сравнить эффективность и выявить предикторы восстановления и сохранения синусового ритма при использовании консервативных и хирургических методов лечения типичного трепетания предсердий (ТП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. У 165 пациентов с типичным ТП (впервые выявленное/рецидив) на фоне диагностированной ранее ИБС: стабильной стенокардии напряжения применялись различные способы восстановления сердечного ритма. После купирования аритмии все пациенты наблюдались в течение 5 лет.

Результаты. Эффективность медикаментозной кардиоверсии составила 54,10%, чреспищеводной электрокардиостимуляции — 70,83%, электроимпульсной терапии — 95,00%, первой радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса — 47,22%. Однократное болюсное введение амиодарона во время чреспищеводной электрокардиостимуляции увеличило частоту восстановления сердечного ритма при данной процедуре до 87,50%. Эффективность повторной радиочастотной абляции, дополненной криоизоляцией устьев легочных вен в случае выявления фибрилляции предсердий, составила 100%. Не зафиксировано достоверных различий в частоте восстановления сердечного ритма между группами. На эффективное восстановление сердечного ритма, независимо от способа кардиоверсии, влияли прежде всего длительность эпизода трепетания предсердий, достижение нормосистолии и структурные изменения предсердий. Рецидив наблюдался у 103 больных (62,42%) в течение первых 5 лет наблюдения. Единственным предиктором сохранения сердечного ритма в течение 5 лет после медикаментозной кардиоверсии и электроимпульсной терапии явилось отсутствие фибрилляции предсердий в анамнезе, а после радиочастотной абляции — длительность анамнеза типичного ТП до 12 мес и поперечный размер правого предсердия до 4,1 см включительно.

Заключение. Полученные результаты позволяют определить наиболее оптимальный способ купирования типичного трепетания предсердий у конкретного пациента, а также дают возможность выделить больных с наибольшим риском рецидивирования аритмии (в том числе фибрилляции предсердий) в ближайшие 5 лет после успешного консервативного или хирургического лечения.

Ключевые слова: трепетание предсердий; медикаментозная кардиоверсия; электроимпульсная терапия; чреспищеводная электрокардиостимуляция; радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса.

SINUS RHYTHM RESTORATION AND PRESERVATION PREDICTORS DURING CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF TYPICAL ATRIAL FLUTTER IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

K.V. Potapova, V.P. Nosov, L.Yu. Koroleva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Objective: To compare the effectiveness and identify predictors of restoring and maintaining sinus rhythm during conservative and surgical treatments of typical atrial flutter (AF) in patients with ischemic heart disease (IHD).

Materials and Methods: In 165 patients with typical AF (newly diagnosed or recurrent) on the background of previously diagnosed IHD (stable exertional angina), various methods of rhythm restoration were used. After arrhythmia termination, all patients were followed for 5 years.

Results: The effectiveness of medical cardioversion was 54.10%, transesophageal pacing — 70.83%, electrical impulse therapy — 95.00%, and the first radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus — 47.22%. A single bolus of amiodarone during transesophageal pacing increased the success rate of rhythm restoration during this procedure to 87.50%. The effectiveness of repeat radiofrequency ablation, supplemented by cryoisolation of the pulmonary veins in cases of atrial fibrillation, was 100%. No significant differences in rhythm restoration rates were found between groups. Factors affecting successful rhythm restoration, regardless of the method used, included the duration of the AF episode, the achievement of normosystole, and structural changes in the atria. Recurrence occurred in 103 patients (62.42%) within the first 5 years of follow-up. The only predictor of maintaining sinus rhythm for 5 years after medical cardioversion and electrical impulse therapy was the absence of atrial fibrillation in the patient's history. After radiofrequency ablation, predictors were a history of typical AF lasting up to 12 months and a right atrial diameter of up to 4.1 cm.

Conclusion: The results allow for the identification of the most optimal method for resolving typical atrial flutter in specific patients, as well as for identifying those with the highest risk of arrhythmia recurrence (including atrial fibrillation) within the first 5 years following successful conservative or surgical treatment.

Key words: atrial flutter; drug cardioversion; electropulse therapy; transesophageal pacing; radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus.

ВВЕДЕНИЕ

Трепетание предсердий (ТП) встречается в 0,4–0,7% случаев в общей популяции, а к 2050 г. ученые прогнозируют 2-кратное увеличение числа больных как с изолированным ТП, так и в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Наиболее часто ТП развивается на фоне уже существующей кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные и неклапанные пороки сердца), а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (риск увеличивается в 3,5 и 1,9 раза соответственно) и легочной гипертензии [1–3].

По литературным данным, ТП сопровождается быстрым прогрессированием ремоделирования камер сердца с развитием в первую очередь предсердной дилатации, что требует как можно более раннего восстановления и удержания синусового ритма (СР) у таких пациентов [2–4, 5]. Однако купирование пароксизмов ТП представляется более трудной задачей в сравнении с ФП [1, 4, 6]. В практической медицине начальный этап лечения ТП основан в первую

очередь на консервативных методах восстановления СР — медикаментозной и электрической кардиоверсии (МКВ и ЭКВ); последняя включает трансторакальную электроимпульсную терапию (ЭИТ) и чреспищеводную электрическую кардиостимуляцию (ЧП-ЭКС). Вопросы выбора наиболее эффективного метода консервативного купирования ТП I типа, несмотря на большое число исследований, остаются не до конца изученными из-за включения в большинство из них больных с ФП и отсутствия отдельных данных по ТП и ФП [2, 4–6].

Основной проблемой радиочастотной абляции (РЧА) кавотрикуспидальной перешейки (истмуса) (КТИ) при типичном ТП является возникновение поствабриационной ФП (53–60%) [7, 8]. До сих пор не существует единого взгляда на возможные предикторы стойкого восстановления СР, возможности рецидива ТП и развития ФП после интервенционного вмешательства по поводу типичного ТП [7–11].

Цель исследования — сравнить эффективность и выявить предикторы восстановления и сохранения сердечного ритма при использовании консервативных методов кардиоверсии и радиочастотной

аблации кавотрикуспидального перешейка для лечения трепетания предсердий I типа у больных ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное нерандомизированное проспективное исследование выполнено в 2010–2020 гг. на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» Нижегородского района г. Нижнего Новгорода.

У всех пациентов на ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях фиксировалось типичное ТП (впервые выявленное или рецидив) на фоне ранее диагностированной хронической формы ИБС.

Критерии включения пациентов в исследование: типичное ТП (впервые выявленное, пароксизмальное или персистирующее); длительность пароксизма до 1 года; способность полностью выполнить объем исследований согласно протоколу; возраст старше 18 лет; подписанное пациентом информированное согласие по форме, одобренной локальным этическим комитетом.

Критерии исключения пациентов из исследования: давность ТП от 1 года и более, наличие рубца (атриотомного, постабляционного, постинфарктного) левого предсердия, активный мио- и перикардит, острый коронарный синдром, внутрисердечные тромбы; системные тромбоэмболии в анамнезе; врожденные и приобретенные пороки сердца; кардиомиопатии; гипертиреоз; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) III степени; ХСН IV функционального класса (ФК); выраженная легочная гипертензия; тяжелые нарушения функции печени и почек в анамнезе; ожирение 3-й степени; злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе; беременность и лактация.

В исследование было включено 165 пациентов, из них 115 мужчин (69,70%) и 50 женщин (30,30%). Средний возраст пациентов составил $57,51 \pm 7,42$ года (от 42 до 75 лет). На этапе скрининга устанавливали давность существования и характер аритмии, наличие ФП, сопутствующей патологии. Дальнейшее обследование включало общеклинические методы, изучение параметров системы гемостаза и липидного профиля; исследование гормонов щитовидной железы. Всем пациентам проводилась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях на шестиканальном аппарате Cardisun C-300 BX (Fucuda M-E, Япония).

С целью выявления коротких пароксизмов ТП, эпизодов безболевого ишемии миокарда, других нарушений ритма (сочетание с ФП, желудочковыми аритмиями); контроля сохранения СР после успешного лечения, а также выявления рецидивов ТП, ФП и их сочетания (ТП-ФП) проводилось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппаратов «Астрокард HS-200018» («Медитек», РФ)

и «Миокард Холтер», версия 8.13 (ООО «НИМП ЕЧН», г. Саров, РФ).

Трансторакальная эхокардиография (эхоКГ) выполнялась на аппаратах GE Vivid 7 (GE Healthcare, GE Medical Systems, GE VINGMED ULTRASOUND A/S, Норвегия), Philips iE33 xMatrix (Philips Ultrasound, Inc., США) методом двухмерной эхоКГ в импульсно-волновом и непрерывно-волновом режимах с цветным доплеровским сканированием. Оценивались линейные размеры, площади и объемы левого и правого предсердий (ЛП и ПП) с индексацией объемов к площади поверхности тела и к росту (m^2); толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки левого желудочка, масса миокарда ЛЖ с индексацией к площади поверхности тела и к росту (m^2); конечный систолический и конечный диастолический размеры и объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ) и фракционная сократимость.

У всех пациентов оценивалась выраженность симптомов ТП по модифицированной шкале симптомов EHRA (European Heart Rhythm Association) [12], риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск кровотечений по шкале HAS-BLED [13, 14]. Диагноз ИБС устанавливался на основании наличия клиники типичной стенокардии напряжения, реваскуляризации миокарда в анамнезе или положительного стресс-теста (велозергометрическая проба/стресс-эхоКГ).

Проводившаяся терапия фонового заболевания (ИБС) с учетом сопутствующей АГ и ХСН представлена в таблице 1. Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, антикоагулянтная терапия проводилась по тем же принципам, что и при ФП, с учетом длительности пароксизма и гемодинамической стабильности пациента [13, 14], и продолжалась не менее 4 нед после успешной кардиоверсии и не менее 8 нед после РЧА КТИ на фоне сохраняющегося СР или неопределенно долго в случае сохранения аритмии и/или наличия факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин) с учетом риска кровотечений (шкала HAS-BLED) [2, 4, 5, 13, 14].

После восстановления СР противорецидивная антиаритмическая терапия проводилась тем же β -адреноблокатором (метопролола сукцинат), что и для лечения основного заболевания. В случае рецидива аритмии дополнительно назначался амиодарон (в поддерживающей дозе до 200 мг/сут под контролем ТТГ и СТ₄ 1 раз в полгода, длительности интервала QT) (62,42%).

В зависимости от способа кардиоверсии все пациенты были разделены на 4 группы.

1-я группа (группа МКВ) — 61 пациент (36,97%) — проводилась медикаментозная кардиоверсия амиодароном в стандартной дозировке 5–7 мг/кг внутривенно капельно за 1–2 ч (15 мг/мин), затем 50 мг/ч в течение 1–2 сут [13]. При неэффективности МКВ

Таблица 1

Терапия фоновой сердечно-сосудистой патологии

Лекарственные препараты	Группа в целом, n (%)
Антиишемическая терапия:	
– β-адреноблокатор (метопролола сулцинат)	165 (100,0)
– β-адреноблокатор и дигидропиридиновый антагонист кальция (метопролола сулцинат + амлодипин)	82 (49,70)
– пролонгированные органические моно- и динитраты (моносан/моночинкве/кардикет) + органические нитраты короткого действия (нитроглицерин) по потребности	65 (39,39)
Гиполипидемическая терапия:	
– аторвастатин	115 (69,70)
– розувастатин	50 (30,30)
+ эзетимиб	86 (52,12)
иАПФ (эналаприл/периндоприл/рамиприл)	78 (47,27)
БРА (лозартан/валсартан)	56 (33,94)
Тиазидные (гидрохлортиазид) или тиазидоподобные (индапамид) диуретики	94 (56,97)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон/эплеренон)	62 (37,58)

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

амиодароном 28 пациентам (46,67%) осуществлялась ЭКВ: ЭИТ (20 больных, 71,43%) или ЧП-ЭКС (8 больных, 28,57%).

2-я группа (группа ЭИТ) — 20 человек (12,12%) — восстановление СР с помощью трансторакальной ЭИТ проводилось в условиях реанимационного отделения под общим наркозом с использованием дефибрилляторов: PRIMEDIC™ Defi-B (METRAX GmbH, ФРГ) и CardioLife ActiBiphasic™ Defibrillator TEC-5631 (Nihon Kohden, Япония). Разряд монофазного импульса использовался, начиная с мощности 100 Дж, но не выше 360 Дж при нанесении повторных разрядов, а бифазный разряд применялся с начальной мощностью 50 Дж и последующим увеличением при необходимости до 150 Дж.

3-я группа (группа ЧП-ЭКС) — 48 обследованных (29,09%) — ЭКВ путем ЧП-ЭКС с использованием чреспищеводного кардиостимулятора Transesophageal cardiostimulator SP-5E (OBREAM Zabrze/ITAM Zabrze, Польша) с двухполюсным электродом ЭП2 («ДМС-Передовые Технологии», РФ). Электрокардиостимуляция проводилась в режиме overdrive pacing — залповая частая стимуляция в течение 5–10 с, на 15–25% превышающая частоту волн FF', но не более 320 в минуту [15, 16]. При сохранении аритмии после стимуляции внутривенно в течение 5–7 мин вводился амиодарон в дозе 150 мг и через 10–15 мин повторялась ЧП-ЭКС по тому же протоколу.

4-я группа (группа РЧА/хирургического лечения) — 36 больных (21,82%) — интервенционное лечение

типичного ТП: РЧА КТИ в условиях рентгеноперационной с проведением внутрисердечного электрофизиологического исследования по стандартной методике. РЧА КТИ выполнялась орошаемым катетером Therapy™ Cool Flex™ Irrigated Quadripolar Ablation Catheter (St. Jude Medical, США). Критерием эффективности процедуры служил двунаправленный блок проведения импульсов через КТИ, сохранявшийся в течение 30 мин последующего наблюдения. В случае предшествующей регистрации фибрилляции предсердий РЧА КТИ дополнялась выполнением криоизоляции устьев легочных вен (УЛВ).

Пациенты 1, 2 и 3-й групп условно объединялись в группу консервативного лечения.

После оценки эффективности консервативного лечения или интервенционного вмешательства на госпитальном этапе пациенты всех групп наблюдались в течение 5 лет с целью контроля сохранения СР и своевременного выявления рецидивов ТП, ФП или возникновения сочетания ФП-ТП, а также для оценки приверженности пациентов к назначенной терапии по шкале Мориски–Грина 8 (MMAS-8). Повторные визиты в клинику осуществлялись через 6, 12, 24, 36, 48 и 60 мес с результатами ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, эхоКГ и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ или ранее — при наличии признаков рецидива аритмии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением прикладных про-

грамм STATISTICA 13.0 (StatSoft (Europe) GmbH, ФРГ), MedCalc Software 22.014 (MedCalc Software Ltd., Бельгия) и Microsoft® Excel 2019 для Windows 10 (Microsoft Corp., США). Оценка распределения количественных показателей проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка (при $n < 30$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 30$). При нормальном распределении признака рассчитывались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$), а при ненормальном распределении — медиана (Me) и квартили [25-й квартиль; 75-й квартиль]. Сравнение двух независимых групп по количественным показателям проводилось с помощью непарного t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и U -критерия Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения качественных показателей использовались критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йетса. Значимым уровнем различий двух выборок считалась достоверность при $p < 0,05$. Анализ корреляционных отношений с оценкой силы связи между показателями проводился с использованием параметрических и непараметрических критериев в зависимости от вида распределения — критерий Пирсона (r) и Спирмена (R) соответственно (различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$). Для определения факторов, влияющих на эффективное восстановление и сохранение СР, применялись множественный регрессионный анализ и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе клинико-анамнестической характеристики пациентов установлено достоверное пре-

обладание лиц мужского пола (в 2,3 раза, $\chi^2=16,58$, $p=0,0001$) с правильной ($\chi^2=14,52$, $p=0,0001$), тахили или нормосистолической формой ($\chi^2=38,71$ и $\chi^2=26,34$ соответственно, $p=0,00001$) ТП I типа и распространением волны маско re-entry против часовой стрелки ($\chi^2=75,30$, $p=0,00001$) (табл. 2).

Длительность настоящего эпизода ТП удалось установить у 147 пациентов (в 89,09% случаев), а у 18 обследованных в группе РЧА (10,91%) время начала было неизвестным. У 28 больных (16,97%) давность пароксизма ТП была не более 7 сут, из них у 13 (7,88%) его длительность составила менее 48 ч. Бессимптомная форма типичного ТП (I класс по EHRA) встречалась достоверно реже в сравнении с симптомными (II–IV классы по EHRA) (8 человек (4,85%) против 157 (95,15%), $\chi^2=96,66$, $p=0,00001$).

У всех пациентов диагностирована ИБС в рамках стабильной стенокардии напряжения II и III ФК (50,30 против 49,70% соответственно). Эпизоды безболе-вой ишемии миокарда и желудочковая экстрасистолия высоких градаций фиксировались в ходе суточного холтеровского мониторинга ЭКГ у 7,27 и 27,88% обследованных соответственно. Коронарная реваскуляризация проводилась у 53,33% больных (ЧТКА со стентированием в 42,42% случаев и коронарное шунтирование в 10,91%). У всех обследованных наблюдалась ХСН, при достоверном преобладании ХСН с сохраненной ФВ над ХСН с умеренно сниженной ФВ и ХСН с низкой ФВ (64,24% против 31,52 и 4,24%, $\chi^2=11,95$ и $\chi^2=66,17$, $p=0,005$ и $p=0,00001$ соответственно), с большей частотой II и III ФК в сравнении с I ФК (43,03 и 49,70% против 7,27%, $\chi^2=32,77$ и $\chi^2=40,19$, $p=0,00001$ соответственно). При этом не выявлено достоверных различий по характери-

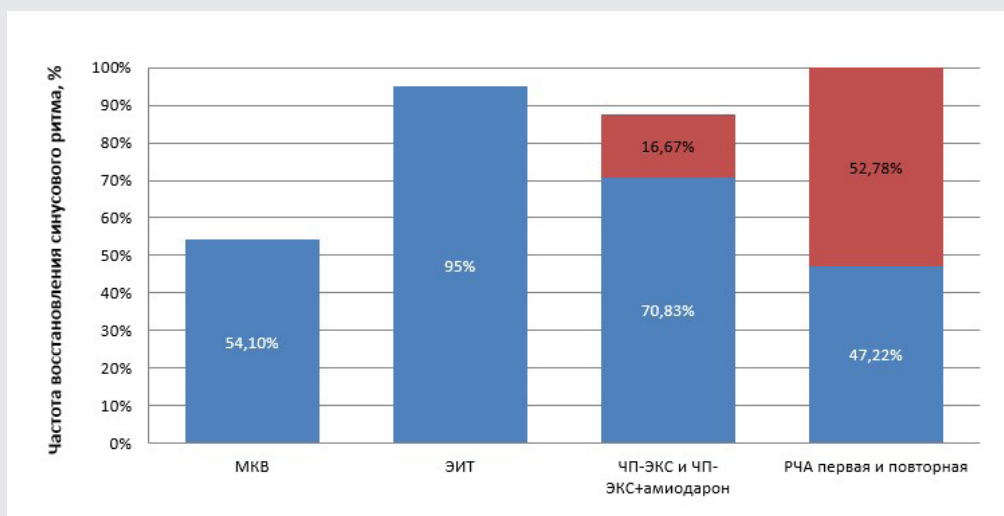


Рис. 1. Результаты восстановления сердечного ритма по группам

Таблица 2

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов групп консервативного
и хирургического лечения типичного трепетания предсердий**

Параметр	Группа в целом	Группа консервативного лечения	Группа хирургического лечения	p
Количество пациентов, абс. число (%):	165 (100,0)	129 (78,18)	36 (21,82)	нд
мужчины	115 (69,70)	87 (67,44)	28 (77,78)	нд
женщины	50 (30,30)	42 (32,56)	8 (22,22)	нд
Средний возраст, лет	57,51±7,42	56,22±6,96	62,13±7,26	0,002
ТП, абс. число (%):	165 (100,0)	129 (78,18)	36 (21,82)	нд
впервые диагностированное ТП	53 (32,12)	44 (34,11)	9 (25,00)	нд
пароксизмальное ТП	28 (16,97)	28 (21,71)	0	0,0132
персистирующее ТП	119 (72,12)	101 (78,29)	18 (50,00)	нд
распространение волны re-entry против часовой стрелки	149 (90,30)	116 (89,92)	33 (91,67)	нд
распространение волны re-entry по часовой стрелке	16 (9,70)	13 (10,08)	3 (8,33)	нд
правильная форма	113 (68,48)	87 (67,44)	26 (72,22)	нд
неправильная форма	52 (31,52)	42 (32,56)	10 (27,78)	нд
тахисистолическая форма	85 (51,52)	69 (53,49)	16 (44,44)	нд
нормосистолическая форма	66 (40,00)	51 (39,53)	15 (41,67%)	нд
брадисистолическая форма	14 (8,48)	9 (6,98)	5 (13,89)	нд
Длительность анамнеза ТП, мес	24,00 [12,00; 48,00]	24,00 [12,00; 48,00]	27,18±14,56	нд
Длительность данного эпизода ТП, сут	30,00 [14,00; 60,00]	26,00 [14,00; 60,00]	84,56 [30,00; 120,00]	0,0035
Наличие в анамнезе ФП, абс. число (%)	54 (32,73)	43 (33,33)	11 (30,56)	нд
I класс EHRA, абс. число (%)	8 (4,85)	5 (3,88)	3 (8,33)	нд
IIa класс EHRA, абс. число (%)	40 (24,24)	27 (20,93)	13 (36,11)	нд
IIb класс EHRA, абс. число (%)	53 (32,12)	41 (31,78)	12 (33,33)	нд
III класс EHRA, абс. число (%)	54 (32,73)	46 (35,66)	8 (22,23)	нд
IV класс EHRA, абс. число (%)	10 (6,06)	10 (7,75)	0	нд

Примечание: нд — недостоверный уровень $p > 0,05$.

стикам фоновой патологии между всеми рассматриваемыми группами.

Частота сопутствующей патологии в группах консервативного и хирургического лечения не отличалась и была представлена преимущественно АГ (81,21%), избыточной массой тела / ожирением (66,06%), стеатогепатозом (31,51%), сахарным диабетом 2-го типа (19,39%), хроническим холециститом (15,15%) и хронической обструктивной болезнью легких (13,94%).

124 больных (75,15%) с типичным неклапаным ТП имели высокий риск тромбоэмболических осложнений (≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc, с максимумом до 7 баллов из 9 возможных), и их доля была выше в сравнении

с обследованными с низким и умеренным рисками: 3 (1,82%) и 20 (12,12%) соответственно ($\chi^2=27,61$, $p=0,0001$).

Данные эхоКГ характеризовались увеличением линейных размеров, площади и объемов, а также объемных индексов ЛП и ПП, что напрямую зависело от длительности эпизода ТП ($R=0,309$; $R=0,424$, $p<0,05$). При этом дилатация ЛП имела позитивную связь с анамнестическим указанием на ФП ($r=0,256$, $p<0,05$). Сопутствующая в 81,21% случаев АГ была причиной гипертрофии левого желудочка, имевшей место у 76,36% больных и оказывавшей дополнительное опосредованное влияние на развитие ремоделирования обоих предсердий.

Эффективность МКВ составила 54,10%, ЧП-ЭКС —

70,83% и ЭИТ — 95,00% (рис. 1). При этом стандартная методика ЧП-ЭКС была эффективна в 70,83% случаев, а однократное болюсное введение амиодарона позволило увеличить частоту восстановления СР во время данной процедуры при типичном ТП на 16,67%, до 87,50%. МКВ характеризовалась значимо большей частотой отсутствия восстановления СР в сравнении с ЭИТ и ЧП-ЭКС ($\chi^2_{12}=4,94$, $p_{12}=0,026$ и $\chi^2_{13}=6,60$, $p_{13}=0,010$ соответственно). Первая РЧА характеризовалась преобладанием трансформации ТП в ФП ($\chi^2=7,63$, $p=0,0057$) и в ФП-ТП ($\chi^2=6,19$, $p=0,0128$). Эффективность повторной РЧА, дополненной криоизоляцией УЛВ в случае выявления ФП, составила 100%. Не зафиксировано достоверных различий в частоте восстановления СР между группами МКВ, ЭИТ, ЧП-ЭКС и первой, а также повторной РЧА.

По данным корреляционного анализа, на эффективное восстановление СР, независимо от способа кардиоверсии, влияют как факторы, связанные с аритмией (длительность анамнеза и эпизода ТП, достижение нормосистолии, восстановление СР через кратковременный эпизод ФП), так и критерии дилатации ПП и ЛП (линейные размеры, их площади и объемы, а также объемные индексы, нормированные к площади поверхности тела и к росту).

С помощью анализа множественной регрессии получена трехкомпонентная прогностическая модель восстановления СР при МКВ, включающая в себя возраст, длительность индексного эпизода ТП, индекс объема ПП, нормированного к росту, коэффициент детерминации R^2 которой составил 0,4639

(скорректированный R^2 0,4357, стандартная ошибка оценки — 0,377, $p<0,000001$):

$$\text{Восстановление СР} = 0,685 + 0,017 * X_{\text{возраст}} - 0,472 * X_{\text{длительность индексного эпизода ТП}} - 0,048 * X_{\text{объемный индекс ПП, нормированный к росту}}$$

где:

- $X_{\text{возраст}}$ — возраст (годы);
- $X_{\text{длительность индексного эпизода ТП}}$ — длительность индексного эпизода ТП (сут);
- $X_{\text{объемный индекс ПП, нормированный к росту}}$ — объемный индекс ПП, нормированный к росту (мл/м²).

ROC-кривая для данной модели отражает ее высокую достоверность: AUC=0,856; 95% ДИ=0,743–0,933; $p<0,0001$, индекс Юдена 0,5823, чувствительность модели 93,94%, специфичность 64,29%, пороговая точка cut-off $\geq 20,661$ (рис. 2).

По результатам ROC-анализа МКВ эффективна при длительности индексного эпизода ТП до 30 дней включительно, возрасте старше 56 лет, ФК стабильной стенокардии напряжения не выше II, индексах объема ПП и ЛП, нормированных к росту, до 20,550 и 19,884 мл/м² соответственно, а также объеме ПП до 59 мл включительно.

По данным анализа множественной регрессии, к факторам, снижающим эффективность ЭИТ, относятся структурные изменения ПП и ЛЖ на примере площади ($\beta = -8,752$, $p=0,0061$) и объема ($\beta = -0,925$, $p=0,0003$) ПП, ТМЖП ($\beta = -1,064$, $p=0,0340$), а также ожирение ($\beta = -0,578$, $p=0,0205$). Не удалось прове-

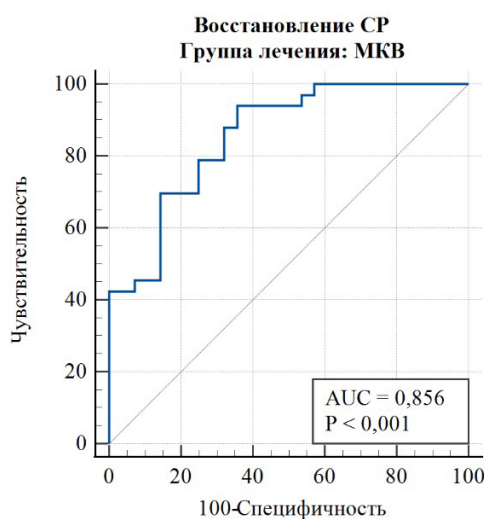


Рис. 2. ROC-кривая для множественной регрессионной модели вероятности восстановления сердечного ритма после кардиоверсии амиодароном

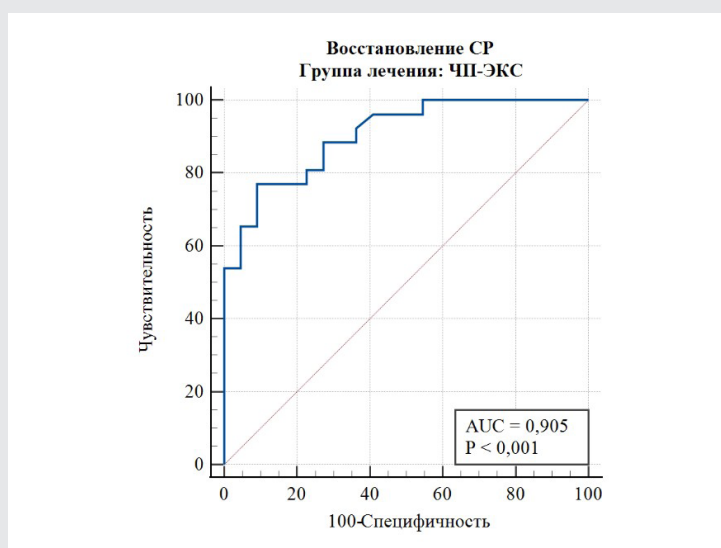


Рис. 3. ROC-кривая для множественной регрессионной модели вероятности восстановления сердечного ритма после чреспищеводной электрической кардиостимуляции

сти ROC-анализ из-за малого объема группы (20 человек) и небольшой дисперсии результатов восстановления СР после ЭИТ.

С помощью анализа множественной регрессии для ЧП-ЭКС получена трехкомпонентная прогностическая модель восстановления СР, включающая в себя пол, индекс объема ЛП, нормированного к росту, и тахисистолическую форму ТП, коэффициент детерминации R^2 которой составил 0,4382 (скорректированный R^2 —0,3999, стандартная ошибка оценки — 0,3901, $p < 0,0001$):

$$\text{Восстановление СР} = 2,4513 - 0,4448 * X_{\text{пол}} - 0,0879 * X_{\text{индекс объема ЛП, нормированного к росту}} + 0,2871 * X_{\text{тахисистолическая форма ТП}}$$

где $X_{\text{пол}}$ — пол пациента с типичным ТП (1 — мужчины, 0 — женщины);

$X_{\text{индекс объема ЛП, нормированного к росту}}$ — индекс объема ЛП, нормированного к росту (мл/м²);

$X_{\text{тахисистолическая форма ТП}}$ — тахисистолическая форма типичного ТП (1 — наличие, 0 — отсутствие).

ROC-кривая для данной модели вероятности восстановления СР после ЧП-ЭКС отражает ее высокую достоверность — AUC=0,905; 95% ДИ=0,785–0,970; $p < 0,0001$, индекс Юдена 0,6783, чувствительность модели 76,92%, специфичность 90,91%, пороговая точка cut-off >0,557 (рис. 3).

ROC-анализ установил, что предикторами эффек-

тивной ЧП-ЭКС для обследованных пациентов являются индексы объема ПП и ЛП, нормированные к росту, до 19,473 и 18,016 мл/м² соответственно, а также объем ЛП до 54 мл и длительность индексного эпизода ТП до 18 сут (включительно для всех параметров).

По результатам ROC-анализа выявлены предикторы эффективности первой РЧА: длительность анамнеза типичного ТП до 12 мес (AUC=0,793; 95% ДИ=0,531–0,947; $p=0,0087$, индекс Юдена 0,4714, чувствительность модели 57,14%, специфичность 90,00%, пороговая точка cut-off $\leq 23,32$).

Прогностическую модель с высоким уровнем достоверности для первой РЧА построить не удалось, что может быть связано с достижением СР только у 17 больных (47,22%). Множественный регрессионный анализ и ROC-анализ с целью уточнения предикторов восстановления СР после повторной РЧА также провести не удалось в связи с отсутствием дисперсии признака восстановления СР.

Рецидив ТП/ФП/ТП-ФП наблюдался у 103 больных (62,42%) в течение первых 5 лет после кардиоверсии, вне зависимости от ее варианта (70,49% в случае МКВ, 70,00% — ЭИТ, 54,17% — ЧП-ЭКС и 55,56% — РЧА). Не выявлено статистически значимых различий в частоте рецидива между группами. Частота рецидива оказалась максимальной в первые 24 мес после успешной кардиоверсии (86 (52,12%) против 17 (10,30%) больных, $\chi^2=34,78$, $p=0,00001$). В структуре рецидива в группе РЧА значимо преобладала ФП (14 пациентов (38,89%) против 17 (13,18%), $\chi^2=6,31$, $p=0,012$). В группе консервативного лечения отмеча-

лась большая доля ТП в сравнении с ФП (44 пациента (34,11%) против 17 (13,18%), $\chi^2=8,86$, $p=0,003$).

Единственным фактором успешного сохранения СР в течение 5 лет после МКВ и ЭИТ явилось отсутствие ФП в анамнезе ($\beta=0,304$, $p=0,0172$ и $\beta=-0,480$, $p=0,0320$ соответственно). Предикторы успешного сохранения СР в течение 5 лет после ЧП-ЭКС по данным множественной регрессии не установлены. По результатам ROC-анализа предикторами сохранения СР в течение 5 лет после РЧА являются длительность анамнеза типичного ТП до 12 мес включительно (AUC=0,793; 95% ДИ=0,531–0,947; $p=0,0087$, индекс Юдена 0,4714, чувствительность модели 57,14%, специфичность 90,00%, пороговая точка cut-off ≤ 12) и поперечный размер ПП до 4,1 см включительно (AUC=0,700; 95% ДИ=0,525–0,841; $p=0,0222$, индекс Юдена 0,3750, чувствительность модели 87,50%, специфичность 50,00%, пороговая точка cut-off $\leq 4,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают наиболее низкую эффективность МКВ при ТП [4–6]. Высокую купирующую способность, сопоставимую с литературными данными, продемонстрировала ЭИТ [4–6, 17]. Но следует учитывать потенциальные риски данной процедуры, нарастающие с возрастом пациента [18]. Поэтому перспективными выглядят полученные данные о повышении эффективности ЧП-ЭКС как более безопасного метода купирования ТП I типа, на фоне парентерального введения амиодарона. Это отражает имеющиеся сведения об увеличении вероятности восстановления СР путем ЭКВ после применения амиодарона до 72,00–83,48% [15, 17], связанном со способностью антиаритмика III класса улучшать проникновение электрического импульса в цикл re-entry.

Полученные сведения о предикторах эффективности восстановления и сохранения СР также перспективны, так как имеющиеся литературные данные о них скудны или неоднозначны [8–11, 15, 19]. Так, лишь в одном исследовании эффективности МКВ амиодароном при ТП были установлены независимые предикторы неэффективности данной процедуры: наличие самой аритмии (ТП) и низкая ФВ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные модели прогнозирования восстановления сердечного ритма позволяют определить наиболее оптимальный способ купирования типичного трепетания предсердий у конкретного пациента. Также полученные результаты дают возможность выделить больных с наибольшим риском рецидивирования аритмии в ближайшие 5 лет после успешного консервативного или хирургического лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Katritsis D.G., Morady F. *Clinical cardiac electrophysiology: a practical guide*. 1st edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021; 392 p.
2. Libby P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Bhatt D.L., Solomon S.D., Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 12th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021; 2034 p.
3. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Покушалов Е.А. и др. *Клиническая аритмология*. Т. 4. М: Медпрактика-М; 2021; 454 с. Ardashov A.V., Zhelyakov E.G., Pokushalov E.A. et al. *Klinicheskaya aritmologiya* [Clinical arrhythmology]. Vol. 4. Moscow: Medpraktika-M; 2021; 454 p.
4. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. *Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение. Руководство для врачей*. СПб: Фолиант; 2020; 720 с. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Aritmii serdtsa. Rasstroystva serdechnogo ritma i narusheniya provodimosti. Prichiny, mekhanizmy, elektrokardiograficheskaya i elektrofiziologicheskaya diagnostika, klinika, lechenie. Rukovodstvo dlya vrachev* [Arrhythmias of the heart. Heart rhythm disorders and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment. A guide for doctors]. Saint-Petersburg: Foliant; 2020; 720 p.
5. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Calkins H., Corrado D., Deftereos S.G., Diller G.P., Gomez-Doblas J.J., Gorenek B., Grace A., Ho S.Y., Kaski J.C., Kuck K.H., Lambiase P.D., Sacher F., Sarquella-Brugada G., Suwalaki P., Zaza A.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41(5): 655–720, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
6. Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Золозова Е.А., Чигинева В.В. Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(1): 115–124, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124>. Bunin Y.A., Miklishanskaya S.A., Zolozova E.A., Chigineva V.V. Atrial tachyarrhythmias and atrial flutter: the basics of diagnostics and modern opportunities of therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2019; 15(1): 115–124, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-115-124>.
7. Pérez F.J., Schubert C.M., Parvez B., Pathak V., Ellenbogen K.A., Wood M.A. Long-term outcomes after catheter ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(4): 393–401, <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.871665>.
8. Новиков П.С., Шлевков Н.Б., Певзнер А.В., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Мареев Ю.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Частота возникновения и факторы риска развития фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной аблации кавитри-

куспидального истмуса у больных с «изолированным» типичным трепетанием предсердий. *Вестник аритмологии* 2016; 84: 5–11. Novikov P.S., Shlevkov N.B., Pevzner A.V., Maykov E.B., Mironov N.Yu., Mareev Yu.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Incidence and risk factors of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus in patients with isolated typical atrial flutter. *Vestnik aritmologii* 2016; 84: 5–11.

9. Стеклов В.И., Сергovenцев А.А., Рзаев Ф.Г., Емельяненко М.В., Морозов Д.А. Предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий после радиочастотной абляции нижнего перешейка. *Вестник аритмологии* 2017; 87: 23–28. Steklov V.I., Sergoventsev A.A., Rzaev F.G., Emelyanenko M.V., Morozov D.A. Predictors of atrial fibrillation in patients with atrial flutter after radiofrequency ablation of the lower isthmus. *Vestnik aritmologii* 2017; 87: 23–28.

10. De Bortoli A., Shi L.-B., Ohm O.-J., Hoff P.I., Schuster P., Solheim E., Chen J. Incidence and clinical predictors of subsequent atrial fibrillation requiring additional ablation after cavotricuspid isthmus ablation for typical atrial flutter. *Scand Cardiovasc J* 2017; 51(3): 123–128, <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1304570>.

11. Warchoł I., Bińkowski B.J., Kucejko T., Sobiczewska J., Lubiński A. A retrospective study of atrial fibrillation following cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3316–3320, <https://doi.org/10.12659/MSM.912918>.

12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., van Gelder I.C., van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

13. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Крощаева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галаявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(7): 190–260, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2021; 26(7): 190–260, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.

14. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M., Deswal A., Eckhardt L.L., Goldberger Z.D., Gopinathannair R.,

Gorennek B., Hess P.L., Hlatky M., Hogan G., Ibeh C., Indik J.H., Kido K., Kusumoto F., Link M.S., Linta K.T., Marcus G.M., McCarthy P.M., Patel N., Patton K.K., Perez M.V., Piccini J.P., Russo A.M., Sanders P., Streur M.M., Thomas K.L., Times S., Tisdale J.E., Valente A.M., van Wagoner D.R.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149(1): e1–e156, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.

15. Олесин А.И., Смолин З.Ю., Коновалова О.А., Шабров А.В. Оценка эффективности чреспищеводной электрокардиостимуляции для купирования впервые выявленного трепетания предсердий I типа у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2009; 81(9): 37–41. Olesin A.I., Smolin Z.Yu., Konovalova O.A., Shabrov A.V. Efficacy of transesophageal pacing for correction of newly diagnosed atrial fibrillation of type I in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2009; 81(9): 37–41.

16. Сулимов В.А., Дубровский И.А., Канорский С.Г. и др. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. М: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 216 с. Sulimov V.A., Dubrovskiy I.A., Kanorskiy S.G. et al. *Chrespishchevodnaya elektricheskaya stimulyatsiya serdtsa* [Transesophageal electrical stimulation of the heart]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015; 216 p.

17. Singh S.N., Tang X.C., Reda D., Singh B.N. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009; 6(2): 152–155, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.036>.

18. Grönberg T., Nuotio I., Nikkinen M., Ylitalo A., Vasankari T., Hartikainen J.E.K., Airaksinen K.E. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 2013; 15(10): 1432–1435, <https://doi.org/10.1093/europace/eut106>.

19. Wybraniec M.T., Górny K., Jabłoński K., Jung J., Rabtsevich K., Szyszka P., Wesolek F., Bula K., Cichoń M., Wróbel W., Mizia-Stec K. Clinical characteristics of atrial flutter and its response to pharmacological cardioversion with amiodarone in comparison to atrial fibrillation. *J Clin Med* 2023; 12(13): 42–62, <https://doi.org/10.3390/jcm12134262>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К.В. Потапова, аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.П. Носов, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.Ю. Королева, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Потапова Ксения Васильевна,
e-mail: ksenia_medical@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

УДК: 616.-006.441-06:616.71-007.234

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 30.01.2024

А. Р. Нагиева¹, Е. А. Праскурничий^{1, 2}, Ю. С. Китаева^{1, 3}, К. М. Бадыкова¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

³ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

Цель работы — уточнение особенностей диагностических подходов и выбора предпочтительных вариантов оценки минеральной плотности костной ткани у женщин молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. В исследование включены 19 женщин с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию, и 18 здоровых женщин, с сохранной менструальной функцией. У всех определялись минеральная плотность костной ткани и Z-критерий в поясничном отделе позвоночника и в области бедра.

Результаты. В группе пациенток с лимфомой Ходжкина значимо чаще регистрируется снижение минеральной плотности костной ткани и Z-критерия в области проксимального отдела бедра. Снижение минеральной плотности кости и Z-критерия до остеопении/остеопороза у пациенток с лимфомой Ходжкина с вторичной постцитостатической аменореей диагностируется чаще, чем у женщин с сохранной менструальной функцией.

Заключение. Женщины с лимфомой Ходжкина, получившие патогенетическую терапию, находятся в группе высокого риска развития остеопороза. При этом наступление постцитостатической аменореи существенно повышает риск снижения минеральной плотности костной ткани. Высокая распространенность остеопороза у данной категории пациенток с учетом благоприятного прогноза для жизни говорит о необходимости своевременных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; остеопороз; минеральная плотность кости; денситометрия.

FEATURES OF VERIFICATION OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

A.R. Nagieva¹, E.A. Praskurnichij^{1, 2}, Yu.S. Kitaeva^{1, 3}, K.M. Badykova¹

¹Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³Ural State Medical University, Ekaterinburg

Objective: To clarify the diagnostic approaches and preferred options for assessing bone mineral density in young women with Hodgkin's lymphoma.

Materials and Methods: The study included 19 women with Hodgkin's lymphoma who received pathogenetic therapy and 18 healthy women with preserved menstrual function. Bone mineral density and the Z-score in the lumbar spine and hip area were determined in all participants.

Results: In the group of patients with Hodgkin's lymphoma, a significant reduction in bone mineral density and the Z-score in the proximal femur was more frequently recorded. Bone mineral density reduction and a decrease in the Z-score to osteopenia/osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma with secondary post-chemotherapy amenorrhea were more commonly diagnosed than in women with preserved menstrual function.

Conclusion: Women with Hodgkin's lymphoma who have received pathogenetic therapy are at high risk for developing osteoporosis. The onset of post-chemotherapy amenorrhea significantly increases the risk of reduced bone mineral density. The high prevalence of osteoporosis in this category of patients, given their favorable prognosis for survival, underscores the need for timely preventive measures.

Key words: Hodgkin's lymphoma; osteoporosis; bone mineral density; densitometry.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — это заболевание, которое воздействует на костно-мышечную систему и нарушает метаболические процессы в костной ткани, что приводит к снижению минеральной плотности костей (МПК). В костной ткани начинают преобладать процессы остеорезорбции над костеобразованием, что проявляется уменьшением плотности кости и повышением ее хрупкости, увеличением риска развития низкоэнергетических переломов [1].

У женщин старшего возраста основную роль в ускорении процессов снижения МПК играет уровень эстрогенов. Как известно, данный гормон оказывает влияние на костную ткань у женщин на протяжении всего репродуктивного периода, снижая свое влияние в период перименопаузы. К сожалению, распространенность остеопороза у женщин старшего и пожилого возраста постоянно растет, что оценивается как серьезная медико-социальная проблема [2]. В то же время остеопении и остеопороз могут наблюдаться и у молодых женщин. Значение данного обстоятельства, напротив, недооценивается исследователями. Одной из главных причин снижения МПК у данной категории лиц стал дефицит эстрогенов, который в силу многообразных факторов вызывает нарушение менструального цикла. В молодом возрасте половые гормоны играют важную роль в поддержании нормального состава кост-

ной ткани, и их недостаток, возникающий по разным причинам, приводит к снижению минеральной плотности костей до значений, характерных для постменопаузального периода [3]. При этом данная патология представляет собой одну из основных причин снижения качества жизни [4].

