ISSN 1997-7689
№2(83)
2025

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

№ 2 (83) 2025

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
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 2025

Заказ № 202
Дата выхода в свет 27.06.2025
Усл. печ. л. 16,97. 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 ФГАОУ 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
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
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
Шливко 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 ФГАОУ 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)

Благонравова 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)

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 иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

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

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

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

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

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

Розинов 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)

Солонинина 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 ФГАОУ 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 НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика 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 рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

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

Reviewed scientific-practical medical journal

MEDICAL ALMANAC
МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ
www.medalmanac.ru

№ 2 (83) 2025

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

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**
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 2025

Order No. 202
Publication date: 27.06.2025
Conv. printer's sheets is 16,97
Printing is 370 copies.

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

Grechkanev 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

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

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

Shlivko I.L., MD, Head. Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, 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 MGMU 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 MGMU named after 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 Transplantology, 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)

Illarioshkin 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 MGMU 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)

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)

Solonina 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, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Helminskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)

Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)

Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Содержание

Обзоры

Тошнота и рвота беременных — актуальные аспекты патогенеза (обзор) 6
К.И. Чикалова, Г.О. Гречканев, Л.Д. Андосова, О.С. Зиновьева, Р. Рувимбо, Р.А. Тугушева

Reviews

Nausea and vomiting in pregnancy — current pathogenetic insights (review) 6
K.I. Chikalova, G.O. Grechkaniev, L.D. Andosova, O.S. Zinov'eva, R.Ruvimbo, R.A. Tugusheva

Оригинальные исследования

Кластерный анализ вариантов ренальных и сосудистых отношений при гипертонической болезни 14
К.В. Кучин, М.В. Бутусов, А.В. Клеменов

Влияние эндотипов бронхиальной астмы и сопутствующих факторов на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2 23
Н.В. Киселева, Е.И. Тарловская, М.В. Болдина

Original research

Cluster analysis of renal and vascular patterns in hypertensive disease 14
K.V. Kuchin, M.V. Butusov, A.V. Klemenov

The impact of asthma endotypes and associated factors on susceptibility to SARS-CoV-2 infection 23
N.V. Kiseleva, E.I. Tarlovskaya, M.V. Boldina

Современные методы диагностики и лечения

Критериальная оценка тяжести челюстно-лицевой травмы в сочетании с черепно-мозговой травмой: применение шкалы FISS 35
К.В. Кудрячевская, С.А. Епифанов, А.Э. Талыпов, А.А. Гринь, Е.А. Дурново

Терапевтические возможности отечественного неодимового лазера в коррекции вульвовагинальной атрофии 49
Т.М. Мотовилова, Л.З. Сиротина, И.А. Круглова, О.Ю. Трифонова, К.В. Шатилова, А.Д. Хлопков, И.В. Пономарева, А.Д. Варнавская, К.В. Казакова

Факторы риска, приводящие к развитию гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных 61
И.Ю. Карпова, Д.В. Карпеева, Е.Д. Пятова, О.В. Другова

Modern methods of diagnostics and treatment

Criterial assessment of the severity of maxillofacial trauma combined with traumatic brain injury: application of the FISS scale 35
K.V. Kudryachevskaya, S.A. Epifanov, A.E. Talypov, A.A. Grin, E.A. Durnovo

Therapeutic possibilities of the new domestic neodymium laser in the correction of vulvovaginal atrophy 49
T.M. Motovilova, L.Z. Sirotina, I.A. Kruglova, O.Ju. Trifonova, K.V. Shatilova, A.D. Hlopkov, I.V. Ponomareva, A.D. Varnavskaja, K.V. Kazakova

Risk factors leading to the development of purulent-inflammatory diseases in newborns 61
I.Yu. Karpova, D.V. Karpeeva, E.D. Pyatova, O.V. Drugova

Социальные проблемы здоровья

Распространенность носительства папилломавируса человека высокого канцерогенного риска у лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией **69**
Г.Р. Хасанова, А.И. Яруллина, Е.К. Карзакова, Л.Р. Хайруллина, Н.А. Ивойлова

Social health issues

Prevalence of high-risk human papillomavirus carriage in individuals with newly diagnosed HIV infection **69**
G.R. Khasanova, A.I. Yarullina, E.K. Karzakova, L.R. Khairullina, N.A. Ivoylova

Случай из практики

Онкоассоциированные венозные тромбоэмболические осложнения: сложности ведения в реальной клинической практике **81**
П.Ф. Климкин, М.А. Шаленкова, А.Ю. Екимовских, М.С. Зашивалова, И.В. Колосов