Остеопороз у женщин в перименопаузе составляет половину всех диагностируемых событий. При этом в большинстве случаев он развивается на фоне различных заболеваний как осложнение проводимой терапии. Метаболические изменения в костной ткани, по данным немногочисленных исследовательских работ, становятся частым осложнением патогенетической терапии у женщин с лимфомой Ходжкина (ЛХ) молодого возраста [5]. Основными факторами риска развития вторичного остеопороза являются наследственная предрасположенность, применение лекарственных препаратов, хронические заболевания, образ жизни и др. Значительные успехи при использовании современных схем патогенетической терапии пациенток с ЛХ привели к повышению общей и безрецидивной выживаемости. Однако увеличение данных показателей сопряжено с развитием отдаленных осложнений, в том числе с формированием остеопороза в костной ткани. К сожалению, развитие остеопороза приводит к ограничению подвижности пациенток, в том числе к инвалидизации, следовательно является одним из наиболее значимых осложнений проводимой патогенетической терапии.

Вторичный остеопороз развивается вследствие воздействия на кость патологического процесса, в результате противоопухолевой терапии, включающей цитостатические препараты и глюкокортикостероиды, а также из-за снижения уровня эстрогенов и, как следствие, фертильной функции. У молодых женщин, получивших противоопухолевую терапию, имеется тенденция к снижению МПК в связи с уменьшением уровня эстрогенов на фоне развившейся вторичной аменореи. Данные процессы приводят к ускорению резорбции костной ткани, ее хрупкости и развитию низкоэнергетических переломов [4, 5]. Однако диагностика остеопороза у молодых женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, представляет собой сложную задачу, так как после лечения основного заболевания исследование состояния костной ткани и интерпретация результатов весьма затруднительны.

Вопросы ранней диагностики остеопороза у женщин молодого возраста с ЛХ после программной полихимиотерапии являются весьма актуальными в современной гематологии.

Цель исследования — уточнить особенности диагностических подходов и выбора предпочтительных вариантов оценки минеральной плотности костной ткани у женщин молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование было включено 19 женщин с установленным диагнозом ЛХ, медиана возраста составила 32 года. Диагноз ЛХ установлен посредством гистологического и иммуногистохимического анализа биоптата лимфатического узла. В соответствии с гистологическими вариантами распределение выглядело следующим образом: вариант нодулярного склероза выявлен у 16 пациенток (84%), вариант смешанно-клеточный — у 3 пациенток (16%). Разделение по стадиям заболевания: преобладали пациентки со II стадией (12 женщин, 63%), у 2 женщин была III стадия (11%)

и у 5 пациенток — IV стадия (26%). По результатам трепанобиопсии подвздошной кости у женщин с ЛХ поражения костного мозга опухолевыми клетками диагностировано не было. Бессимптомная, форма А отмечена у 8 пациенток (42%), интоксикационная, форма В — у 11 пациенток (58%). Иными словами, среди женщин с ЛХ преобладали пациентки с формой В.

Выбор количества курсов и схем полихимиотерапии зависел от объема опухолевого процесса, от ответа на лечение. Все лица с ЛХ получили в качестве индукционных курсов полихимиотерапии схемы ABVD, BEACOPP и escBEACOPP (15, 53 и 32% соответственно).

По результатам оценки ответа, полученного на индукционные курсы полихимиотерапии, в полной ремиссии было 7 пациенток (36%), в частичной ремиссии — 8 пациенток (42%), в прогрессировании и стабилизации — по 2 пациентки (11%). Все пациентки, не достигшие полной ремиссии, получили курсы полихимиотерапии резерва по схемам DHAP, ASHAP, Sem-p, GPD, а также иммунотерапию препаратами ниволумаб и брентуксимаба ведотин. В целом, проведение курсов полихимиотерапии резерва позволило улучшить результаты лечения у данной категории пациенток: полная ремиссия достигнута у 9 (47%) и частичная ремиссия — у 10 (53%).

Группу контроля составили 18 здоровых женщин, с сохранной менструальной функцией, медиана возраста 30 лет.

Исследуемые группы сопоставимы по демографическим и антропометрическим данным (табл. 1).

Проводимая противоопухолевая терапия ассоциируется с рядом побочных эффектов, среди которых — влияние на костную ткань в виде снижения МПК и увеличение риска низкоэнергетических переломов. Всем пациенткам с ЛХ и в группе контроля было выполнено исследование костной ткани с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование костей) на аппарате HOLOGIC (Hologic Inc., Bedford). МПК рассчитывали по количеству минеральных элементов на единицу площа-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Признак	Группа женщин с ЛХ, n=19	Контрольная группа, n=18	p
Возраст, лет	32 [22; 45]	30 [26; 36]	0,064
Рост, см	167 [156; 177]	167 [154; 187]	0,059
Вес, кг	70 [50; 110]	68 [45; 115]	0,471
ИМТ, кг/м ²	23 [18; 38]	24 [18; 33]	0,677

ИМТ — индекс массы тела.

ди кости (г/см²) [6]. Дополнительно определяли Z-критерий — относительно возрастной нормы [6].

С помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel (2016) происходила визуализация полученных результатов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью языка Python 3.11. Оценка количественных показателей на соответствие нормальному распределению выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для изучения связи между явлениями, показанными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, применялся непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В группах сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели МПК в группе женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, значительно снижены во всех областях измерений ($p \leq 0,05$) (табл. 2). При анализе Z-критерия у женщин с ЛХ после патогенетического лечения определяется значимое снижение до остеопении/остеопороза в области поясничного отдела позвоночника по сравнению с груп-

пой контроля. У лиц группы контроля показатели МПК и Z-критерия — в пределах нормальных значений во всех зонах исследования (см. табл. 2). Таким образом, более значимое снижение МПК у женщин молодого возраста с ЛХ, чем у лиц группы контроля, свидетельствует о повышении риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов.

Нами была оценена встречаемость остеопении и остеопороза на основании МПК у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию (рис. 1).

Снижение МПК до остеопороза в области проксимального отдела бедренной кости выявлено у 6 пациенток, в области шейки бедра — у 1 (см. рис. 1). Понижение МПК до остеопении диагностировано у равного количества пациенток в области проксимального отдела и шейки бедра (по 8 пациенток). Иными словами, снижение МПК до остеопении и остеопороза значимо чаще диагностируется у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, в области проксимального отдела бедренной кости.

Как известно, с возрастом у женщин происходит снижение МПК, формируется дефицит костной массы. К снижению костной массы и развитию остеопороза у пациенток с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, также приводит уменьшение уровня эстрогенов.

Таблица 2

Параметры минеральной плотности костной ткани у женщин исследуемых групп

Параметр	Группа женщин с ЛХ, n=19	Контрольная группа, n=18	p
МПК поясничного отдела позвоночника	1,01 [0,90; 1,09]	1,21 [0,99; 1,49]	0,005
МПК проксимального отдела бедра	0,88 [0,69; 1,09]	0,99 [0,98; 1,29]	0,018
МПК шейки бедра	0,83 [0,75; 1,29]	1,00 [0,96; 1,40]	0,015
Z-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,28 [-2,40; 2,60]	-0,15 [-1,50; 1,40]	0,048
Z-критерий проксимального отдела бедра	-0,28 [-2,40; 1,86]	-0,24 [-2,30; 2,05]	0,222
Z-критерий шейки бедра	-0,31 [-1,89; 2,11]	-0,29 [-1,81; 2,59]	0,158

Таблица 3

Состояние костной ткани у женщин с ЛХ с сохранной менструальной функцией и в постцитостатической аменорее

Параметр	Женщины с ЛХ и сохранной менструальной функцией, n=10	Женщины с ЛХ в постцитостатической аменорее, n=9	p
МПК поясничного отдела позвоночника	1,29 [1,00; 1,49]	1,12 [0,93; 1,34]	0,226
МПК проксимального отдела бедра	0,92 [0,71; 1,24]	0,83 [0,69; 1,02]	0,015
МПК шейки бедра	1,03 [0,75; 1,29]	0,97 [0,84; 1,21]	0,424
Z-критерий поясничного отдела позвоночника	-0,88 [-1,50; -2,20]	-0,66 [-2,40; 1,00]	0,016
Z-критерий проксимального отдела бедра	-0,49 [-2,40; 2,00]	-0,90 [-2,20; 0,90]	0,022
Z-критерий шейки бедра	0,31 [-1,90; 2,60]	-0,14 [-1,50; 1,20]	0,046

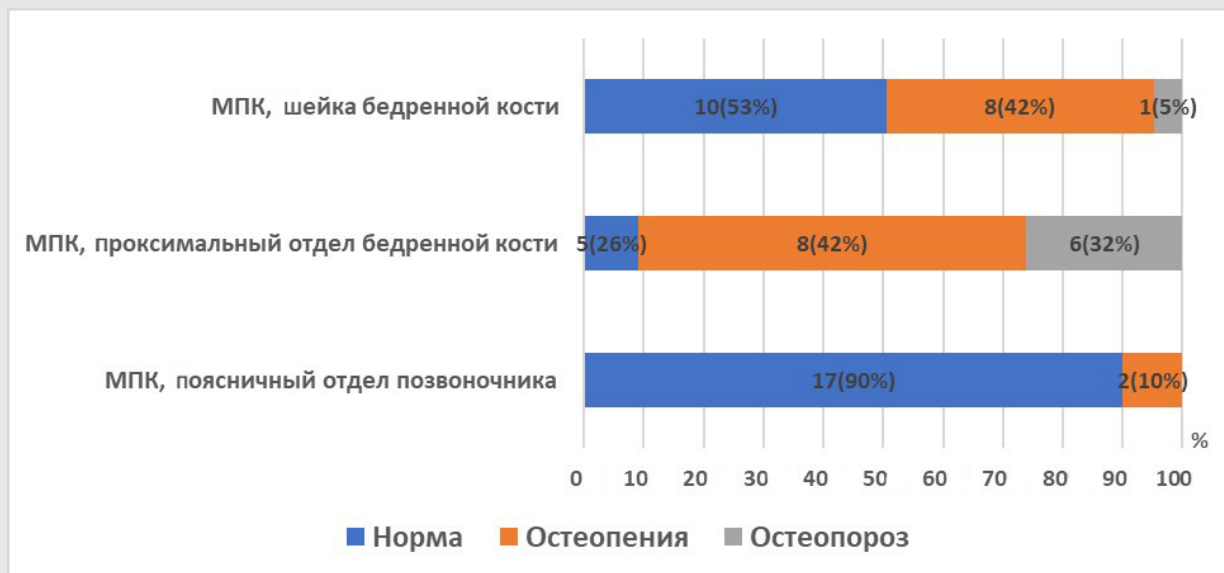


Рис. 1. Встречаемость остеопении и остеопороза у пациенток с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, на основании оценки минеральной плотности кости: * — статистически значимые различия при $p \leq 0,05$

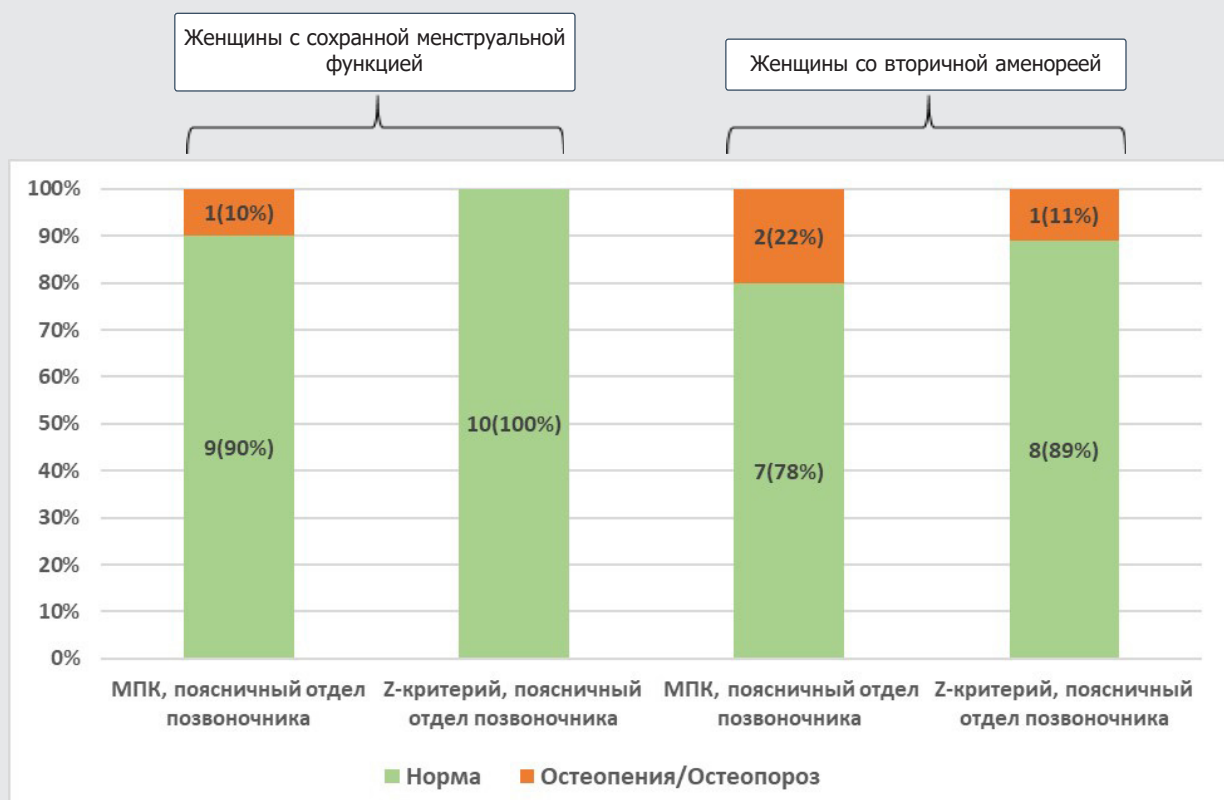


Рис. 2. Встречаемость остеопении и остеопороза у пациенток с ЛХ, получивших патогенетическую терапию и находящихся в постцитостатической аменорее, на основании оценки минеральной плотности кости и Z-критерия

Принимая во внимание, что развитие ранней постцитостатической аменореи у пациенток с ЛХ рассматривается как значимый фактор риска снижения МПК, мы оценили состояние костной ткани у пациенток с ЛХ, находящихся во вторичной постцитостатической аменорее и с сохранной менструальной функцией (табл. 3).

У женщин молодого возраста с ЛХ при развитии постцитостатической аменореи отмечено значимое снижение МПК при исследовании области проксимального отдела бедра (см. табл. 3). У них же определяется значимое снижение Z-критерия до остеопении/остеопороза по сравнению с пациентками с сохранной менструальной функцией. Таким образом, по результатам DXA-сканирования костей в группе женщин с ЛХ с постцитостатической аменореей значимо чаще диагностируется снижение МПК и Z-критерия, что важно учитывать при верификации остеопении/остеопороза.

Частота встречаемости остеопении/остеопороза по результатам DXA-сканирования костной ткани проанализирована у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, со вторичной постцитостатической аменореей и сохранной менструальной функцией. Однако подобный анализ у женщин с ЛХ затруднителен ввиду малочисленности групп.

Нами рассмотрена частота встречаемости остеопении и остеопороза в области поясничного отдела позвоночника у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, в постцитостатической аменорее и с сохранной менструальной функцией, на основании МПК и Z-критерия (рис. 2).

Как показано на рисунке 2, среди женщин с ЛХ со вторичной аменореей снижение МПК и Z-критерия до остеопении/остеопороза выявлено у 2 (22%) в поясничном отделе позвоночника. У пациенток с ЛХ с сохранной менструальной функцией показатели МПК и Z-критерия — в пределах нормы. Иными словами, снижение МПК и Z-критерия до остеопении/остеопороза у пациенток с ЛХ со вторичной постцитостатической аменореей диагностируется чаще, чем у женщин с сохранной менструальной функцией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Пациентка, 31 года, в июле 2019 г. заметила увеличение шейных лимфоузлов. Иммуногистохимически определена лимфома Ходжкина, нодулярный склероз. Методом ПЭТ/КТ визуализировано поражение средостения, шейных и внутригрудных лимфоузлов с прорастанием верхних долей обоих легких. Диагноз установлен в августе 2019 г. на основании клинических данных (периферические лимфоузлы — единичные шейные до 1,5 см, печень и селезенка не пальпируются), иммуногистохими-

ческого исследования шейного лимфоузла от 12.08.2019 (классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз; Ki-67 50%). По данным ПЭТ/КТ (13.08.2019) выявлено увеличение шейных лимфоузлов до 26 мм SUV 9,5, средостения — до 86 мм SUV 6,9, внутригрудных лимфоузлов — до 51 мм SUV 13,2 с прорастанием верхних долей обоих легких. Согласно гистологическому исследованию трепанобиоптата подвздошной кости от 28.08.2019, признаков лимфопролиферативного заболевания в костном мозге не выявлено. Учитывая возраст, вариант заболевания, объем опухолевого поражения, начали ПХТ в режиме escBEACOPP.

С 19.08.2019 по 11.12.2019 проведено 6 курсов escBEACOPP, по результатам рестадирования достигнута полная ремиссия. Получение ПХТ осложнилось развитием лекарственного (блеомицинового) пневмонита. Однако при плановой оценке ремиссии по КТ органов грудной клетки и брюшной полости в сентябре 2020 г. диагностировано увеличение надключичных лимфоузлов, а также узелков в ткани легкого, констатирован I ранний рецидив. Проведено ПЭТ/КТ в октябре 2020 г., выявлено увеличение надключичных и подключичных лимфоузлов, субпекторальный узел и парастернальный слева, а также отмечено появление очагов в левой подвздошной кости и Th12. Пациентка получила два курса ПХТ по схеме GEM-P с последующей аутологичной трансплантацией.

С 10.03.2021 по 12.03.2021 проведена заготовка периферических гемопоэтических стволовых клеток, суммарно заготовлено 2,74x10⁶/кг CD34+ клеток. Проведена 05.04.2021 аутологичная трансплантация и кондиционирование по схеме BEAM. В период агранулоцитоза наблюдались нейтропеническая лихорадка, мукозит полости рта средней степени тяжести. Получала антибактериальную, противогрибковую терапию. При проведении рестадирования по результатам аутологичной трансплантации констатировано достижение полной ремиссии.

Пациентке выполнена оценка состояния костной ткани после стандартной ПХТ и аутологичной трансплантации посредством DXA-сканирования шейки и проксимального отдела бедра, а также поясничного отдела позвоночника. У пациентки выявлено снижение МПК шейки левой бедренной кости и проксимального отдела бедренной кости (рис. 3), что соответствует остеопении на уровне проксимального отдела бедренной кости, остеопорозу на уровне шейки бедренной кости. Снижение T-критерия и Z-критерия в области шейки бедренной кости соответствует остеопоретическим изменениям костной ткани.

Пациентка, получившая противоопухолевую терапию, имеет снижение костной массы и нуждается в профилактике остеопении/остеопороза.

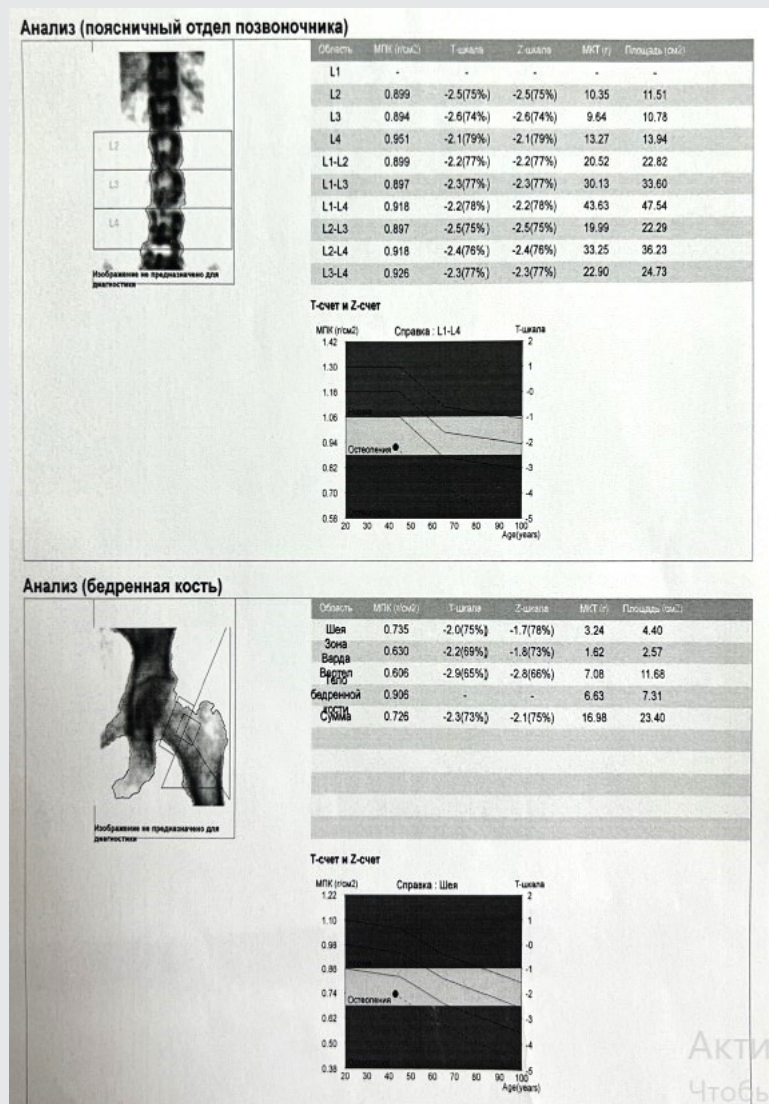


Рис. 3. Результаты DXA-сканирования кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациентки, 31 года, с лимфомой Ходжкина

Таким образом, применение DXA-сканирования костной ткани сразу после завершения лечения оптимизирует процесс принятия решения о необходимости профилактических мероприятий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение минеральной плотности костной ткани у женщин молодого возраста с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, имеет широкую распространенность и многофакторную этиологию. Согласно результатам нашего исследования, женщины с ЛХ после противоопухолевой терапии имеют более низкие показатели МПК, чем лица группы контроля, что отражает более высокий риск развития

остеопороза и низкоэнергетических переломов [7]. Однако современные схемы программной полихимиотерапии ЛХ позволяют достичь полной ремиссии у более 90% пациентов [6]. При этом встает вопрос об обеспечении хорошего качества жизни пациенток, а также о своевременных профилактических мероприятиях развития остеопороза. Особое внимание уделяется выявлению факторов, которые могут привести к развитию остеопороза не только у женщин в пре- и постменопаузе, но и у молодых женщин, получающих стероидную и цитостатическую терапию на фоне онкогематологических заболеваний [6]. Как известно, риск развития остеопороза у пациенток с ЛХ увеличивается в результате воздействия цитостатических препаратов и глюкокортикоидов [7].

По данным исследования Pojchong Chotiyarnwong et al. [8], остеопороз, вызванный глюкокортикоидами, является наиболее распространенной причиной вторичного остеопороза, в основе которого лежит снижение образования костной ткани. Известно, что у женщин с ЛХ одним из механизмов снижения МПК становится поражение трабекулярной костной ткани, что повышает риск развития остеопороза в поясничном отделе позвоночника, что сопоставимо с результатами нашего исследования.

Ремоделирование кости — динамичный процесс, зависящий от возраста. Например, в период полового созревания и после него наблюдается активное увеличение костной массы, достигающее пика примерно на втором-третьем десятилетии жизни. Однако после 35 лет у женщин начинается естественная убыль костной массы, которая значительно усиливается в первые 5–10 лет после наступления менопаузы [7].

Уменьшение воздействия эстрогенов на костную ткань приводит к снижению МПК и дефициту костной массы, а также к развитию вторичной постцитостатической аменореи. При этом необходимо отметить, что влияние половых гормонов на костную ткань не ограничивается периодом пиковой костной массы, а сохраняется на протяжении всей жизни. Так, у женщин после наступления менопаузы снижается уровень эстрогенов, что может привести к ускоренной резорбции костной ткани и развитию остеопороза [6].

В нашем исследовании женщины с ЛХ, находящиеся в постцитостатической аменорее, имеют более низкие показатели МПК, чем пациентки с сохранной менструальной функцией, следовательно, более высокий риск развития остеопороза и осложнений, связанных с ним. Данный процесс, вероятно, объясняется воздействием на костную ткань опухолевого процесса, патогенетической терапии, а также снижением уровня эстрогенов и развитием аменореи.

Исследования Chu-Han Cheng et al. [9] показали, что остеопороз обнаруживается у более чем половины женщин в постменопаузе, а ранняя менопауза, вызванная любым онкологическим заболеванием, также увеличивает риск развития остеопороза. Противоопухолевое лечение, включая хирургическое, фармакологическое или радиологическое, способно провоцировать развитие вторичной менопаузы и последующее развитие остеопороза.

Снижение МПК у женщин молодого возраста с ЛХ оказалось более выражено, чем в группе контроля, что соответствует повышению риска развития остеопороза. Подобная закономерность выявлена среди женщин с ЛХ с аменореей и сохранной менструальной функцией. Важно подчеркнуть, что у женщин молодого возраста с ЛХ необходимо исследовать состояние костной ткани на ранних сроках после окончания патогенетического лечения, чтобы снизить риск развития остеопороза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с лимфомой Ходжкина, получившие патогенетическую терапию, находятся в группе высокого риска развития остеопороза. При этом развитие постцитостатической аменореи существенно повышает риск снижения минеральной плотности костной ткани. При верификации остеопороза у женщин с лимфомой Ходжкина с постцитостатической аменореей наиболее информативными показателями риска низкоэнергетических переломов служили снижение минеральной плотности кости и Z-критерия по данным DXA-сканирования костей. Высокая распространенность остеопороза у данной категории пациенток с учетом благоприятного прогноза для жизни говорит о необходимости проведения своевременных профилактических мероприятий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murphy-Banks R., Kumar A.J., Lin M., Savidge N., Livne E., Parsons S.K. Hodgkin lymphoma survivor perspectives on their engagement in treatment decision-making and discussion of late effects. *Support Care Cancer* 2022; 30(2): 1399–1405, <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06538-6>.
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2018; 24(1): 155–168, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
3. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Y., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B., Karonova T.L., Kochish A.Y., Nikitinskaya O.A., Skripnikova I.A., Toroptsova N.V., Aramisova R.M. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 2018; 24(1): 155–168, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
4. Humphrey M.B., Russell L., Danila M.I., Fink H.A., Guyatt G., Cannon M., Caplan L., Gore S., Grossman J., Hansen K.E., Lane N.E., Ma N.S., Magrey M., McAlindon T., Robinson A.B., Saha S., Womack C., Abdulhadi B., Charles J.F., Cheah J.T.L., Chou S., Goyal I., Haseltine K., Jackson L., Mirza R., Moledina I., Punni E., Rinden T., Turgunbaev M., Wysham K., Turner A.S., Uhl S. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-Induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75(12): 2405–2419, <https://doi.org/10.1002/acr.25240>.
5. Becker C.B., Cohen A., Rosen C.J., Mulder J.E. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. *Uptodate* 2019; 78(1): 50–58, <https://doi.org/10.1002/acr.2524>.
6. Mäkitie O., Zillikens M.C. Early-onset osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2022; 110(5): 546–561, <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00885-6>.

6. Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией. *Архив внутренней медицины* 2023; 13(1): 36–45, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45>. Kitaeva Y.S., Praskurnichiy E.A. Predictors of bone mineral density reduction in patients with Hodgkin's lymphoma associated with pathogenetic therapy. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2023; 13(1): 36–45, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45>.

7. Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Кузнецова Е.В. Ассоциированные с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина факторы риска остеопороза и остеопении. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2022; 4: 5–8, <https://doi.org/10.48612/cgma/vmet-tkt1-rmgz>. Praskurnichiy E.A., Kitaeva Yu.S., Kuznetsova E.V. Risk factors of osteoporosis and osteopenia associated with pathogenetic therapy of Hodgkin's lymphoma. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* 2022; 4: 5–8, <https://doi.org/10.48612/cgma/vmet-tkt1-rmgz>.

8. Chen M., Fu W., Xu H., Liu C.J. Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2023; 70: 54–66, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.03.002>.

9. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int J Mol Sci* 2022; 23(3): 1376, <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

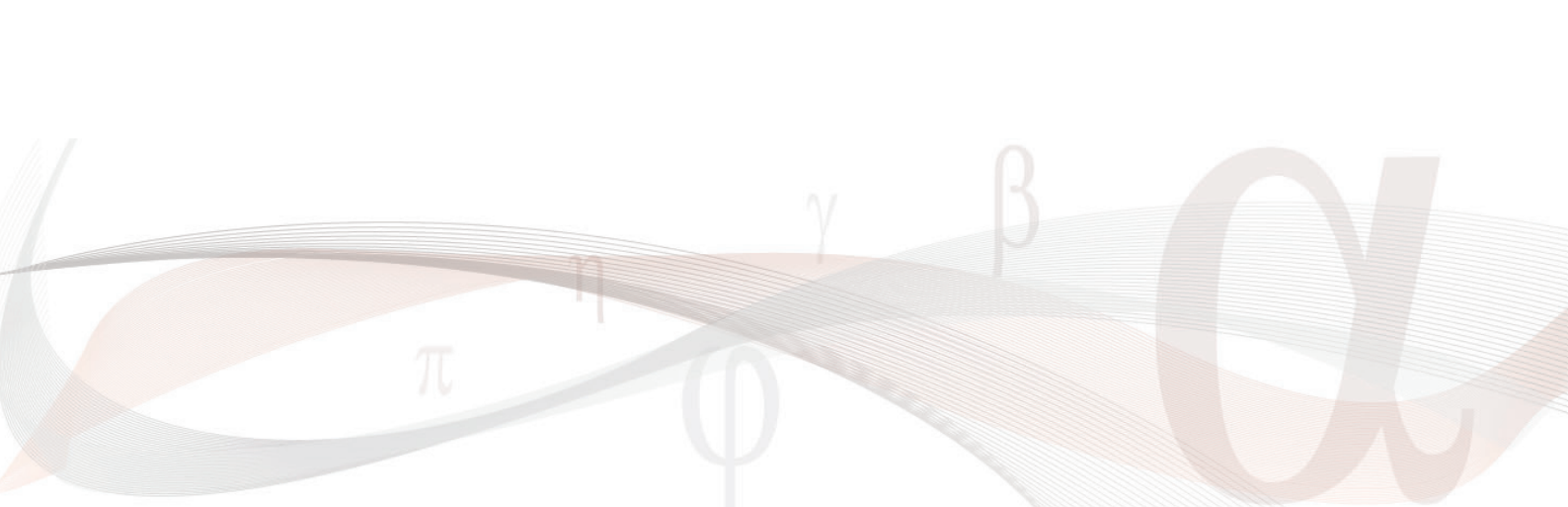
А.Р. Нагиева, аспирант кафедры терапии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва;

Е.А. Праскурничий, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

Ю.С. Китаева, аспирант кафедры терапии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

К.М. Бадыкова, аспирант кафедры терапии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва.

Для контактов: Нагиева Амалия Романовна,
e-mail: nagieva281@gmail.com



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КСЕРОСТОМИЧЕСКОГО СИМПТОМА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «ПЫЛАЮЩЕГО РТА»

УДК: 616.31-085

3.1.7 — стоматология

Поступила 05.04.2024

А.Н. Некрасов¹, Н.В. Тиунова^{1, 2}

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

Цель исследования — изучение эффективности применения лечебно-гигиенического комплекса (зубной щетки с местным микротоковым воздействием и увлажняющей зубной пасты) для коррекции ксеростомического симптома у пациентов с синдромом «пылающего рта».

Материалы и методы. Изучали показатель сиалометрии в группах, где применяли зубную щетку с гальванопарой Au-Zn Redox и увлажняющую зубную пасту, содержащую натриевую соль пирролидонкарбоновой кислоты, ксилитол, бетаин; зубную щетку с гальванопарой Au-Zn Redox и увлажняющую зубную пасту, содержащую ксилитол, альгинат калия, бромелаин; зубную щетку «Колгейт нео» и зубную пасту на основе натриевой соли пирролидонкарбоновой кислоты, ксилитола, бетаина; зубную щетку «Колгейт нео» и зубную пасту на основе ксилитола, альгината калия, бромелаина.

Результаты. Включение местного микротокового воздействия в виде применения зубных щеток с гальванопарой «золото — цинк» Redox и увлажняющей зубной пасты приводит к улучшению показателя сиалометрии.

Заключение. Применение зубных щеток с гальванопарой «золото — цинк» Redox и увлажняющей зубной пасты способствует облегчению симптомов ксеростомии в комплексном лечении пациентов с синдромом «пылающего рта».

Ключевые слова: синдром «пылающего рта»; ксеростомический симптом; зубная щетка с гальванопарой «золото — цинк», увлажняющая зубная паста.

EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF THE HEALTH-HYGIENE COMPLEX FOR THE CORRECTION OF XEROSTOMIC SYMPTOM IN PATIENTS WITH THE BURNING MOUTH SYNDROME

A.N. Nekrasov¹, N.V. Tiunova^{1, 2}

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

Objective: To study the effectiveness of using a therapeutic-hygienic complex (a toothbrush with local microcurrent stimulation and a moisturizing toothpaste) for correcting xerostomic symptoms in patients with burning mouth syndrome.

Materials and Methods: Sialometry indicators were studied in the following groups: a toothbrush with a gold-zinc Redox galvanic pair and a moisturizing toothpaste containing sodium salt of pyrrolidone carboxylic acid, xylitol, and betaine; a toothbrush with a gold-zinc Redox galvanic pair and a moisturizing toothpaste containing xylitol, potassium alginate, and bromelain; the Colgate Neo toothbrush and a toothpaste based on sodium salt of pyrrolidone carboxylic acid, xylitol, and betaine; the Colgate Neo toothbrush and a toothpaste based on xylitol, potassium alginate, and bromelain.

Results: The inclusion of local microcurrent stimulation through the use of toothbrushes with a gold-zinc Redox galvanic pair and a moisturizing toothpaste improved sialometry indicators.

Conclusion: The use of toothbrushes with a gold-zinc Redox galvanic pair and moisturizing toothpaste alleviates xerostomic symptoms in the comprehensive treatment of patients with burning mouth syndrome.

Key words: "flaming mouth" syndrome; xerostomic symptom; toothbrush with gold-zinc galvanic couple, moisturizing toothpaste.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «пылающего рта» (СПР) — заболевание, характеризующееся жгучей болью в языке и других участках слизистой оболочки рта при отсутствии видимых клинических проявлений [1–7]. Основными клиническими симптомами СПР являются боль в области языка и слизистой оболочки рта, дисгевзия (расстройства вкуса) и ксеростомия [8]. У больных с СПР происходит нарушение функций слюноотделения: гипер- или гипосаливация [9]. Чаще всего отмечаются жалобы на сухость в полости рта и сниженное слюноотделение [10–14], что снижает качество жизни, доставляет больным сильный дискомфорт и вынуждает употреблять пищу в жидком виде [15]. А. Н. Некрасов и соавт. (2023) выявили ксеростомический симптом у 67% больных с СПР [16].

Многочисленные исследования, указывающие на дефицит лечебных средств для купирования СПР, свидетельствуют, что разработка новых средств, направленных на коррекцию проявлений ксеростомического симптома у пациентов с СПР, является особенно актуальной.

Цель исследования — изучение эффективности применения лечебно-гигиенического комплекса (зубной щетки с местным микротоковым воздействием и увлажняющей зубной пасты) для коррекции ксеростомического симптома у пациентов с синдромом «пылающего рта».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 154 пациента (28 мужчин и 126 женщин, средний возраст пациентов составил $44,5 \pm 2,36$ года) с диагнозом синдрома «пылающего рта». Все пациенты состояли на диспансерном учете и проходили соответствующее лечение на кафедре пропедевтической стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета и в стоматологическом центре «Альфа-Вита» в период с 2022 по 2024 г.

Из 154 больных после стоматологического обследования и сиаометрии, результаты которой выявили снижение уровня саливации, а также после курса лечения у врача-невролога и врача-интерниста соответствующего профиля была сформирована группа из 103 больных, которые предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Эти пациенты в зависимости от назначаемых лечебно-гигиенических комплексов были разделены на 4 группы.

1-я группа — 27 пациентов (5 мужчин и 22 женщины, возраст от 45 до 56 лет), в комплекс гигиенических мероприятий которых включали использование зубной щетки с гальванопарой Au-Zn (зубная щетка Redox, «Доктор Редокс», Россия) и увлажняющей зубной пасты, содержащей натриевую соль пирролидонкарбоновой кислоты, ксилитол, бетаин («Президент профи Аква ксеростомед», «Зеленая Дубрава», Россия).

2-я группа — 26 пациентов (6 мужчин и 20 женщин, возраст от 42 до 60 лет), в комплекс гигиенических мероприятий которых включали использование зубной щетки с гальванопарой Au-Zn и увлажняющей зубной пасты, содержащей ксилитол, альгинат калия, бромелаин («Рокс маустюрайзинг», «Еврокосмед», Россия).

3-я группа — 25 пациентов (7 мужчин и 18 женщин, возраст от 44 до 64 лет), в комплекс гигиенических мероприятий которых включали использование зубной щетки «Колгейт нео» («Колгейт», Индия) и увлажняющей зубной пасты, содержащей натриевую соль пирролидонкарбоновой кислоты, ксилитол, бетаин («Президент профи Аква ксеростомед», «Зеленая Дубрава», Россия).

4-я группа — 25 пациентов (5 мужчин и 20 женщин, возраст от 42 до 60 лет), в комплекс гигиенических мероприятий которых включали использование зубной щетки «Колгейт нео» («Колгейт», Индия) и зубной пасты, содержащей ксилитол, альгинат калия, бромелаин («Рокс маустюрайзинг», «Еврокосмед», Россия).

Контрольную группу составили 25 лиц в возрасте $44 \pm 3,3$ года, не имеющие сопутствующей соматической патологии. У этих пациентов в комплекс гигиенических мероприятий включали использование зубной щетки «Колгейт нео» («Колгейт», Индия) и зубной пасты на основе монофторфосфата натрия («Президент Реноме», «Зеленая Дубрава», Россия).

У всех пациентов с СПР до и после применения средств гигиены проводили сиалометрию по методу М.М. Пожарицкой (1994). Утром с 8:00 до 10:00, без чистки зубов и до приема пищи собирали слюну методом сплевывания в градуированную пробирку с ценой деления 0,1 мл в течение 10 мин. Проводили сбор слюны три раза и определяли среднее значение, сравнивая с нормативными данными, установленными для пациентов аналогичного возрастного диапазона с сохранным системным и стоматологическим здоровьем, — 0,4–0,5 мл/мин [17].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы IBM SPSS statistics 26. Сначала выполняли проверку распределения данных на нормальность. С учетом малого объема выборок с этой целью применяли критерий

Шапиро–Уилка, для графического изображения распределения использовали графики квантилей QQ.

Если распределение значений признака не отличалось от нормального, для анализа применяли методы параметрической статистики с определением среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD). Если распределение значений признака было отличным от нормального, то оперировали непараметрическими статистическими методами, используя медиану (Me), процентиля, межквартильный интервал, минимум, максимум.

Для сравнения более двух независимых выборок применялся H-критерий Краскела–Уоллиса, для парного сравнения всех групп до и после лечения использовали U-тест Манна–Уитни, а для сравнения данных до и после лечения в одной группе — тест Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество слюны рассчитывали по среднему значению индивидуального уровня саливации (мл/мин) для каждого пациента.

Каждую переменную проверяли на принадлежность к нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (табл. 1).

На рисунке представлено распределение значений изучаемого признака в группах с помощью графиков квантилей QQ.

Изучение распределения значений показателя сиалометрии показало, что распределение признака в контрольной группе, в 3-й и 4-й группах до применения средств гигиены, а также его значение во 2, 3 и 4-й группах после применения средств гигиены отличается от нормального, поэтому для сравнения изучаемого показателя в этих группах применяли непараметрические статистические методы.

Для всех полученных данных в каждой группе вычисляли описательные статистики, представленные в таблице 2 для переменных с нормальным распределением признака, в таблице 3 — при распределении признака, отличном от нормального.

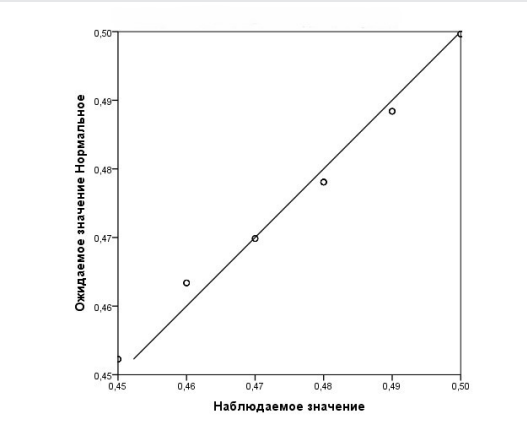
Для сравнения исходного уровня саливации в исследуемых группах мы использовали критерий Краскела–Уоллиса и соответствующий ему общепринятый уровень значимости $p < 0,05$. Значение критерия Краскела–Уоллиса составило 59,55, а соответствующего ему уровня значимости — $p < 0,0001$. Полученные данные свидетельствовали о наличии статистически значимых различий, поэтому для изучения, между какими именно группами наблюдались значимые различия, мы провели попарное сравнение всех групп с помощью U-критерия Манна–Уитни. Учитывая множественные сравнения, вводили поправку p' на множественные сравнения, расчет которой проводили как отношение общепринятого уровня значи-

Таблица 1

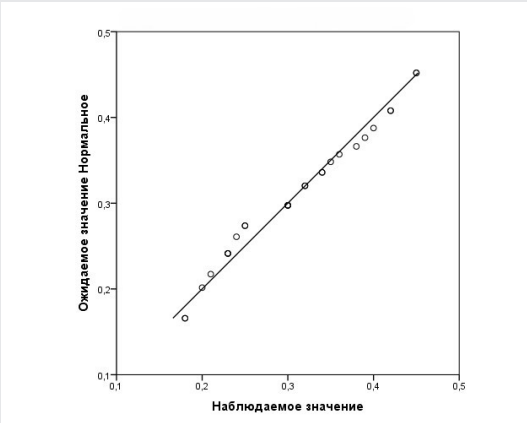
Результаты анализа переменных на принадлежность к нормальному распределению

Группа	Критерий Шапиро–Уилка	р
Контрольная	0,919	0,0497*
1-я, исходно	0,954	0,263
1-я, после применения комплекса	0,930	0,069
2-я, исходно	0,934	0,10
2-я, после применения комплекса	0,896	0,01*
3-я, исходно	0,900	0,02*
3-я, после применения комплекса	0,891	0,01*
4-я, исходно	0,902	0,02*
4-я, после применения комплекса	0,883	0,01*

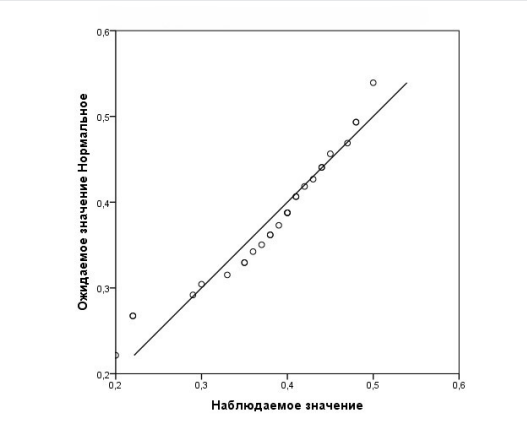
Примечание: * — статистически значимое отличие от нормального распределения.



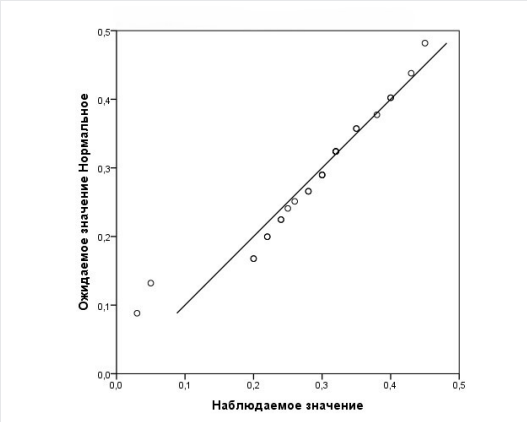
а



б

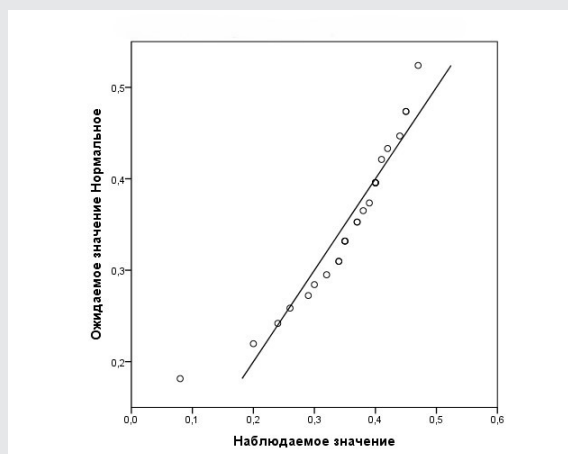


в

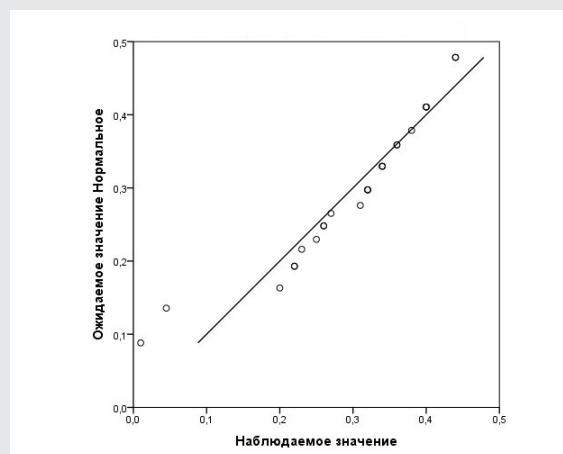


г

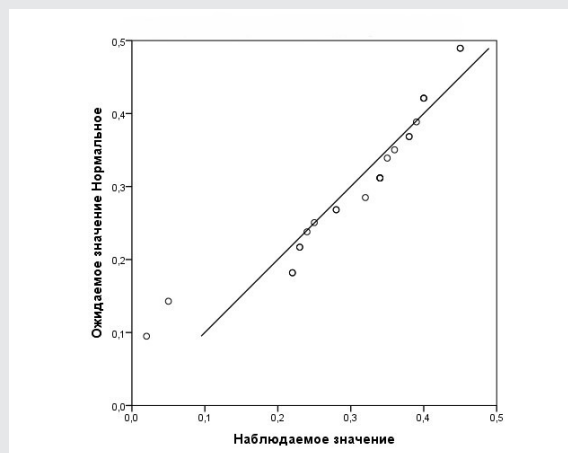
Распределение значений количества слюны при сиалометрии: а — в контрольной группе; б — в 1-й группе исходно; в — в 1-й группе после применения средств гигиены; г — во 2-й группе исходно; д — во 2-й группе после применения средств гигиены; е — в 3-й группе исходно; ж — в 3-й группе после применения средств гигиены; з — в 4-й группе исходно; и — в 4-й группе после применения средств гигиены



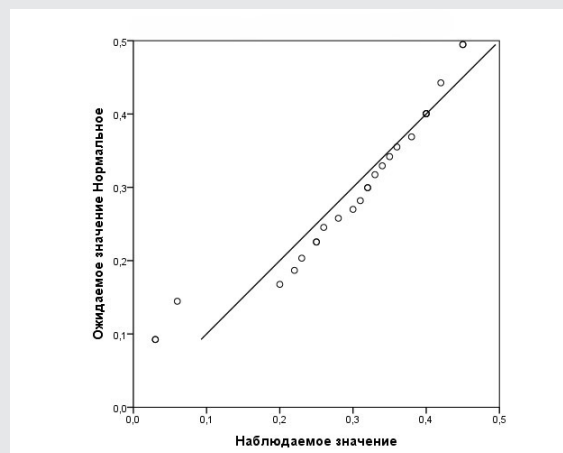
д



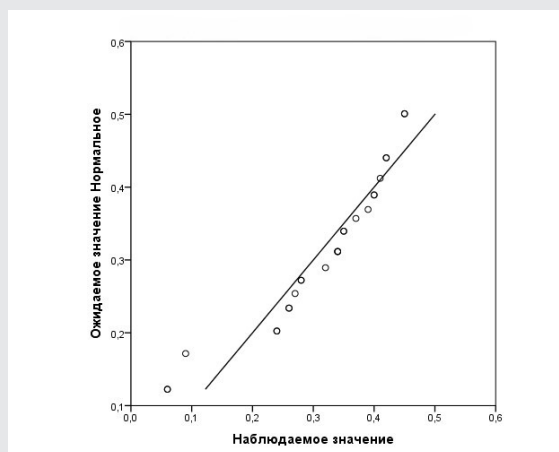
е



ж



з



и

Распределение значений количества слюны при сиалометрии: а — в контрольной группе; б — в 1-й группе исходное; в — в 1-й группе после применения средств гигиены; г — во 2-й группе исходное; д — во 2-й группе после применения средств гигиены; е — в 3-й группе исходное; ж — в 3-й группе после применения средств гигиены; з — в 4-й группе исходное; и — в 4-й группе после применения средств гигиены

Таблица 2

Сравнение показателей сиалометрии в группах при нормальном распределении признака

Группа	Индекс гигиены рта, баллы	
	Сред. значение	Станд. отклонение
1-я, исходно	0,31	0,08
1-я, после применения комплекса	0,38	0,08
2-я, исходно	0,28	0,01

Таблица 3

Сравнение показателей сиалометрии в группах при распределении признака, отличном от нормального

Группа	Индекс гигиены рта, баллы				
	Медиана	min	max	25-й процентиль	75-й процентиль
Контрольная	0,48	0,45	0,5	0,46	0,49
2-я, после применения комплекса	0,37	0,08	0,47	0,325	0,4
3-я, исходно	0,32	0,01	0,44	0,25	0,36
3-я, после применения комплекса	0,34	0,02	0,45	0,24	0,38
4-я, исходно	0,32	0,03	0,45	0,25	0,38
4-я, после применения комплекса	0,34	0,06	0,45	0,26	0,4

Таблица 4

Результаты исходного сравнения при сиалометрии в группах наблюдения

Попарное сравнение	U-критерий Манна-Уитни	p (сравн. с p'= 0,005)
1-я и 2-я группы	385,5	0,54
1-я и 3-я группы	333,0	0,94
1-я и 4-я группы	334,0	0,96
1-я и контрольная группы	4,0	<0,0001
2-я и 3-я группы	287,0	0,48
2-я и 4-я группы	288,5	0,5
2-я и контрольная группы	2,0	<0,0001
3-я и 4-я группы	311	0,98
3-я и контрольная группы	0	<0,0001
4-я и контрольная группы	4,0	<0,0001

Таблица 5

Результаты сравнения показателя сиалометрии
в группах наблюдения

Группа сравнения	Критерий Уилкоксона	p (сравн. с p=0,05)
1-я	0	<0,0001
2-я	0	<0,0001
3-я	18	0,003
4-я	0	0,001

Таблица 6

Результаты сравнения сиалометрии в группах наблюдения
после применения изучаемых средств гигиены

Попарное сравнение	U-критерий Манна–Уитни	p (сравн. с p'=0,005)
1-я и 2-я группы	424,0	0,196
1-я и 3-я группы	485,5	0,007
1-я и 4-я группы	467,0	0,018
1-я и контрольная группы	64,0	<0,0001
2-я и 3-я группы	421,0	0,07
2-я и 4-я группы	397,5	0,17
2-я и контрольная группы	13,5	<0,0001
3-я и 4-я группы	287,0	0,696
3-я и контрольная группы	4,0	<0,0001
4-я и контрольная группы	4,0	<0,0001

мости p (0,05) к числу сравнений (10), а именно $p'=0,005$ (табл. 4).

Исходный уровень саливации у больных с ксеростомией при синдроме «пылающего рта» статистически значимо ($p<0,0001$) отличается от уровня саливации у пациентов контрольной группы (0,31; 0,28; 0,32; 0,32 мл/мин в 1, 2, 3, 4-й группах соответственно и 0,48 мл/мин в контрольной группе), т.е. у больных с синдромом «пылающего рта» отмечается снижение количества слюны и определяется ксеростомия.

Показатели сиалометрии в каждой группе до и после применения изучаемых средств гигиены сравнивали с помощью критерия Уилкоксона с использованием общепринятого уровня значимости $p<0,05$. Результаты сравнения в группах и соответствующие уровни значимости p (табл. 5) позволяют сделать вывод, что во всех группах при применении изучаемых

средств гигиены показатель сиалометрии статистически значимо ($p<0,05$) отличался от исходного уровня в сторону его увеличения.

Для оценки сиалометрии в группах после применения средств гигиены мы использовали критерий Краскела–Уоллиса и соответствующий ему общепринятый уровень значимости $p<0,05$. Значение критерия Краскела–Уоллиса составило 60,18, а соответствующего ему уровня значимости — $p<0,0001$. Это указывало на наличие статистически значимых различий и необходимость попарного сравнения групп с помощью U-критерия Манна–Уитни. Учитывая множественные сравнения, вводили поправку p' на множественные сравнения, расчет которой делали как отношение общепринятого уровня значимости p (0,05) к числу сравнений (10), а именно $p'=0,005$.

Полученные результаты множественного сравнения (табл. 6) говорят о том, что при сиалометрии по-

сле применения средств гигиены нет статистически значимых различий в группах больных ($p > 0,05$). Это подтверждает эффективность применения увлажняющей зубной пасты при сухости полости рта у больных с СПР.

При проведении анализа мы наблюдаем, что в 1-й группе, где применяли зубную щетку с гальванопарой «золото — цинк» и увлажняющую зубную пасту, содержащую натриевую соль пирролидонкарбоновой кислоты, ксилитол, бетаин, бромелаин, и во 2-й группе, где применяли зубную щетку с гальванопарой «золото — цинк» и зубную пасту, содержащую ксилитол, альгинат калия, бромелаин, количество слюны (0,38 мл/мин в 1-й группе и 0,37 мл/мин во 2-й группе) в среднем было больше, чем в 3-й и 4-й группах (0,34 и 0,34 мл/мин соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что включение местного микротокавого воздействия в виде применения зубных щеток с гальванопарой «золото — цинк» Redox и увлажняющей зубной пасты приводит к улучшению показателя сиалометрии. Это свидетельствует об эффективности сочетанного применения зубной щетки с гальванопарой «золото — цинк» и увлажняющей зубной пасты, способствует облегчению симптомов ксеростомии в комплексном лечении пациентов с синдромом «пылающего рта».

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пузин М.Н., Николаенко Е.В., Голубев М.В. Психокоррекция при синдроме жжения полости рта. *Клиническая неврология* 2009; 4: 18–21. Puzin M.N., Nikolaenko E.V., Golubev M.V. Psychocorrection in patients with burning mouth syndrome. *Klinicheskaya nevrologiya* 2009; 4: 18–21.
2. Фокина Н.М., Шавловская О.А. Синдром «пылающего рта». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 119(1): 76–79, <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901176>. Fokina N.M., Shavlovskaya O.A. Burning mouth syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 2019; 119(1): 76–79, <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901176>.
3. Rifkind J.B. Burning mouth syndrome and "burning mouth syndrome". *N. Y. State Dent J* 2016; 82(2): 36–37.
4. Tait R.C., Ferguson M., Herndon C.M. Chronic orofacial pain: burning mouth syndrome and other neuropathic disorders. *J Pain Manag Med* 2017; 3(1): 120.
5. Imamura Y., Shinozaki T., Okada-Ogawa A., Noma N., Shinoda M., Iwata K., Wada A., Abe O., Wang K., Svensson P. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil* 2019; 46(6): 574–587, <https://doi.org/10.1111/joor.12795>.

6. Klein B., Thoppay J.R., de Rossi S.S., Ciarrocca K. Burning mouth syndrome. *Dermatol Clin* 2020; 38(4): 477–483, <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.008>.
7. Khawaja S.N., Alaswaiti O.F., Scrivani S.J. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 2023; 67(1): 49–60, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.07.004>.
8. Ni Riordain R., O'Dwyer S., McCreary C. Burning mouth syndrome — a diagnostic dilemma. *Ir J Med Sci* 2019; 188(3): 731–734, <https://doi.org/10.1007/s11845-018-01960-y>.
9. De Souza F.T., Teixeira A.L., Amaral T.M., dos Santos T.P., Abreu M.H., Silva T.A., Kummer A. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. *J Psychosom Res* 2012; 72(2): 142–146, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.008>.
10. Kolkka-Palomaa M., Jääskeläinen S.K., Laine M.A., Teerijoki-Oksa T., Sandell M., Forssell H. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis* 2015; 21(8): 937–948, <https://doi.org/10.1111/odi.12345>.
11. Acharya S., Carlén A., Wenneberg B., Jontell M., Hägglin C. Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study. *Acta Odontol Scand* 2018; 76(4): 279–286, <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1420226>.
12. Aitken-Saavedra J., Tarquinio S.B., da Rosa W.O., Gomes A.P., da Silva A.F., Fernandez M.S., Moreira A.G., Maturana-Ramirez A., Vasconcellos A.C. Salivary characteristics may be associated with burning mouth syndrome? *J Clin Exp Dent* 2021; 13(6): 542–548, <https://doi.org/10.4317/jced.58033>.
13. Werfalli S., Drangsholt M., Johnsen J.M., Jeffrey S.K., Dakhil S., Presland R.B., LeResche L. Saliva flow rates and clinical characteristics of patients with burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2021; 50(9): 1187–1194, <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.01.018>.
14. Thakkar J.P., Lane C.J. Hyposalivation and xerostomia and burning mouth syndrome: medical management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2022; 34(1): 135–146, <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.002>.
15. Silva L.A., Siqueira J.T., Teixeira M.J., Siqueira S.R. The role of xerostomia in burning mouth syndrome: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(2): 9–98.
16. Некрасов А.Н., Тиунова Н.В., Жданова М.Л. Синдром «пылающего рта»: оценка проявлений ксеростомического симптома, pH и буферной емкости ротовой жидкости. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)* 2023; 4(7): 57–60, <https://doi.org/10.17116/operhirurg2023704157>. Nekrasov A.N., Tiunova N.V., Zhdanova M.L. Burning mouth syndrome — assessment of the manifestations of xerostomia symptom, pH and buffer capacity of saliva. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskiy nauchnyy zhurnal)* 2023; 7(4): 57–60, <https://doi.org/10.17116/operhirurg2023704157>.
17. Аракелян М.Г., Тамбовцева Н.В., Арзуканян А.В. Основные причины и клинические проявления ксеростомии. *Российский стоматологический журнал* 2016; 20(2): 74–78, [https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20\(2\)74-78](https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20(2)74-78). Arakelyan M.G., Tambovtseva N.V., Arzukanyan A.V. The main causes and clinical manifestations of xerostomia. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* 2016; 20(2): 74–78, [https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20\(2\)74-78](https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20(2)74-78).

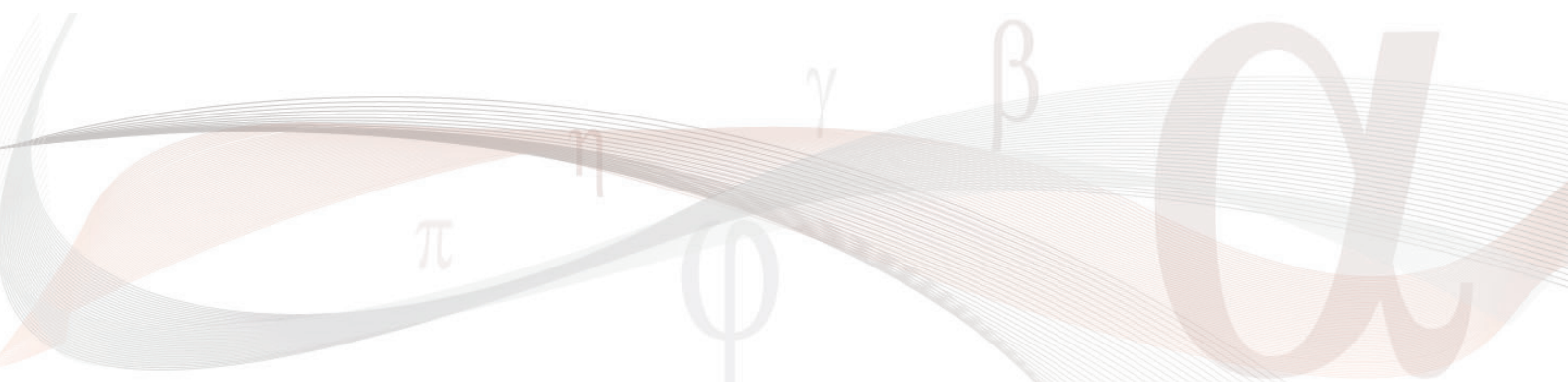
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

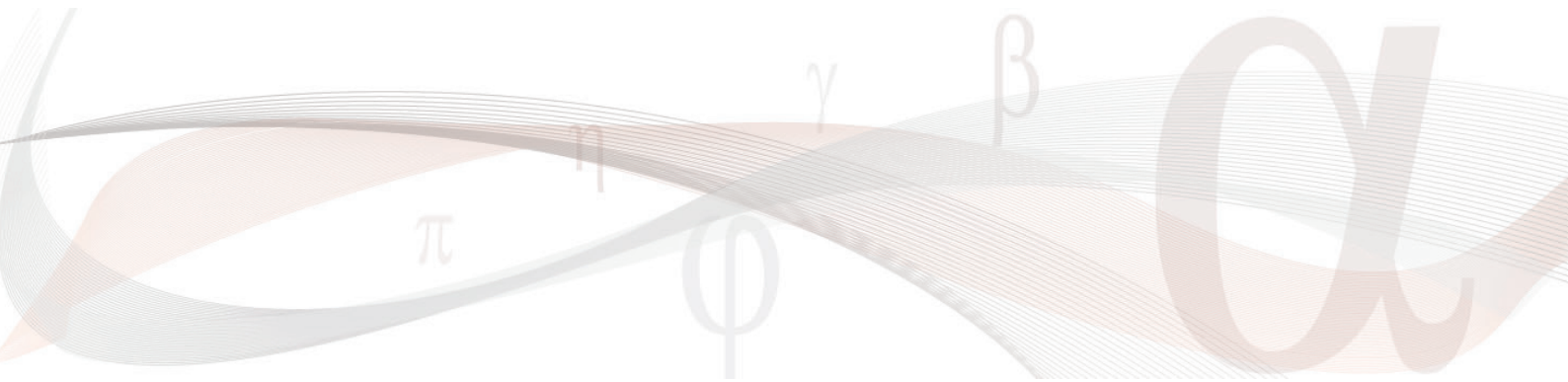
А. Н. Некрасов, аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н. В. Тиунова, д.м.н., профессор кафедры клинической стоматоло-

гии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород.

Для контактов: Тиунова Наталья Викторовна,
e-mail: natali5@list.ru





ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ

УДК 618.3-06:616.61-002.3

3.1.4 — акушерство

Поступила 20.05.24

М.И. Давидов, Д.Н. Аникин, О.Е. Никонова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь

Цель — изучение особенностей клиники и разработка современной диагностики острого пиелонефрита у беременных.

Материалы и методы. В клинику за 8 лет было госпитализировано 412 беременных в возрасте от 15 до 55 лет с острым пиелонефритом. Группу сравнения составили 710 небеременных женщин с этим заболеванием. Использованы современные методы диагностики, включая ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию.

Результаты. Изучена клиника острого гестационного пиелонефрита. Из 412 женщин основной группы 119 поступили в тяжелом состоянии, 20 — с бактериемическим шоком. У всех 412 больных имелась гипертермия (в среднем $38,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$), у 84,5% озноб, у 88,3% боли в пояснице, у 100% лейкоцитурия, у 85% бактериурия. Основным возбудителем заболевания являлась *E. coli* (68,0%), реже встречались клебсиелла, протей и другие микроорганизмы. Среди лучевых методов диагностики высокоинформативно ультразвуковое исследование (УЗИ). Для дифференциальной диагностики серозного и гнойного пиелонефрита лучшим методом была магнитно-резонансная томография (МРТ). На основе исследования авторы разработали современный комплекс диагностики острого гестационного пиелонефрита.

Заключение. Острый пиелонефрит у беременных протекает более тяжело, чем у небеременных женщин. Основными лучевыми методами диагностики гестационного пиелонефрита являются УЗИ и МРТ.

Ключевые слова: беременность; патология беременности; острый гестационный пиелонефрит; клиника; диагностика.

FEATURES OF CLINIC AND A MODERN DIAGNOSIS OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WOMEN

M.I. Davidov, D.N. Anikin, O.E. Nikonova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm

Objective — to study the clinical features and develop modern diagnostics of acute pyelonephritis in pregnant women.

Materials and methods. Over 8 years, 412 pregnant women aged 15 to 55 years with acute pyelonephritis were hospitalized in the clinic. The comparison group consisted of 710 non-pregnant women with this disease. Modern diagnostic methods were used, including ultrasound and magnetic resonance imaging.

Results. The clinical features of acute gestational pyelonephritis were studied. Of the 412 women in the main group, 119 patients were admitted in severe condition, 20 with bacteremic shock. All 412 patients had hyperthermia (on average $38.5 \pm 0.4^\circ\text{C}$), 84.5% had chills, 88.3% had back pain, 100% had leukocyturia, and 85% had bacteriuria. The main causative agent of the disease was *E. coli* (68.0%), less common were *Klebsiella*, *Proteus* and other microorganisms. Among the radiation diagnostic methods, ultrasound examination (US) is highly informative. For the differential diagnosis of serous and purulent pyelonephritis, magnetic resonance imaging (MRI) was the best method. Based on the study, the authors developed a modern diagnostic complex for acute gestational pyelonephritis.

Conclusion. Acute pyelonephritis in pregnant women is more severe than in non-pregnant women. The main radiation diagnostic methods for gestational pyelonephritis are ultrasound and MRI.

Key words: pregnancy; pregnancy pathology; acute gestational pyelonephritis; clinic; diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Беременность является фактором риска возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевых путей [1–3]. По данным М.М. Шехтман [4], острый пиелонефрит встречается у 12,2% беременных. Гестационный пиелонефрит часто становится причиной серьезных осложнений беременности, которые непосредственно влияют на акушерские исходы, состояние плода и новорожденного [5, 6].

У беременных нередко наблюдается своеобразная, бурная общая симптоматика заболевания или, наоборот, стертая клиническая картина острого пиелонефрита [7, 8]. Это обуславливает необходимость изучения клиники заболевания на большом материале. Основные лучевые методы диагностики (обзорная и экскреторная урография, компьютерная томография) острого пиелонефрита противопоказаны при беременности [4, 7]. Актуален поиск иных способов диагностики острого гестационного пиелонефрита и разработка характерных и специфичных физикальных, лабораторных и лучевых признаков.

Цель исследования — изучение особенностей клинической картины и разработка современной диагностики острого пиелонефрита у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинику Пермского государственного медицинского университета на базе женского урологического отделения ГKB № 2 им. Граля за 8 лет (2016–2023 гг.) было госпитализировано 412 беременных женщин с острым пиелонефритом. Больные имели возраст: от 15 до 19 лет — 46 (11,2%), от 20 до 29 лет — 200 (48,5%), от 30 до 39 лет — 127 (30,8%), от 40 до 49 лет — 34 (8,3%), от 50 до 55 лет — 5 (1,2%). Средний возраст составил $25,1 \pm 3,3$ года.

Срок беременности варьировал от 8 до 38 нед, чаще всего от 18 до 36 нед. Средний срок беременности составил $27,5 \pm 3,0$ нед. Преобладали первобеременные (245 женщин, 59,5%). Острый пиелонефрит у 286 больных (69,4%) развивался справа, у 106 (25,7%) — слева, двухсторонний пиелонефрит имелся у 20 (4,9%).

Больные доставлялись бригадой скорой помощи в любое время суток в многопрофильную ГKB № 2 им. Граля, где организовано круглосуточное дежурство 3 урологов и 2 гинекологов, а также терапевта, специалистов ультразвуковой диагностики, клинического и биохимического лаборанта, анестезиолога-реаниматолога. После срочного обследования в приемном отделении больные госпитализировались в женское урологическое отделение.

ние, где в динамике ежедневно осматривались урологом и гинекологом. При госпитализации всем больным экстренно выполняли следующие исследования: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (определение мочевины, креатинина, глюкозы, белка, билирубина), коагулограмма, электрокардиография, проба Де Альмейда — Нечипоренко, забор мочи на бакпосев, ультразвуковое исследование почек, мочевых путей и половых органов на аппаратах фирмы Aloka (Япония). На следующий день в дневное время суток выполняли дополнительные биохимические тесты (определение С-реактивного белка реактивами фирмы «Ольвекс Диагностикум», кортизола и эстрадиола реактивами фирмы «Хема-Медика», среднемолекулярных олигопептидов методом спектрофотометрии, определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по методу Реберга–Тареева). Проводили УЗИ в динамике мочеполовой системы, плода и плаценты, а также у 46 наиболее тяжелобольных — ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГ) сосудов почек, цветное доплеровское картирование паренхиматозного кровотока. По показаниям (тяжелое течение пиелонефрита) 28 больным проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Siemens Magnetom Symphony (Германия). У 119 тяжелобольных определяли кислотно-основное состояние (КОС) на автоматическом анализаторе CIBA-CORNING-288 и электролиты крови стандартными методами.

Помимо исследования пузырной порции мочи (средняя порция или забор катетером), у 140 больных исследована лоханочная моча, полученная при лечебно-диагностической катетеризации мочеточника, установке катетера-стента или чрескожной нефростомии (общий анализ, проба Де Альмейда — Нечипоренко, бакпосев). Бактериологическое исследование выполняли по методу Gould (посев на агар в чашки Петри) с определением вида микроорганизма, микробного числа и чувствительности к антибиотикам.

Для сравнительной оценки клиники заболевания использовали группу сравнения, которую составили 710 небеременных женщин в возрасте от 15 до 55 лет с острым пиелонефритом, лечившихся в клинике за те же годы.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10, программное обеспечение Microsoft Excel, 2016. Две группы больных сравнивали между собой с использованием критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние при поступлении у 138 беременных (33,5%) было удовлетворительным, у 155 (37,6%) —

средней тяжести, у 119 (28,9%) — тяжелым. При этом 20 больных (4,9%) были доставлены в состоянии бактериемического шока или он развился в первые часы госпитализации.

В группе сравнения было достоверно больше больных в удовлетворительном состоянии (345, или 48,6%, $p < 0,05$), меньше больных в тяжелом состоянии (84, или 11,8%, $p < 0,01$) и с бактериемическим шоком (10, или 1,4%, $p < 0,05$). Следовательно, острый пиелонефрит при беременности протекает более тяжело.

Первым проявлением заболевания, как правило, была лихорадка с ознобом. При госпитализации гипертермия ниже 38°C (от $37,6$ до $37,9^{\circ}\text{C}$) отмечена только у 40 больных (9,7%), от $38,0$ до $39,0^{\circ}\text{C}$ — у 250 (60,7%), свыше $39,0^{\circ}\text{C}$ — у 122 (29,6%). Средняя температура тела при госпитализации составила $38,49 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$. При этом у 349 пациенток (84,7%) отмечен перемежающийся характер температурной кривой (подъем температуры до 38°C и выше вечером и в начале ночи и спад температуры в утренние часы). Наличие так называемого потрясающего озноба с резко выраженным мышечным подергиванием отмечено у 348 больных (84,5%).

В группе сравнения средняя температура тела при госпитализации составила $38,21 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, что было ниже, чем в основной группе, хотя и недостоверно ($p > 0,05$). При этом в группе сравнения было больше больных ($p < 0,05$) с гипертермией ниже 38°C (142 женщины, 20%) и меньше больных ($p < 0,05$) с лихорадкой свыше $39,0^{\circ}\text{C}$ (145, или 20,4%).

Боль в поясничной области наблюдали у 364 беременных (88,3%), при этом выраженную — только у 23, слабую или умеренную — у 341 больной. В то же время у 48 (11,7%) полностью отсутствовали боли в поясничной области и был отрицательным симптом Пастернацкого. В группе сравнения боли в поясничной области наблюдали достоверно ($p < 0,05$) чаще — у 698 больных (98,3%).

Выделение мутной мочи отметили у 402 беременных (97,6%), дизурию — у 83 (20,1%), что существенно не отличалось от больных группы сравнения.

А вот макрогематурия была редкостью при остром пиелонефрите беременных, встретившись лишь у 12 больных (2,9%), что было достоверно ($p < 0,05$) реже, чем в группе сравнения (14,9%).

Наоборот, общие признаки интоксикации и гемодинамические расстройства были более выражены в основной группе: 401 женщина с тахикардией (97,3%, против 88,9%, $p < 0,05$), средняя частота сердечных сокращений в минуту $92,0 \pm 2,2$ против $85,1 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), 62 больные с артериальной гипертензией (15,0%, против 5,1%, $p < 0,05$), 22 женщины с гипотонией с систолическим АД ниже 90 мм рт.ст. (5,3%, против 1,4%, $p < 0,05$).

Из лабораторных показателей крови характерными для острого пиелонефрита беременных были

гиперлейкоцитоз — у 399 больных (96,8%), повышение числа нейтрофилов — у 400 (97,1%) и повышение СОЭ — у 402 (97,6%). При этом среднее число лейкоцитов крови было достоверно ($p < 0,01$) выше ($13,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$) в основной группе, чем в группе сравнения ($11,9 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$). У больных с гестационным пиелонефритом чаще определялась анемия со снижением числа эритроцитов и гемоглобина крови. Она отмечена у 114 больных (27,7%) гестационным пиелонефритом и только у 9,1% женщин контрольной группы ($p < 0,05$). Незначительное повышение уровня мочевины (до 14 ммоль/л) и креатинина (до 180 мкмоль/л) зафиксировано, соответственно, у 30 (7,3%) и 33 (8,0%) больных основной группы и чаще всего обнаруживалось при двухстороннем пиелонефрите или пиелонефрите единственной почки. У этих больных наблюдалось также снижение клубочковой фильтрации до уровня 39–50 мл/мин, в то время как средний показатель клубочковой фильтрации у больных острым гестационным пиелонефритом составил $58,8 \pm 3,1$ мл/мин, что незначительно меньше нормы (60–80 мл/мин).

У 119 тяжелобольных основной группы, госпитализированных на 1–4 дня в реанимационное отделение, обнаружено повышение уровня средних молекул крови, С-реактивного белка, кортизола и эстрадиола. При исследовании кислотно-основного состояния явления метаболического ацидоза обнаружены у 64 из 119 обследованных (53,8%), а исследования электролитов показали, что при тяжелом гестационном пиелонефрите средние показатели содержания электролитов крови остаются в пределах нормы, но у отдельных пациенток выявлены существенные сдвиги в виде гипер- или гипокалиемии, гипонатриемии, что требует индивидуального подхода и коррекции.

Осмотр при остром гестационном пиелонефрите малоинформативен. У 364 больных (88,3%) был положительным симптом Пастернацкого и отмечена болезненность при пальпации поясничной области. Лишь у 5 (1,2%) пропальпирована почка (при гнойном пиелонефрите — у 1 больной, а также при поясничной дистопии и нефроптозе).

Огромное значение для диагностики имели клинические и бактериологические анализы мочи. Лейкоцитурия выявлена у всех 412 больных основной группы. При этом в первом общем анализе мочи она обнаружена только у 402 (97,6%), однако при повторном общем анализе и пробе Де Альмейда — Нечипоренко, выполненных на следующий день, лейкоцитурия обнаружена у всех 10 больных с исходным нормальным анализом мочи. Таким образом, важно проводить анализ мочи в динамике, к тому же проба Де Альмейда — Нечипоренко более чувствительна, чем общий анализ мочи.

Важно учесть, что тяжесть заболевания не коррелировала со степенью лейкоцитурии. Ложную альбу-

минурию, не имеющую большого диагностического значения, наблюдали у 271 больной (65,8%) основной группы, эритроцитурию — только у 24 (5,8%). В группе сравнения эритроцитурия отмечена достоверно ($p < 0,001$) чаще — у 33,3% больных. Причина в том, что острый пиелонефрит у этих больных возникал после обтурации мочеточников камнями, часто вызывающими эритроцитурию.

При лечебно-диагностической катетеризации мочеточников лейкоцитурия в лоханочной моче отмечена у всех 140 обследованных больных основной группы, эритроцитурия была следствием катетеризации и обнаружена у 56 обследованных (40,0%).

При бакпосеве пузырной мочи роста бакфлоры не получено у 62 больных (15,0%), у которых в этиологии заболевания, очевидно, роль играли вирусы и другие микробные агенты, которые не высеваются на стандартных средах.

У 350 женщин (85,0%) основной группы был обнаружен рост колоний микроорганизмов со следующим спектром: *E. coli* (68,0%), *Klebsiella pneumoniae* (8,3%), *Proteus mirabilis* (6,3%), *Enterococcus faecalis* (4,3%), *Staphylococcus spp.* (4,0%), *Enterobacter spp.* (2,0%), прочие микроорганизмы (3,4%), микробные ассоциации (3,7%).

При бакпосеве лоханочной мочи, полученной при катетеризации мочеточников, бакфлора выявлена у 125 из 140 обследованных беременных (89,3%). В лоханочной моче также преобладала кишечная палочка, хотя ее количество снизилось до 56,0%, и возросла доля протей (15,2%), стафилококка (7,2%).

Большое значение имели показатели чувствительности выделенных штаммов основного уropатогена (*E. coli*) к антибиотикам, что важно для эмпирической терапии острого пиелонефрита. Наибольшей чувствительностью они обладали к следующим препаратам, разрешенным к применению у беременных: эртапенему и имипенему (99,5%), цефиксиму (98,4%), цефотаксиму (98,0%), а вот к амоксициллину/клавуланату — только 89,0%, к триметоприму — 64,2%, к ампициллину — 52,4%.

При остром пиелонефрите большую роль играют лучевые методы диагностики. Однако если в группе сравнения широко использовали обзорную и экскреторную урографию и компьютерную томографию, то при пиелонефрите беременных эти методы считали абсолютно противопоказанными и выполняли УЗИ в динамике и по показаниям у тяжелобольных — МРТ.

При УЗИ у 330 больных основной группы (80,1%) обнаружили дилатацию чашечно-лоханочной системы, что имело решающее значение для выбора лечебной тактики (дренирование почки катетером-стентом). Увеличение почки наблюдали у 247 женщин (60,0%), утолщение и диффузное снижение эхогенности паренхимы за счет отека — у 230 (55,8%), реже обнаруживали гетерогенность и разноразмерность коркового слоя, паранефральную экссудацию,

снижение дыхательной подвижности пораженной почки. При подозрении на гнойный пиелонефрит в почке при УЗИГ выявляются гипозоногенные очаги размером от 1 до 3,5 см и более, округлой или неправильной треугольной формы, в центре которых не регистрируется кровоток, однако отмечается усиление периферического сопротивления в огибающих сосудах. Абсцесс почки визуализируется в виде анэзоногенного округлого очага размером 2,5–3,0 см и больше. Обнаружение карбункула или абсцесса почки имело большое значение для пересмотра лечебной тактики и выбора оперативного лечения.

Мы не согласны с мнением Е.Н. Кравченко и соавт. [8], которые допускают использование обзорной и экскреторной урографии и компьютерной томографии у беременных с пиелонефритом, если нужно решить вопрос о выполнении операции.

В нашем исследовании решающее значение в выявлении гнойно-деструктивных форм пиелонефрита, требующих оперативного лечения, имела МРТ, которую мы использовали у 28 наиболее тяжелобольных с целью дифференциальной диагностики серозного и гнойно-деструктивного пиелонефрита.

При МРТ выявлены следующие изменения почек при остром гестационном пиелонефрите: расширение и деформация чашечно-лоханочной системы почек и мочеточников у 24 женщин (85,7%), увеличение почки у 18 (64,3%), снижение дифференциации коркового и мозгового веществ почки у 17 (60,7%), участок снижения магнитно-резонансного сигнала неправильно округлой формы в паренхиме почки у 5 (17,9%). Заключение специалиста МРТ о наличии карбункула (у 2 больных) и абсцесса почки (у 2) полностью подтверждено нами в ходе неотложной операции. У других 24 больных с помощью МРТ был исключен гнойно-деструктивный пиелонефрит. Кроме того, МРТ, выполненная в режиме гидрографии, позволила оценить функциональное состояние больной и противоположной почки, что важно знать в ходе операции при выборе органосохраняющего вмешательства или нефрэктомии.

На основании исследования мы разработали комплекс диагностики острого гестационного пиелонефрита с обязательным выполнением следующих методов: общие анализы крови и мочи, проба Де Альмейда — Нечипоренко, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, глюкозы; проба Реберга–Тареева, коагулограмма, ЭКГ, бакпосев мочи, УЗИ почек, мочеполюсовых органов и плода в динамике, УЗИГ почек, по показаниям для дифференциальной диагностики серозного и гнойного пиелонефрита — МРТ. У тяжелобольных дополнительно проводится исследование КОС и электролитов крови. При выполнении лечебно-диагностической категоризации мочеточника исследуется лоханочная моча (общий анализ, проба Де Альмейда — Нечипоренко, бакпосев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что острый пиелонефрит у беременных клинически протекает более тяжело, чем у небеременных женщин. Процент больных в тяжелом состоянии достоверно ($p < 0,01$) выше в основной группе. У беременных достоверно чаще наблюдаются бактериемический шок, гипертермия свыше 38°C , гиперлейкоцитоз, анемия. При гестационном пиелонефрите более выражены гемодинамические расстройства, в том числе тахикардия, гипотония с падением систолического АД ниже 90 мм рт.ст. Большое диагностическое значение имеет обнаружение лейкоцитурии, которую удается выявить у всех больных гестационным пиелонефритом, если анализ мочи выполнять в динамике и дополнительно использовать пробу Нечипоренко. Бактериурия обнаруживается у 85% беременных с острым пиелонефритом, причем преобладает рост *E. coli* (68%). При назначении антибактериальных препаратов следует учитывать, что бактериальная флора, высеваемая при гестационном пиелонефрите, наиболее чувствительна к эртапенему, имипенему, цефиксиму и цефотаксиму.

Основным лучевым методом диагностики гестационного пиелонефрита является УЗИ, которое имеет высокую диагностическую ценность и показано всем больным с этой патологией. У тяжелой категории больных и для дифференциальной диагностики серозного и гнойно-деструктивного пиелонефрита показана МРТ. Наш опыт продемонстрировал, что МРТ при остром гестационном пиелонефрите имеет такие достоинства, как высокая диагностическая точность, возможность получения изображения в любой плоскости, визуализация всех структур почки, отсутствие побочных эффектов, безопасность для матери и плода.

В идеале метод МРТ, при наличии материально-финансовых возможностей больниц, можно использовать у 100% больных гестационным пиелонефритом. В настоящее время он абсолютно показан тяжелобольным для дифференциальной диагностики острого серозного и гнойно-деструктивного пиелонефрита.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаджиева З.К., Гомберг М.А., Григорян В.А., Газимиев М.А., Казилев Ю.Б. Особенности диагностики и лечения беременных женщин с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей. *Акушерство и гинекология* 2018; 11: 146–151, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.146-151>. Gadzhieva Z.K., Gomberg M.A., Grigoryan V.A., Gazimiev M.A., Kazilov Yu.B. Specific features of

diagnosis and treatment in pregnant women with uncomplicated urinary tract infection and urogenital infections. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 11: 146–151, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.146-151>.

2. Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev Period Med* 2016; 20(4): 263–272.

3. Wagenlehner F.M.E., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Koves B., Kranz J., Pilatz A., Tandogdu Z. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020; 17(10): 586–600, <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>.

4. Шехтман М.М. *Акушерская нефрология*. М; 2020; 256 с. Shekhtman M.M. *Akusherskaya nefrologiya* [Obstetric nephrology]. Moscow; 2020; 256 p.

5. Бахарева И.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: профилактика и лечение. *Акушерство и гинекология* 2018; 3: 129–137, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.129-137>. Bakhareva I.V. Urinary tract infections in pregnant women: prevention and treatment. Bakhareva I.V. Urinary tract infection in pregnant women: prevention and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 3: 129–137, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.129-137>.

6. Давидов М.И., Аникин Д.Н., Петруняев А.И. Современный алгоритм диагностики и лечения острого гестационного пиелонефрита в крупном промышленном городе. *Урология* 2022; 2: 34–42, <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.34-42>. Davidov M.I., Anikin D.N., Petrunyaev A.I. Modern algorithm for

diagnosis and treatment of acute gestational pyelonephritis in a large industrial city. *Urologiya* 2022; 2: 34–42, <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.34-42>.

7. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(3): 219–222, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.006>.

8. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Кубарев Д.В. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у беременных. Диагностика и лечение. *Акушерство и гинекология* 2013; 4: 29–32. Kravchenko E.N., Gordeyeva I.A., Kubarev D.V. Infectious and inflammatory renal diseases in pregnant women: diagnosis and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 4: 29–32.

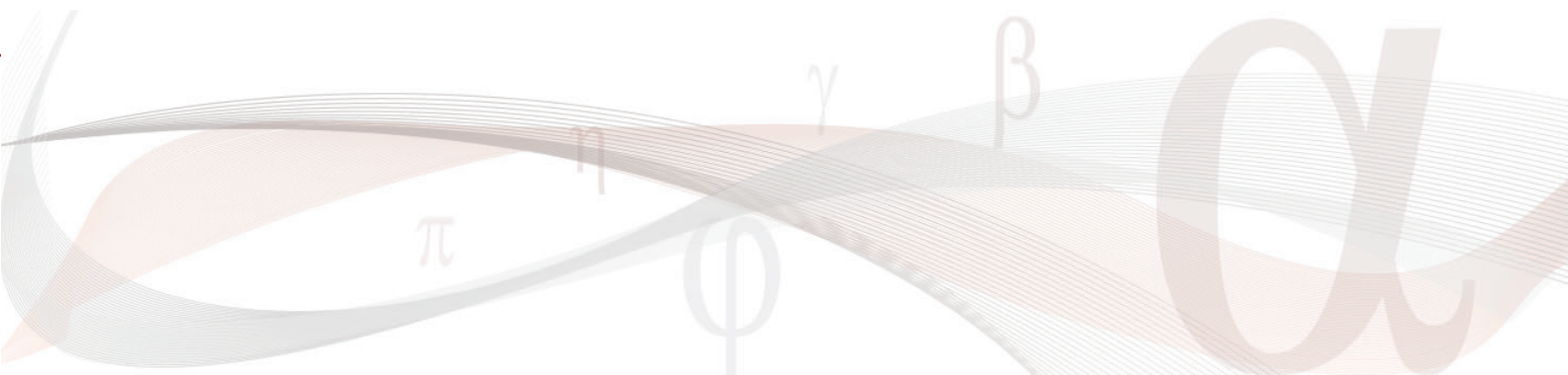
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

М.И. Давидов, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1, урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

Д.Н. Аникин, ассистент кафедры факультетской хирургии № 1, урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

О.Е. Никонова, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1, урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь.

Для контактов: Никонова Ольга Евгеньевна,
e-mail: nikonova-olga@yandex.ru



ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ (28-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ)

УДК: 616-007-053.1

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 27.07.2024

**И.Ю. Карпова¹⁻³, В.В. Паршиков^{1,2}, Н.А. Плохарский², Д.С. Стриженок³, Е.А. Рожденкин²,
Д.В. Карпеева¹, Е.Е. Лидяева³**

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

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород

Цель исследования — представить опыт лечения новорожденных с пороками развития передней брюшной стенки.

На клинических базах Приволжского исследовательского медицинского университета с 1995 по 2023 г. (28 лет) у 136 новорожденных (8,2%) диагностированы пороки развития передней брюшной стенки (ПРПБС). В структуре ПРПБС преобладали дети с гастрошизисом (63%), омфалоцеле диагностировано у 37% младенцев. Антенатальную диагностику осуществляли с 12-й недели беременности. При госпитализации в хирургический стационар всем пациентам назначали лабораторные (общий и биохимический анализ крови, электролиты, общий анализ мочи) и инструментальные (ЭКГ, УЗИ головного мозга, эхокардиография) исследования. После предоперационной подготовки новорожденным выполняли операционные вмешательства: аллопластику твердой мозговой оболочкой — 47 (34,6%), первичную радикальную пластику — 52 (38,3%), операцию по Гроссу — 3 (2,2%), синопластику — 22 (16,1%), EDMR not Anesthesia for Gastroshisis по A. Bianchi — 10 (7,3%). Консервативно пролечено 2 пациента (1,5%). В послеоперационном периоде продолжали комплексное лечение (антибактериальная, симптоматическая терапия, декомпрессия ЖКТ, парентеральное питание), клинико-лабораторное и инструментальное обследование. В удовлетворительном состоянии выписано 93 пациента (68%), летальных исходов отмечено 43 (32%). Средний койко-день составил $28,9 \pm 2,4$ ($p \leq 0,05$).

Ключевые слова: пороки развития передней брюшной стенки; гастрошизис; омфалоцеле; новорожденные.