Илеоцекальная инвагинация у взрослых: клиническое наблюдение **90**
Э.С. Аль-Канани, А.С. Мухин, Н.К. Разумовский, Д.С. Павлов, М.А. Мингалев, И.А. Захарова, Д.М. Сидоров

Клинические случаи лечения осложнений гемангиом печени **96**
А.Н. Кудрявцева, А.В. Базаев, С.В. Акуленко, А.А. Малов, Д.М. Кучин, Е.А. Кузьменко, А.Р. Кокобелян

Болезнь Фабри. Клинический случай **109**
Е.Н. Соловьянова, Л.В. Бердникова, И.А. Пасхина, Н.К. Козина, М.А. Лесников, А.С. Самодуров

Клинический случай: очевидные и неочевидные причины гипергликемии **119**
З.Р. Алиметова, К.И. Глухачева, И.Р. Ахметзянова

Case study

Cancer-associated venous thromboembolic complications: challenges of management in real clinical practice **81**
P.F. Klimkin, M.A. Shalenkova, A.Y. Ekimovskikh, M.S. Zashivalova, I.V. Kolosov

Ileocecal intussusception in adults: clinical observation. **90**
E.S. Al-Kanani, A.S. Mukhin, N.K. Razumovsky, D.S. Pavlov, M.A. Mingalev, I.A. Zakharova, D.M. Sidorov

Clinical cases of treatment of liver hemangiomas complications **96**
A.N. Kudryavtseva, A.V. Bazaev, S.V. Akulenko, A.A. Malov, D.M. Kuchin, E.A. Kuzmenko, A.R. Kokobelyan

Fabry disease: a clinical case **109**
E.N. Solovyanova, L.V. Berdnikova, I.A. Paskhina, M.A. Lesnikov, S.A. Samodurov

Clinical case: obvious and less-obvious causes of hyperglycemia **119**
Z.R. Alimetova, K.I. Gluchacheva, I.R.Achmetzyanova

В помощь практическому врачу

Обучение лапароскопической хирургии в условиях DryLab и WetLab: «от простого к сложному» **127**
А.В. Власов, Л.А. Отдельнов

Тромбоз мезентериальных вен **137**
Л.А. Отдельнов, В.П. Веселова

To help the practicing physician

Training in laparoscopic surgery under Dry-Lab and Wet-Lab conditions: “from simple to complex” **127**
A.V. Vlasov, L.A. Otdelnov

Mesenteric vein thrombosis **137**
L.A. Otdelnov, V.P. Veselova

ОБЗОРЫ

ТОШНОТА И РВОТА БЕРЕМЕННЫХ — АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР)

УДК 618.3-06
3.1.4 — акушерство и гинекология
Поступила 30.03.2025

К. И. Чикалова, Г. О. Гречканев, Л. Д. Андосова, О. С. Зиновьева, Р. Рувимбо, Р. А. Тугушева
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Тошнота и рвота у беременных являются распространенными осложнениями, которые могут вызвать серьезные последствия как для матери, так и для плода. Эти состояния также несут значительные экономические потери. В данной статье представлен обзор современных исследований, которые изучают роль окислительного стресса, антиоксидантного статуса и фактора роста и дифференцировки GDF15 в развитии этого осложнения беременности.

Ключевые слова: тошнота и рвота беременных; патогенез; окислительный стресс; антиоксидантная защита; GDF15.

NAUSEA AND VOMITING IN PREGNANCY — CURRENT PATHOGENETIC INSIGHTS (REVIEW)

K. I. Chikalova, G. O. Grechkaniev, L. D. Andosova, O. S. Zinov'eva, R. Ruvimbo, R. A. Tugusheva
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Nausea and vomiting are common complications of pregnancy and can lead to serious consequences for both mother and fetus, as well as appreciable economic costs. This review summarizes recent studies investigating how oxidative stress, antioxidant status, and the growth-and-differentiation factor GDF15 contribute to the development of this pregnancy complication.

Key words: nausea and vomiting of pregnant women; pathogenesis; oxidative stress; antioxidant protection; GDF15.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что тошнота и рвота беременных сопровождают 50–80% беременностей, являясь самой частой причиной госпитализации пациенток в стационар на ранних сроках гестации [1, 2]. Чрезмерная рвота беременных (hyperemesis gravidarum) — крайняя степень тошноты и рвоты беременных, характеризующаяся длительным течением, потерей массы тела более 5% от исходной и сопровождающаяся выраженными электролитными нарушениями и обезвоживанием. Эта патология встречается, по разным данным, у 0,3–14% беременных [3, 4] (в Европе у 0,3% и в Китае у 10%) [5] и приводит к тяжелым последствиям как для матери, так и для плода при отсутствии эффекта от терапии [3], сопровождается существенными экономическими потерями.