DEVELOPMENTAL DEFECTS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL IN NEWBORNS (28 YEARS OF TREATMENT EXPERIENCE BASED ON DATA FROM THE NIZHNY NOVGOROD REGION)

I.Yu. Karpova¹⁻³, V.V. Parshchikov^{1,2}, N.A. Ploharsky², D.S. Strizhenok³, E.A. Rozhdenkin², D.V. Karpeeva¹, E.E. Lidyayeva³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

³Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to present the experience of treating newborns with anterior abdominal wall defects.

From 1995 to 2023 (28 years), 136 newborns (8.2%) were diagnosed with anterior abdominal wall defects (AAWD) at the clinical bases of the Privolzhsky Research Medical University. Gastroschisis prevailed in the AAWD structure (63%), while omphalocele was diagnosed in 37% of the infants. Antenatal diagnosis was performed from the 12th week of pregnancy. Upon hospitalization in the surgical department, all patients underwent laboratory tests (complete blood count, biochemical blood analysis, electrolytes, urinalysis) and instrumental examinations (ECG, brain ultrasound, echocardiography). After preoperative preparation, the newborns underwent surgical interventions: duroplasty — 47 cases (34.6%), primary radical repair — 52 cases (38.3%), Gross surgery — 3 cases (2.2%), silo repair — 22 cases (16.1%), EDMR not Anesthesia for Gastroschisis by A. Bianchi — 10 cases (7.3%). Conservative treatment was given to 2 patients (1.5%). In the postoperative period, comprehensive treatment continued (antibacterial, symptomatic therapy, gastrointestinal decompression, parenteral nutrition), along with clinical-laboratory and instrumental examinations. Ninety-three patients (68%) were discharged in satisfactory condition, and 43 deaths (32%) were recorded. The average length of hospital stay was 28.9 ± 2.4 days ($p \leq 0.05$).

Key words: malformations of the anterior abdominal wall; gastroschisis; omphalocele; newborns.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех врожденных аномалий патология органов брюшной полости и передней брюшной стенки составляет около 40–50% [1]. К одним из сложных пороков развития передней брюшной стенки (ПРПБС) относят гастрошизис и омфалоцеле.

Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика) — порок развития, при котором к моменту рождения ребенка часть органов брюшной полости располагается внебрюшинно — в пуповинных оболочках, состоящих из амниона, вартонова студня и первичной недифференцированной брюшины. Гастрошизис (или внутриутробная эвентрация внутренних органов) — тяжелый порок развития, характеризующийся дефектом передней брюшной стенки выше пупочного кольца справа от средней линии, диаметром не более 2–3 см, через который выпадают внутренние органы брюшной полости.

По данным различных авторов, частота встречае-

мости у новорожденных данных аномалий колеблется от 1:1200 до 1:21000, в среднем — 1 случай на 6000 родившихся детей [2]. Однако за последние десятилетия наблюдается преобладание новорожденных с гастрошизисом (гастрошизис/омфалоцеле 2,7:1) [3].

Для выявления множественных пороков развития, решения вопроса о сохранении или прерывании беременности, сроках и видах родоразрешения при наличии данных аномалий необходимо своевременное назначение антенатальной ультразвуковой диагностики плода. Минимальные сроки для диагностики этих пороков, по данным литературы, $12,00 \pm 0,43$ нед [4, 5].

При гастрошизисе и омфалоцеле встречаются множественные сочетанные пороки других жизненно важных органов и систем. В основном они представлены аномалией кишечной трубки: атрезией тонкой или толстой кишки, дивертикулом Меккеля и др. Известно, что врожденная патология мочевыделитель-

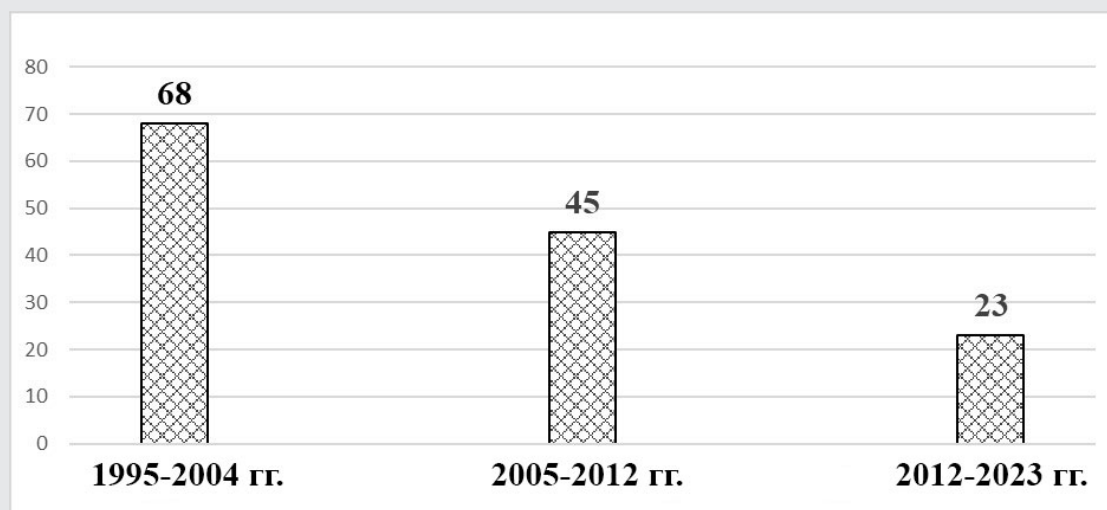


Рис. 1. Количество пороков развития передней брюшной стенки, выявленных у детей с 1995 по 2023 г.

ной системы отмечается в 6%, сердца и ЦНС — в 1% наблюдений, а генетические заболевания — в 54% случаев [6, 7].

Вопрос оптимальной хирургической коррекции гастрошизиса и омфалоцеле из-за их анатомических особенностей до сих пор остается спорным. Радикальная одномоментная пластика местными тканями, которой всегда отдавалось предпочтение, ограничена в применении при ПРПБС с выраженной висцеро-абдоминальной диспропорцией. Выполнение данной операции у таких детей ведет к развитию синдрома сдавления нижней полой вены, что сопровождается серьезными осложнениями, которые нередко заканчиваются летальным исходом. Во избежание этого хирургами во всем мире широко применяются различные варианты пластики с использованием синтетических и биологических заплат [8].

Летальность при ПРПБС составляет 4–9%, а в странах ближнего зарубежья этот показатель находится на уровне 9,1–65,0% [7].

Цель исследования — представить опыт лечения новорожденных с пороками развития передней брюшной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинических базах Приволжского исследовательского медицинского университета (ГБУЗ НО «НОДКБ», ГБУЗ НО «ДГКБ № 1») с 1995 по 2023 г. (28 лет) пролечено 1653 новорожденных с ВПР, из них у 136 (8,2%) диагностированы ПРПБС (рис. 1). За представленные периоды прослеживается четкая тенден-

ция к сокращению аномалий передней брюшной стенки, в среднем на 20 пациентов (15%) за 10 лет.

В структуре ПРПБС превалировал гастрошизис (у 85 детей, 63%), омфалоцеле диагностировано у 50 младенцев (37%). Мальчиков было 95 (70%), девочек — 41 (30%).

Аntenатальную диагностику и анализ данных территориального мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) и пренатального скрининга области осуществляли с 12-й недели беременности. При выявлении аномалии беременные женщины проходили пренатальный консилиум, включающий врача ультразвуковой диагностики, генетика, акушера-гинеколога, неонатального хирурга, на котором получали информацию о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья ребенка. Естественное родоразрешение (99 случаев, 73%) преобладало над кесаревым сечением (37 случаев, 27%).

При госпитализации в хирургический стационар всем пациентам назначали лабораторные (общий и биохимический анализ крови, электролиты, общий анализ мочи) и инструментальные (ЭКГ, УЗИ головного мозга, эхокардиография) исследования.

После предоперационной подготовки ($3,3 \pm 2,6$ ч), с учетом особенностей патологии, новорожденным выполняли оперативные вмешательства: аллопластику твердой мозговой оболочкой (ТМО) — 47 (34,6%), первичную радикальную пластику (ПРП) — 52 (38,3%), операцию по Гроссу — 3 (2,2%), синопластику — 22 (16,1%), EDMR not Anesthesia for Gastroschisis по A. Bianchi — 10 (7,3%). Консервативно пролечено 2 пациента (1,5%).

В послеоперационном периоде продолжали комплексное лечение (антибактериальная, симптоматическая терапия, декомпрессия ЖКТ, парентеральное питание), клинико-лабораторное и инструментальное обследование. В удовлетворительном состоянии выписано 93 пациента (68%), летальных исходов отмечено 43 (32%). Средний койко-день составил $28,9 \pm 2,4$ ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования подвергнуты вариационно-статистической обработке с определением средних значений (M), средних квадратических отклонений (σ) и ошибки средних (m) параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К факторам риска развития данной патологии плода можно отнести молодой возраст матерей, первую беременность и роды, проживание в экологически неблагоприятной зоне, наличие в анамнезе генитальной и экстрагенитальной патологии (анемия, хронический пиелонефрит), длительный стаж курения и злоупотребления спиртным, нежелательную беременность или психологическую неготовность к предстоящей беременности, наличие в первом триместре беременности острых или обострение хронических заболеваний, хроническую внутриутробную гипоксию плода, угрозу прерывания беременности.

Средний возраст матерей составил 21,7 года (от 16 до 39 лет). Выявлено, что 58% детей появились от первой, 30% — от второй и 12% — от третьей беременности. Средний срок беременности был 36,9 нед. Ранее проведенные по медицинским показаниям аборт зафиксированы в 25 случаях рождения ребенка с гастрошизисом и в 19 — с омфалоцеле. Срочные роды наблюдали в 91 случае. У 45 женщин роды были преждевременными (32–36 нед.). Отмечали высокий процент недоношенности и гипотрофии у детей с пороками развития передней брюшной стенки. Доношенными, с массой тела более 2500 г родились 44 ребенка (32%), недоношенных малышей было 92 (68%). Из них с низкой массой тела 50 детей (54%), с очень низкой массой тела — 35 (38%), с экстремально низкой массой тела — 7 (8%). Преобладание естественных родов (99 случаев, 73%) над оперативными (37 случаев, 27%) объясняется большей их физиологичностью, особенно у больных с гастрошизисом, повреждения внутренних органов у этих новорожденных не наблюдали.

Объем мероприятий в родильном зале зависел от гестационного срока новорожденного и от наличия сопутствующей патологии (в первую очередь недоношенности). При наличии клиники синдрома дыхательных расстройств ребенка интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). У пациентов с гастрошизисом крайне нежелательно применение увлажненной кислородно-воздушной смеси через лицевую маску, назальных

канюль, а также неинвазивной ИВЛ в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях или высокопоточной неинвазивной вспомогательной вентиляции. Данные методы респираторной поддержки приводят к поступлению большого количества воздуха в желудочно-кишечный тракт, способствуя перерастяжению эвентрированных петель кишечника (особенно при тотальном гастрошизисе). При наличии показаний проводили коррекцию сердечно-сосудистой недостаточности. Важно отметить, что инфузионную терапию (раствор декстрозы 10%, натрия хлорида 0,9%, раствор стерофундина), дотацию электролитов под контролем кислотно-щелочного и электролитного баланса необходимо начинать в родильном зале сразу после оценки состояния ребенка и оказания необходимой реанимационной помощи.

Для профилактики аспирационного синдрома вводили назогастральный зонд, эвакуировали содержимое желудка и оставляли его на весь период транспортировки открытым. Также проводили катетеризацию мочевого пузыря, периферической вены для старта инфузионной терапии. Необходимо подчеркнуть, что при гастрошизисе патологические потери жидкости резко возрастают и ребенок нуждается в инфузионной терапии, значительно превышающей физиологически необходимую инфузию в первые сутки жизни. Учитывая большой объем вводимой жидкости, данной группе пациентов контролировали диурез, ЧСС, показатели АД, появление или нарастание дыхательных нарушений.

После рождения петли кишечника закрывали полиэтиленовой пленкой и фиксировали к телу марлево-бинтовой повязкой. Новорожденных помещали в кювет при температуре $36-37^{\circ}\text{C}$ и 100% влажности (обязателен транскутанный мониторинг температуры тела, так как гипертермия способствует увеличению патологических потерь жидкости) с последующей транспортировкой в реанимобиле. Детей с низким гестационным сроком дополнительно укрывали стерильной пластиковой пленкой или помещали в пластиковый пакет, с положением на спине или на боку.

При поступлении в ОРИТ хирургического стационара оценивали состояние ребенка и решали вопрос о дальнейшей тактике ведения. Продолжали массивную инфузионную терапию, назначали антибактериальные препараты и проводили посиндромное лечение. Устанавливали центральный венозный доступ (глубокая венозная линия или катетеризация подключичной/внутренней яремной вен). Выполняли максимальную декомпрессию кишечника (высокие клизмы с целью отмыкания мекония и уменьшения объема кишечных петель). Парентеральное питание в первые сутки не проводили из-за высокого риска нарастания метаболического ацидоза.

С учетом применения EDMR not Anesthesia for

Gastroshisis по A.Bianchi при лечении пациентов с гастрошизисом необходимо мониторирование АД и сатурации на верхних и нижних конечностях с контролем разницы между показателями. Поэтому предпочтительно, чтобы до начала операции ребенок не находился на ИВЛ, не получал вазопрессорную поддержку, миорелаксанты и анальгезию опиоидными средствами. Все вышеперечисленные препараты коррекции нарушений могут привести к ложной картине «полного благополучия» и при погружении органов не дадут возможности своевременно диагностировать синдром сдавления нижней полой вены, развитие острой ишемии органов брюшной полости, забрюшинного пространства.

Средняя длительность предоперационной подготовки составила $3,3 \pm 2,6$ ч (минимум 3 ч, максимум 24 ч) и зависела от степени недоношенности, особенностей ПРПБС и тяжести состояния поступившего ребенка.

Выбор варианта пластики ПБС зависел от вида патологии и степени висцеро-абдоминальной диспропорции. Среди них использовали аллопластику твердой мозговой оболочкой (ТМО) — 47 (34,6%), первичную радикальную пластику (ПРП) — 52 (38,3%), операцию по Гроссу — 3 (2,2%), синопластику — 22 (16,1%), EDMR not Anesthesia for

Gastroshisis по A.Bianchi — 10 (7,3%). Консервативно пролечено 2 пациента (рис. 2).

В период 1995–2004 гг. приоритет в лечении врожденной патологии отдавали применению ТМО (37 случаев, 54%) и ПРП (24 случая, 35%), в 2005–2012 гг. наряду с ПРП (15 случаев, 33%) стали активно использовать синопластику (16 случаев, 35%), а в 2013–2023 гг. первенство закрепилось за ПРП (13 случаев, 56%) и методикой A.Bianchi (6 случаев, 26%).

Начальный этап хирургической коррекции при ПРП и пластике ТМО был одинаков: в операционной после обработки петель кишечника или амниотической оболочки раствором антисептика накрывали операционное поле. Выполняли срединную лапаротомию с отсечением пупка, лигированием пупочных артерий и вены. При омфалоцеле иссекали амниотические оболочки на расстоянии 2 мм от их границы с кожным валиком. Производили ревизию органов брюшной полости, при которой определяли незавершенный поворот кишечника и общую брыжейку. Затем определяли возможность одномоментного погружения эвентрированных органов в брюшную полость и выполнения радикальной пластики передней брюшной стенки местными тканями. Для увеличения объема брюшной



Рис. 2. Способы лечения пороков развития передней брюшной стенки, примененные у детей с 1995 по 2023 г.

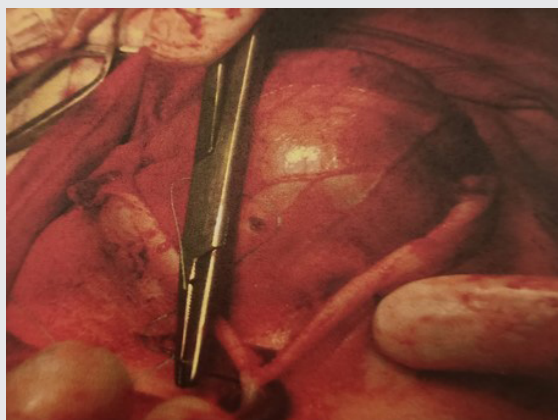


Рис. 3. Пластика твердой мозговой оболочкой



Рис. 4. Пластика по Гроссу

полости производили отсепаровку кожи и подкожной клетчатки от мышечно-апоневротического слоя с последующим его мануальным растяжением. Невозможность выполнения ПРП определяли по повышению давления на вдохе в вентиляционном контуре выше 35–40 см вод.ст. и среднего давления в дыхательных путях выше 9–10 см вод.ст. во время погружения органов в брюшную полость. В этом случае производили аллопластику дефекта передней брюшной стенки ТМО, которую подшивали к апоневрозу узловыми капроновыми швами, что обеспечивало герметичное закрытие дефекта передней брюшной стенки (рис. 3). Кожу над дефектом ушивали наглухо. Для уменьшения ее натяжения и предупреждения некротизирования в шахматном порядке по обе стороны от раны выполняли насечки. При отсутствии повышения давления в вентиляционном контуре выше представленных показателей делали ПРП.

При пластике по Гроссу иссекали избыток пуповины. Вокруг грыжевого выпячивания производили окаймляющий разрез кожи на расстоянии 0,5 см от границы с амниотической оболочкой, которую удаляли острым и тупым путями, обязательно сохраняя при этом целостность внутренней оболочки. В том случае, если амниотическая оболочка фиксирована очень прочно, ее не удаляли, а 2–3 раза обрабатывали 3% спиртовым раствором йода и спиртом. Пупочные сосуды, проходящие по верхнему полюсу грыжи, перевязывали и пересекали. Кожу вместе с подкожной клетчаткой широко с боков мобилизовали до передних аксиллярных линий, вверх — до мечевидного отростка и вниз — до лобка. Апоневроз и мышцы по краю дефекта

тупым и острым путями осторожно выделяли и подшивали отдельными синтетическими швами как можно выше к верхнему полюсу грыжевого мешка. В послеоперационном периоде тяга мышечно-апоневротических слоев способствовала постепенному погружению грыжевого мешка в брюшную полость. Для уменьшения натяжения на кожных лоскутах делали насечки длиной 0,4–0,6 см в шахматном порядке. Кожу над грыжевым выпячиванием ушивали узловыми швами (рис. 4).

Силопластика (подшивание силастикового мешка) была впервые описана Шустером (Schuster) в 1967 г. Принцип вмешательства состоит в использовании силастикового покрытия (укрепленного дакроном), позволяющего постепенно, в течение нескольких дней (до недели) после операции уменьшать объем эвентрированных органов, погружая их в брюшную полость, с последующим ушиванием апоневроза и кожи. У наших пациентов в качестве искусственной полости использовали стерильные перчатки и силастиковые мешки (рис. 5).

Консервативное лечение показано детям с большими размерами грыжи, недоразвитой брюшной полостью и отягощенным преморбидным фоном. Лечение заключалось в коагуляции пуповинных оболочек 2% раствором йода, спиртом и 5% перманганатом калия. Ежедневная смена стерильных, слегка давящих повязок и повторная коагуляция приводили к образованию струпа, непроницаемого для инфекции. В дальнейшем развивающиеся грануляции отторгали струп, начиналась краевая эпителизация. Стимулировали регенерацию тканей в этот период лечения повязками с солкосерилом или ируксолом. Постепенно грыжевой мешок эпителизировался,



а



б

Рис. 5. Силопластика: а — перчаткой; б — силастиковым мешком



Рис. 6. Консервативное лечение омфалоцеле больших размеров

размеры вентральной грыжи уменьшались за счет погружения органов в брюшную полость. Полная эпителизация завершалась через 1,5–2 мес. В некоторых литературных источниках такой метод называют «тихим подвигом». Оперативное лечение вентральных грыж, образовавшихся после консервативного лечения омфалоцеле, проводили в возрасте 2–5 лет (рис. 6).

Одним из последних предложенных способов коррекции ПРПБС является метод Бианки (Bianchi A. et al., 1998) — EDMR not Anesthesia for Gastroshisis (медленное поэтапное погружение без общей анестезии). Показанием к методике является простая форма гастрошизиса (изолированный порок без висцеро-абдоминальной диспропорции).

В послеоперационном периоде у пациентов оставался высоким риск реализации внутриутробной инфекции, присоединения госпитальной флоры, развития перитонита. В связи с этим антибактериальную терапию усиливали назначением метронидазола, по показаниям подключали антимикотические препараты. ИВЛ проводили в режиме PSIMV, с положительным давлением в конце выдоха 4–5 мм рт.ст. Предпочтение отдавали вспомогательным режимам вентиляции, позволяющим раньше экстубировать ребенка с переводом на спонтанное дыхание и минимальную кислородную поддержку (воронка или дотация в кювет). Обезболивание в первые 1–2 сут проводили 0,005% раствором фентанила 2–3 мкг/кг·ч, в дальнейшем с переходом на раствор ацетамино-

фена 15 мг/кг, внутривенно медленно в течение 1 ч (до трех раз в сутки). Инотропную поддержку выполняли 4% раствором допамина (5–8 мкг/кг·мин). Инфузионная терапия с учетом пареза кишечника, повышенного внутрибрюшного давления после погружения эвентрированных органов осуществлялась в режиме повышенной нагрузки. При отсутствии противопоказаний подключали парентеральное питание.

Энтеральное питание начинали при появлении перистальтических шумов, стула (вначале по газоотводной трубке, затем самостоятельного), уменьшения объема отделяемого по зонду из желудка. Предпочтительно начинать с титрования в течение суток сбалансированных электролитных растворов с глюкозой для питания энтероцитов. При увеличении объема необходимо уменьшать темпы введения растворов. При адекватной реакции пациента возможен переход на пробное энтеральное питание лечебными смесями на основе аминокислот или на частичные гидролизаты, с целью уменьшения нагрузки на пищеварительную систему и поджелудочную железу.

Проводимое лечение позволило в удовлетворительном состоянии выписать 87 пациентов (64%). Летальных исходов отмечено 49 (36%), причиной последних явилась тяжелая недоношенность, множественные пороки развития и прогрессирование некротизирующего энтероколита новорожденных в послеоперационном периоде. Средний койко-день составил $28,9 \pm 2,4$ ($p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Нижегородской области, с 1995 по 2023 г. в структуре врожденных аномалий развития новорожденных доля пороков передней брюшной стенки составила 8,2%. Среди таких детей больше мальчиков (70%), а также пациентов с низкой массой тела (54%). Соотношение гастрошизиса к омфалоцеле составляет 2:1.

Критерием для одномоментного погружения эвентрированных органов в брюшную полость являлось повышение давления на вдохе в вентиляционном контуре выше 35–40 см вод.ст., среднего давления в дыхательных путях выше 9–10 см вод.ст. и снижение сатурации (менее 95%) во время манипуляции. С учетом вида патологии, тяжести состояния среди методов хирургической коррекции превалирует первичная радикальная пластика (38%), применение которой в период 2013–2023 гг. увеличилось до 56%.

Для определения динамики внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде следует опираться на данные клинко-лабораторного и инструментального обследования: сроки восстановления диуреза (на 1–2-е сутки после операции), появления самостоятельного стула (на 6–7-е сутки), уровень мочевины (норма от 1,1 до 5,7 ммоль/л), кислотно-щелочное состояние с парциальным давлением углекислого газа крови (норма 35–45 мм рт.ст.), данные УЗИ почек. Энтеральное питание следует начинать при появлении перистальтических шумов, стула (вначале по газоотводной трубке, затем самостоятельного), уменьшения объема отделяемого по зонду из желудка — с титрования электролитных растворов с глюкозой с последующим переходом на аминокислотные смеси или частичные гидролизаты.

За анализируемый промежуток времени летальность при пороках развития передней брюшной стенки составила 36%, причиной неблагоприятных исходов явились глубокая степень недоношенности, множественные пороки развития, прогрессирование некротизирующего энтероколита новорожденных 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. *Детская хирургия*. Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. Isakov Yu.F., Dronov A.F. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
2. Вайцехович И.Л., Паршиков В.В., Пивиков В.Е., Гусева О.И., Шапова Ю.А., Платонова О.А. Вопросы пренатального консультирования при гастрошизисе. Клинические наблюдения и обзор литературы. *Ультразвуковая диагно-*

стика в акушерстве, гинекологии и педиатрии 2000; 8(1): 30–37. Vaytsekhovich I.L., Parshikov V.V., Pivikov V.E., Guseva O.I., Shapova Yu.A., Platonova O.A. Problems of prenatal consultation in gastroschisis. Clinical observations and review of literature. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii* 2000; 8(1): 30–37.

3. Меликов А.Л., Паршиков В.В., Удалова О.В. Антенатальная диагностика пороков развития передней брюшной стенки. В кн.: *Актуальные вопросы детской колопроктологии. Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов*. Н.Новгород; 2005; с. 92–93. Melikov A.L., Parshikov V.V., Udalova O.V. Antenatal'naya diagnostika porokov razvitiya peredney bryushnoy stenki. V kn.: *Aktual'nye voprosy detskoй koloproktologii. Materialy Vserossiyskogo simpoziuma detskikh khirurgov* [Antenatal diagnostics of malformations of the anterior abdominal wall. In: Current issues of pediatric proctology. Materials of the All-Russian Symposium of Pediatric Surgeons]. Nizhny Novgorod; 2005; p. 92–93.

4. Щукина А.А., Мокрушина О.Г., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю. Актуальные вопросы диагностики и лечения омфалоцеле новорождённых. *Российский педиатрический журнал* 2020; 23(2): 126–131. Shchukina A.A., Mokrushina O.G., Gurskaya A.S., Dyakonova E.Yu. Current issues of diagnosis and treatment of neonatal omphalocele. *Rossiiskij pediatricheskij zurnal* 2020; 23(2): 126–131.

5. Ledbetter D.J. Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery. *Surg Clin North Am* 2012; 92(3): 713–727, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.03.010>.

6. Притуло Л.Ф., Пейливанов Ф.П., Гонцов С.В., Дубова Е.И., Ионичева Е.В., Рыбников А.П. Оптимизация лечения детей с гастрошизисом и омфалоцеле. *Таврический медико-биологический вестник* 2016; 19(4): 76–83. Pritulo L.F., Peylikanov F.P., Goncov S.V., Dubova E.I., Ionicheva E.V., Rybnikov A.P. Optimization of treatment of children with gastroschisis and omphalocele. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* 2016; 19(4): 76–83.

7. Веселый С.В., Грона В.Н., Перунский В.П. Методы диагностики и лечения гастрошизиса и омфалоцеле у детей (обзор литературы). *Перинатология и педиатрия* 2006; 3: 137–143. Vesely S.V., Grona V.N., Perunsky V.P. Methods of diagnostics and treatment of gastroschisis and omphalocele in children (literature review). *Perinatologiya i pediatriya* 2006; 3: 137–143.

8. Щукина А.А., Мокрушина О.Г., Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Наковкин О.Н., Сулавко М.А., Ахмедова Д.М. Результаты хирургического лечения новорождённых с пороками развития передней брюшной стенки. *Детская хирургия* 2020; 24(1): 5–10, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-5-10>. Shchukina A.A., Mokrushina O.G., Gurskaya A.S., Dyakonova E.Y., Nakovkin O.N., Sulavko M.A., Akhmedova D.M. Results of surgical treatment of newborns with anterior abdominal wall malformations. *Detskaya khirurgiya* 2020; 24(1): 5–10, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-5-10>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

И.Ю. Карпова, д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

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

Н. А. Плохарский, врач-хирург отделения плановой хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

Д. С. Стриженов, зав. хирургическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород;

Е. А. Рожденкин, зав. отделением плановой хирургии ГБУЗ НО

«Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

Д. В. Карпеева, ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. Е. Лидяева, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,

e-mail: ikarpova73@mail.ru

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ОЗОНОТЕРАПИИ И ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

УДК: 618.15-008.8-022.7-085.835.35

3.1.4 — акушерство и гинекология

Поступила 27.07.2024

Г.О. Гречканев¹, И.О. Стрелец¹, Н.Н. Никишов², Е.В. Синицина³, А.Н. Никишова²

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

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Цель исследования — выявить различия в клинко-лабораторных эффектах озонотерапии бактериального вагиноза и комбинации ее с индуктором интерферонов в сопоставлении с традиционными подходами и определить целевую группу пациенток для использования данного лечения.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациенток с подтвержденным диагнозом бактериального вагиноза. I группа (n=30) получала традиционное лечение метронидазолом, II группа (n=30) — дополнительно ректальные инфузии озонотоксической смеси и тампоны с озонированным оливковым маслом, III группа (n=30) в дополнение к метронидазолу и озонотерапии принимала индуктор интерферонов в виде внутримышечных инъекций по рекомендуемой схеме.

В вагинальном секрете изучалось содержание секреторного IgA (sIgA), лизоцима, концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10.

Результаты и обсуждение. У пациенток с рецидивами бактериального вагиноза в течение года и у пациенток без рецидивов наибольшими были различия в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-10 до лечения. Так, если в I группе в целом уровень ИЛ-6 в вагинальном секрете до лечения составил $242,91 \pm 6,94$ пг/мл, то в подгруппе без рецидивов он был ниже, а в подгруппе с рецидивами — на 45% больше уровня всей группы ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-10 в вагинальном секрете в I группе в целом до лечения составил $22,897 \pm 0,556$ пг/мл, при этом в подгруппе без рецидивов он был выше, а в подгруппе с рецидивами — в 2 раза ниже уровня всей группы ($p < 0,001$).

Во всех группах доля пациенток с существенно повышенным содержанием в вагинальном секрете ИЛ-6 и пониженным ИЛ-10 (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 было больше или равным 19,7) достоверно не отличалась. Однако клинически меньше всего рецидивов наблюдалось в III группе, где наряду с традиционным лечением использовалась комбинация озонотерапии и индуктора интерферона.

Заключение. Дифференцированный подход на основе определения соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 в вагинальном секрете позволяет выделить группу с высокой вероятностью рецидивов и использовать у этих пациенток в дополнение к традиционному лечению озонотерапию и индуктор интерферона, что имеет максимальный клинический результат в виде снижения частоты рецидивов до 16,6%.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз; рецидивы; терапия.

A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE APPOINTMENT OF OZONE THERAPY AND AN INTERFERON INDUCER IN PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS

G.O. Grechkanev¹, I.O. Strelets¹, N.N. Nikishov², E.V. Sinitsina³, A.N. Nikishova²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;

³Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, St. Petersburg

The aim of the study was to identify the differences in the clinical and laboratory effects of ozone therapy for bacterial vaginosis and its combination with an interferon inducer compared to traditional approaches and to determine the target group of patients for this treatment.

Materials and Methods: Ninety patients with confirmed bacterial vaginosis were examined. Group I (n=30) received traditional treatment with metronidazole, Group II (n=30) additionally received rectal insufflations of an ozone-oxygen mixture and tampons with ozonated olive oil, and Group III (n=30) received an interferon inducer in the form of intramuscular injections in addition to metronidazole and ozone therapy, according to the recommended scheme. Secretory IgA (sIgA), lysozyme, and cytokine concentrations of IL-6 and IL-10 were studied in the vaginal secretions.

Results and Discussion: Among patients with recurrent bacterial vaginosis over the year and those without recurrences, the largest differences were found in IL-6 and IL-10 levels before treatment. In Group I, the overall IL-6 level in vaginal secretions before treatment was 242.91 ± 6.94 pg/mL. However, it was lower in the subgroup without recurrences and 45% higher in the subgroup with recurrences than the overall group ($p < 0.001$). The IL-10 level in Group I before treatment was 22.897 ± 0.556 pg/mL, higher in the non-recurrence subgroup and twice as low in the recurrence subgroup compared to the overall group ($p < 0.001$). In all groups, the proportion of patients with significantly elevated IL-6 and reduced IL-10 levels in vaginal secretions (IL-6/IL-10 ratio ≥ 19.7) did not differ significantly. However, clinically, the fewest recurrences were observed in Group III, where ozone therapy combined with an interferon inducer was used alongside traditional treatment.

Conclusion: A differentiated approach based on the IL-6/IL-10 ratio in vaginal secretions allows for the identification of a group at high risk of recurrence. For these patients, adding ozone therapy and an interferon inducer to traditional treatment yields the best clinical results, reducing recurrence rates to 16.6%.

Key words: bacterial vaginosis; relapses; therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) уже в течение нескольких десятилетий остается на острие внимания акушеров-гинекологов всего мира [1–4] и является дискуссионной темой в различных аспектах — от этиологической роли различных микроорганизмов и характера иммунных нарушений, сопровождающих патологию, до оптимальных стратегий лечения. Арсенал традиционных средств терапии пополняется инновационными методиками, призванными улучшить результаты лечения [5, 6].

Известно, что главной проблемой в лечении БВ является отсутствие долгосрочного эффекта, а значит, высокая частота рецидивов заболевания [7, 8].

Цель исследования — выявить различия в клинико-лабораторных эффектах озонотерапии бактериального вагиноза и комбинации ее с индуктором интерферонов и определить целевую группу пациенток для использования данного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 90 пациенток с БВ. I группа из 30 пациенток получала метронидазол по 500 мг per os два раза в день в течение 7 дней. II группа (30 человек) получала дополнительно ректальные инсуффляции озонкислородной смеси № 7 и тампоны с озонированным оливковым маслом № 10. III группа также из 30 больных БВ в дополнение к метронидазолу и озонотерапии получала индуктор интерферонов в виде внутримышечных инъекций по рекомендуемой схеме.

Всем пациенткам по завершении первого этапа терапии назначали курс пробиотиков интравагинально.

В вагинальном секрете изучали содержание секреторного IgA (sIgA), лизоцима, концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10. Иммунологические исследования проводили на оборудовании IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с использованием тест-систем Diagnostic Product Corporation (ЗАО

«Вектор-Бест»), eBioscience (Bender MedSystems). Лабораторные анализы проводили до начала и через 1 мес после окончания терапии. Клиническое наблюдение продолжалось в течение года.

Полученные данные подвергались статистическому анализу с помощью программного пакета SPSS Statistics26. Наличие статистически значимого различия между выборками сравниваемых групп, представленными числовыми данными в соответствующих выборках, не удовлетворяющих критерию нормальности, определялось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$, при множественных сравнениях за критический уровень значимости принимали $p < 0,017$ (после использования поправки Бонферрони). Нормальность выборок данных параметров состояния пациентов определялась по методу Колмогорова–Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные клинические результаты оказались сопоставимы во всех трех группах пациенток и были удовлетворительными. Однако через 1 мес после окончания лечения во II и III группах патологические выделения отсутствовали у 100% пациенток, сохраняясь, хотя и в меньшем количестве по сравнению с исходным состоянием, у 16,6% пациенток I группы. Контрольный анализ через 1 мес после за-

вершения лечения обнаружил отсутствие «ключевых» клеток у 29 женщин (96,6%) II группы и у всех пациенток III группы, тогда как у тех же 5 (16,6%) пациенток I группы эти клетки имели место. Аналогично контрольная рН-метрия выявила нормальную кислотность секрета влагалища у всех пациенток II группы и 29 женщин (96,6%) III группы. В I группе у 6 женщин (20%) рН оказался выше 4,5.

Согласно системе Ньюджента после лечения суммарный балл в I группе составил $6,2 \pm 0,12$ (что соответствует промежуточной микрофлоре и статистически значимо больше по сравнению как с II, так и с III группой ($p < 0,05$)). Во II группе средний балл по системе Ньюджента был $4,33 \pm 0,11$, что приближается к нормальной микрофлоре, но остается в пределах показателей промежуточной микрофлоры. В III группе средний балл оказался статистически значимо ниже по сравнению как с I, так и со II группой, составив $3,42 \pm 0,19$, что свидетельствует о достижении микрофлорой нормального состояния. Таким образом, у части пациенток I группы лечение оказало кратковременный эффект, клиника БВ возобновлялась уже через 1 мес. Дальнейшее наблюдение показало усиление данной тенденции.

Так, наибольшей (24 случая, или 80%) частота рецидивов оказалась в I группе, получавшей традиционное лечение (табл. 1), причем у 40% женщин рецидив случился в течение 6 мес после окончания лечения (рис. 1).

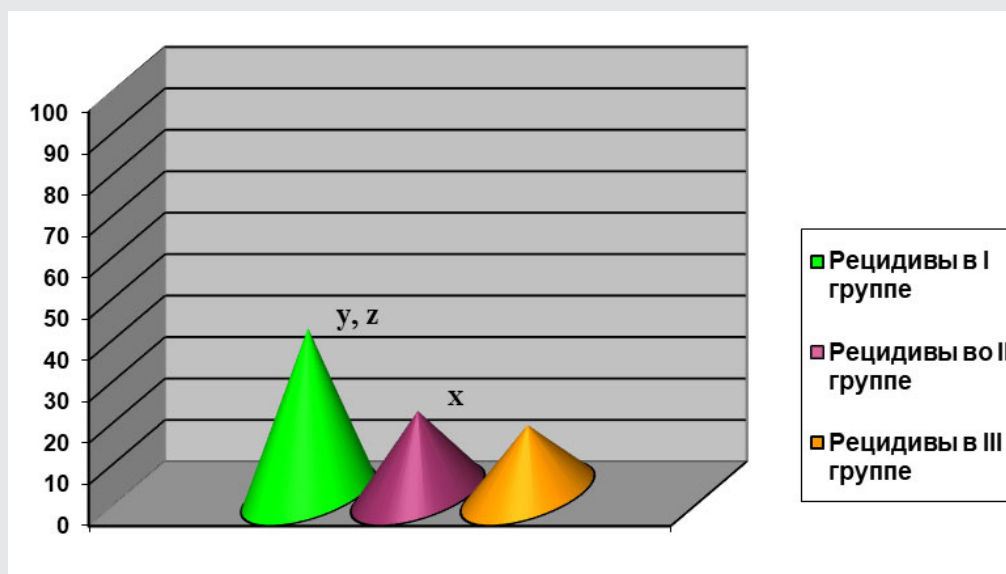


Рис. 1. Влияние традиционного лечения (I группа), лечения в комбинации с озонотерапией (II группа) и лечения в комбинации с озонотерапией и индуктором интерферона (III группа) на частоту рецидивов бактериального вагиноза у пациенток в течение 6 мес: x — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя II группы по отношению к показателю III группы; y — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя I группы по отношению к показателю II группы; z — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя I группы по отношению к показателю III группы

Таблица 1

Влияние традиционного лечения (I группа), лечения в комбинации с озонотерапией (II группа) и лечения в комбинации с озонотерапией и индуктором интерферона (III группа) на частоту рецидивов бактериального вагиноза

Группа	Количество рецидивов, абс. число (%)		
	В течение первых 6 мес	В течение следующих 6 мес	Суммарно в течение года
I	12 (40,0)	12 (40,0)	24 (80,0)
II	6 (20,0)	6 (20,0)*	12 (40,0)*
III	3 (10,0)***	2 (6,6)***	5 (16,6)**

Примечания: * — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя II группы по отношению к показателю I группы; ** — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя III группы по отношению к показателю II группы; *** — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя III группы по отношению к показателю I группы.

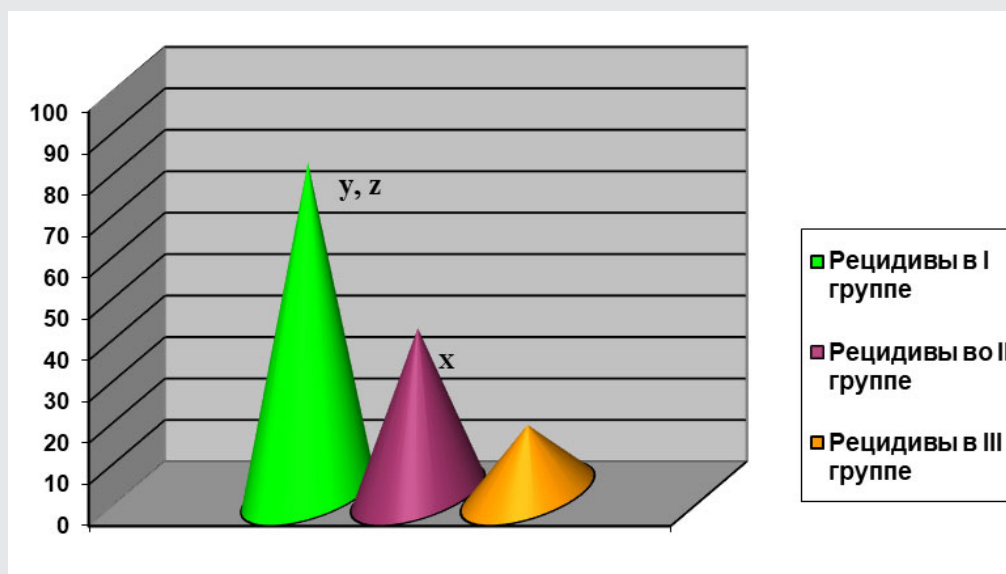


Рис. 2. Влияние традиционного лечения (I группа), лечения в комбинации с озонотерапией (II группа) и лечения в комбинации с озонотерапией и индуктором интерферона (III группа) на частоту рецидивов бактериального вагиноза у пациенток в течение 1 года (суммарно): x — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя II группы по отношению к показателю III группы; y — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя I группы по отношению к показателю II группы; z — статистическая значимость различий ($p < 0,001$) показателя I группы по отношению к показателю III группы

Значительно лучше были результаты во II группе, в терапии которой использовался дополнительно медицинский озон в виде ректальных инфузий и вагинальных тампонов с озонированным оливковым маслом. Однако и в этой группе рецидивы имели место: в 40% случаев, из них у 20% женщин — в первые полгода (см. табл. 1, рис. 1, 2). Наиболее стабильным был итог сочетанного использования на фоне традиционных лечебных мероприятий озонотерапии и индуктора интерферона (см. рис. 1, 2). Только в 16,6% случаев был отмечен рецидив забо-

левания: у 3 женщин через 6 мес и у 2 в течение следующих 6 мес (см. табл. 1).

Таким образом, оптимальная положительная динамика БВ имеет место при включении в состав терапии медицинского озона в двух опциях и индуктора интерферона, причем это относится как к непосредственным, так и к относительно отдаленным результатам лечения. В частности, за счет комбинации озонотерапии и индуктора интерферона достигается статистически значимо меньшая частота рецидивов в течение 1 года.

Таблица 2

Различия в уровнях ИЛ-6 и ИЛ-10 в зависимости от характера течения заболевания (рецидивное/безрецидивное)
в I группе в среднем до лечения

Показатель	ИЛ-6			ИЛ-10		
	в целом в группе	в подгруппе с рецидивами	в подгруппе без рецидивов	в целом в группе	в подгруппе с рецидивами	в подгруппе без рецидивов
Среднее	242,90	296,90	204,17	22,897	15,453	30,687
Медиана	246,85	300,21	208,32	23,350	16,431	31,549
Мода	166,2	226,3	130,4	23,6	16,04	25,6
Дисперсия	1444,0	1490,5	1457,3	9,258	10,170	20,320
Асимметрия	-0,254	0,204	0,141	-0,093	0,4420	0,6520
Экссесс	-0,381	-0,527	-0,832	-0,579	-0,344	-0,167
Диапазон	146,5	175,3	135,8	11,3	14,3	19,0

Для выяснения механизмов, лежащих в основе рецидивного течения БВ и подбора группы пациенток, требующих комплексного, а не стандартного лечения, мы проанализировали иммунологические параметры не только в целом, но и выделили в I группе подгруппы в зависимости от наличия рецидивов после окончания терапии. Оказалось, что наибольшими были различия в исходных уровнях ИЛ-6 и ИЛ-10.

Так, если в I группе в целом уровень ИЛ-6 в вагинальном секрете (табл. 2) до лечения составил $242,91 \pm 6,94$ пг/мл, то в подгруппе без рецидивов (20 женщин) он был ниже, а в подгруппе с рецидивами (80% больных) — на 45% больше ($p < 0,001$). Повторное определение показателя после окончания терапии продемонстрировало, что он в среднем в группе не изменился. Уровень ИЛ-10 в вагинальном секрете в I группе в целом (см. табл. 2) до лечения составил $22,897 \pm 0,556$ пг/мл, у больных без рецидивов был выше, а у пациенток с рецидивами — в два раза ниже уровня всей группы ($p < 0,001$).

Аналогично во II группе при ретроспективном выделении пациенток с рецидивами в течение года оказалось, что если в целом ИЛ-6 в вагинальном секрете до лечения составил $257,843 \pm 7,003$ пг/мл, то в подгруппе без рецидивов (40% пациенток) был на уровне $212,10 \pm 2,45$ пг/мл, а в подгруппе с рецидивами (60% больных) — $300,24 \pm 6,12$ пг/мл, т.е. на 41,5% больше ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-10 во II группе исходно составил $25,150 \pm 0,777$ пг/мл, в подгруппе без рецидивов — $35,211 \pm 2,120$ пг/мл, а в подгруппе с рецидивами — $12,117 \pm 3,650$ пг/мл, т.е. в 2,9 раза меньше ($p < 0,001$).

Та же картина имела место и в III группе. В целом ИЛ-6 в вагинальном секрете до лечения составил

$234,470 \pm 8,114$ пг/мл, в подгруппе без рецидивов — $200,16 \pm 5,36$ пг/мл, а в подгруппе с рецидивами — $285,55 \pm 7,19$ пг/мл, т.е. на 42,5% больше ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-10 в вагинальном секрете в III группе исходно составил $25,81 \pm 0,80$ пг/мл, при этом в подгруппе пациенток без рецидивов (83,4%) находился на уровне $37,406 \pm 1,140$ пг/мл, а в подгруппе с рецидивами (16,6%) — $14,226 \pm 4,300$ пг/мл, т.е. в 2,6 раза меньше ($p < 0,001$).

Таким образом, соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 составило у пациенток с рецидивами в I группе 19,7, во II группе — 25, в III группе — 20. В подгруппах без рецидивов эти показатели были, соответственно, 6,8; 6,0; 5,4.

Также выяснилось, что исходно доля больных с высоким соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 была равной во всех трех группах: в I — 80% (24 женщины), во II — 83% (25 пациенток), в III — 86,7% (26 больных).

Повторное определение показателя после окончания терапии продемонстрировало, что после лечения в I группе в целом коэффициент ИЛ-6/ИЛ-10 достоверно не изменился, составив $10,2 \pm 0,31$. Во II группе он уменьшился с $10,2 \pm 0,10$ до $4,90 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) преимущественно за счет женщин с исходно высоким коэффициентом ИЛ-6/ИЛ-10.

Характерно, что результатом комплексного лечения с использованием озонотерапии и индуктора интерферона среди различных положительных лабораторных эффектов в аспекте локального иммунитета одними из наиболее выраженных были изменения именно этих параметров — повышение ИЛ-10 на 75,06% при снижении содержания ИЛ-6 на 37,46%. В итоге коэффициент ИЛ-6/ИЛ-10 в целом снизился с $9,36 \pm 0,34$ до $3,20 \pm 0,12$ ($p < 0,001$).

и достиг минимального уровня по сравнению как с I, так и со II группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбирая подходы к лечению БВ, нужно, с одной стороны, учитывать многообразные аспекты заболевания, с другой — следовать принципу необходимости и достаточности. Для реализации последнего нами и были проанализированы предпосылки к рецидивирующему течению БВ на основе ретроспективной оценки иммунологического профиля больных. Как оказалось, наибольшими в случае рецидива были исходные отклонения в соотношении ИЛ-6/ИЛ-10, которое составило у больных с рецидивами в I группе 19,7, во II группе — 25, в III группе — 20. В подгруппах без рецидивов эти показатели были соответственно 6,8; 6,0; 5,4.

Таким образом, соотношение провоспалительного ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10 выше или равное 19,7 может служить предиктором рецидива БВ, что в целом соответствует литературным данным о роли этого критерия в оценке тяжести различных инфекционных процессов [9], а значит, может служить основанием для использования комплексного лечения, способного это предотвратить.

Важным обстоятельством является отсутствие различий в долях пациенток с повышенным исходным соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 во всех трех группах и, напротив, очевидные различия в частоте рецидивов в них, которые позволяют утверждать о возможности предотвратить рецидив БВ за счет иммунокорригирующего воздействия. Наиболее выраженный эффект показала комбинация с традиционным лечением, озонотерапией и индуктором интерферона, которая позволяет в максимальной степени снизить уровень ИЛ-6 и повысить ИЛ-10, что имеет следствием клинический результат в виде минимального числа рецидивов БВ в течение года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 в вагинальном секрете $\geq 19,7$ присутствует у пациенток, у которых после лечения имеет место высокая частота рецидивов. Применение озонотерапии и индуктора интерферона в комбинации с традиционным лечением позволяет достигнуть максимального клинико-лабораторного результата в лечении бактериального вагиноза, в том числе в виде снижения частоты рецидивов заболевания. Таким образом, при соотношении ИЛ-6/ИЛ-10 в вагинальном секрете $\geq 19,7$ использование озонотерапии и индуктора интерферонов является обоснованным и позволяет избежать назначения дополнительных препаратов у пациенток с низкой вероятностью рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузнецова И.В., Бебнева Т.Н. Аспекты терапии бактериального вагиноза в реальной клинической практике. *Женская клиника* 2021; 2: 71–79. Kuznetsova I.V., Bebneva T.N. Aspects of the treatment of bacterial vaginosis in real clinical practice. *Zhenskaya klinika* 2021; 2: 71–79.
 2. Sobel J.D., Sobel R. Current and emerging pharmacotherapy for recurrent bacterial vaginosis. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(12): 1593–1600, <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1904890>.
 3. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение* 2021; 9(4): 52–62, <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>. Dikke G.B., Baranov I.I., Bayramova G.R. Bacterial vaginosis: paradox of the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie* 2021; 9(4): 52–62, <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62>.
 4. Muzny C.A., Sobel J.D. The role of antimicrobial resistance in refractory and recurrent bacterial vaginosis and current recommendations for treatment. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(4): 500, <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040500>.
 5. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Нерешенные вопросы и проблемы терапии бактериального вагиноза. *Женская клиника* 2023; 3: 38–50. Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Unresolved issues and problems of bacterial vaginosis therapy. *Zhenskaya klinika* 2023; 3: 38–50.
 6. Кузнецова И.В., Землина Н.С. Выбор тактики ведения пациенток с вагинальными инфекциями в неоднозначных клинических ситуациях. *Женская клиника* 2023; 2: 37–51. Kuznetsova I.V., Zemlina N.S. The choice of management tactics for patients with vaginal infections in ambiguous clinical situations. *Zhenskaya klinika* 2023; 2: 37–51.
 7. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней* 2020; 69(3): 39–45, <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>. Kira E.F., Khalturina Y.V. Modern therapeutic options in the treatment of bacterial vaginosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2020; 69(3): 39–45, <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>.
 8. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis — a brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245: 143–148, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
 9. Zhang Y., Li B., Ning B. Evaluating IL-6 and IL-10 as rapid diagnostic tools for Gram-negative bacteria and as disease severity predictors in pediatric sepsis patients in the intensive care unit. *Front Immunol* 2022; 13: 1043968, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1043968>.
- ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**
- Г.О. Гречканев**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- И.О. Стрелец**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

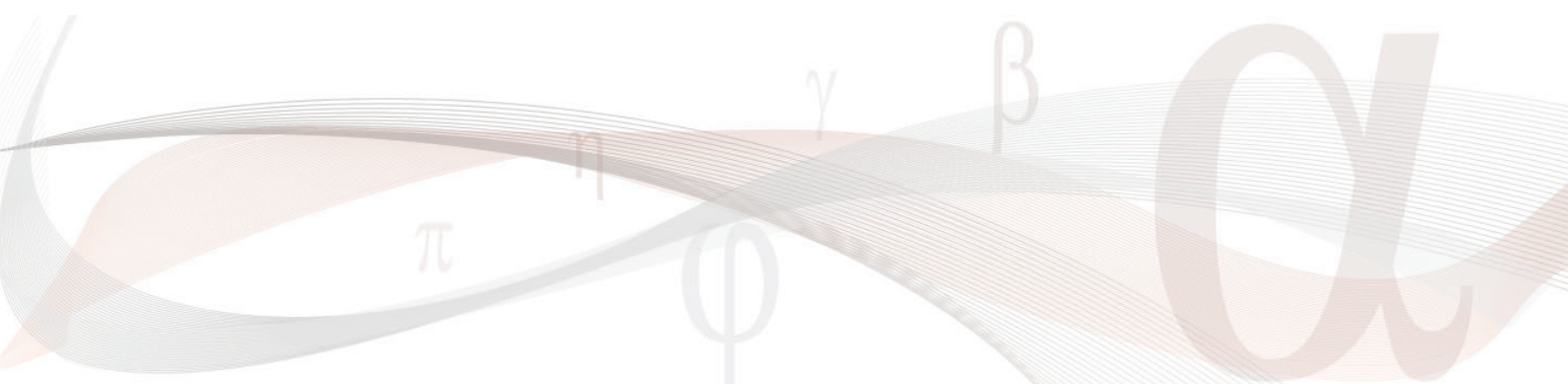
Н. Н. Никишов, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института БФУ им. И. Канта, Калининград;

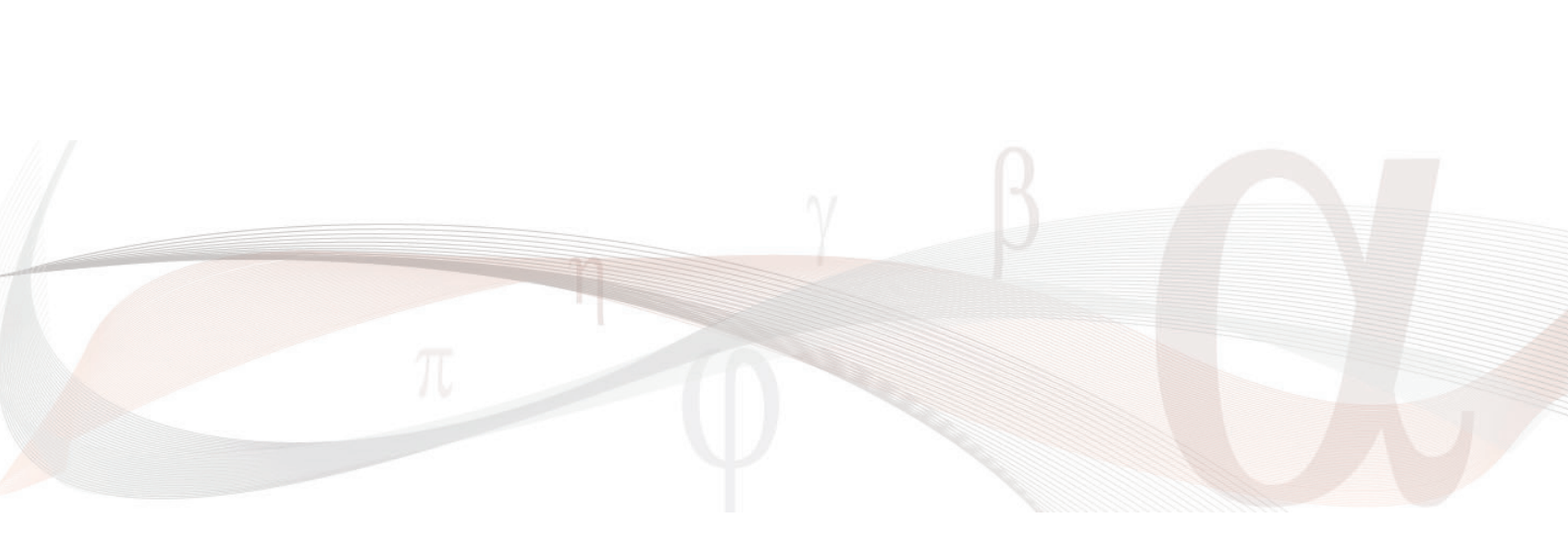
Е. В. Синицина, студент медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

А. Н. Никишова, студент Высшей школы медицины ОНК

«Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград.

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович,
e-mail: ggrechkanev@mail.ru





ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАК СПОСОБ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

УДК: 616.127-005.8-08-039.57

3.1.20 — кардиология

Поступила 12.08.2024

Ф.Н. Мурадова^{1, 2}, А.А. Некрасов^{1, 2}, Е.С. Тимощенко², Т.А. Некрасова^{1, 2}, Ф.Ю. Валикулова^{1, 2},
А.С. Щеткина¹

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

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

Цель работы — оценить влияние бесшовной технологии льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) на двухлетний прогноз у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование последовательно включено 172 пациента, госпитализированных с диагнозом ОКС и выписанных после стационарного лечения в период с января по май 2022 г., имевших право на ЛЛО. Из них были сформированы две группы: 1) пациенты, у которых процесс ЛЛО был организован стандартным методом (контрольная группа стандартного ЛЛО, n=66); 2) пациенты с «бесшовным» способом организации ЛЛО, получившие необходимые для 3–6-месячного лечения лекарственные препараты при выписке из стационара (основная группа бесшовного ЛЛО, n=106). В обеих группах сравнивали исходы на протяжении последующих 25 мес наблюдения.

Результаты. При использовании бесшовного способа ЛЛО было отмечено уменьшение долей больных с неблагоприятными исходами в виде смерти от всех причин в 2,7 раза ($p=0,019$) и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний в 2,6 раза ($p=0,037$). Также прослеживалось снижение частоты повторных госпитализаций, связанных с болезнями системы кровообращения ($p=0,029$ по критерию Гехана).

Заключение. Бесшовный способ организации льготного лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острый коронарный синдром, ассоциируется с улучшением их прогноза при 25-месячном наблюдении, в виде снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; приверженность к терапии; организация лекарственного обеспечения; прогноз.

OPTIMIZATION OF DRUG SUPPLY SYSTEM AS A WAY TO IMPROVE PATIENT PROGNOSIS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

F.N. Muradova^{1,2}, A.A. Nekrasov^{1,2}, E.S. Timoshchenko², T.A. Nekrasova^{1,2}, F.Y. Valikulova^{1,2}, A.S. Shchetkina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²City Clinical Hospital No. 5 of Nizhny Novgorod

The aim of the study was to assess the impact of a seamless drug benefit system (DBS) on the two-year prognosis of patients who survived acute coronary syndrome (ACS).

Materials and Methods: This retrospective study consecutively included 172 patients hospitalized with a diagnosis of ACS and discharged after inpatient treatment between January and May 2022, who were eligible for DBS. Two groups were formed: (1) patients for whom the DBS was organized using the standard method (control group, standard DBS, n=66); (2) patients who received necessary medications for 3-6 months of treatment upon discharge from the hospital (main group, seamless DBS, n=106). Outcomes were compared in both groups during a subsequent 25-month follow-up period.

Results: The use of the seamless DBS method resulted in a 2.7-fold reduction in all-cause mortality ($p=0.019$) and a 2.6-fold reduction in cardiovascular-related mortality ($p=0.037$). Additionally, a decrease in the frequency of rehospitalizations due to circulatory system diseases was observed ($p=0.029$ using Gehan's test).

Conclusion: The seamless drug benefit system for patients who survived acute coronary syndrome is associated with improved prognosis during the 25-month follow-up period, as evidenced by a reduced risk of overall and cardiovascular mortality, as well as fewer cardiovascular-related rehospitalizations.

Keywords: acute coronary syndrome; therapy adherence; drug benefit organization; prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) сопровождается серьезными социально-медицинскими последствиями, которые могут возникнуть не только в ходе госпитального периода, но и в процессе дальнейшего амбулаторного наблюдения. Перенесенный ОКС может послужить триггером для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, в свою очередь, входят в число главных причин смерти и повторных госпитализаций в различных регионах России [1, 2].

Важным условием эффективного амбулаторного лечения после перенесенного ОКС является длительное сохранение приверженности больного к терапии [3–9], что может стать сложной задачей после выписки из стационара из-за начальных организационных трудностей и зачастую недостаточной мотивации больного.

Многие эксперты отмечают особую значимость

процедуры выписки из стационара, которую потенциально можно использовать для улучшения приверженности пациента к выполнению медицинских рекомендаций, а также для преодоления «терапевтической инертности» врача. Корректная организация процесса выписки может обеспечить как соответствие стартовой амбулаторной терапии современным стандартам, так и устойчивое стремление пациента к ее долгосрочному проведению. В этой связи в последние годы в некоторых странах активно внедряется командный подход к осуществлению выписки больного с участием клинического фармаколога: он взаимодействует с пациентом и врачом в плане выбора оптимальной терапии и повышения мотивации к ее долгосрочному проведению [10–12]. Данная стратегия еще требует доработки и, по некоторым оценкам, ассоциируется лишь с краткосрочным положительным влиянием на прогноз [13].

Большое значение для сохранения приверженно-

сти к терапии имеют различные технологии льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО). Отсутствие необходимости оплачивать лекарственные средства, безусловно, влияет на мотивацию пациента к их долгосрочному применению.

Вместе с тем важно не только предоставить право на ЛЛО наиболее уязвимым категориям пациентов, но и надлежащим образом организовать данный процесс. Согласно экспертным оценкам, до 55% больных с правом на ЛЛО отмечают недостаточную доступность необходимых им препаратов [9]. Отчасти данная проблема может быть решена за счет функционирования специализированных центров и программ кардиореабилитации, в том числе с применением телемедицинских технологий [14–16].

В РФ значительное количество больных с ОКС, включая не являющихся инвалидами лиц с первичным и повторным инфарктом миокарда (ИМ), а также с нестабильной стенокардией и проведенным стентированием коронарных артерий (КА), имеет право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [17]. При этом способы организации ЛЛО на местах заметно различаются [18], что влияет на доступность лекарственных препаратов и, соответственно, на приверженность больных к терапии.

Министерством здравоохранения Нижегородской области был принят ряд документов, обеспечивших функционирование пилотного проекта бесшовного ЛЛО для граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния и некоторые кардиохирургические вмешательства [19, 20], с участием ряда медицинских и аптечных организаций, при координирующей роли и телемедицинских консультациях специалистов (координаторов) Центра управления сердечно-сосудистыми рисками Нижегородской области на базе областного кардиологического диспансера.

В отношении больных с ОКС данный проект, во-первых, обеспечил по-настоящему командный подход к выписке пациентов, что способствовало как оптимальному выбору стартовой амбулаторной терапии, так и повышению мотивации больных к выполнению полученных рекомендаций. Во-вторых, в момент выписки из стационара лечащий врач выдавал больному непосредственно на руки необходимые на амбулаторном этапе лекарственные средства в объеме, достаточном для 3–6-месячной терапии. Данный подход должен был улучшить преемственность терапии между стационарным и амбулаторным звеньями здравоохранения. Суммарно ожидалось улучшение приверженности пациентов к лечению, а также связанная с этим минимизация рисков отдаленных неблагоприятных исходов (включая смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам).

В настоящий момент появилась возможность дать оценку результатам двухлетнего применения бесшовного способа организации ЛЛО у пациентов, перенесших ОКС, по итогам двухлетнего наблюдения.

Цель работы — оценить влияние бесшовной технологии амбулаторного льготного лекарственного обеспечения на двухлетний прогноз у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное исследование с последовательным включением пациентов, которые первоначально были госпитализированы с диагнозом ОКС, прошли соответствующее стационарное лечение и затем были выписаны из ГБУЗ НО ГKB № 5 Нижнего Новгорода в период с января по май 2022 г. Включение в исследование осуществлялось методом сплошной выборки. Критерием исключения было отсутствие права на льготное лекарственное обеспечение в рамках рассмотренных выше нормативных актов [17, 19, 20].

В итоге участниками исследования стали 172 человека с перенесенным ОКС, которым назначалось ЛЛО в постгоспитальном периоде. Из них были сформированы две группы наблюдения. Группа 1 — пациенты, у которых процесс ЛЛО был организован стандартным методом и требовал посещения медицинской организации (амбулаторно-поликлинического звена) и аптечного учреждения в начале постгоспитального периода (контрольная группа стандартного ЛЛО, $n=66$). Группа 2 — пациенты с бесшовным способом организации ЛЛО, получившие необходимые для 3–6-месячного лечения лекарственные препараты на руки в процессе выписки из стационара (основная группа бесшовного ЛЛО, $n=106$).

В ходе госпитализации у части больных с первоначальным диагнозом ОКС был выявлен инфаркт миокарда (ИМ), включая 34 больных контрольной группы (51,5%) и 70 больных основной группы (66,0%, $p=0,083$). В том числе повторный ИМ имелся у 4 и 1 больного соответственно ($p=0,13$). В остальных случаях была выявлена нестабильная стенокардия; всем пациентам с данным диагнозом на стационарном этапе проводилось стентирование пораженных коронарных артерий.

Как видно из таблицы 1, пациенты обеих групп имели сопоставимые клинико-демографические характеристики ($p>0,05$ по основным показателям).

Между пациентами, у которых ЛЛО было организовано по стандартной и бесшовной схемам, не имелось значимых различий по долям больных, получивших те или иные группы фармакологических средств (табл. 2).

Далее у всех пациентов были оценены исходы на этапе амбулаторного наблюдения, возникшие

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп стандартного и бесшовного льготного лекарственного обеспечения

Показатель	Всего, n=172	Стандартное ЛЛО (n=66)	Бесшовное ЛЛО (n=106)	p
Возраст, лет	64,60±11,09	66,10±12,17	63,70±10,34	0,20
ИМТ, кг/м ²	29,00±4,91	28,50±4,35	29,30±5,18	0,58
Пол мужской, абс. (%)	119 (69,2)	47 (71,2)	72 (67,9)	0,65
Локализация инфаркта миокарда*, абс. (%):				
передний	60 (34,9)	19 (28,8)	41 (38,7)	0,19
боковой	18 (10,5)	7 (10,6)	11 (10,4)	0,96
нижний	42 (24,4)	12 (18,2)	30 (28,3)	0,13
задний	4 (2,3)	1 (1,5)	3 (2,8)	0,58
Госпитальные осложнения, абс. (%):				
отек легких	5 (2,9)	3 (4,5)	2 (1,9)	0,31
кардиогенный шок	4 (2,3)	2 (3,0)	2 (1,9)	0,63
аритмии	36 (20,9)	17 (25,8)	19 (17,6)	0,22
аневризма ЛЖ	10 (5,8)	3 (4,5)	7 (6,6)	0,58
ранняя постинфарктная стенокардия	5 (2,9)	1 (1,5)	4 (3,7)	0,39
аллергическая реакция	1 (0,6)	0	1 (0,9)	0,62
Селект. коронарография, абс. (%)	168 (97,7)	63 (95,5)	105 (99,1)	0,16
Стентирование, абс. (%)	159 (92,4)	59 (89,4)	100 (94,3)	0,23
Количество стентов	1,50±0,91	1,4±0,9	1,50±0,92	0,56
Тип стента DES, абс. (%)	87 (50,6)	33 (50,0)	54 (50,9)	0,90
Поражено коронарных артерий, абс. (%):				
1	60 (34,9)	22 (33,3)	38 (35,8)	0,74
2	56 (32,6)	24 (36,4)	32 (30,2)	0,40
3 и больше	52 (30,2)	17 (25,8)	35 (33,0)	0,31
Соп. патология, абс. (%):				
артер. гипертензия	163 (94,8)	62 (93,9)	101 (95,3)	0,70
сах. диабет 2-го типа	33 (19,2)	15 (22,7)	18 (17,0)	0,35
АЗПА	47 (27,3)	19 (28,8)	28 (26,4)	0,73
болезни органов дыхания	19 (11,0)	11 (16,7)	8 (7,5)	0,081
онкологические болезни				0,084
цирроз печени	13 (7,6)	8 (12,1)	5 (4,7)	0,62
ожирение	2 (1,2)	1 (1,5)	1 (0,9)	0,76
	37 (21,5)	15 (22,7)	22 (20,8)	

Примечания: * — при обширном инфаркте миокарда учитывалось поражение миокарда разной локализации; ИМТ — индекс массы тела; ЛЖ — левый желудочек, АЗПА — атеросклеротические заболевания периферических артерий.

до февраля 2024 г. включительно. Неблагоприятными исходами считались смерть от всех причин, смерть вследствие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), повторная госпитализация по любой причине; повторная госпитализация с ССЗ (часть больных имела более одной повторной госпитализации, в том числе по сердечно-сосудистым причинам; в этом случае при статистическом анализе данных учитывалось время до первой госпитализации вследствие ССЗ).

При статистическом анализе применяли пакет программ Statistica 8.0. Для сравнения количествен-

ных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна–Уитни, качественных данных — хи-квадрат и Фишера. При анализе исходов применяли метод Каплана–Мейера и критерий Гехана. При описании выборок использовали среднее ± квадратическое отклонение (M±S). Различия при p≤0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на фоне бесшовной организации ЛЛО общая (рис. 1) и сердечно-сосудистая смерт-

Таблица 2

Лекарственные средства, рекомендованные при выписке больным групп стандартного и бесшовного льготного лекарственного обеспечения

Показатель	Всего, n=172	Стандартное ЛЛО, n=66	Бесшовное ЛЛО, n=106	p
АСК	153 (88,9)	59 (89,4)	94 (88,7)	0,88
Другие антитромбоцитарные препараты:				
Клопидогрель	142 (82,6)	54 (81,8)	88 (83,0)	0,84
Тикагрелор	24 (13,9)	7 (10,6)	17 (16,0)	0,32
Другие	6 (3,5)	5 (7,6)	1 (0,9)	0,032
Всего	172 (100,0)	66 (100,0)	106 (100,0)	1,0
Пероральные антикоагулянты:				
Ривароксабан	10 (5,8)	3 (4,5)	7 (6,6)	0,58
Апиксабан	7 (4,1)	3 (4,5)	4 (3,7)	0,80
Дабигатран	2 (1,2)	1 (1,5)	1 (0,9)	0,62
Всего	19 (11,0)	7 (10,6)	12 (11,3)	0,88
Ингибиторы РААС:				
Эналаприл	28 (16,3)	11 (16,7)	17 (16,0)	0,91
Периндоприл	100 (58,1)	32 (48,5)	68 (64,2)	0,056
Лозартан	40 (23,2)	20 (30,3)	20 (18,9)	0,085
Всего	168 (97,7)	63 (95,5)	105 (99,1)	0,16
β-блокаторы:				
Бисопролол	51 (29,7)	22 (33,3)	29 (27,4)	0,41
Метопролол	113 (65,7)	38 (57,6)	75 (70,7)	0,077
Всего	164 (95,3)	60 (90,9)	104 (98,1)	0,056
Антагонисты кальция: Амлодипин	34 (19,8)	12 (18,2)	22 (20,8)	0,68
Статины: Аторвастатин	169 (98,2)	64 (97,0)	105 (99,1)	0,56
Блокаторы МКР: Спиринолактон	47 (27,3)	22 (33,3)	25 (23,6)	0,16
иНГЛТ-2: любые	3 (1,7)	2 (3,0)	1 (0,9)	0,32
Диуретики: любые тиазидные и петлевые	34 (19,8)	16 (24,2)	18 (17,0)	0,25
Антиаритмики: Амиодарон	6 (3,5)	2 (3,0)	4 (3,7)	0,58
Сахароснижающие препараты: любые	23 (13,4)	9 (13,6)	14 (13,2)	0,55

Примечания: АСК — ацетилсалициловая кислота; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; МКР — минералокортикоидные рецепторы; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа.

ность пациентов с недавним анамнезом ОКС оказалась заметно ниже (табл. 3), чем при использовании стандартной схемы лекарственного обеспечения ($p<0,05$ по обоим показателям). В том числе доля лиц, умерших вследствие ССЗ, в группе бесшовного ЛЛО была в 2,65 раза меньше, чем в контроле.

Анализ повторных госпитализаций проводился отдельно для первого и второго (при наличии) случаев пребывания в стационаре (табл. 4). При бесшовной организации амбулаторного ЛЛО прослеживались

тенденции к уменьшению долей больных, нуждавшихся в одной ($p=0,10$) и, в еще большей степени, в двух ($p=0,010$) повторных госпитализациях (вне зависимости от причины пребывания в стационаре).

Важно, что на фоне бесшовного способа ЛЛО меньше больных имело потребность в одной или двух повторных госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам. В том числе при бесшовном ЛЛО нуждавшихся в первой повторной госпитализации по поводу ССЗ было в 1,5 раза меньше

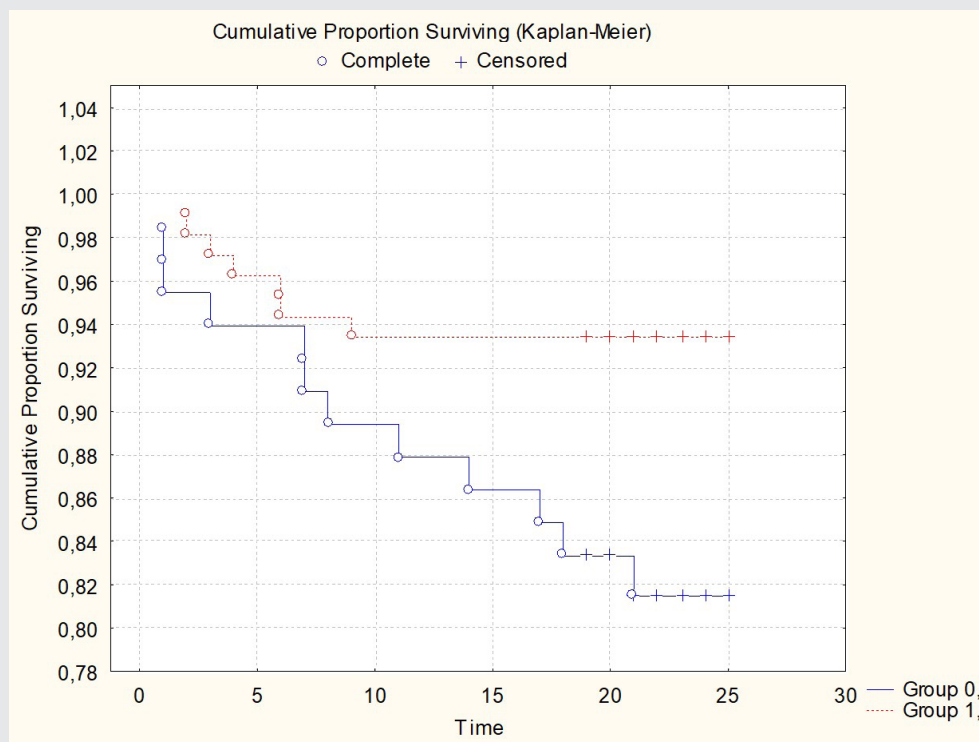


Рис. 1. Общая смертность пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом на фоне стандартной и бесшовной организации амбулаторного льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) при 25-месячном наблюдении: группа 0 — стандартная организация ЛЛО; группа 1 — бесшовная. Различия между кривыми статистически значимы: $p=0,029$ (критерий Гехана)

($p=0,043$), а во второй повторной госпитализации — в 2 раза меньше ($p=0,017$), чем в контроле.

Наглядно анализ исходов в плане повторных госпитализаций по поводу ССЗ представлен на рисунке 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что бесшовный способ организации ЛЛО ассоциируется со значимым снижением общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов, а также с уменьшением их потребности в повторных госпитализациях по поводу патологии системы кровообращения. Данный подход к оптимизации лекарственного обеспечения на амбулаторном этапе подтвердил свою эффективность не только в плане отмеченного ранее увеличения доступности препаратов [18], но и с точки зрения улучшения отдаленных исходов среди перенесших ОКС больных.

В основе положительного влияния бесшовного ЛЛО на прогноз может лежать комплекс факторов: мотивационный эффект участия в процессе инициации ЛЛО лечащего врача стационара, командный подход с вовлечением высококвалифицированных специалистов и проведением телемедицинских кон-

сультаций, что позволяет исключить погрешности и ошибки в назначениях в разрезе актуальных клинических рекомендаций [10–13], собственно возможность бесплатно получать нужные лекарственные препараты [17, 19, 20], и наконец, существенное упрощение для пациента процесса инициации ЛЛО, что исключает нежелательные перерывы в медикаментозной терапии при переходе от стационарного к амбулаторному периоду наблюдения. Суммарно данные факторы способны обеспечить высокий уровень приверженности к проводимой терапии как минимум в первые месяцы амбулаторного периода, что и дает итоговый положительный прогностический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесшовный способ организации льготного лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острый коронарный синдром, ассоциируется с улучшением отдаленных исходов при 25-месячном наблюдении, что проявляется значимым снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности,

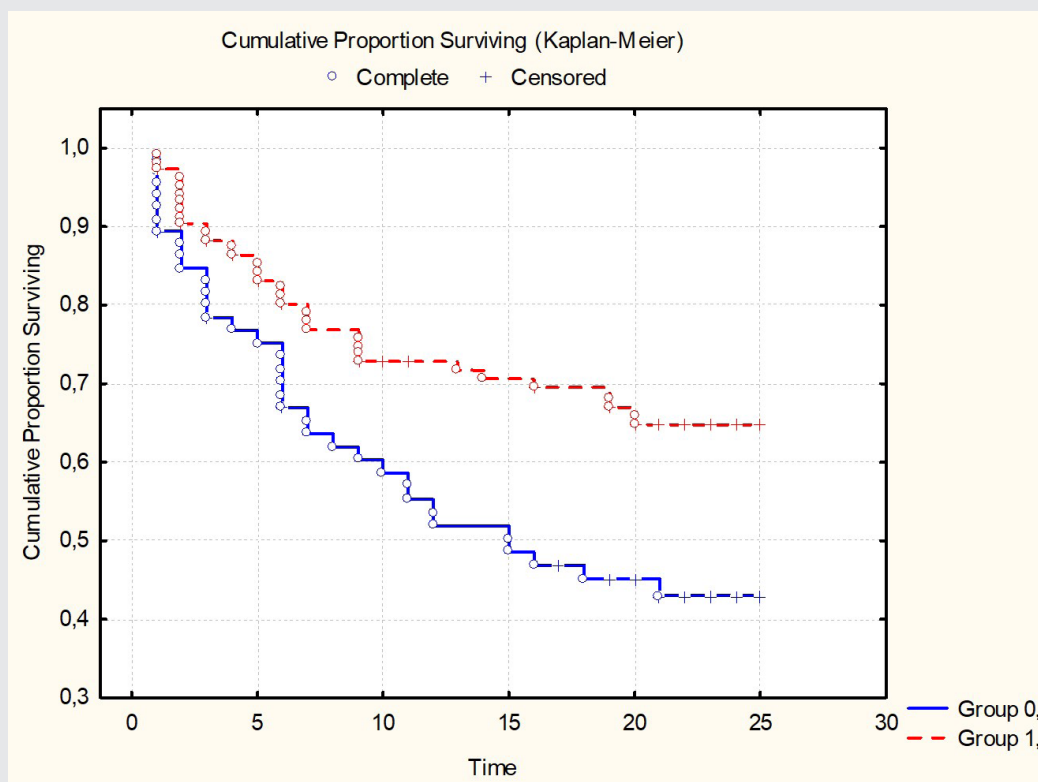


Рис. 2. Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при стандартном и бесшовном льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО): группа 0 — стандартное ЛЛО, группа 1 — бесшовное ЛЛО; при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана $p=0,010$; при наличии более чем одной повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине при статистическом анализе учитывалось время до первого поступления в стационар.

Таблица 3

Причины смерти пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом на фоне стандартной и бесшовной организации амбулаторного льготного лекарственного обеспечения при 25-месячном наблюдении

Показатель, абс. (%)	Стандартное ЛЛО, n=66	Бесшовное ЛЛО, n=106	p
Сердечно-сосудистые причины			
ОЛЖН	7 (10,6)	6 (5,7)	0,23
ОНМК	3 (4,5)	0	0,055
Всего	10 (15,1)	6 (5,7)	0,037
Другое			
Онкологическое заболевание	1 (1,5)	0	0,38
Гемиперитонеум	1 (1,5)	0	0,38
Гепаторенальный синдром	0	1 (0,9)	0,62
Всего	2 (3,0)	1 (0,9)	0,33
Общее число умерших от всех причин	12 (18,1)	7 (6,6)	0,019

Примечания: ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 4

Причины повторных госпитализаций при стандартном и бесшовном льготном лекарственном обеспечении

Показатель, абс. (%)	Стандартное ЛЛО, n=66	Бесшовное ЛЛО, n=106	p
Причины первой повторной госпитализации			
Сердечно-сосудистые причины			
Декомпенсация ХСН на фоне ИБС, ПИКС	6 (9,1)	6 (5,7)	0,39
ИМ	3 (4,5)	3 (2,8)	0,55
Нестабильная стенокардия	7 (10,6)	9 (8,5)	0,64
ОНМК	1 (1,5)	1 (0,9)	0,73
Гипертоническая болезнь	1 (1,5)	0 (0,0)	0,38
ИБС, стабильная стенокардия	11 (16,7)	15 (14,1)	0,65
Аритмия	1 (1,5)	0	0,38
Церебральный атеросклероз	2 (3,0)	1 (0,9)	0,33
Всего	32 (48,5)	35 (33,0)	0,043
Другие причины	7 (10,6)	14 (13,2)	0,61
Все причины при первой госпитализации	39 (59,1)	49 (46,2)	0,10
Причины второй повторной госпитализации			
Сердечно-сосудистые причины			
Декомпенсация ХСН на фоне ИБС, ПИКС	3 (4,5)	2 (1,8)	0,29
Аритмии	1 (1,5)	1 (0,9)	0,73
Нестабильная стенокардия	8 (12,1)	1 (0,9)	
ИМ	0	1 (0,9)	0,62
Атеросклероз церебральных сосудов	1 (1,5)	1 (0,9)	0,73
Атеросклероз периферических артерий	1 (1,5)	0	0,38
ИБС, стабильная стенокардия	2 (3,0)	3 (2,8)	0,64
Гипертоническая болезнь	1 (1,5)	0	0,38
Всего	17 (25,8)	9 (8,5)	0,002
Другие причины	3 (4,5)	7 (6,6)	0,62
Все причины при второй госпитализации	20 (30,3)	16 (15,1)	0,017

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения.

а также количества повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

В основе положительного влияния бесшовного льготного лекарственного обеспечения на прогноз может лежать комплекс факторов, включая упрощение инициации терапии, повышение мотивации к приему препаратов и дополнительный контроль качества назначаемой терапии. Суммарно данные факторы способны обеспечить высокий уровень приверженности к проводимой терапии, что и обеспечивает итоговое положительное воздействие на прогноз пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений в России 2019–2021 годов. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(4): 94–101, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256>. Samorodskaya I.V.,

Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Changes of regional mortality rates from cardiovascular diseases and cognitive disorders in Russia over 2019–2021. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2023; 28(4): 94–101, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5256>.

2. Боровкова Н.Ю., Токарева А.С., Савицкая Н.Н., Крисанова К.И., Курашин В.К., Одинцов Г.А. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородском регионе: возможные пути снижения смертности. *Российский кардиологический журнал* 2022; 27(5): 100–104, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5024>. Borovkova N.Yu., Tokareva A.S., Savitskaya N.N., Krisanova K.I., Kurashin V.K., Odintsov G.A. Current status of the problem of cardiovascular diseases in the Nizhny Novgorod region: possible ways to reduce mortality. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2022; 27(5): 100–104, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5024>.

3. Marselin A., Amalia L., Dinarti L.K. The interventions to improve medication adherence in coronary heart disease patient: a systematic review. *J Saudi Heart Assoc* 2023; 35(4): 259–278, <https://doi.org/10.37616/2212-5043.1356>.

4. Bahit M.C., Korjian S., Daaboul Y., Baron S., Bhatt D.L., Kalayci A., Chi G., Nara P., Shaunik A., Gibson C.M. Patient adherence to secondary prevention therapies after an acute coronary syndrome: a scoping review. *Clin Ther* 2023; 45(11): 1119–1126, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.08.011>.

5. Chinwong S., Doungsong K., Channaina P., Phrommintikul A., Chinwong D. Association between medication adherence and cardiovascular outcomes among acute coronary syndrome patients. *Res Social Adm Pharm* 2021; 17(9): 1631–1635, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.01.003>.

6. Концевая А.В., Веретенникова А.В., Розанов В.Б., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования). *Российский кардиологический журнал* 2022; 27(5): 56–63, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>. Kontsevaya A.V., Veretennikova A.V., Rozanov V.B., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Characteristics of a 1-year outpatient management of patients after myocardial infarction: data from a Russian multicenter study. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2022; 27(5): 56–63, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5004>.

7. Швец Д.А., Поветкин С.В., Карасев А.Ю., Вишневецкий В.И. Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(2): 9–18, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3405>. Shvets D.A., Povetkin S.V., Karasev A.Yu., Vishnevsky V.I. Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2020; 25(2): 9–18, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3405>.

8. Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра REGATA). *Кардиология* 2020; 60(10): 66–72, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1264>. Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Drapkina O.M. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register).

Kardiologiya 2020; 60(10): 66–72, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1264>.

9. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Бурцев Ю.П., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал* 2022; 27(9): 76–82, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5202>. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Logunova N.A., Burtsev Yu.P., Kvasnikov B.B., Khomitskaya Yu.V. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2022; 27(9): 76–82, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5202>.

10. El Hajj M.S., Jaam M.J., Awaisu A. Effect of pharmacist care on medication adherence and cardiovascular outcomes among patients post-acute coronary syndrome: a systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(6): 507–520, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.06.004>.

11. El Hajj M.S., Kaddoura R., Abu Yousef S.E.A., Orabi B., Awaisu A., AlYafei S., Shami R., Mahfoud Z.R. Effectiveness of a structured pharmacist-delivered intervention for patients post-acute coronary syndromes on all-cause hospitalizations and cardiac-related hospital readmissions: a prospective quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm* 2023; 45(3): 630–640, <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01538-4>.

12. Nguyen A.T., Wisniewski J., Leang D.W., Keller M.S., Rosen S., Shane R., Pevnick J.M. Effect of the population health inpatient Medicare Advantage pharmacist intervention on hospital readmissions: a quasi-experimental controlled study. *J Manag Care Spec Pharm* 2023; 29(3): 266–275, <https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.3.266>.

13. Gallagher D., Greenland M., Lindquist D., Sadolf L., Scully C., Knutsen K., Zhao C., Goldstein B.A., Burgess L. Inpatient pharmacists using a readmission risk model in supporting discharge medication reconciliation to reduce unplanned hospital readmissions: a quality improvement intervention. *BMJ Open Qual* 2022; 11(1): e001560, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-001560>.

14. Алиева А.С., Реутова О.В., Павлюк Е.И., Дупляков Д.В., Хрипун А.В., Ефимова И.П., Гурьянова Ю.А., Тимошенко Е.С., Некрасов А.А., Намиток А.М., Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Корнева В.А., Везикова Н.Н., Скопец И.С., Звартау Н.Э., Шляхто Е.В. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(6): 9–15, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>. Alieva A.S., Reutova O.V., Pavlyuk E.I., Duplyakov D.V., Khripun A.V., Efimova I.P., Guryanova Yu.A., Timoshchenko E.S., Nekrasov A.A., Namitokov A.M., Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Korneva V.A., Vezikova N.N., Skopets I.S., Zvartau N.E., Shlyakhto E.V. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(6): 9–15, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>.

15. Усова Е.И., Ионов М.В., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Звартау Н.Э. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(2): 27–41, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5358>. Usova E.I., Ionov M.V., Alieva A.S., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Zvartau N.E. Integrated solution for patients of a very high cardiovascular risk.

Final results. *Rossiiskij kardiologicheskij zurnal* 2023; 28(2): 27–41, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5358>.

16. Livori A. C., Pol D., Levkovich B., Oqueli E. Optimising adherence to secondary prevention medications following acute coronary syndrome utilising telehealth cardiology pharmacist clinics: a matched cohort study. *Int J Clin Pharm* 2023; 45(3): 722–730, <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01562-4>.

17. Приказ Минздрава России № 1н от 09.01.2020 г. «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний». Приказ Минздрава России № 1н от 09.01.2020 г. «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No.1n dated 09.01.2020 "On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year in outpatient conditions for persons who have suffered acute cerebral circulatory disorder, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, coronary artery angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases"].

18. Сура М.В., Везикова Н.Н., Глезер М.Г., Ефремушкина А.А., Золотовская И.А., Иваненко В.В., Макаров С.А., Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Филиппов Е.В., Черепянский М.С. Реализация программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, в субъектах Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2022; 44(2): 33–44, <https://doi.org/10.17116/medtech20224402133>. Sura M. V., Vezikova N. N., Glezer M. G., Efremushkina A. A., Zolotovskaya I. A., Ivanenko V. V., Makarov S. A., Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Filippov E. V., Cherepyansky M. S. Implementation of a program for prevention of cardiovascular diseases and cardiovascular complications in high-risk followed-up patients in constituent entities of the Russian Federation. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* 2022; 44(2): 33–44, <https://doi.org/10.17116/medtech20224402133>.

19. Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области № 315–1150/20П/од от 9 декабря 2020 г. «О лекарственном обеспечении граждан, проживающих на территории Нижегородской области, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнено аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в амбулаторных условиях». Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области № 315–1150/20П/од от 9 декабря 2020 г. «О лекарственном обеспечении граждан, проживающих на территории Нижегородской области, перенесших острое нарушение

мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнено аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в амбулаторных условиях» [Order of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region No.315–1150/20P/od dated December 9, 2020 "On drug provision for citizens living in the Nizhny Novgorod Region who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, in particular outpatient conditions"].

20. Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области № 315–378/21П/од от 11.05.2021 г. «О реализации пилотного проекта по обеспечению лекарственными препаратами граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния и прикрепленных на медицинское обслуживание в медицинские организации г. Нижнего Новгорода». Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области № 315–378/21П/од от 11.05.2021 г. «О реализации пилотного проекта по обеспечению лекарственными препаратами граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния и прикрепленных на медицинское обслуживание в медицинские организации г. Нижнего Новгорода» [Order of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region No.315–378/21P/od dated 05/11/2021 "On the implementation of a pilot project to provide medicines to citizens who have suffered acute cardiovascular conditions and are assigned to medical care in medical organizations in Nizhny Novgorod"].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ф.Н. Мурадова, аспирант, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии им. А.И. Гефтера ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.А. Некрасов, д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии им. А.И. Гефтера ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.С. Тимошенко, главный внештатный кардиолог Минздрава Нижегородской области, заведующая областным кардиологическим диспансером и ревматологическим центром ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород;

Т.А. Некрасова, д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Ф.Ю. Валикулова, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.С. Щеткина, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна, e-mail: mfazliniso@list.ru

случай из практики

ДВУХМОМЕНТНЫЙ РАЗРЫВ СЕЛЕЗЕНКИ У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

УДК: 617.55-001.31

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 17.04.2024

И.Ю. Карпова^{1,2}, Д.С. Стриженок², А.А. Филькин², Д.С. Богдашова²

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

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород

Представлен опыт лечения ребенка с тупой травмой живота, при которой двухмоментный разрыв селезенки произошел на 7-е сутки от момента падения с велосипеда. Были проведены обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование брюшной полости, лабораторная диагностика. С учетом разрыва селезенки и гемоперитонеума выполнена верхнесрединная лапаротомия: выявлен IV класс повреждения селезенки по шкале AAST (1991), проведена спленэктомия. В послеоперационном периоде назначена антибактериальная, гемостатическая, симптоматическая терапия. Состояние стабилизировалось, на 9-е сутки ребенок был выписан домой.

Таким образом, любой вид травмы живота, а в особенности велосипедная, требует хирургической настороженности, так как в любой момент может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: травма живота; разрыв селезенки; диагностика; лечение.

TWO-STAGE RUPTURE OF THE SPLEEN IN A 13-YEAR-OLD CHILD (CLINICAL OBSERVATION)

I.Yu. Karpova^{1,2}, D.S. Strizhenok², A.A. Filkin², D.S. Bogdashova²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Municipal children's clinical hospital № 1, Nizhny Novgorod

The experience of treating a child with blunt abdominal trauma, in which a two-phase splenic rupture occurred on the 7th day after a bicycle fall, is presented. A plain radiograph, abdominal ultrasound, and laboratory diagnostics were performed. Given the splenic rupture and hemoperitoneum, an upper midline laparotomy was conducted, revealing a Grade IV splenic injury according to the AAST scale (1991), followed by a splenectomy. Postoperative management included antibacterial, hemostatic, and symptomatic therapies. The patient's condition stabilized, and the child was discharged home on the 9th day. Thus, any type of abdominal trauma, particularly those involving bicycles, requires surgical vigilance, as emergency surgical intervention may be necessary at any moment.

Key words: abdominal trauma; splenic rupture; diagnostics; treatment.

Перенасыщение улиц транспортом, новинки технического прогресса, увлечение экстремальными видами спорта все чаще приводят к повреждениям органов брюшной полости. В структуре абдоминальной травмы ранения селезенки занимают первое место и составляют от 48 до 77% у детей [1]. По данным компьютерной томографии, у более чем 80% детей определяются обширные повреждения — до 30% поверхности селезенки. Обширные ранения с площадью 50% и более встречаются только у 2,4% маленьких пациентов [2, 3].

В 1991 г. Американская ассоциация хирургов травмы (World Society of Emergency Surgery, WSES) приняла классификацию повреждений селезенки «Шкала повреждений селезенки AAST» (Moore F.A. et al.), в которой выделены 4 класса повреждений органа.

Для диагностики ранений брюшной полости применяют обзорную рентгенографию, компьютерную томографию, ультразвуковое исследование, которое наиболее доступно и информативно в большинстве российских клиник и позволяет выявить характер повреждений селезенки, количество свободной жидкости (крови) в различных областях брюшной полости. Объем гемоперитонеума и наличие продолжающегося внутрибрюшного кровотечения устанавливают с помощью показателей красной крови, данных ОЦК [4, 5].

В.В. Подкаменев и соавт. [6] с помощью ультразвуковой диагностики травм селезенки при травмах брюшной полости с внутрибрюшным кровотечением классифицировали гемоперитонеум по степеням: малый (до 100 мл), средний (от 100 до 500 мл), большой (от 500 до 1000 мл). Доказано, что тестовые ха-

рактеристики УЗИ в оценке малого гемоперитонеума обладают низкой чувствительностью и высокой вероятностью ложноотрицательных данных, а при анализе среднего и большого гемоперитонеума ультразвукография является высокоинформативным методом диагностики.

Исследования показали, что отсутствие продолжающегося внутрибрюшного кровотечения, по данным абдоминальной ультразвукографии, и стабильная гемодинамика в процессе динамического наблюдения являются показаниями для неоперативного лечения [7].

В последние десятилетия частота хирургического лечения травмы селезенки колеблется от 45 до 66%, а количество спленэктомий — от 37 до 69% [8].

Высказанное Л.И. Геллером в 1964 г. суждение о том, что «селезенка не является необходимым для жизни органом», не может быть верным с позиций современных знаний, так как селезенка выполняет иммунную и кроветворную функции [9]. В частности, послеоперационный гипоспленизм — патологическое состояние, которое развивается после хирургических вмешательств на селезенке, — достигает максимальной степени выраженности после полного удаления ее ткани (аспленизация) и имеет в своей основе снижение неспецифической резистентности организма [10].

Двухмоментный изолированный разрыв селезенки в структуре травм живота встречается не более чем в 5% всех случаев — и в 78% не диагностируется на первом этапе по причинам отсутствия квалифицированной помощи (35%), скудности клинических проявлений (25%), недостаточной информативности

УЗИ органов живота и других методов обследования пациента. Временной промежуток от первого до второго этапа разрыва может составить часы и даже месяцы [11, 12].

В **клиническом примере** представим опыт лечения пациента с двухмоментным разрывом селезенки.

Пациент Л., 13 лет, обратился в ЦРБ г. Бора Нижегородской области с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту. Из анамнеза заболевания: 17.07.2023 мальчик упал с велосипеда, получив удар в эпигастральную область о руль. Был осмотрен дежурным травматологом, назначен нестероидный противовоспалительный препарат, местно, на зону ребер, антикоагулянтная мазь. Дома состояние без положительной динамики. С вечера 24.07.2023 боли в животе усилились, 25.07.2023 мальчик консультирован хирургом, травматологом и реаниматологом ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода с последующей экстренной госпитализацией в стационар.

В приемном покое состояние тяжелое, кожные покровы бледные, ЧД 28/мин, ЧСС 113/мин, пульс нитевидный, АД 113/63 мм рт.ст. Живот вздут, резко болезненный во всех отделах. Перитонеальные симптомы положительные. На обзорной рентгенограмме брюшной полости — свободного газа и уровней жидкости нет. На УЗИ ОБП — признаки разрыва селезенки, гематомы до 600 мл в проекции последней, свободная жидкость в брюшной полости до 550 мл (рис. 1, 2).

После предоперационной подготовки пациенту была выполнена верхнесрединная лапаротомия с последующей ревизией брюшной полости. С учетом IV класса повреждения селезенки по шкале AAST проведена спленэктомия. На завершающем этапе установлены улавливающие дренажи 16 Ch под левый купол диафрагмы и в полость малого таза. Рана ушита послойно наглухо.

В послеоперационном периоде назначена антибактериальная (цефотаксим), гемостатическая (этамзилат), инфузионная (глюкозо-солевые растворы, трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы) и симптоматическая (парацетамол) терапия.

Состояние стабилизировалось. Ребенок стал активнее, сон и аппетит не нарушены. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови Hb 104 г/л, Er $3,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 32,9%, Le $11,05 \times 10^9$ /л, Tr 504×10^9 /л, СОЭ 27 мм/ч.

На 9-е сутки (03.08.2023) даны рекомендации и пациент выписан домой.

Представленный случай демонстрирует двухэтапный разрыв селезенки, при котором на первом этапе было повреждение паренхимы железы с последующим накоплением крови под капсулой органа. На 7-е сутки после травмы состояние мальчика резко ухудшилось, что свидетельствует о разрыве капсулы селезенки (второй этап) с формированием гемоперитонеума и остро возникшей анемией.

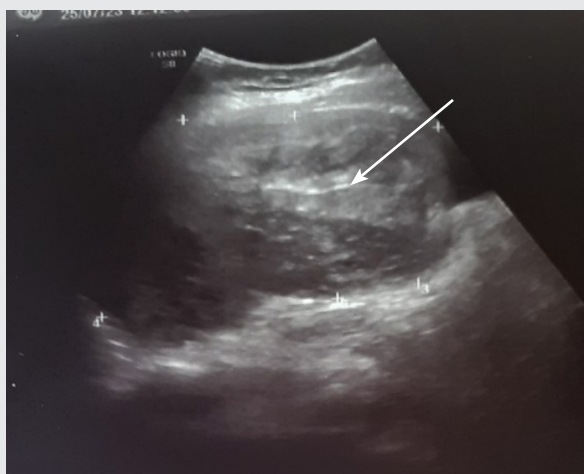


Рис. 1. Признаки разрыва селезенки, гематома до 600 мл в проекции последней (указана стрелкой)

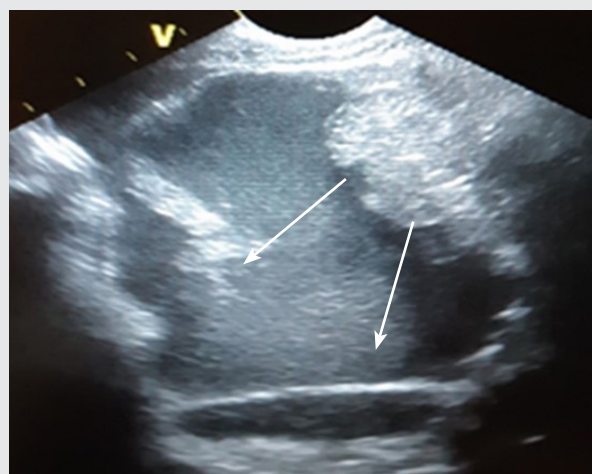


Рис. 2. Свободная жидкость в брюшной полости до 550 мл (указана стрелкой)

Таким образом, любой вид травмы живота, а в особенности велосипедная, требует хирургической настороженности. Пострадавшие должны находиться под наблюдением в хирургических отделениях с проведением лабораторного и инструментального контроля, так как в любой момент может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство.

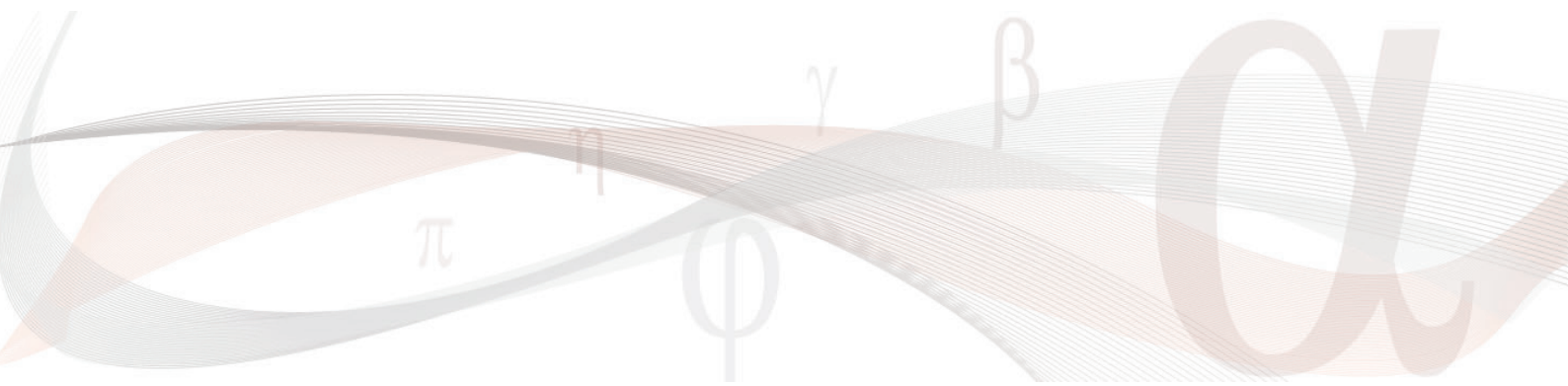
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шапкин В.В., Пилипенко А.П., Шапкина А.Н. Лечебная тактика при закрытой травме селезенки у детей. *Детская хирургия* 2004; 1: 27–31. Shapkin V.V., Pilipenko A.P., Shapkina A.N. Therapeutic tactics for closed spleen injury in children. *Detskaya khirurgiya* 2004; 1: 27–31.
2. Румянцева Г.Н., Казаков А.Н., Волков С.И., Юсуфов А.А., Бревдо Ю.Ф., Портенко Ю.Г. К вопросу о современном подходе к диагностике и лечению травм селезенки у детей. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского* 2021; 10(1): 168–173, <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-168-173>. Rumyantseva G.N., Kazakov A.N., Volkov S.I., Yusufov A.A., Brevdo Y.F., Portenko Y.G. More on the modern approach to diagnostics and treatment of spleen trauma in children. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo* 2021; 10(1): 168–173, <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-168-173>.
3. Анастасов А.Г., Щербинин А.В., Зубрилова Е.Г. Внутрибрюшное кровотечение/шок и особенности гомеостаза у детей с изолированной тупой травмой живота, разрывом селезенки. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний* 2022; 1: 35–38. Anastasov A.G., Shcherbinin A.V., Zubrilova E.G. Intra-abdominal bleeding/shock and features of homeostasis in children with isolated blunt abdominal trauma, rupture of the spleen. *Voennaya i takticheskaya meditsina, meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2022; 1: 35–38.
4. Retzlatt T., Hirsch W., Till H., Rolle U. Is sonography reliable for the diagnosis of pediatric blunt abdominal trauma? *J Pediatr Surg* 2010; 45(5): 912–915.
5. Карпова И.Ю., Стриженов Д.С., Егорская Л.Е., Ладыгина Т.М., Егорская А.Т. Неотложная ультразвуковая диагностика и принципы стартовой терапии при травме живота у детей. *Медицинский альманах* 2019; 5–6: 69–74. Karpova I.Yu., Strizhenok D.S., Yegorskaya L.E., Ladygina T.M., Egorskaya A.T. Emergency ultrasound diagnosis and principles of starting therapy for abdominal trauma in children. *Meditsinskiy al'manah* 2019; 5–6: 69–74.
6. Подкаменев В.В., Пикало И.А., Михайлов Н.И., Иванов В.О., Юрков П.С., Ильин В.П. Ультрасонография в диагностике травмы селезенки с внутрибрюшным кровотечением у детей. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 112(5): 39–41. Podkamenev V.V., Pikalo I.A., Michailov N.I., Ivanov V.O., Urkov P.S., Iljin V.P. Ultrasonography in the diagnosis of blunt spleen trauma with intraabdominal bleeding in children. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 112(5): 39–41.
7. Подкаменев В.В., Пикало И.А. Концепция спонтанного гемостаза при травме селезенки у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2016; 11(3): 409–413, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11090>. Podkamenev V.V., Pikalo I.A. Concept of spontaneous hemostasis in trauma spleen in children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2016; 11(3): 409–413, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11090>.
8. Журило И.П., Мишаков В.Н., Грона С.В., Лепихов П.А., Москаленко С.В. Эффективность консервативной терапии при закрытых повреждениях паренхиматозных органов брюшной полости у детей. *Здоровье ребенка* 2013; 4: 114–118. Zhurilo I.P., Mishakov S.V., Grona V.N., Lepikhov P.A., Moskalenko S.V. Conservative approach efficacy in closed injuries of parenchymal abdominal cavity organs in children. *Zdorov'e rebenka* 2013; 4: 114–118.
9. Геллер Л.И. Физиология и патология селезенки. М: Медицина; 1964; 162 с. Geller L.I. *Fiziologiya i patologiya selezenki* [Physiology and pathology of the spleen]. Moscow: Meditsina; 1964; 162 p.
10. Апарцин К.А., Лепехова С.А., Галеев Ю.М., Прокопьев М.В., Григорьев С.Е. Механизмы развития постспленэктомических расстройств гомеостаза. В кн.: *Неоперативное лечение повреждений селезенки у детей*. Под ред. Подкаменева В.В., Апарцина К.А., Григорьева Е.Г. Новосибирск: Наука; 2014; с. 64–74. Apartsin K.A., Lepekhova S.A., Galeev Yu.M., Prokop'ev M.V., Grigor'ev S.E. Mekhanizmy razvitiya postsplenektomicheskikh rasstroystv gomeostaza. V kn.: *Neoperativnoe lechenie povrezhdeniy selezenki u detey* [Mechanisms of development of postsplenectomy disorders of homeostasis. In: Non-operative treatment of spleen injuries in children]. Podkamenev V.V., Apartsin K.A., Grigor'ev E.G. (editors). Novosibirsk: Nauka; 2014; p. 64–74.
11. Левандровская И.А. Макроскопическое исследование селезенки при двухэтапном течении травматического процесса в определении давности травмы. *Медицинская экспертиза и право* 2014; 2: 59–61. Levandrovskaya I.A. Macroscopic examination of the spleen in a two-stage traumatic process in determining the duration of injury. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo* 2014; 2: 59–61.
12. Осипов В.И., Лобанов Л.С., Батьков Г.Б. К вопросу о двухмоментном разрыве селезенки. В кн.: *Проблемы и перспективы современной науки. Сборник научных трудов*. Томск; 2008; Вып. 2; с. 13. Osipov V.I., Lobanov L.S., Bat'kov G.B. K voprosu o dvukhmomentnom razryve selezenki. V kn.: *Problemy i perspektivy sovremennoy nauki. Sbornik nauchnykh trudov* [On the issue of two-stage rupture of the spleen. In: Problems and prospects of modern science. Collection of scientific papers]. Tomsk; 2008; Vol. 2; p. 13.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- И.Ю. Карпова**, д.м.н., доцент, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- Д.С. Стриженов**, зав. хирургическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород;
- А.А. Филькин**, врач — детский хирург ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород;
- Д.С. Богдасова**, врач — детский хирург ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород.

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



ПЕРЕЛОМ СУСТАВНОЙ ВПАДИНЫ ВИСОЧНОЙ КОСТИ С ВНЕДРЕНИЕМ СУСТАВНОЙ ГОЛОВКИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ПОЛОСТЬ ЧЕРЕПА

УДК: 616-001.513

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия; 3.1.7 — стоматология

Поступила 10.04.2024

Э.А. Эмирбеков^{1,2}, А.И. Бамбарыкова^{1,2}, М.Г. Цветкова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург

Представлен клинический случай ребенка 10 лет с переломом суставной впадины височной кости и внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа. Хирургическое лечение проводилось под наркозом, заключалось в закрытой репозиции нижней челюсти. В послеоперационном периоде для ограничения нагрузки на височно-нижнечелюстной сустав назначено ношение эластопозиционера (корректор № 4). После оперативного лечения прикус был восстановлен в привычное для ребенка положение, открывание рта — в полном объеме. Девочку выписали на восьмые сутки после операции. Через месяц после операции на мультиспиральной КТ костей лицевого скелета отмечались признаки консолидации суставной впадины правого височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: лечение; нижняя челюсть; суставная впадина.

FRACTURE OF THE ARTICULAR PROCESS OF THE TEMPORAL BONE WITH PENETRATION OF THE CONDYLE OF THE MANDIBLE INTO THE CRANIAL CAVITY

E.A. Emirbekov^{1,2}, A.I. Bambarikova^{1,2}, M.G. Tsvetkova¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg;

²St. Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhufus, St. Petersburg

A clinical case of a 10-year-old child with a fracture of the glenoid fossa of the temporal bone and displacement of the mandibular condyle into the cranial cavity is presented. Surgical treatment was performed under general anesthesia and involved closed reduction of the mandible. In the postoperative period, the patient was prescribed the use of an elastopositioner (Corrector No. 4) to limit the load on the temporomandibular joint. After surgery, the bite was restored to the child's usual position, and full mouth opening was achieved. The girl was discharged on the eighth day post-operation. One month after surgery, multislice CT of the facial bones showed signs of consolidation in the glenoid fossa of the right temporomandibular joint.

Keywords: treatment; mandible; glenoid fossa.

Внедрение суставной головки нижней челюсти в среднюю черепную ямку — очень редкий вид травмы, наиболее сложный для лечения и опасный своими осложнениями. На сегодняшний день данная проблема в научной литературе не стала объектом широкого обсуждения, а скорее относится к группе узкоспециализированной тематики.

Из данных мировой литературы известно, что преобладающим фактором внедрения мыщелкового отростка нижней челюсти в полость черепа является транспортная травма. Вторым по частоте фактором считается падение на подбородок при открытом рте [1]. Такие пациенты обязательно должны быть госпитализированы в стационар, находиться под наблюдением врача — челюстно-лицевого хирурга (ЧЛХ), врача-нейрохирурга.

Основными жалобами пациентов являются боль в околоушной области, ограниченное открывание рта, нарушение привычного прикуса, возможно кровотечение из слухового прохода со стороны повреждения. Наблюдается асимметрия лица с отклонением нижней трети лица. При внутриротовом осмотре — ограниченное открывание рта разной степени, приобретенный патологический прикус, где встречается открытый и/или перекрестный прикус, смещение центральной линии нижней челюсти в сторону поражения. Обследование височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) показывало ограничение или полное отсутствие боковых движений [2]. При свежих травмах, помимо самого внедрения

мышцелкового отростка в среднюю черепную ямку, диагностировали перелом мыщелкового отростка и изменения со стороны головного мозга [2, 3]. Застарелые травмы сопровождались наличием дегенеративных изменений структур ВНЧС [4, 5].

Варианты лечения пациентов с данной патологией зависели от клинической картины, срока давности травмы. В отдельных случаях применялась консервативная терапия и динамическое наблюдение с учетом длительного бессимптомного характера данной патологии [6, 7]. Хирургическое лечение различается объемом оперативного вмешательства: артропластика [4, 8], закрытая репозиция мыщелкового отростка [9], вправление мыщелкового отростка крючком Лимберга через вырезку нижней челюсти [10].

Рассмотрим возможность лечения данного вида травмы путем закрытой репозиции нижней челюсти и в послеоперационном периоде — ограничения нагрузки на ВНЧС при помощи наложения зубодесневой капы.

При поступлении в стационар такого пациента, помимо осмотра ЧЛХ, требуется участие нейрохирурга при выявлении перелома суставной впадины височной кости с внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа, потому как есть опасность внутричерепных осложнений. Проведение лучевого метода обследования обязательно, а именно мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Она дает возможность оценить сте-

пень повреждения костных структур, внедрение суставной головки нижней челюсти в среднюю черепную ямку, повреждения головного мозга.

В нашем наблюдении с 2017 по 2023 г. было всего 2 пациента, поступивших в ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса в экстренном порядке, которым выполнена закрытая репозиция неповрежденного мыщелкового отростка. На основе одного клинического случая мы хотим показать успешность выбранного нами метода лечения перелома суставной впадины височной кости с внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа.

Пациентка Р., 10 лет, поступила с жалобами на боли при открывании рта, нарушение прикуса, асимметрию лица. Из анамнеза известно, что травма была получена при падении с велосипеда по неосторожности. Сознания ребенок не терял, тошноты, рвоты, судорог не отмечалось.

При клиническом осмотре выявлено изменение конфигурации лица за счет посттравматической деформации нижней челюсти, отека мягких тканей подбородка, осаднения кожи. Максимальное открывание рта 1,5 см, болезненно в области правого ВНЧС, симптом непрямой нагрузки положительный. Смещение средней линии нижней челюсти вправо. В полости рта: зубы 1.1, 2.1 — перелом коронковой части зуба на 1/4, перкуссия болезнен-

на, прикус открытый, правосторонний перекрестный (рис. 1).

Выполнена МСКТ, которая показала ушиб правой височной доли, верхний вывих головки правого мыщелкового отростка в среднюю черепную ямку на 6 мм, вдавленный многооскольчатый перелом передних отделов пирамиды правой височной кости (суставная поверхность нижнечелюстной ямки) (рис. 2).

На основании клинических и рентгенологических данных был установлен диагноз: «Черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Перелом суставной впадины правого височно-нижнечелюстного сустава и внедрение головки правого мыщелкового отростка в среднюю черепную ямку. Перелом коронок 1.1, 2.1 зубов. Ссадины подбородка».

Хирургическое лечение проводилось под наркозом, заключалось в закрытой репозиции нижней челюсти. В послеоперационном периоде назначено ношение эластопозиционера (корректор № 4).

В результате оперативного лечения прикус был восстановлен в привычное для ребенка положение, открывание рта в полном объеме (рис. 3).

При контрольной МСКТ костей лицевого скелета, после оперативного лечения, отмечалось уменьшение смещения головки нижней челюсти справа в полость черепа на 4 мм, сохранялось смещение отломков нижнечелюстной ямки размером от 4 до 8 мм в полость черепа на 7 мм, параартикулярные мягкие ткани правого ВНЧС отечны, правая жевательная мышца утолщена (рис. 4).



Рис. 1. Пациентка Р., 10 лет, до операции



Рис. 2. МСКТ пациентки Р., 10 лет, до операции



Рис. 3. Пациентка Р., 10 лет, после операции

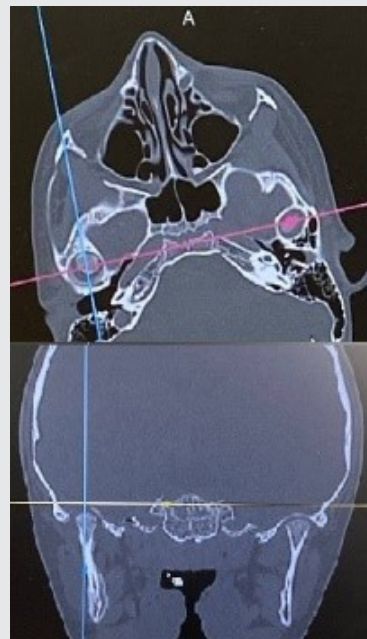


Рис. 4. МСКТ пациентки Р., 10 лет, сразу после операции

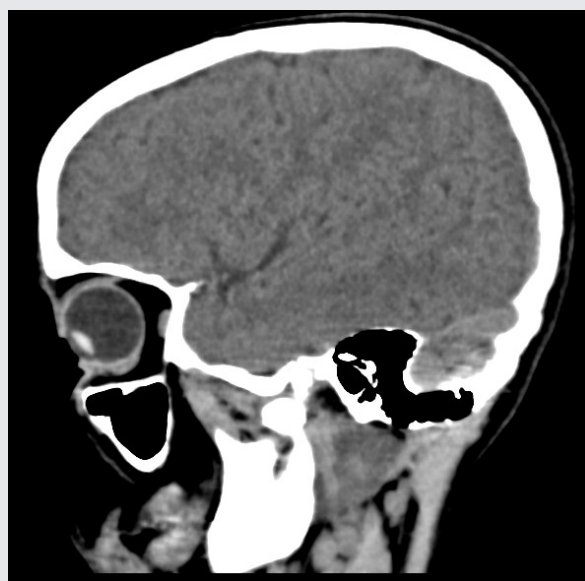


Рис. 5. Пациентка Р., 10 лет, через месяц после операции

В стационаре ребенок находился под наблюдением ЧЛХ, врача-нейрохирурга, осмотрен врачом-офтальмологом, врачом-неврологом и был выписан на восьмые сутки после операции с назначением медикаментозной терапии, миогимнастики, щадящей диеты для уменьшения механической нагрузки на сустав и с обязательной консультацией врача-невролога, врача-ортодонта, для продолжения лечения на индивидуальном эластопозиционере (№ 4). В частности, девочку предупредили о необходимости использовать эластопозиционер на протяжении 3 мес.

Через месяц после операции на МСКТ костей лицевого скелета отмечались признаки консолидации суставной впадины правого ВНЧС (рис. 5).

Послеоперационный период направлен на реабилитацию пациента, где внимание уделяется восстановлению правильной биомеханики ВНЧС при помощи использования эластопозиционера, миогимнастики.

На основе нашего клинического случая мы можем отметить эффективность лечения и сделать вывод, что чаще всего перелом суставной впадины височной кости с внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа происходит при травме у пациентов с имеющейся аномалией прикуса, где в нашем случае была тенденция к дистальному прикусу. В результате лечения восстановлен привычный для ребенка прикус, функции ВНЧС (жевательная, речевая, эстетическая) и форма суставной впадины практически восстановлены.

Вышеуказанное актуализирует необходимость накопления и систематизации знаний о проблеме выявления и лечения перелома суставной ямки с внедрением суставной головки нижней челюсти в среднюю черепную ямку и тщательного предварительного обследования с участием врача-нейрохирурга — с учетом развития возможных опасных внутричерепных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ramani V., Balaraman K., Bharathi R.R., Sabapathy S.R. Intracranial dislocation of mandibular condyle — 10 year follow up of a case and review of literature. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2021; 6(5): 247275122110059, <https://doi.org/10.1177/24727512211005942>.
2. Chen I., Chang C.M., Yuan-Chien Chen M., Chen K.J. Traumatic dislocation of the mandibular condyle into the middle cranial fossa treated by an intraoral approach. *J Formos Med Assoc* 2019; 118(7): 1161–1165, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.025>.
3. Zubiate Illarramendi I., Martinez-Sahuquillo Rico A., Roman Ramos M., Martinez Lara I. Mandibular condyle dislocation into the middle cranial fossa with open reduction and reconstruction with glenoid fossa prosthesis. Unusual case report and literature review. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac* 2022; 44(4): 156–159, <https://doi.org/10.20986/recom.2023.1392/2022>.

4. Zamorano G.M., Nuñez L.F., Alvarez L.A., Otayza F.A., Fernández M.A., Donoso-Hofer F. Temporomandibular joint ankylosis after condylar dislocation into the middle cranial fossa: a case report. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* 2016; 117(5): 351–356, <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2016.06.001>.

5. Zumbrunn Wojczyńska A., Schuknecht B., Ettlin D.A. Intermittent intracranial condylar dislocation with minimal functional sequelae. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021; 50(5): 670–673, <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.09.007>.

6. De Mol A., Nicolielo L., Ghekiere O., Jacobs R., Politis C. Dislocation of a mandibular condyle in the middle cranial fossa, diagnosed 54 years after trauma. *J Surg Case Rep* 2017; 2017(7): rjx149, <https://doi.org/10.1093/jscr/rjx149>.

7. Motazedian G., Khojasteh A., Salari F. Rare complication of orthognathic surgery: intrusion of mandibular condyle into the middle cranial fossa. *World J Plast Surg* 2021; 10(3): 111–113, <https://doi.org/10.29252/wjps.10.3.111>.

8. McKenzie J., Toh Z.Y.C., Majumdar A. Surgical management of long standing fibrous ankylosis secondary to mandibular condyle intracranial dislocation. *N Z Dent J* 2022; 118: 151–155.

9. Семенов М.Г., Захарова Е.С., Эмирбеков Э.А., Киштилев М.З. Высокые переломы мышечкового отростка нижней челюсти в детском возрасте (клиника, диагностика, лечение, исходы). *Институт стоматологии* 2020; 2: 30–32. Semenov M.G., Zaharova E.S., Emirbekov E.A., Kishtiliev M.Z. High mandibular condyle fractures in childhood (clinic, diagnosis, treatment, outcomes). *Institut stomatologii* 2020; 2: 30–32.

10. Сулейманов А.М., Гильмиярова Н.А., Уразбахтин И.И., Туктаров И.Р., Ганеев И.С., Питюк А.Н. Редкий случай дислокации мышечкового отростка нижней челюсти в среднюю черепную ямку. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013; 8(5): 81–83. Suleymanov A.M., Gilmiyarova N.A., Urazbakhtin I.I., Tuktarov I.R., Ganeev I.S., Pityuk A.N. The rare case of dislocation of the condyle of the mandible in the middle cranial fossa. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2013; 8(5): 81–83.

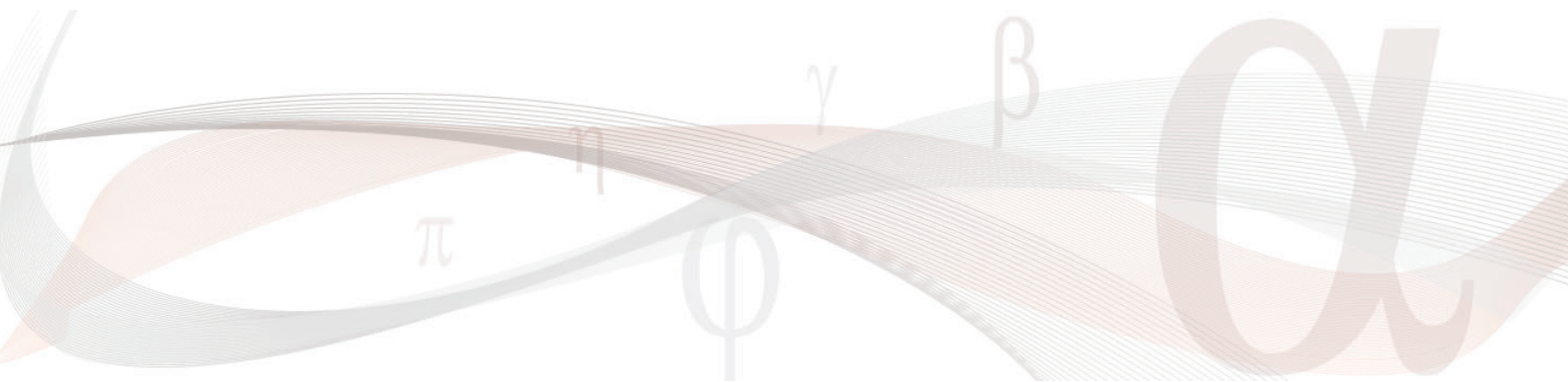
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Э.А. Эмирбеков, к.м.н., ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач — челюстно-лицевой хирург, зав. отделением челюстно-лицевой хирургии, детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, СПб.;

А.И. Бамбарыкова, старший лаборант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач — челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии, детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, СПб.;

М.Г. Цветкова, ординатор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А.А. Лимберга, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, СПб.

Для контактов: Эмирбеков Эмирбек Абдулкеримович, e-mail: dr.emirbekov2011@yandex.ru



ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ГИНГИВОСТОМАТИТ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

УДК: 616.31-085

3.1.7 — стоматология

Поступила 05.04.2024

О.А. Успенская, С.А. Спиридонова, Н.В. Круглова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Представлен случай обследования и лечения пациентки, страдающей герпетическим гингивостоматитом. Было проведено исследование ротовой жидкости и периферической крови с целью определения секреторного и сывороточного иммунитета, что необходимо для выбора тактики лечения. Назначено комплексное этиопатогенетическое лечение противовирусным препаратом и индуктором интерферона.

Ключевые слова: герпетический гингивостоматит; секреторный и сывороточный иммунитет.

HERPETIC GINGIVOSTOMATITIS: DIAGNOSIS, TREATMENT

O.A. Uspenskaya, S.A. Spiridonova, N.V. Kruglova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A case of examination and treatment of a patient suffering from herpetic gingivostomatitis is presented. Salivary and peripheral blood tests were conducted to assess secretory and serum immunity, which was necessary for determining the treatment strategy. A comprehensive etiotropic and pathogenetic treatment regimen was prescribed, including an antiviral drug and an interferon inducer.

Keywords: herpetic gingivostomatitis; secretory and serum immunity.

Вирусом герпеса инфицировано практически 83% населения к подростковому возрасту и 90% — в среднем и старшем возрасте. В среднем 20 миллионов человек являются носителями вируса простого герпеса [1, 2].

Для вирусов данной группы характерен высокий тропизм к эпителиальным и нервным клеткам, что отвечает за наличие различных клинических проявлений [2].

В защите организма от воздействия на него вирусного агента главная роль отводится клеточному иммунитету — макрофагам и Т-клеткам, а гуморальный иммунитет вносит менее весомый вклад. Выработка антител в ответ на внедрение герпесвируса оказывает защитное действие в случае распространения путем переноса от одной клетки к другой в результате гибели пораженной клетки [3, 4]. Наиболее часто поражение происходит по цитоплазматическим мостикам, избегая воздействия вируснейтрализующих антител [5].

Еще один защитный механизм вируса герпеса — блокирование способности пораженной клетки к апоптозу, естественной самоликвидации в случае поражения вирусом. Таким образом, герпесвирусная инфекция одна из немногих в процессе эволюционирования приобрела возможность не только нарушать деятельность системы Т-киллеров, но и ускользать от воздействия естественных киллеров (NK) [6].

Главная роль в ответе на внедрение вируса простого герпеса отводится реакции интерферонов. Из литературных данных известно, что при поражении герпесвирусной инфекцией происходит подавление выработки интерферона-альфа и интерферона-гамма [7]. Все это свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицита. Соответственно, клетки макроорганизма теряют способность к ликвидации вируса, поражающего клетки, в результате чего развивается хроническая рецидивирующая инфекция. Получается замкнутый круг, приводящий к манифестации процесса [8, 9].

Ниже представлен клинический случай пациентки, страдающей хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом.

На кафедру терапевтической стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета 06.03.2024 обратилась пациентка П., 34 лет, с жалобой на сильную боль в полости рта при приеме пищи и разговоре.

Из анамнеза выяснено: пациентка считает себя больной около 3 дней и отмечает появление эрозий на слизистой оболочке полости рта. На протяжении последних 2 дней объем поражения увеличивался. На второй день от начала заболевания пациентка обратилась в поликлинику по месту жи-

тельства, но назначенные ванночки с антисептическим раствором улучшения не дали, отмечалось ухудшение клинической картины и общего состояния. Начало заболевания связывает с переохлаждением и нервным стрессом. Ранее отмечались пузырьковые образования в области красной каймы губ не более одного раза в год.

Общее состояние — озноб, головная боль, температура тела на момент осмотра 37,5°C, утомляемость.

Объективно: при внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, асимметрия лица отсутствует, открывание рта свободное, кожные покровы лица и перiorальной области чистые. При пальпации подбородочных и поднижнечелюстных лимфатических узлов слева и справа отмечается мягко-эластическая консистенция, увеличение до размеров горошины, болезненность и подвижность.

При осмотре полости рта выявлено следующее. На фоне отечной и гиперемизированной слизистой оболочки полости рта на дорсальной поверхности языка, слизистой щек слева и справа по линии смыкания зубов расположены эрозии размером от 0,2 до 1,0 см, с фестончатыми краями, покрытые плотным серо-белым фибринозным налетом (рис. 1, а–в), который плохо снимается при поскабливании. Пальпация эрозий болезненна. Слюна вязкая и тягучая.

При осмотре зубного ряда и тканей пародонта: интенсивность кариеса 15 (соответственно константа «К» — 5, константа «У» — 10), индекс Грина–Вермиллиона — 2,3 балла, индекс РМА равен 30,4%, индекс кровоточивости по Kätzschke соответствует 2-й степени, комплексный периодонтальный индекс 2,3 балла. pH ротовой жидкости 5,17.

В первое посещение произведен забор ротовой жидкости для выявления и количественного определения ДНК вируса, оценки состояния местного иммунитета полости рта и специфического гуморального иммунитета (выявление сывороточных IgA, IgG, IgM, sIgA, активности лизоцима). Проводилось изучение коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета (Ксб). Также был произведен забор венозной крови для исследования на содержание коэффициента флогогенной активности (КФА) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), расширенного интерферонового статуса в периферической крови, состояния маркеров клеточного иммунитета.

Получены следующие результаты. В ротовой жидкости IgA 0,024 г/л, IgG 0,077 г/л, IgM 0, sIgA 0,037 г/л, Ксб 4,11, лизоцим 52%. При проведении ПЦР-диагностики ВПГ 1-го типа 170000 ДНК/мл слюны, ВЭБ 1136,2912 ДНК/мл слюны.

В периферической крови — IgA 3,44 г/л, IgG 14,17 г/л, IgM 2,19 г/л, ЦИК 175 мкг/мл, КФА 0,5 у. е. Интер-

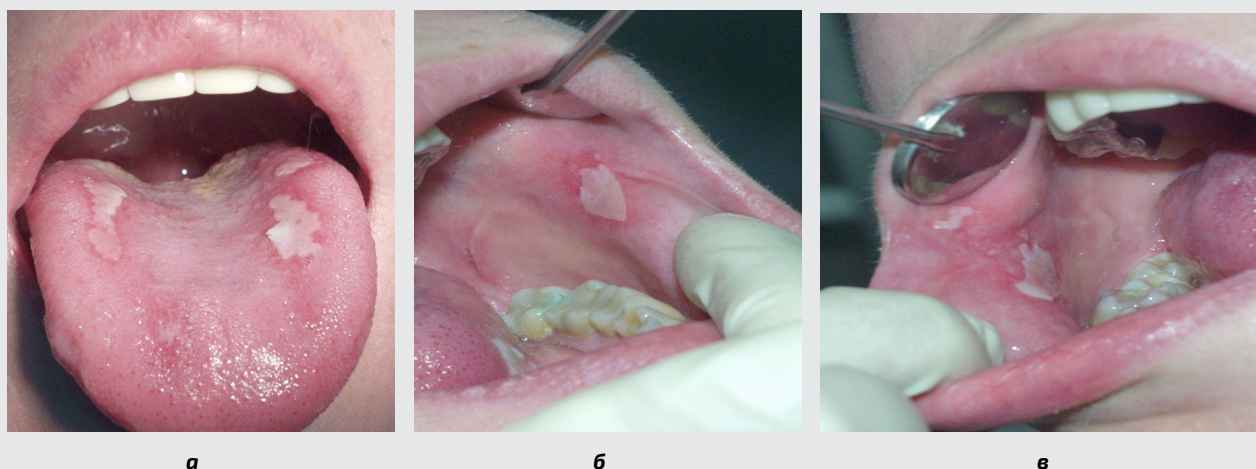


Рис. 1. Пациентка П., 34 лет, с герпетическим гингивостоматитом. Эрозии, покрытые плотным фибринозным налетом: а — на слизистой оболочке дорсальной поверхности языка; б — на слизистой оболочке левой щеки по линии смыкания зубов; в — на слизистой оболочке правой щеки по линии смыкания зубов

фероновый статус: сывороточный ИФН 0,7 Ед/мл, спонтанный ИФН 0,1 Ед/мл, стимулированный ИФН- α 10,2 Ед/мл, стимулированный ИФН- γ 8,51 Ед/мл. Цитокиновый профиль: ИЛ-1 β 67 пг/мл, ИЛ-2 40,8 пг/мл, ИЛ-6 29,7 пг/мл, ИЛ-8 4,02 пг/мл, ИЛ-10 3,16 пг/мл, ФНО- α 330,13 пг/мл.

Таким образом, на основании жалоб пациентки, объективного осмотра и лабораторных данных был поставлен диагноз «В00.2Х, герпетический гингивостоматит (хронический рецидивирующий герпетический стоматит средней степени тяжести)».

Пациентке назначено комплексное этиопатогенетическое и симптоматическое лечение:

1. Профессиональная гигиена полости рта (через 3 дня после активного общего и местного лечения, перед проведением профессиональной гигиены на проблемные участки слизистой оболочки полости рта, десневой край и красную кайму губ следует нанести адгезивные пасты).

2. Индивидуальная рациональная гигиена полости рта, щек и языка, индивидуальный подбор зубной щетки и зубной пасты (зубная щетка средней жесткости, щелочные зубные пасты).

3. Санация полости рта (после выздоровления). Рациональное протезирование.

4. Щадящая диета с исключением горячей, грубой, острой и пряной пищи, обильное питье.

5. Общее лечение:

— противовирусное средство Фамвир 250 мг три раза в сутки, курс лечения 5 дней;

— индуктор интерферона Кагоцел по 12 мг три раза в сутки, курс лечения 5 дней;

— антигистаминный препарат Супрастин по 1 таблетке два раза в сутки, 10 дней.

6. Местное лечение:

— антисептическая обработка водным раствором 0,05% хлоргексидина, ротовые ванночки два раза в сутки на 7 дней;

— аппликации с протеолитическими ферментами (гиалуронидаза) два раза в сутки на 7–10 мин, 3–4 дня;

— аппликации 5% мази Ацикловир наносить до 5 раз в сутки на пораженные участки слизистой полости рта на 30–45 мин, 5 дней;

— с 5-х суток аппликации кератопластического препарата, 10% мази Метилурацила, наносить 2–3 раза в сутки на пораженные участки слизистой полости рта на 30–45 мин, 5 дней.

Повторная явка назначена на 10-й день.

При повторном приеме пациентка отмечала улучшение общего состояния. Объективно: слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, чистая (рис. 2, а–в). Стоматологический статус: интенсивность кариеса 15, индекс Грина–Вермиллиона 2 балла, индекс РМА 30,4%, индекс кровоточивости по K tztzschke 2-я степень, комплексный периодонтальный индекс 1 балл, pH ротовой жидкости 7,14.

Выполнен забор периферической крови и смешанной слюны для повторного исследования серотормонного и сывороточного иммунитета. В ротовой жидкости IgA 0,024 г/л, IgG 0,041 г/л, IgM 0, slgA 0,64 г/л, Ксб 2,87, лизоцим 41%. После приема лекарственных препаратов вирусы в ротовой жидкости не типировались.

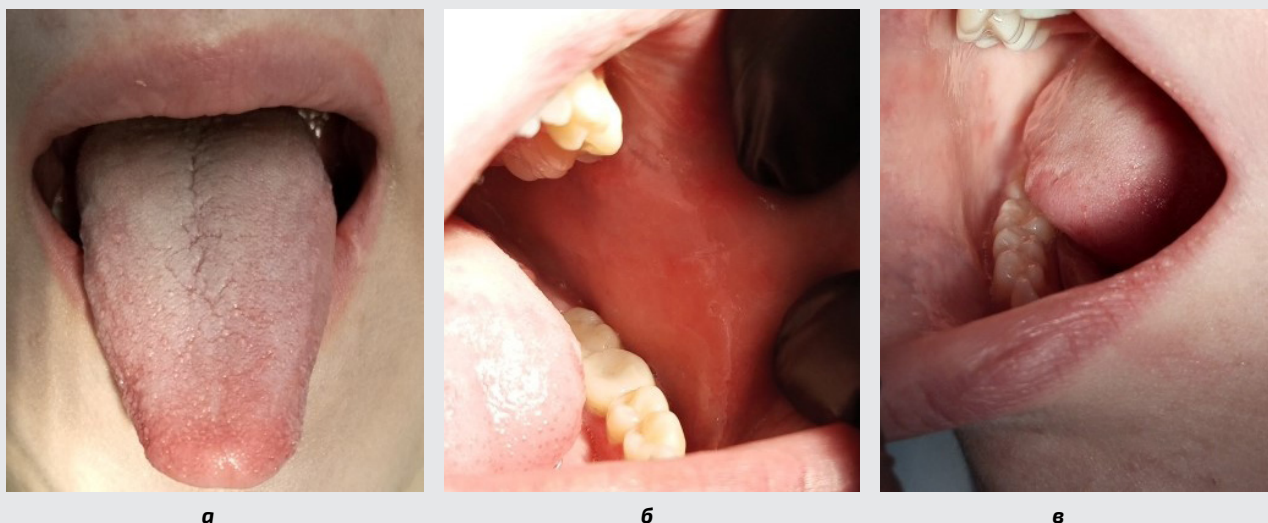


Рис. 2. Пациентка П., 34 лет, с герпетическим гингивостоматитом. Эпителизация эрозий после лечения: а — на языке, б — на левой щеке, в — на правой щеке

В периферической крови — IgA 3,44 г/л, IgG 16,83 г/л, IgM 1,15 г/л, ЦИК 138 мкг/мл, КФА 0,23 у.е., сывороточный ИФН 0,78 Ед/мл, спонтанный ИФН 0,07 Ед/мл, стимулированный ИФН-α 19,8 Ед/мл, стимулированный ИФН-γ 27,63 Ед/мл, ИЛ-1β 44,69 пг/мл, ИЛ-2 45,4 пг/мл, ИЛ-6 33,87 пг/мл, ИЛ-8 26,29 пг/мл, ИЛ-10 10,76 пг/мл, ФНО-α 29,89 пг/мл.

Пациентка поставлена на диспансерный учет, повторные явки назначены через 1, 3, 6 мес, 1 год. В данные сроки патологические элементы не наблюдались.

Таким образом, назначение этиопатогенетической терапии с применением лабораторных методов диагностики оказалось эффективным и обеспечило отсутствие рецидивов на протяжении года наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Успенская О.А., Спиридонова С.А., Сухова А.В. Сравнительная характеристика секреторного и сывороточного иммунитета у пациентов различных возрастов при хроническом рецидивирующем герпетическом стоматите. *Институт стоматологии* 2021; 2: 79–81. Uspenskaya O.A., Spiridonova S.A., Sukhova A.V. Comparative characteristics of secretory and serum immunity in patients of different ages with chronic recurrent herpetic stomatitis. *Institut stomatologii* 2021; 2: 79–81.
2. Успенская О.А., Спиридонова С.А. Герпес-вирусная инфек-

ция как одна из причин возникновения анемии. *Пародонтология* 2019; 24(2): 161–166, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-161-166>. Uspenskaya O.A., Spiridonova S.A. Herpesvirus infection as one of the causes of anemia. *Parodontologiya* 2019; 24(2): 161–166, <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-161-166>.

3. Успенская О.А., Спиридонова С.А., Трефилова О.В., Круглова Н.В. Изучение цитокинового профиля у пациентов с герпес ассоциированной многоформной эритемой. *Dental Forum* 2019; 3: 44–46. Uspenskaya O.A., Spiridonova S.A., Trefilova O.V., Kruglova N.V. The study of the cytokine profile in patients with herpes-associated erythema multiforme. *Dental Forum* 2019; 3: 44–46.

4. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Герпетическая инфекция во время беременности. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2020; 7: 62–66. Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. Herpetic infection during pregnancy. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2020; 7: 62–66.

5. Кныш А.В., Маркелова Е.В., Неvezhкина Т.А. Цитокиновый профиль у пациентов с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией. *Современные проблемы науки и образования* 2019; 5: 107. Knysh A.V., Markelova E.V., Nevezhkina T.A. Cytokine profile in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2019; 5: 107.

6. Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *Фундаментальные исследования* 2013; 5-1: 124–

128. Pronkina N. S., Bulygin G. V., Kamzalakova N. I., Tikhonova Yu. S. Characteristics of the parameters of the immune status in patients with chronic herpetic infection with the formation of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 5-1: 124-128.

7. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпес-ассоциированных инфекций. *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 27(5): 76-84, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>. Isakov D. V., Isakov V. A., Alekseeva E. A. Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2018; 27(5): 76-84, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.

8. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина* 2015; 93(4): 16-24. Isakov V. A., Isakov D. V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpesvirus infections. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 93(4): 16-24.

9. Успенская О.А., Спиридонова С.А. Состояние интерферонового статуса у пациентов с герпетическим стоматитом. *Пародонтология* 2017; 22(4): 77-80. Uspenskaya O. A., Spiridonova S. A.

Condition of interferon status in patients with herpetic stomatitis. *Parodontologiya* 2017; 22(4): 77-80.

10. Лукиных Л.М., Спиридонова С.А. Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита. *Стоматология* 2013; 92(6): 20-22. Lukinykh L. M., Spiridonova S. A. The role of local immunity in chronic recurrent intraoral herpes. *Stomatologiya* 2013; 92(6): 20-22.

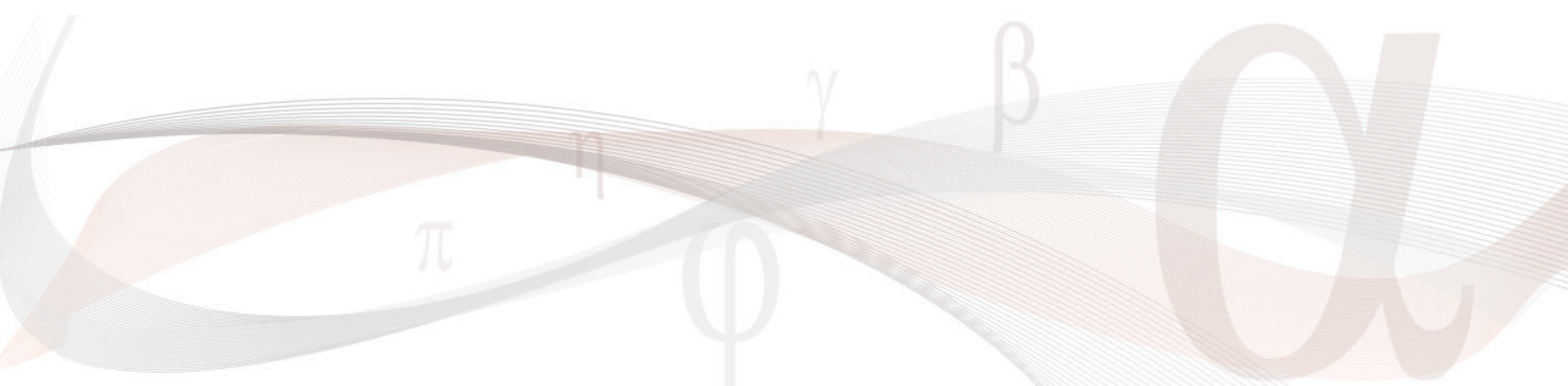
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

О.А. Успенская, д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

С.А. Спиридонова, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.В. Круглова, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Круглова Наталия Валерьевна, e-mail: kruglov_37@mail.ru



РЕДКАЯ ФОРМА ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В РУДИМЕНТАРНОЙ ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЕ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

УДК: 618.312-007.251

3.1.4 — акушерство и гинекология

Поступила 03.05.2024

И.А. Ляпина¹, И.А. Кузнецова¹, О.С. Зиновьева¹, М.В. Майорова², Д.И. Дезорцева¹, О.Д. Харитонова¹

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

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Описан случай эктопической беременности, развившейся в не сообщающейся с маткой фаллопиевой трубе у пациентки с однорогой маткой. Женщина 24 лет обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, ноющие боли в нижних отделах живота на фоне беременности. При ультразвуковом исследовании, проведенном трансабдоминальным и трансвагинальным путем, было обнаружено образование в проекции правых придатков матки, подозрение на эктопическую беременность справа. При лапароскопии определялась однорогая матка с левыми придатками нормального строения. Правый угол матки оканчивался слепо. Рудиментарная правая труба с ретрообразным расширением 3х4 см располагалась отдельно от тела матки в проекции правой воронко-тазовой связки, распластанная под правым яичником, связи с маткой не имела. Была подтверждена правосторонняя трубная эктопическая беременность. Пациентке проведена правосторонняя лапароскопическая тубэктомия.

Ключевые слова: эктопическая беременность; лапароскопия; мюллеровская аномалия; однорогая матка; рудиментарная маточная труба.

A RARE FORM OF ECTOPIC PREGNANCY IN THE RUDIMENTARY FALLOPIAN TUBE: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

I.A. Lyapina¹, I.A. Kuznetsova¹, O.S. Zinovieva¹, M.V. Mayorova², D.I. Desortseva¹, O.D. Kharitonova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

A case of ectopic pregnancy developing in a fallopian tube that was not connected to the uterus in a patient with a unicornuate uterus is described. A 24-year-old woman presented with complaints of vaginal bleeding and dull lower abdominal pain during pregnancy. Transabdominal and transvaginal ultrasound revealed a mass in the projection of the right adnexa, raising suspicion of a right-sided ectopic pregnancy. Laparoscopy revealed a unicornuate uterus with normally structured left adnexa. The right uterine corner ended blindly. A rudimentary right tube with a retort-shaped dilation (3x4 cm) was located separately from the uterus in the region of the right infundibulopelvic ligament, flattened beneath the right ovary, and was not connected to the uterus. Right-sided tubal ectopic pregnancy was confirmed. The patient underwent right-sided laparoscopic salpingectomy.

Keywords: ectopic pregnancy; laparoscopy; Müllerian anomaly; unicornuate uterus; rudimentary uterine tube.

Внематочная беременность составляет 1,3–2,4% от общего числа беременностей [1]. К редким формам эктопических беременностей, которые составляют 5,0–8,3% от общего числа беременностей, относится беременность в рудиментарной маточной трубе [2]. Неопустившиеся и не сообщающиеся с маткой фаллопиевы трубы входят в число крайне редких аномалий развития мюллеровых протоков и могут создавать серьезные диагностические проблемы.

Ниже представлен случай эктопической беременности, развившейся в не сообщающейся с маткой фаллопиевой трубе у пациентки с однорогой маткой.

Женщина, 24 лет, обратилась в приемный покой Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, ноющие боли в нижних отделах живота с преимущественной локализацией слева, на фоне беременности 7–8 нед. Вышеуказанные жалобы предъявляла на протяжении одной недели. Боль была неинтенсивной или умеренной. Последняя менструация — в июле 2023 г., без особенностей. Менархе в 15 лет, менструации установились сразу, по 5 дней, умеренные, несколько болезненные, через

28–30 дней, регулярные. Настоящая беременность вторая, в августе 2022 г. биохимическая беременность. Гинекологические заболевания пациентка отрицает. Из наследственного анамнеза установлено, что у бабушки и прабабушки по отцовской линии наблюдались аномалии развития органов мочевыделительной системы — недоразвитие одной почки.

В амбулаторных условиях проведено обследование. По УЗИ органов малого таза данных за маточную беременность нет. В-ХГЧ в динамике 1404,61; 2384,97; 8559,52 мМЕ/мл.

Пациентка госпитализирована во 2-е гинекологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Находилась в сознании, контактна и ориентирована в ситуации. По данным первичного осмотра при поступлении состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная, ЧСС 78 уд/мин, АД 118/80 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в нижних отделах.

Наружные половые органы сформированы правильно. Шейка матки конической формы, чистая, слегка цианотичная, выделения кровянистые, скудные. Влагалище свободное, своды глубокие. Матка не увеличена, безболезненная, подвижная. Придатки справа не увеличены, безболезненные, слева — увеличены до 5 см в диаметре, болезнен-



Рис. 1. Ультразвуковая картина эктопической беременности вблизи правой боковой стенки таза

ные при пальпации. Тракции за шейку матки безболезненны.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза — образование в проекции правых придатков матки, нельзя исключить эктопическую беременность справа (рис. 1).

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз «Подозрение на эктопическую беременность справа». Показано проведение диагностической лапароскопии.

При лапароскопии, проводившейся с использованием стандартного оборудования, было обнаружено около 30 мл геморрагического содержимого в дугласовом пространстве. Однорогая матка с левыми придатками обычного строения. Правые придатки, не связанные с маткой, располагались в области безымянной линии на крыле правой подвздошной кости. Правая рудиментарная маточная труба синюшно-багрового цвета с ретортообразным расширением 3х4 см, распластана под правым яичником. Подтверждена правосторонняя трубная беременность (рис. 2). Пациентке проведена лапароскопическая правосторонняя тубэктомия, материал отправлен на гистологическое исследование.

Заключительный клинический диагноз: правосторонняя эктопическая беременность в руди-

ментарной маточной трубе. Аномалия развития матки: однорогая матка, рудиментарная правая маточная труба; U4aA1a по классификации VCUAM, U4b по ESHRE/ESGE.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана на 7-е сутки под наблюдение акушера-гинеколога по месту жительства. Были получены результаты гистологического исследования: маточная труба с резко выраженными острыми расстройствами кровообращения, с массивным кровоизлиянием с некрозом ткани. В свертках крови — ворсины хориона мезенхимального типа. Заключение: трубная беременность.

При выписке пациентке были даны рекомендации выполнить 3D УЗИ органов брюшной полости и почек и МРТ органов малого таза для уточнения характера аномалии развития половых органов и исключения аномалий развития органов мочевыделительной системы.

Внутренние половые органы женщины образуются в результате слияния двух парных мюллеровых, или парамезонефральных, протоков. Аномалии развития мюллеровых протоков обнаруживаются у 4–7% женщин, не имеющих нарушений фертильности [2].

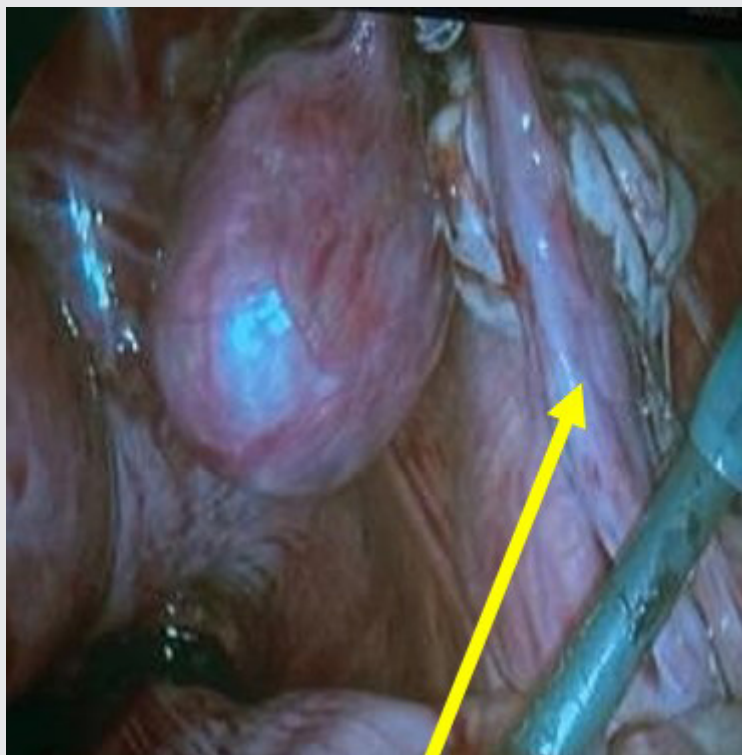


Рис. 2. Лапароскопическая картина эктопической беременности в рудиментарной правой фаллопиевой трубе. Маточная труба лежит свободно, не имеет связи с маткой

Однорогая матка имеет место в тех случаях, когда развивается только один мюллеров проток, тогда как с противоположной стороны имеется его агенезия или аномальное развитие. Почти в трети случаев при однорогой матке с противоположной стороны рог матки отсутствует, хотя, как обнаружили авторы в данном случае, маточные трубы при этом могут присутствовать с обеих сторон. Не опустившиеся в малый таз и не сообщающиеся с маткой фаллопиевы трубы представляют собой крайне редкую мюллерову аномалию, и в литературе сведений по этому поводу мало. В редких случаях может наблюдаться изолированное присутствие неопустившегося яичника, но при однорогой матке этот феномен имеет место почти в 40% случаев [3].

В литературе описаны случаи трубной эктопической беременности в неопустившейся фаллопиевой трубе [4, 5]. Первый случай был зарегистрирован в 1987 г. [6].

Это состояние создает определенные диагностические проблемы, и часто диагноз не удается установить до появления клинических симптомов, что ведет к увеличению вероятности осложнений. Описан случай эктопической беременности в маточной

трубе, находившейся латеральнее селезенки, что сопровождалось такими атипичными симптомами, как боль в грудной клетке и одышка [7]. Наблюдались также трубная эктопическая беременность в неопустившейся и не сообщающейся с маткой трубе, находившейся под печеночным изгибом ободочной кишки, что привело к боли в правой верхней части живота [8].

Считается, что механизм развития беременности в фаллопиевых трубах, не сообщающихся с маткой, заключается в трансперитонеальной миграции гамет или эмбриона. В связи с этим авторы предлагают проводить удаление маточных труб, не связанных с маткой, для снижения риска последующей эктопической беременности.

Необходимо помнить, что во всех случаях подозрения на эктопическую беременность следует проводить ультразвуковое исследование и трансабдоминальным, и трансвагинальным способом, так как при аномалиях развития внематочная беременность может располагаться в верхних отделах живота и может быть пропущена при трансвагинальном исследовании. При необходимости проводят детальное визуализационное обследование живота, в том

числе верхних его отделов. Некоторые авторы рекомендуют также выполнять компьютерную томографию (КТ-сканирование) [7]. Роль лапароскопии невозможно переоценить, поскольку она позволяет осмотреть всю брюшную полость без необходимости широкого разреза. При подозрении на эктопическую беременность нужно тщательно обследовать верхние отделы брюшной полости, если придатки не обнаруживаются в тазовой области.

У пациенток с однорогой маткой часто встречаются аномалии развития почек, такие как агенезия, тазовое расположение почки и подковообразная почка. В результате ретроспективного анализа историй болезни 1530 пациенток с пороками развития половых органов, обратившихся в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова в период с 2012 по 2020 г. была установлена тесная связь между пороками развития половых органов и аномалиями других систем [9]. В большей степени преобладали аномалии развития мочевыделительной системы. В связи с этим пациентке было рекомендовано 3D УЗИ и МРТ органов малого таза с целью исключения аномалий развития органов мочевыделительной системы, так как в описанном нами случае имеется отягощенный наследственный анамнез.

Таким образом, эктопическую беременность стоит подозревать у женщин, у которых с одной стороны не удается обнаружить придатки в полости малого таза, если другие признаки указывают на такую беременность. При случайном обнаружении однорогой матки и не связанной с ней фаллопиевой трубы для предотвращения развития эктопической беременности в будущем следует выполнить сальпингэктомию. Данный клинический случай демонстрирует высокую вероятность развития внематочной беременности даже при отсутствии связи рудиментарной трубы с маткой. Таким образом, для своевременного выявления врожденных аномалий развития половых органов необходима тщательная прекоцепционная подготовка с обследованием супружеской пары согласно клиническим рекомендациям «Преграavidарная подготовка».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taran F.A., Kagan K.O., Hübner M., Hoopmann M., Wallwiener D., Brucker S. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(41): 693–703, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0693>.
2. Давыдов А.И., Рубина Е.В., Шахламова М.Н. Эндохирургическое лечение больных шейной беременностью: методология и отдаленные результаты. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2015; 14(5): 16–21. Davydov A.I., Rubina E.V., Shakhlamova M.N. Endosurgical treatment of patients with cervical pregnancy: methodology and long-term outcomes.

Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2015; 14(5): 16–21.

3. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezo Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013; 28(8): 2032–2044, <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>.

4. Helvacioğlu A., Gilmore S., Willson W., Rizk B. Ovarian malposition-mullerian anomalies revisited. *Middle East Fertil Society J* 2010; 15(2): 115–118.

5. Pardal C., Braga L., Vides B. Ectopic pregnancy in an undescended fallopian tube: a diagnostic challenge. *BMJ Case Reports* 2016; 2016: bcr2015213058, <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213058>.

6. Gnanasambanthan S., Uchil D. A rare case of an ectopic pregnancy in the rudimentary tube of a patient with an isolated unicornuate uterus. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr-2017, <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220825>.

7. Seoud M.A., Khayyat H., Mufarrij I.K. Ectopic pregnancy in an undescended fallopian tube: an unusual presentation. *Obstet Gynecol* 1987; 69(3 Pt 2): 455–457.

8. Woolnough B., Ballermann C. An atypical presentation of ectopic pregnancy with unicornuate uterus and undescended fallopian tube. *J Obstet Gynaecol Can* 2019; 41(2): 214–216, <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.013>.

9. Аракелян А.С., Попрядухин А.Ю., Карапетян Э.А. Сочетанные пороки развития в гинекологии. Анализ 1530 клинических наблюдений. (Собственный материал). *Российский вестник акушера-гинеколога* 2021; 21(4): 88–93, <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104188>. Arakelyan A.S., Popryadukhin A.Yu., Karapetyan E.A. Concomitant malformations in gynecology. Analysis of 1530 clinical observations. (Own material). *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2021; 21(4): 88–93, <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104188>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.А. Ляпина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

И.А. Кузнецова, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

О.С. Зиновьева, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М.В. Майорова, врач ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

Д.И. Дезорцева, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

О.Д. Харитоновна, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Харитоновна Олеся Дмитриевна,
email: kharitonova.olesya2012@yandex.ru

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

СПОСОБ ДООПЕРАЦИОННОЙ УЛЬТРАСОНОСКОПИЧЕСКОЙ МАРКИРОВКИ ОБЛАСТИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

УДК 616.447

3.1.9 — хирургия; 3.1.19 — эндокринология

Поступила 24.05.2024

А.В. Меньков¹, А.А. Малов¹, В.Ю. Заблоцкий¹, А.Г. Родин², Р.Р. Зайцев²

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

²ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

В хирургической клинике Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко разработан способ дооперационной ультразвукопической маркировки области расположения патологически измененных околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, облегчающий интраоперационное обнаружение образования околощитовидной железы (заявка на изобретение № 2024109266 от 05.04.2024). Приведен клинический пример, демонстрирующий сложности с топической диагностикой патологического образования околощитовидной железы при нетипичном ее расположении, что повлекло за собой повторное оперативное вмешательство. Два других примера иллюстрируют эффективность использования предложенного нами способа дооперационной маркировки опухоли непосредственно в клинических условиях.

Таким образом, разработанный способ прост, информативен и доступен в клинической практике. Его применение позволяет легко и безошибочно обнаружить и удалить патологически измененные околощитовидные железы в ходе оперативного вмешательства, а также уменьшить размер оперативного доступа, сократить время операции, избежать ненужной ревизии других околощитовидных желез и тем самым снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, паратиреоидэктомия.

A METHOD FOR PREOPERATIVE ULTRASONOSCOPIC MARKING OF THE LOCATION OF PATHOLOGICALLY ALTERED PARATHYROID GLANDS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

A.V. Menkov¹, A.A. Malov¹, V.Yu. Zablotskii¹, A.G. Rodin², R.R. Zaitsev²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

A method of preoperative ultrasonic marking of the location of pathologically altered parathyroid glands in primary hyperparathyroidism has been developed at the N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. This method facilitates the intraoperative detection of parathyroid gland lesions (Patent Application No. 2024109266 dated 05.04.2024). A clinical case is presented, demonstrating the challenges in topographic diagnosis of parathyroid gland lesions in atypical locations, which led to a repeat surgical intervention. Two other examples illustrate the effectiveness of the proposed preoperative marking method in clinical practice. Thus, the developed method is simple, informative, and applicable in clinical practice. Its use allows for easy and accurate detection and removal of pathologically altered parathyroid glands during surgery, reduces the size of the surgical access, shortens operation time, avoids unnecessary revision of other parathyroid glands, and thereby decreases the risk of damage to the recurrent laryngeal nerve.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, parathyroidectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ), сопровождаемое избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при повышенном или верхненормальном уровне кальция крови и характеризующееся выраженным нарушением кальций-фосфорного гомеостаза [1, 2]. Данное заболевание занимает 3-е место среди патологий эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), а некоторые авторы считают ПГПТ одной из самых частых эндокринных болезней в мире [1, 2].

В диагностическом алгоритме ПГПТ особое место занимает топическая диагностика, в результате которой должна быть произведена первичная визуализация измененных ОЩЖ, что определяет выбор метода и техники оперативного пособия [3, 4]. При этом диагностическая эффективность различных методов визуализации до настоящего времени является предметом обсуждения [5, 6]. Таким образом, на сегодняшний день проблема разработки способа, позволяющего безопасно и с высокой точностью провести маркировку патологических образований ОЩЖ на дооперационном этапе с последующим обнаружением этих образований в ходе операции, остается актуальной.

Цель — разработка способа дооперационной ультрасоноскопической маркировки области расположения патологически измененных околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, облегчающего их интраоперационное обнаружение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В хирургической клинике Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко разработан способ дооперационной ультрасоноскопической маркировки области расположения патологически измененных ОЩЖ при ПГПТ, облегчающий интраоперационное обнаружение образования ОЩЖ (заявка на изобретение № 2024109266 от 05.04.2024).

Способ заключается в следующем. За 60 мин до оперативного вмешательства проводится ультразвуковое исследование щитовидной и околощитовидной желез. После обнаружения патологически измененной ОЩЖ (рис. 1) в окружающую клетчатку вводится 2 мл 0,4% раствора индигокармина (0,4% раствор для инъекций индиготиндисульфоната натрия) (рис. 2, 3).

Применяемое при предложенном методе контрастное вещество принципиально отличается от других контрастов, используемых при различных инструментальных исследованиях ОЩЖ. Оно вводится не в сосудистое русло, а в клетчатку, окружающую

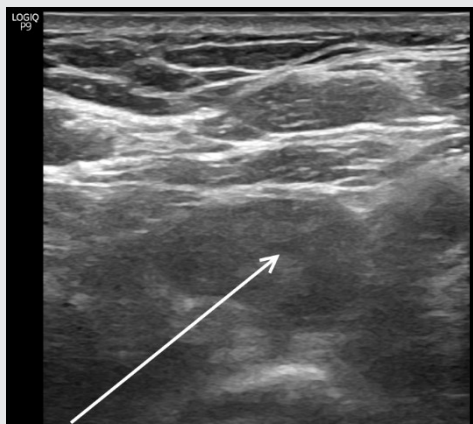


Рис. 1. Визуализация патологического образования околощитовидной железы (указано стрелкой) при эхосоноскопии

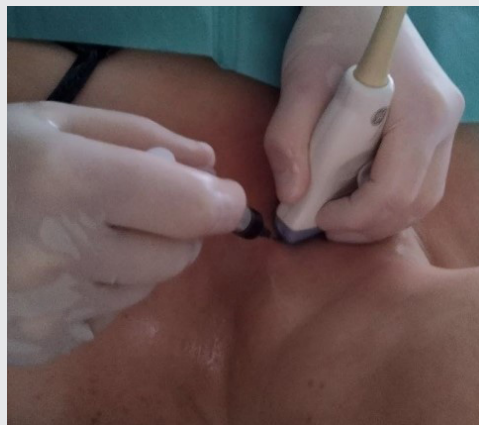


Рис. 2. Введение 0,4% раствора индигокармина под контролем линейного эхосоноскопического датчика

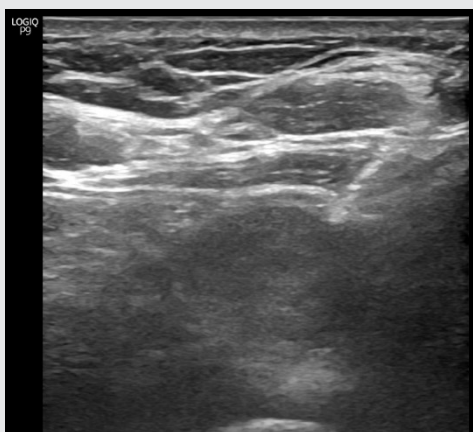


Рис. 3. Введение 0,4% раствора индигокармина в клетчатку, окружающую патологическое образование околощитовидной железы, под контролем эхосоноскопии

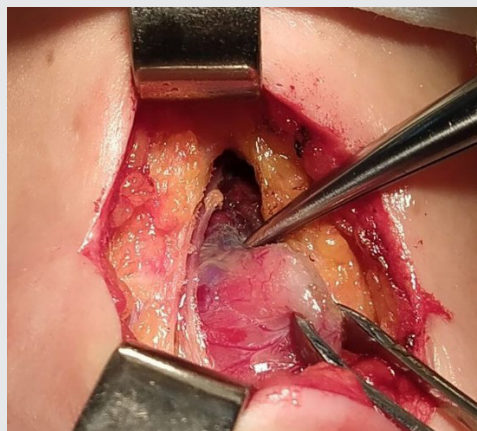


Рис. 4. Паратрахеальная клетчатка у нижнего полюса левой доли щитовидной железы окрашена введенным контрастным веществом



Рис. 5. Обнаруженная опухоль левой нижней околощитовидной железы

ОЩЖ. Характерное окрашивание тканей этим красителем позволяет легко идентифицировать измененную ОЩЖ в ходе операции (рис. 4, 5). Это дает возможность сократить время операции, избежать ненужной ревизии других околощитовидных желез и тем самым снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва, а также уменьшить размер оперативного доступа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность данного способа продемонстрирована на клинических примерах.

Клинический пример 1

Пациентка К., 64 лет, госпитализирована в хирургическую клинику Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко 30.09.2023 с жалобами на слабость, плохой аппетит, боли в тазобедренных и коленных суставах.

В результате лабораторного исследования было выявлено повышение уровней общего кальция и ионизированного кальция сыворотки крови и паратгормона. При УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, выполненном в стороннем лечебном учреждении, очаговых образований в проекции ОЩЖ не найдено. По результатам планарной сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с Tc99m sestamibi отмечена фиксация радиофармпрепарата в проекции поднижнечелюстной слюнной железы. Установлен предварительный диагноз: ПГПТ, манифестный, остеодистрофическая форма. Аденома ОЩЖ слева.

04.09.23 пациентке выполнена операция — ревизия околощитовидных желез, при которой выявлено образование, подозрительное на аденому ОЩЖ, у нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Других патологических образований при ревизии не обнаружено. Оно было удалено. Однако в раннем послеоперационном периоде сохранялись повышенные показатели общего и ионизированного кальция.

Гистологическое исследование операционного материала выявило фрагменты жировой ткани.

Пациентке было выполнено УЗИ, при котором обнаружено образование 20x10 мм в области развилки наружной и внутренней сонной артерии слева, по экоструктуре напоминающее опухоль ОЩЖ. Результаты цитологического исследования пунктата из этого образования: больше данных за аденому ОЩЖ.

12.09.23 выполнена операция — удаление обнаруженной опухоли. Показатели кальциевого обмена нормализовались. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Гистологическое исследование операционного материала: аденома ОЩЖ из главных темных клеток.

Данный клинический пример демонстрирует сложности с дооперационной топической диагностикой патологического образования ОЩЖ, что повлекло за собой повторное оперативное вмешательство.

Для иллюстрации эффективности предложенного нами способа приводим два наблюдения, осуществленных в один день непосредственно в клинических условиях.

Клинический пример 2

Пациентка Д., 52 лет, госпитализирована в хирургическую клинику Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко 30.01.2024 с жалобами на слабость, плохой аппетит, боли в тазобедренных и коленных суставах.

По результатам лабораторного исследования было выявлено повышение уровней общего кальция и ионизированного кальция сыворотки крови, а также повышение уровня паратгормона. УЗИ щитовидной и околощитовидных желез: к заднемедиальной поверхности левой доли ЩЖ прилегает гипозохогенное образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами 35x20 мм. Установлен предварительный диагноз: ПГПТ, манифестный, остеодистрофическая форма. Аденома ОЩЖ слева.

31.01.24 за 60 мин до операции выполнено УЗИ, при котором было идентифицировано образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами 35x20 мм, у нижнего полюса левой доли ЩЖ. Субфасциально в окружающую опухоль клетчатку введено 2 мл 0,4% раствора индигокармина. Затем пациентке выполнена операция, при которой обнаружено, что паратрахеальная клетчатка у нижнего полюса левой доли ЩЖ окрашена введенным предварительно контрастом (0,4% раствор индигокармина). В этой зоне по задней поверхности нижнего полюса левой доли ЩЖ обнаружена опухоль левой нижней ОЩЖ желто-вишневого цвета, 35x20 мм, в капсуле. Опухоль удалена. Послеоперационный период протекал без осложнений. Кальциевый обмен нормализовался.

Гистологическое исследование операционного материала: аденома ОЩЖ из главных темных клеток.

Клинический пример 3

Пациентка А., 41 год, госпитализирована в хирургическую клинику Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко 30.01.2024 с жалобами на слабость, боли в поясничной области.

По результатам лабораторного исследования выявлено повышение уровней общего кальция и ионизированного кальция сыворотки крови, а также повышение уровня паратгормона. При УЗИ щитовидной и околощитовидных желез у нижнего полюса левой доли ЩЖ лоцируется гипозохогенное образование округлой формы с четкими неровными контурами, размерами 20x15 мм. Установлен предвари-

тельный диагноз: ПГПТ, манифестный, остеодистрофическая форма. Аденома ОЩЖ слева.

31.01.24 за 60 мин до операции выполнено УЗИ, при котором было идентифицировано образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами 20x15 мм. Субфасциально в окружающую опухоль клетчатку введено 2 мл 0,4% раствора индигокармина. Затем пациентке выполнена операция, при которой обнаружено, что паратрахеальная клетчатка у нижнего полюса левой доли окрашена предварительно введенным контрастом, в этой зоне по задней поверхности нижнего полюса левой доли за трахеей обнаружена опухоль левой нижней ОЩЖ коричнево-вишневого цвета, 20x15 мм, в капсуле. Опухоль удалена. Послеоперационный период протекал без осложнений. Кальциевый обмен нормализовался.

Гистологическое исследование операционного материала: аденома ОЩЖ из главных темных клеток.

Приведенные примеры иллюстрируют эффективное достижение поставленной цели — разработки простого, информативного и доступного в клинической практике способа дооперационной маркировки патологического образования ОЩЖ, позволяющего легко и безошибочно обнаружить и удалить это образование в ходе оперативного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод ультразвуковой визуализации в топической диагностике патологических образований ОЩЖ является наиболее предпочтительным и широкодоступным. В большинстве случаев увеличенные ОЩЖ выявляются эхосонаоскопически, при условии их расположения в ортотопической проекции. Чувствительность метода может составлять 42–91%, специфичность — до 96% [6]. Наилучшая результативность достигается при использовании ультразвуковых контрастных веществ [7].

Однако дооперационное УЗИ не облегчает обнаружение патологически измененных ОЩЖ в ходе операции. С целью интраоперационной визуализации ОЩЖ ранее предложен метод окрашивания ОЩЖ путем внутривенного введения раствора метиленового синего [8]. Но использование этого метода может привести к развитию неврологических нарушений, что существенно ограничивает его применение [9, 10]. Известен способ интраоперационного гамма-сканирования с технецием-99m сестамиби для обнаружения аденом ОЩЖ. В предоперационном периоде пациенту вводится внутривенно технеций-99m сестамиби, а во время операции патологическое образование ОЩЖ обнаруживается путем сканирова-

ния зоны вмешательства портативным стерильным гамма-датчиком [11]. Однако данный способ требует дорогостоящего оборудования и сопровождается значительной лучевой нагрузкой. В последние годы получил распространение метод интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей ОЩЖ, заключающийся во введении раствора 5-аминолевулиновой кислоты до начала операции и выполнении вмешательства при облучении операционного поля поляризованным синим светом длиной волны 395–405 нм для регистрации флуоресценции; при выявлении флуоресцирующих образований в области облучаемых тканей осуществляют удаление новообразований [12, 13]. Однако применение специального источника света для облучения операционного поля поляризованным синим светом длиной волны 395–405 нм усложняет и удорожает хирургическое вмешательство. Кроме того, при этом способе возможно развитие фотодерматозов. По нашему мнению, разработанный нами способ лишен перечисленных недостатков, прост и, как оказалось, информативен при практическом применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ дооперационной ультрасонаоскопической маркировки области расположения патологически измененных околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе прост, информативен и доступен в клинической практике. Его применение позволяет легко и безошибочно обнаружить и удалить патологически измененные околощитовидные железы в ходе оперативного вмешательства, а также уменьшить размер оперативного доступа, сократить время операции, избежать ненужной ревизии других околощитовидных желез и тем самым снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Дегтярев М.В., Егшатын Л.В., Румянцев П.О., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Маркина Н.В., Крюкова И.В., Каронова Т.Л., Лукьянов С.В., Слепцов И.В., Чагай Н.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Krupinova J.A., Voronkova I.A., Kim I.V., Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Degtyarev M.V., Egshatyan L.V., Rumiantsev P.A., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Markina N.V., Kryukova I.V., Karonova T.L., Lukyanov S.V., Sleptcov I.V.,

Chagai N.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problemy endokrinologii* 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>.

2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупникова Ю.А., Викулова О.К. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. *Терапевтический архив* 2021; 93(10): 1149–1154, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V., Krupinova J.A., Vikulova O.K. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Terapevticheskii arkhiv* 2021; 93(10): 1149–1154, <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>.

3. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. *Первичный гиперпаратиреоз: комплексная диагностика, оперативное лечение и ведение послеоперационного периода*. Ярославль: Литера; 2018; 239 с. Pamputis S.N., Lopatnikova E.N. *Pervichnyy giperparatireoz: kompleksnaya diagnostika, operativnoe lechenie i vedenie posleoperatsionnogo perioda* [Primary hyperparathyroidism: comprehensive diagnosis, surgical treatment and management of the postoperative period]. Yaroslavl: Litera; 2018; 239 p.

4. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. *Эндокринная хирургия* 2019; 13(4): 153–174, <https://doi.org/10.14341/serg12241>. Slashchuk K.Y., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O., Troshina E.A., Melnichenko G.A. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endokrinnaya khirurgiya* 2019; 13(4): 153–174, <https://doi.org/10.14341/serg12241>.

5. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Еремкина А.К., Тарбаева Н.В., Бельцевич Д.Г., Ким И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. *Опухоли головы и шеи* 2021; 11(4): 10–21, <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21>. Slashchuk K.Yu., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O., Eremkina A.K., Tarbaeva N.V., Beltsevich D.G., Kim I.V., Melnicthhenko G.A., Mokrysheva N.G. Preoperative imaging and intraoperative navigation of the parathyroid glands neoplasms in primary hyperparathyroidism. *Opuholi golovy i sei* 2021; 11(4): 10–21, <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21>.

6. Butt H.Z., Husainy M.A., Bolia A., London N.J. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(6): 420–424, <https://doi.org/10.1308/003588415X14181254790202>.

7. Agha A., Hornung M., Stroszczynski C., Schlitt H.J., Jung E.M. Highly efficient localisation of pathological glands in primary hyperparathyroidism using contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with conventional ultrasonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 2019–2025, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1007>.

8. Kuriloff D.B., Sanborn K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(5): 616–622, <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.04.026>.

9. Ng B.K., Cameron A.J., Liang R., Rahman H. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review. *Can J Anaesth* 2008; 55(1): 36–41, <https://doi.org/10.1007/bf03017595>.

10. Sweet G., Standiford S. Methylene-blue — associated encephalopathy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(3): 454–458, <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.030>.

11. Nageris B., Guttman D., Bahar G., Melloul M., Feinmesser R., Schneebaum S. Revision parathyroidectomy guided by intraoperative radionuclide imaging. *Isr Med Assoc J* 2003; 5(6): 403–406.

12. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K., Shimizu K. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid. *J Nippon Med Sch* 2006; 73(5): 246–247, <https://doi.org/10.1272/jnms.73.246>.

13. Слепцов И.В., Черников Р.А., Бубнов А.Н., Федотов Ю.Н., Маркарян В.А., Есипова А.А. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желез при операциях на щитовидной железе. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова* 2012; 19(1): 124–125. Sleptsov I.V., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Bubnov A.N., Fedotov Yu.N., Makar'in V.A., Esipova A.A. Photodynamic visualization of the parathyroid glands during thyroid surgery. *Uchenyye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova* 2012; 19(1): 124–125.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.В. Меньков, д.м.н., профессор кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.А. Малов, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В.Ю. Заблоцкий, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.Г. Родин, врач-хирург ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

Р.Р. Зайцев, к.м.н., зав. 1-м хирургическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

Для контактов: Меньков Андрей Викторович, e-mail: avmenkov@gmail.com



ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

УДК: 616.441-008.61-07-08

3.1.9 — хирургия

Поступила 27.07.2024

И.В. Макаров, Р.А. Галкин, Р.М. Романов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Самара

Цель работы — улучшение результатов лечения пациентов с токсическими формами зоба за счет разработки и внедрения персонифицированной хирургической тактики с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

Материалы и методы. Наблюдали 176 пациентов, разделенных на группу сравнения ($n=90$) и основную группу ($n=86$), в лечении которых применена индивидуализированная тактика. В обеих группах выделяли пациентов с диффузным и многоузловым токсическим зобом и по объему операции: с тиреоидэктомией и субтотальной резекцией щитовидной железы. Для разработки персонифицированной тактики лечения изучали полиморфизм Val174Ala в гене SLC01B1, тяжесть тиреотоксикоза по разработанному интегральному показателю и уровень антител к рецепторам ТТГ.

Результаты. Выполнено 129 тиреоидэктомий и 47 субтотальных резекций ЩЖ; парез мышц гортани и частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза встречались в 3,0 и 3,2 раза чаще, соответственно, после тиреоидэктомии. В 16 случаях (9,1%) после тиреоидэктомии (10 пациентов основной группы, 6 — группы сравнения) наблюдали частичный возврат симптомов тиреотоксикоза, что было связано с наличием полиморфизма гена SLC01B1. В итоге начальная доза тироксина снижалась на 25–50 мкг. Выявлено, что в группах пациентов, которым выполнена субтотальная резекция ЩЖ, уровень антител к рТТГ 3,25 и менее, а тяжесть тиреотоксикоза была легкой степени.

Заключение. Предложенная тактика хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба с учетом оценки тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена SLC01B1 является персонифицированной, позволяющей более обоснованно и эффективно подходить к лечению пациентов данной категории.

Ключевые слова: токсические формы зоба; персонифицированная хирургическая тактика; хирургическое лечение.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH TOXIC FORMS OF GOITER

I.V. Makarov, R.A. Galkin, R.M. Romanov

Samara state medical university, Samara

The aim of the study was to improve treatment outcomes in patients with toxic forms of goiter by developing and implementing a personalized surgical strategy, taking into account the severity of thyrotoxicosis and individual genetic characteristics.

Materials and Methods: A total of 176 patients were observed, divided into a comparison group (n=90) and the main group (n=86), where an individualized strategy was applied. In both groups, patients with diffuse and multinodular toxic goiter were categorized based on the type of surgery: thyroidectomy and subtotal thyroid resection. To develop a personalized treatment strategy, the Val174Ala polymorphism in the SLC01B1 gene, the severity of thyrotoxicosis according to a developed integral index, and the level of antibodies to TSH receptors were studied.

Results: A total of 129 thyroidectomies and 47 subtotal thyroid resections were performed. Laryngeal muscle paresis and transient postoperative hypoparathyroidism were 3.0 and 3.2 times more frequent, respectively, after thyroidectomy. In 16 cases (9.1%) after thyroidectomy (10 patients in the main group, 6 in the comparison group), partial recurrence of thyrotoxicosis symptoms was observed, associated with the presence of the SLC01B1 gene polymorphism. As a result, the initial dose of thyroxine was reduced by 25–50 mcg. It was found that in patients who underwent subtotal thyroid resection, the level of TSH receptor antibodies was 3.25 or less, and the severity of thyrotoxicosis was mild.

Conclusion: The proposed surgical treatment strategy for patients with toxic forms of goiter, which takes into account the severity of thyrotoxicosis, TSH receptor antibody titers, and the presence of the SLC01B1 gene polymorphism, is personalized and allows for a more justified and effective approach to treating this patient category.

Key words: toxic forms of goiter; personalized surgical tactics; surgical treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Среди впервые выявленной патологии эндокринной системы болезни щитовидной железы (ЩЖ) находятся на первом месте и достигают 347 новых случаев на 100 000 населения в год. Частота встречаемости токсических форм зоба — многоузлового токсического зоба (МТЗ) и диффузного токсического зоба (ДТЗ) — от 0,5 до 1,5% населения [1–4]. Операцией выбора остается тиреоидэктомия (ТЭ), однако допускается проведение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ) при невозможности удалить железу, не травмируя возвратный гортанный нерв [2]. В послеоперационном периоде пациенты сталкиваются с необходимостью подбора заместительной терапии, основным препаратом которой является L-тироксин (L-T₄) [5, 6]. При этом до 10–15% оперированных предъявляют жалобы, связанные с трудностью подбора дозы препарата [7, 8].

В настоящее время все меньшее влияние на тактику лечения токсических форм зоба оказывает степень тяжести тиреотоксикоза. Практически всем пациентам рекомендована ТЭ [2]. Тем не менее в со-

временных условиях, когда медицина все больше становится персонифицированной, без учета тяжести тиреотоксикоза, уровня антител к рецепторам ТТГ и, возможно, некоторых генетических предикторов, связанных с полиморфизмом гена SLC01B1, кодирующего транспортные белки и фармакокинетику гормонов ЩЖ, такая упрощенная тактика не всегда является рациональной [9–12].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с токсическими формами зоба за счет разработки и внедрения персонифицированной хирургической тактики с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 176 пациентов с токсическими формами зоба. Данное исследование — ретроспективное, одноцентровое и относится к 3б уровню доказательности: индивидуальное исследование «случай-контроль». Пациенты были разделены на две группы. 1-я, группа сравнения, — 90 чело-

век, в лечении которых использована стандартная хирургическая тактика. 2-я группа, основная, — 86 больных, в лечении которых применена индивидуализованная тактика. В обеих группах было разделение пациентов с ДТЗ и МТЗ и по объему оперативного вмешательства: ТЭ и СРЩЖ. Возраст больных — от 19 до 78 лет, из них 57 мужчин (32,4%) и 119 женщин (67,6%) ($\chi^2=43,68$, $p<0,001$) (табл. 1).

Для разработки индивидуальной тактики лечения и планирования объема оперативного лечения проводилось изучение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1. Распределение результатов было следующим: нормогомозиготный тип — ТТ-тип; мутантный тип гомозиготы — СС-тип, гетерозиготы — СТ-тип. Наличие полиморфизма устанавливается при получении гетерозиготного типа (СТ), мутантного гомозиготного типа (СС). Кроме того, исследовали тяжесть тиреотоксикоза по предложенному способу прогнозирования объема оперативного вмешательства и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с токсическими формами зоба (патент на изобретение № 2774691 от 21.06.2022) [11].

Для оценки тяжести тиреотоксикоза предложен единый интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза («Программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза», программа для ЭВМ № 2020614558 от 15.04.2020) [10]. При определении предложенного показателя учитывали возраст, пол, анамнез заболевания, длительность тиреостатической терапии, осложнения со стороны

сердечно-сосудистой системы, наличие и выраженность эндокринной офтальмопатии, наличие или отсутствие компрессионного синдрома, уровень сТ4, уровень ТТГ, титр антител к рТТГ, объем ЩЖ по данным УЗИ. Каждому критерию в зависимости от его выраженности присваивалось от 0 до 4 баллов [10].

Из 176 пациентов ДТЗ выявлен у 109 (61,93%), МТЗ — у 67 (38,07%). Тиреоидэктомия выполнена 129 пациентам (73,3%), субтотальная резекция ЩЖ — 47 (26,7%) (табл. 2).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Для сравнения двух независимых групп с признаками, распределенными в соответствии с нормальным законом, использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных признаков применяли критерий Манна–Уитни (U). Сопоставление клинических признаков, оцененных в номинальной шкале, проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или хи-квадрат с поправкой Йетса (χ^{2*}). Для всех видов статистической обработки результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании тиреоидного статуса через 1 мес после операции на фоне заместительной терапии, назначенной согласно национальным клиниче-

Таблица 1

Распределение пациентов с токсическими формами зоба по возрасту и полу

Возраст, лет	Группа сравнения		Основная группа		Всего	Оценка значимости различий между группами	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины
<20	0	1 (0,57%)	0	0	1 (0,57%)	–	$\chi^{2*}=0,00$ $p=0,9818$
21–30	2 (1,14%)	4 (2,27%)	2 (1,14%)	10 (5,68%)	18 (10,23%)	$\chi^{2*}=0,21$ $p=0,6456$	$\chi^{2*}=2,20$ $p=0,1384$
31–40	15 (8,52%)	6 (3,41%)	9 (5,11%)	1 (0,57%)	31 (17,61%)	$\chi^{2*}=0,96$ $p=0,3277$	$\chi^{2*}=2,20$ $p=0,1384$
41–50	9 (5,11%)	16 (9,09%)	3 (1,70%)	21 (11,93%)	49 (27,83%)	$\chi^{2*}=2,17$ $p=0,1404$	$\chi^2=1,17$ $p=0,2798$
51–60	5 (2,84%)	17 (9,66%)	4 (2,27%)	25 (14,20%)	51 (28,97%)	$\chi^{2*}=0,00$ $p=0,9442$	$\chi^2=2,51$ $p=0,1132$
61–70	7 (4,00%)	6 (3,41%)	0	9 (5,11%)	22 (12,52%)	$\chi^{2*}=5,08$ $p=0,0242$	$\chi^{2*}=0,40$ $p=0,5273$
71–80	0	2 (1,14%)	1 (0,57%)	1 (0,57%)	4 (2,27%)	$\chi^{2*}=0,00$ $p=0,9818$	$\chi^{2*}=0,00$ $p=0,9683$
Всего	38 (21,6%)	52 (29,5%)	19 (10,8%)	67 (38,1%)	176 (100%)	$\chi^2=8,14$ $p=0,0043$	$\chi^2=8,14$ $p=0,0043$

Таблица 2

Распределение пациентов с токсическими формами зоба по нозологии и объему оперативного вмешательства

Нозология	Тиреоидэктомия	Субтотальная резекция ЩЖ	Итого	Оценка значимости различий
Диффузный токсический зоб	79 (44,89%)	30 (17,04%)	109 (61,93%)	$\chi^2=44,06$ $p<0,001$
Многоузловой токсический зоб	50 (28,41%)	17 (9,66%)	67 (38,07%)	$\chi^2=32,51$ $p<0,001$
Оценка значимости различий	$\chi^2=13,04$ $p=0,0003$	$\chi^2=7,19$ $p=0,0073$	$\chi^2=20,05$ $p<0,01$	
Всего	129 (73,3%)	47 (26,7%)	176 (100%)	$\chi^2=76,41$ $p<0,001$

ским рекомендациям (НКР) [2], у 124 пациентов (70,45%) достигнуто состояние эутиреоза, из них после ТЭ — 91 пациент (51,71%), после СРЩЖ — 33 (18,75%) ($\chi^2=41,88$, $p<0,01$). В 17 случаях (9,65%) (10 пациентов основной группы, 7 пациентов группы сравнения, $\chi^2=0,37$, $p=0,5425$) наблюдали частичный возврат симптомов тиреотоксикоза, что было связано с наличием полиморфизма гена SLCO1B1 и передозировкой тироксина. У 26 (14,78%) выявлен субклинический гипотиреоз, у 9 пациентов (5,11%) после ТЭ диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

Из 176 пациентов парез мышц гортани наблюдался, соответственно, у 9,1% после ТЭ и 1,13% после СРЩЖ, т.е. в 8 раз чаще ($\chi^2=9,89$, $p=0,0017$). Однако, исходя из 129 выполненных ТЭ, парез мышц гортани встречался в 12,4% случаев, из 47 СРЩЖ — в 4,2% случаев ($\chi^2=7,37$, $p=0,0067$). Таким образом, после тиреоидэктомии данное осложнение встречалось в три раза чаще. Частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза при ТЭ также увеличивалась по сравнению с СРЩЖ: 26 случаев (20,16%) после ТЭ, 8 (17,02%) после СРЩЖ ($\chi^2=9,41$, $p=0,0022$). При расчете в группе пациентов после ТЭ количество осложнений составило 14,77%, после СРЩЖ — 4,55%, т.е. послеоперационный гипопаратиреоз встречался в 3,2 раза чаще после ТЭ ($\chi^2=9,41$, $p=0,0022$).

Из 90 пациентов группы сравнения через 1 мес после операции у 62 (68,89%) на фоне заместительной терапии достигнуто состояние эутиреоза: после ТЭ — у 48 (53,33%), после СРЩЖ — у 14 (15,56%) ($\chi^2=37,29$, $p<0,001$). В 7 случаях (7,78%) после ТЭ выявлен субклинический тиреотоксикоз (4 пациента, 4,4%) и частичный возврат тиреотоксикоза (3 больных, 3,33%), что мы связывали с передозировкой тироксина. После СРЩЖ явлений тиреотоксикоза не отмечено. В 16 случаях (17,77%) наблюдали суб-

клинический гипотиреоз, из них после ТЭ — у 12 (13,33%) больных, после СРЩЖ — у 4 (4,44%) ($\chi^2=6,13$, $p=0,0133$). У 5 (5,56%) после ТЭ диагностирован послеоперационный гипотиреоз.

При выполнении ТЭ в группе сравнения парез мышц гортани встречался в 10 случаях (13,89%), а при СРЩЖ — в 1 (5,56%) ($\chi^2=0,32$, $p=0,5733$). Частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза после ТЭ 22,22% (16 случаев), после СРЩЖ — 3 (16,67%) ($\chi^2=0,04$, $p=0,8464$). С учетом всего количества пациентов данной группы частота пареза мышц гортани при ТЭ была больше в 10 раз ($\chi^2=11,64$, $p=0,0006$), частота транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза — в 5,3 раза, нежели при СРЩЖ ($\chi^2=15,16$, $p=0,0001$).

Из 86 пациентов основной группы при исследовании тиреоидного статуса через 1 мес после операции у 62 человек (72,09%) на фоне заместительной терапии достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ — у 36 (41,86%), после СРЩЖ — у 26 (30,23%) ($\chi^2=2,52$, $p=0,1123$). В 10 случаях (11,63%) наблюдали субклинический гипотиреоз. Частичный возврат симптомов тиреотоксикоза был у 10 пациентов (11,63%) после ТЭ: у 6 (6,98%) — субклинический тиреотоксикоз, у 4 (4,65%) — легкий тиреотоксикоз. Еще у 4 (4,65%) диагностирован послеоперационный гипотиреоз.

У 7 пациентов (8,14%) отмечали преходящий парез мышц гортани. Из них у 6 (6,98%) — после ТЭ, у 1 (1,16%) — после СРЩЖ ($p=0,0164$). У 15 (17,44%) были явления послеоперационного гипопаратиреоза: 10 (11,63%) — после ТЭ, 5 (5,97%) — после СРЩЖ ($p=0,0716$). Парез мышц гортани после ТЭ встречался в 4,65% случаев от всех ТЭ, при выполнении СРЩЖ — в 2,13%, что в 2,2 раза меньше ($\chi^2=0,03$, $p=0,8699$). Таким образом, частота пареза при ТЭ была больше в 6 раз ($p=0,0164$), транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза — в 2 раза.

Таблица 3

Распределение суточной дозы L-T₄, генотипа SLCO1B1 и объема оперативного лечения у пациентов с токсическими формами зоба

Суточная доза L-тироксина, мкг	Тиреоидэктомия, n=21		Субтотальная резекция ЩЖ, n=20			Всего, n=41
	Генотип ТТ	Генотип СТ	Генотип ТТ	Генотип СТ	Генотип СС	
50	–	–	–	–	1	1
75	1	6	–	3	–	10
100	4	4	13	2	–	23
125	5	–	1	–	–	6
150	1	–	–	–	–	1

Зависимость заместительной дозы L-T₄ от наличия или отсутствия полиморфизма оценивалась ретроспективно (21 пациент) и проспективно (20 человек). После операции пациентам назначали заместительную терапию левотироксином, исходя из НКР (1,7 мкг/кг·сут). Пациентам после СРЩЖ L-T₄ назначался после исследования ТТГ, сT₄ и сT₃ на 7–10-е сутки после операции, доза была меньше на 25–50 мкг от рекомендуемой после тиреоидэктомии.

При назначении L-T₄ у 6 из 16 пациентов с выявленным полиморфизмом в послеоперационном периоде (от 3 до 6 мес) наблюдали явления субклинического тиреотоксикоза. Уровень ТТГ был в диапазоне от 0,38 до 0,02 мМЕ/л. Еще у 4 отмечался частичный возврат симптомов тиреотоксикоза (ТТГ 0,01 мМЕ/л). В итоге у 6 пациентов с наличием полиморфизма и носителей СТ-генотипа, включая 4 пациентов с клиникой тиреотоксикоза, начальная доза тироксина 125 мкг была снижена до 75 мкг, еще 4 пациентам дозировка была снижена со 125 до 100 мкг в сутки (табл. 3). Остальным 6 пациентам тироксин назначался с учетом этого фактора. Таким образом, исходя из полученных данных, всем этим 16 пациентам было возможно выполнение СРЩЖ.

Проведено исследование возможной зависимости уровня антител к рТТГ и полиморфизма гена SLCO1B1. Исследование антител к рТТГ выполняли до операции после достижения пациентами медикаментозного эутиреоза. Выявлено, что в группах пациентов, которым выполнена СРЩЖ, уровень антител к рТТГ был 3,25 и меньше; это позволило нам сделать вывод, что при данном титре возможно выполнение СРЩЖ.

Проведено исследование зависимости степени тяжести тиреотоксикоза и полиморфизма гена SLCO1B1. В группах пациентов, которым выполнялась СРЩЖ, чаще встречался тиреотоксикоз легкой степени и при наличии полиморфизма (табл. 4).

В итоге для персонализированного определения объема оперативного лечения использовали следующие критерии. Показаниями к выполнению СРЩЖ при наличии всех 3 показателей служили: 1) наличие полиморфизма гена SLCO1B1 (СТ- или СС-генотип); 2) легкая и средняя (до 18 баллов) тяжесть тиреотоксикоза; 3) титр антител к рТТГ ≤3,25 МЕ/мл при отсутствии осложнений тиреотоксикоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в 29,6% случаев заместительная терапия, назначенная в соответствии с НКР, не привела к состоянию эутиреоза у пациентов через 1 мес после операции. Это связано, возможно, с необходимостью более длительного срока подбора адекватной дозы тироксина, а также с необходимостью учета полиморфизма гена, кодирующего белок-переносчик тироксинсульфатов.

Наибольшая частота транзиторного гипопаратиреоза и переходящего пареза мышц гортани выявляется при увеличении объема оперативного вмешательства. При ТЭ парез наблюдали в три раза чаще, чем при СРЩЖ, транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз — в 3,2 раза. Несмотря на то что ТЭ является операцией выбора при токсических формах зоба, полностью отвергать СРЩЖ было бы неправильно, и при соблюдении строгих показаний, в интересах пациента, данная операция является обоснованным хирургическим вмешательством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная тактика хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба с учетом оценки тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам тиреотропного гормона и наличия полиморфизма гена SLCO1B1 является персо-

Таблица 4

Оценка зависимости объема оперативного вмешательства от наличия полиморфизма гена SLC101B1 и степени тяжести тиреотоксикоза у больных с токсическими формами зоба

Тяжесть тиреотоксикоза	Диффузный токсический зоб		Многоузловой токсический зоб	
	Тиреоидэктомия	Субтотальная резекция ЩЖ	Тиреоидэктомия	Субтотальная резекция ЩЖ
Генотип ТТ				
Легкая	–	3	2	5
Средняя	1	4	5	1
Тяжелая	2	–	2	–
Итого	3	7	9	6
Генотипы СТ и СС				
Легкая	–	5	–	2
Средняя	1	–	4	–
Тяжелая	3	–	1	–
Итого	4	5	5	2

нифицированной, позволяет более обоснованно и эффективно подходить к лечению пациентов данной категории, предусматривая на дооперационном этапе обоснованный объем оперативного вмешательства, а в послеоперационном периоде, на этапе реабилитации — назначать адекватную заместительную терапию.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы. *Военно-медицинский журнал* 2018; 339(1): 37–46. Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Krivolapov D.S. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid diseases. *Voенно-meditsinskiy zhurnal* 2018; 339(1): 37–46.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. 2021. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_versiya_3.0_fin_otredaktirovan_16.05.2021g.pdf. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (bolezni Grejvsa), uzlovym/mnogouzl ovym zobom*. 2021 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multinodular goiter. 2021]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_versiya_3.0_fin_otredaktirovan_16.05.2021g.pdf.
3. Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Хирургия* 2006; 2: 63–68. Vetshev P.S., Mamaeva S.K. Prognostic factors of surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Khirurgiya* 2006; 2: 63–68.
4. *Хирургическая эндокринология*. Под ред. Калинина А.П., Майстренко Н.А., Ветшева П.С. СПб: Питер; 2004; 960 с. *Khirurgicheskaya endokrinologiya* [Surgical endocrinology]. Kalinin A.P., Majstrenko N.A., Vetshev P.S. (editors). Saint Petersburg: Piter; 2004; 960 p.
5. Фадеев В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: Современность и перспективы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012; 8(3): 17–29. Fadeyev V.V. Challenges in replacement therapy of hypothyroidism: everyday practice and perspectives. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2012; 8(3): 17–29.
6. Larsen P.R., Silva J.E., Kaplan M.M. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2(1): 87–102, <https://doi.org/10.1210/edrv-2-1-87>.
7. Fadeyev V.V., Morgunova T.B., Sytsh J.P., Melnichenko G.A. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones (Athens)* 2005; 4(2): 101–107.
8. Saravanan P., Chau W.-F., Roberts N., Vedhara K., Greenwood R., Dayan C.M. Psychological well being in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community — based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 577–585, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x>.
9. Александров Ю.К., Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Пампути С.Н., Дякин А.Д. Снижение реабилитационных рисков по-

сле операций на щитовидной железе. *Практическая медицина* 2019; 17(4): 133–136. Aleksandrov Yu.K., Sirotkina A.M., Khokhlov A.L., Pamputis S.N., Dyakiv A.D. Risk reduction and rehabilitation after operations on the thyroid gland. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 17(4): 133–136.

10. Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М., Голубова В.М. Интегральная оценка степени тяжести тиреотоксикоза. *Таврический медико-биологический вестник* 2020; 23(2): 119–123. Makarov I.V., Galkin R.A., Romanov R.M., Golubova V.M. Integral assessment of the severity of thyrotoxicosis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2020; 23(2): 119–123.

11. Романов Р.М., Макаров И.В., Галкин Р.А. Определение полиморфизма гена SLC01B1 у пациентов с токсическими формами зоба. *Таврический медико-биологический вестник* 2021; 24(2): 72–75. Romanov R.M., Makarov I.V., Galkin R.A. Determination of SLC01B1 gene polymorphism in patients with toxic forms of goiter. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2021; 24(2): 72–75.

12. International Transporter Consortium; Giacomini K.M., Huang S.M., Tweedie D.J., Benet L.Z., Brouwer K.L., Chu X., Dahlin A., Evers R., Fischer V., Hillgren K.M., Hoffmaster K.A., Ishikawa T., Keppler D., Kim R.B., Lee C.A.,

Niemi M., Polli J.W., Sugiyama Y., Swaan P.W., Ware J.A., Wright S.H., Yee S.W., Zamek-Gliszczynski M.J., Zhang L. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(3): 215–236, <https://doi.org/10.1038/nrd3028>.

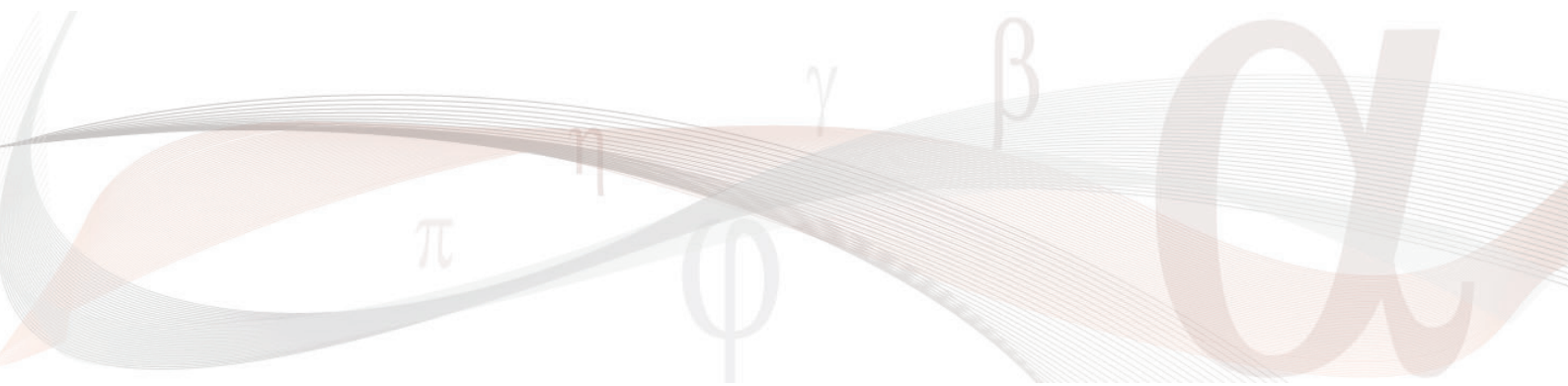
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

И.В. Макаров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

Р.А. Галкин, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

Р.М. Романов, ассистент кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара.

Для контактов: Макаров Игорь Валерьевич,
mail: makarov-samgmu@yandex.ru



РАДИКАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ С МЕТАСТАЗОМ В ПЕЧЕНЬ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

УДК 616.366-006.6-033.2:611.36-089

3.1.9 — хирургия

Поступила 05.07.2024

Л.П. Котельникова^{1,2}, Г.В. Пустынникова²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь;

²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь

Показана возможность радикального хирургического лечения запущенной нейроэндокринной опухоли желчного пузыря с метастазами в правую долю печени и регионарные лимфатические узлы. Продемонстрированы сложности диагностики такой опухоли.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; желчный пузырь; хирургическое лечение.

RADICAL SURGICAL TREATMENT OF NEUROENDOCRINE GALLBLADDER TUMOR WITH LIVER METASTASES (CLINICAL CASE)

L.P. Kotelnikova^{1,2}, G.V. Pustynnikova²

¹E.A.Vagner Perm State Medical University, Perm;

²Perm Regional Clinical Hospital, Perm

The possibility of radical surgical treatment of an advanced neuroendocrine tumor of the gallbladder with metastases to the right lobe of the liver and regional lymph nodes is demonstrated. The diagnostic challenges of such a tumor are highlighted.

Keywords: neuroendocrine tumors; gallbladder; surgical treatment.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желчного пузыря относятся к самым редким образованиям из клеток диффузной нейроэндокринной системы, способным секретировать пептиды в качестве нейромедиаторов. Частота встречаемости этих опухолей среди всех НЭО составляет 0,5 и 2,1% среди опухолей желчного пузыря [1]. По классификации ВОЗ (2019) выделяют две основные категории: высокодифференцированные НЭО желчного пузыря (G_1 , G_2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (G_3), причем последние дополнительно делятся на мелко- и крупноклеточные. Кроме того, различают смешанную опухоль, аденонейроэндокринную карциному желчного пузыря, которая сочетает признаки НЭО G_1 и аденокарциномы. По системе градации нейроэндокринных неоплазий (NENs) гепатопанкреатобилиарных органов (ВОЗ, 2019) G_1 обладают низкой степенью злокачественности, G_2 — промежуточной и G_3 — высокой [2, 3].

Клиническая картина неспецифична, но чаще заболевание встречается у женщин на фоне желчнокаменной болезни [3]. При анализе 482 пациентов с НЭО желчного пузыря по базе данных SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) в США за период с 1973 до 2016 г. средний возраст на момент постановки диагноза составил 65 лет, а запущенные случаи с поражением печени, наличием региональных и отдаленных метастазов диагностированы в 60,3% [4]. Чаще НЭО желчного пузыря обнаруживали у женщин [4, 5]. Описан случай развития НЭО G_1 пузырного протока после холецистэктомии 20 лет назад [6]. Чаще всего заболевание проявляется тошнотой, умеренными болями в животе без четкой локализации, неспецифическими симптомами. Карциноидный синдром диагностируется только в 1% случаев [7, 8]. Онкомаркеры (CA 19–9, CA 125) у пациентов с НЭО желчного пузыря редко бывают повышенными, а уровень хромогранина А в сыворотке крови в 60–80% случаев выше нормы [9, 10].

Диагностировать НЭО желчного пузыря до оперативного лечения трудно, так как инструментальные методы обследования (УЗИ, КТ и МРТ) не обнаруживают специфических изменений. Чаще всего находят утолщение или отек стенок желчного пузыря, опухолевую массу внутри или снаружи него, что может быть при любой опухоли. При выполнении КТ и МРТ с контрастным усилением НЭО желчного пузыря накапливает контраст в артериальную фазу несколько больше, чем аденокарцинома [11]. Поскольку в большинстве случаев клинические проявления, результаты лабораторных тестов и инструментального обследования не специфичны, диагноз НЭО желчного пузыря устанавливают на поздних стадиях в 41–60% случаев [4, 12].

Лечение преимущественно хирургическое с адъювантной химиотерапией или без нее. В ряде исследований показано, что продолжительность жизни

у пациентов после оперативного вмешательства, даже в запущенных случаях, значимо дольше, чем у больных, леченных только консервативными методами [4, 12]. Объем операции зависит от стадии заболевания и предполагает холецистэктомию или удаление желчного пузыря с резекцией печени и лимфаденэктомией с краем резекции R_0 [11].

Для установления диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения необходимо гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение, целью которого служит подтверждение нейроэндокринной природы опухоли и определение пролиферативной активности для прогноза лечения. Ввиду редкости заболевания, трудности диагностики, слабой осведомленности врачей описание всех случаев НЭО желчного пузыря остается актуальной задачей.

Покажем возможность радикального хирургического лечения запущенной НЭО желчного пузыря с метастазами в правую долю печени и регионарные лимфатические узлы.

Больная З., 72 лет, поступила в хирургическое отделение Пермской краевой клинической больницы 02.04.2024 с жалобами на слабость и немотивированное похудение, тяжесть в правом подреберье. За год похудела на 5 кг. Из анамнеза известно, что в 2014 г. диагностирован калькулезный холецистит, периодически возникали ноющие боли в правом подреберье, которые купировались приемом спазмолитиков. При плановом ультразвуковом исследовании брюшной полости в июне 2023 г. обнаружено больших размеров образование в правой доле печени. Пациентке выполнена компьютерная томография — обнаружена опухоль правой доли печени 140х85х111 мм, изменения в стенке желчного пузыря, калькулезный холецистит. Пациентка направлена на консультацию к инфекционисту, онкологу, проведены дополнительные лабораторные обследования.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Индекс массы тела 19,5. Кожные покровы физиологической окраски. Отеков, асцита нет. При осмотре живот асимметричен за счет выбухания в правом подреберье. При пальпации определяется умеренная болезненность в правом подреберье, где обнаружено плотное неподвижное образование. Селезенка не увеличена.

В общем анализе крови при поступлении обнаружены анемия легкой степени и повышение СОЭ до 55 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровни общего билирубина и белка, альбумина, трансаминаз, глюкозы, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы были в пределах нормы. При исследовании онкомаркеров уровень раково-эмбрионального антигена 1,79 нг/мл, CA 19–9 менее 2 МЕ/мл, альфа-

фетопротеина 4,64, что также укладывалось в референсные значения. Определены антитела класса IgG к антигенам эхинококка, коэффициент позитивности 0,69.

Пациентке провели эхокардиографию, холтеровское мониторирование. Физический статус по классификации Американского общества анестезиологов был оценен как ASA2 (пациент с легкими системными заболеваниями).

05.04.2024 выполнена КТ с болюсным усилением. Органических изменений в легких не найдено. В S5–S6 правой доли печени обнаружено бугристое, неоднородное, за счет очагов распада, образование размерами 160х90х131 мм. В S7–S8 определялись три подобных образования размерами от 10 до 30 мм. При сравнении с КТ от июня 2023 г. отметили увеличение опухоли печени на 2 см, появление дополнительных очагов. Нативная плотность опухоли печени составила 48 HU, в артериальную фазу — 68 HU, в венозную — 88 HU. Вымывание контраста было медленным, плотность в отсроченную фазу через 10 мин после введения контраста была 81 HU. Внутривен-

ночные, общий печеночный и желчный протоки умеренно расширены. Желчный пузырь оттеснен влево, увеличен, стенка его утолщена, инфильтрирована, с двойным контуром. В области его дна и тела определяется пристеночное бугристое образование 37х37х60 мм, деформирующее и суживающее просвет, которое по нативной плотности и после контрастирования имело идентичные характеристики с опухолью печени. В желчном пузыре обнаружены множественные конкременты (рис. 1, 2). Воротная вена и долевые ее ветви не изменены. Печеночные вены проходимы.

По результатам МРТ от 06.04.2024 — внутрипеченочные протоки расширены до 8 мм. Правый долевой и общий печеночный протоки, конfluence сдвинуты, оттеснены влево. Общий печеночный и желчный протоки расширены до 9 мм, главный панкреатический проток — до 4 мм. Заключение — билиарная гипертензия с блоком на уровне конfluence и большого дуоденального сосочка (рис. 3, 4).

Учитывая результаты клинического, лабора-

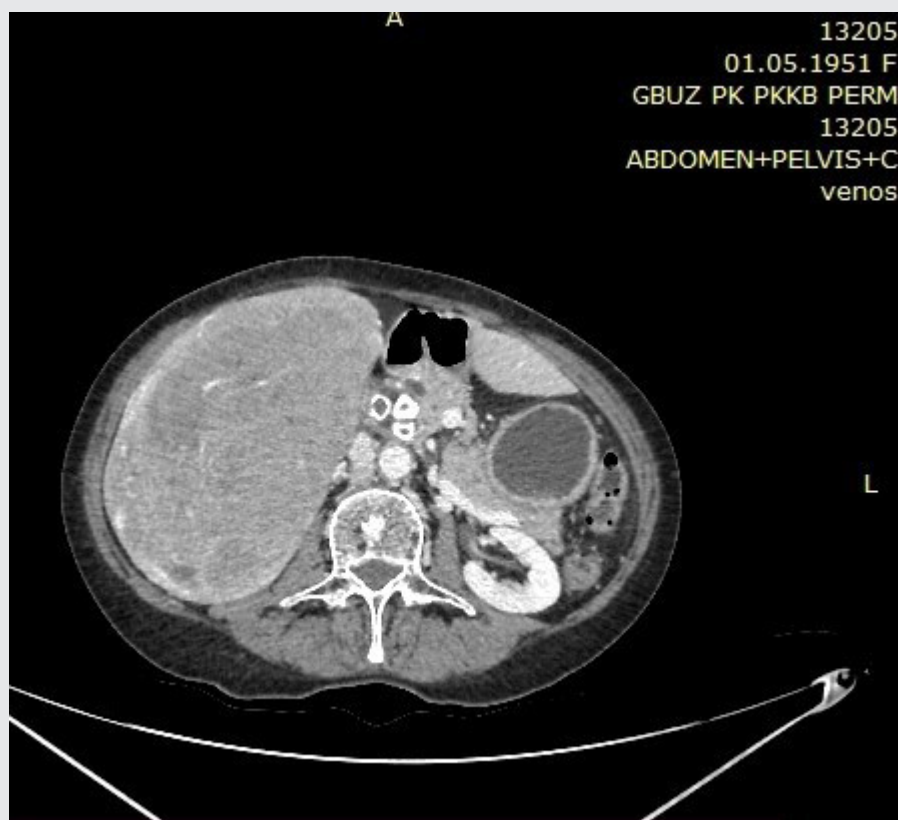


Рис. 1. КТ с болюсным усилением. В S5–S6 правой доли печени бугристое, неоднородное, за счет очагов распада, образование, 160х90х131 мм. Плотность опухоли печени в венозную фазу — 88 HU



Рис. 2. КТ с болюсным усилением. В желчном пузыре определяются конкременты и пристеночное бугристое образование, которое по плотности в венозную фазу имеет идентичные характеристики с опухолью печени



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография: правый долевого и общий печеночный протоки, конгломерат сдавлены, оттеснены влево опухолью печени; левый долевого проток расширен до 8 мм

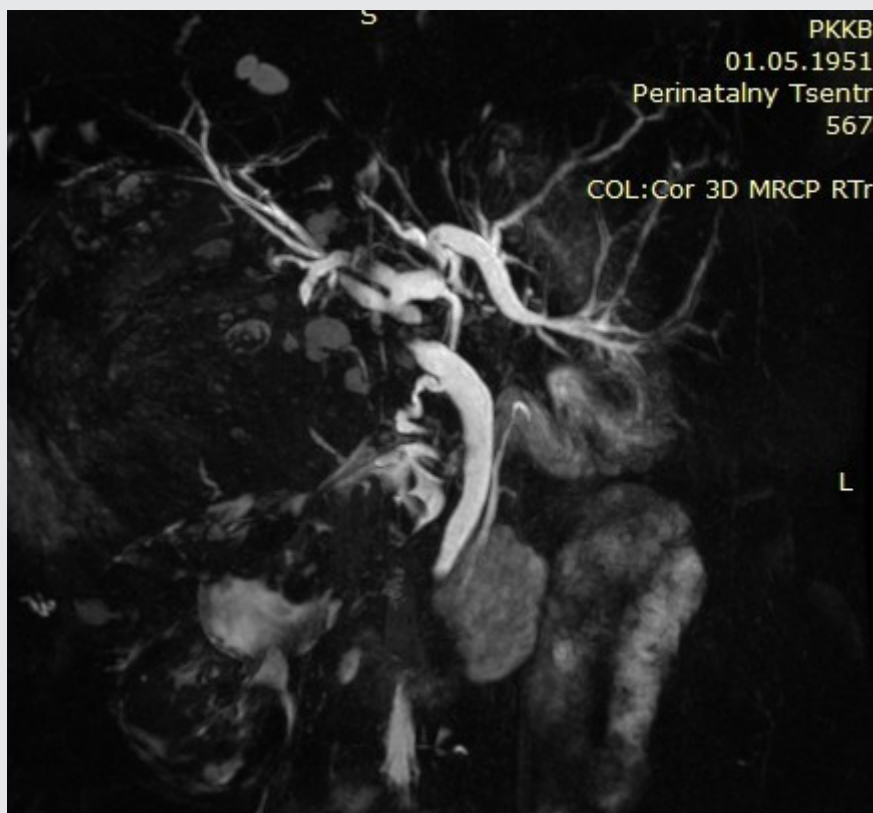


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография: билиарная гипертензия с блоком на уровне конfluence и большого дуоденального сосочка

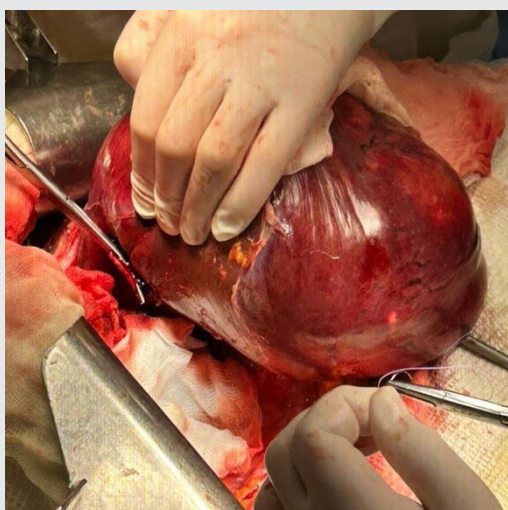


Рис. 5. Интраоперационное фото. Опухоль печени в капсуле, занимающая S5, S6, S7 и частично S8, с переходом на S4a, размерами 160x90x130 мм



Рис. 6. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: общий и печеночный протоки расширены, извитые, дефектов наполнения и затеков контрастного вещества не найдено; в левый долевого печеночный проток проведена струна

торного и инструментального обследования, резектабельность опухоли и операбельность пациентки, решено выполнить оперативное вмешательство.

09.04.2024 пациентка оперирована. Правым угловым разрезом вскрыта брюшная полость, асцита и канцероматоза нет. Обнаружена опухоль печени в капсуле, занимающая S5, S6, S7 и частично S8, с переходом на S4a (рис. 5).

В 8-м сегменте обнаружены еще три подобных узла диаметром от 1 до 3 см. Желчный пузырь увеличен, в просвете пальпировались конкременты и опухолевые массы. Холедох расширен до 10 мм, пальпаторно камней не содержит. Обнаружены два плотных лимфатических узла, диаметром 1 см, вдоль гепатодуоденальной связки. Выполнили расширенную гемигепатэктомию справа с удалением S4a, холецистэктомию, лимфаденэктомию. Прорастания опухолью конfluence не найдено. Интраоперационно проведено гистологическое экспресс-исследование удаленного желчного пузыря. Диагностирована НЭО желчного пузыря. В послеоперационном периоде по контрольному дренажу в течение 7 дней выделялась желчь в объеме 100–150 мл.

17.04.2024 выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). При осмотре 12-перстной кишки обнаружено, что большой дуоденальный сосочек (БДС) открывается в край дивертикула размерами 3х4 см. Заканюлировать общий желчный проток не получилось, устье БДС рассечено игольчатым папиллотомом. Затем в холедох установлен катетер, выполнена ЭРХПГ. Общий и печеночный протоки деформированы, извитые, дефектов наполнения и затеков контрастного вещества не найдено (рис. 6). Установить стент не удалось из-за деформации внепеченочных желчных протоков. После эндоскопической папиллотомии желчеистечение по контрольному дренажу прекратилось через два дня.

При морфологическом исследовании диагностирована нейроэндокринная опухоль желчного пузыря T2bN0M1L1V1, Ro. Для верификации эндокринной природы опухоли желчного пузыря было проведено иммуногистохимическое исследование с помощью антител к синаптофизину и хромогранину А, которое было положительным. Пролиферативная активность Ki-67 составила 12%.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, направлена в химиотерапевтическое отделение для получения адъювантного лечения.

Основным способом лечения НЭО желчного пузыря служит хирургическое вмешательство, которое даже в запущенных случаях и при проведении цито-

редуктивных операций увеличивает продолжительность жизни по сравнению с химиотерапией [4, 12]. Лучшие результаты были получены при выполнении холецистэктомии с резекцией печени при крае R0 [13]. При планировании лечения больных с запущенной стадией НЭО желчного пузыря необходимо оценивать переносимость операции для пациента и техническую возможность радикального удаления желчного пузыря, отдаленных метастазов.

В представленном случае, несмотря на явные признаки опухоли желчного пузыря и поражения печени, диагностированные на КТ в июне 2023 г., пациентка была оперирована лишь спустя 10 мес. Данный факт говорит о недостаточной информированности практических врачей о клинике, диагностике и возможности хирургического лечения опухолей желчного пузыря, особенно нейроэндокринной природы [14]. При оценке результатов инструментального обследования была определена техническая возможность выполнения хирургического вмешательства, а удовлетворительное общее состояние пациентки позволило его выполнить, что повысило ее шансы на увеличение продолжительности жизни, несмотря на запущенность случая.

Таким образом, представленный случай продемонстрировал сложности диагностики нейроэндокринной опухоли желчного пузыря и возможности выполнения радикального хирургического вмешательства, несмотря на запущенность заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after "carcinoid": epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072, <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>.
2. Assarzagdegan N., Montgomery E. What is new in the 2019 World Health Organization (WHO) classification of tumors of the digestive system: review of selected updates on neuroendocrine neoplasms, appendiceal tumors, and molecular testing. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 145(6): 664–677, <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0665-RA>.
3. Vidal Panduro D.A., Zegarra Buitron E., Cochella Tizon O.J., Morales Luna D.A. Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder. *Cureus* 2022; 14(7): e27022, <https://doi.org/10.7759/cureus.27022>.
4. Gogna S., Samson D., Gachabayov M., Rojas A., Felsenreich M.D., Koo D., Gu K., Quintero L., Miller K.R., Azim A., Dong X.D.E. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder: early detection and surgery is key to improved outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407(1): 197–206, <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02256-z>.
5. Fujimoto G., Yamada S., Kusanagi H., Uegami W. Rapidly growing neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: a case report. *Radiol Case Rep* 2020; 15(3): 259–265, <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.12.011>.
6. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Двор-

ниченко В.В., Маточкин В.В. Редкое наблюдение нейроэндокринной опухоли внепеченочных желчных путей. *Сибирский медицинский журнал* 2015; 135(4): 108–111. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev Y.K., Dvornichenko V.V., Matochkin V.V. A rare case of neuroendocrine tumors extrahepatic biliary tract. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 135(4): 108–111.

7. Chakrabarti D., Qayoom S., Ghosh A., Gupta R. Neuroendocrine carcinoma of the gallbladder in a young lady presenting with upper abdominal heaviness: a common complaint and a rare diagnosis. *BMJ Case Rep* 2019; 12(4): e229684, <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229684>.

8. Skalicky A., Vistejnova L., Dubova M., Malkus T., Skalicky T., Troup O. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine carcinoma of gallbladder: case report. *World J Surg Oncol* 2019; 17(1): 55, <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1598-4>.

9. Neyaz A., Husain N., Gupta S., Kumari S., Arora A., Awasthi N.P., Malhotra K.P., Mistra S. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(1): 111–125, <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.10.02>.

10. Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G., Quatrini M., Tarantino C., Vescarelli C., Massironi S., Conte D. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric gastritis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3): 443–448, <https://doi.org/10.1530/eje.1.01862>.

11. Niu C., Wang S., Guan Q., Ren X., Ji B., Liu Y. Neuroendocrine tumors of the gallbladder (review). *Oncol Lett* 2020; 19(5): 3381–3388, <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11461>.

12. Cen D., Liu H., Wan Z., Lin Z., Wang Y., Xu J., Liang Y.

Clinicopathological features and survival for gallbladder NEN: a population-based study. *Endocr Connect* 2019; 8(9): 1273–1281, <https://doi.org/10.1530/EC-19-0124>.

13. Liu F., Miao W., Nan G., Shi Z., Zhang A., Bo Y., Xu J. Clinical diagnosis and treatment of 37 cases of gallbladder neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol* 2024; 22(1): 157, <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03436-z>.

14. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.Л., Дворниченко В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 6). Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. *Сибирский медицинский журнал* 2015; 136(5): 5–10. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev Y.K., Dvornichenko V.V. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (report 6). Neuroendocrine tumors of the gallbladder extrahepatic bile ducts. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 136(5): 5–10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л.П. Котельникова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, врач-хирург ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»;

Г.В. Пустынникова, врач-хирург ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница».

Для контактов: Котельникова Людмила Павловна, e-mail splaksin@mail.ru



**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**

www.medalmanac.ru