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

В настоящее время в исследованиях делается акцент на роли окислительного стресса, антиоксидантной защиты. Для их оценки традиционно используется не комплексная, а компонентная диагностика, что предопределяет отсутствие единообразия проводимых исследований, затрудняет интерпретацию результата и сопоставимость полученных данных. Перспективным является изучение веса фактора роста и дифференцировки GDF15 в возникновении различных осложнений гестации, что может дополнить и расширить диагностический алгоритм.

Окислительный стресс, как известно, играет ключевую роль во многих патологических процессах, в том числе в патогенезе рвоты беременных [6, 4]. Установлено, что на ранних сроках беременности повышенная метаболическая активность митохондрий формирующейся плаценты приводит к увеличению уровня активных форм кислорода [7]. Существует мнение, что по мере прогрессирования беременности, становления плацентарного кровообращения аномально повышается уровень активных форм кислорода и супероксида в плаценте, вызывая системный окислительный стресс и, как клиническое следствие, развитие чрезмерной рвоты беременных [4].

Активные формы кислорода усиливают перекисное окисление липидов (ПОЛ) [8] — процесс, при котором свободные радикалы приводят к окислительной деградации липидов, превращая их в пероксиды. Продукты этих реакций, в частности малоновый диальдегид, нарушают целостность биологических мембран, подавляют ферментативные внутриклеточные реакции, изменяют метаболизм, что в конечном итоге приводит к дисфункции и гибели клеток различных органов [9–12]. Очевидно, что для оценки оксидативного стресса необходимы четкие критерии. Чаще всего рекомендуют определение концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов как показателей ПОЛ [9, 10, 13]. Также производится оценка общего окислительного статуса (TOS) [6], например при помощи колориметрического анализа с использованием наборов реагентов ImAnJx Kit, PerOx Kit фирмы Immundiagnostik [14, 15].

Система защиты клетки от разрушительного действия токсичных кислородных метаболитов хорошо изучена и включает неферментные (экзогенные антиоксиданты, глутатион, витамины A, C, E) и ферментные (пероксидазы, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) компоненты [8–10, 16]. Так, например, глутатион, помимо разложения перекиси водорода, усиливает активность антиоксидантных ферментов, а также восстанавливает клеточный баланс окисленного и восстановленного глутатиона [10].

Предлагается также оценка общего антиоксидантного статуса (TAS), который позволяет количественно определить влияние окислительного стресса на организм человека и степень защиты от его воздействия. TAS — это параметр, получаемый при оценке плазмы крови, который выражается в основном в количестве тиоловых групп, белков плазмы крови и концентрации мочевой кислоты. Команда специалистов из Турции в своем исследовании сравнивала общий окислительный

статус (TOS), общий антиоксидантный статус (TAS) и уровень эстрадиола сыворотки крови у женщин с неосложненной беременностью и у пациенток с hyperemesis gravidarum. Соответственно, TOS был выше у пациенток с чрезмерной рвотой, а TAS был выше в группе беременных без патологии [6].

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ПИЩЕВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА РВОТУ БЕРЕМЕННЫХ

Коллектив исследователей из Китая оценивал влияние экзогенных пищевых антиоксидантов на рвоту беременных, ими использовался комбинированный индекс антиоксидантов в рационе (CDAI) и была проведена оценка потенциального антиоксидантного действия рациона (DAPS). CDAI был рассчитан на основе потребления шести витаминов и минералов, включая витамины A, C и E, цинк, селен и общее количество каротиноидов. Результаты показали, что высокий уровень CDAI и DAPS, указывающий на значимое потребление пищевых антиоксидантов, связан со снижением риска чрезмерной рвоты беременных [4].

В своем более раннем исследовании этот же коллектив ученых предположил, что пищевые продукты, богатые витаминами C, E, цинком и селеном, могут оказывать защитное действие, нейтрализуя свободные радикалы и снижая окислительный стресс при чрезмерной рвоте беременных [17]. Эти выводы коррелируют с данными, полученными F. Celik с соавт. [18], которые свидетельствуют о снижении частоты hyperemesis gravidarum при повышенном уровне витамина E, витамина A, витамина C, каротина и других антиоксидантов в рационе.

ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА ПИТАНИЯ НА ТОШНОТУ И РВОТУ БЕРЕМЕННЫХ

Еще одна группа китайских исследователей провела изучение рациона питания беременных женщин, выделив несколько его моделей: «разумная», «рыбная, креветочная и мясная», «сладкая и переработанное мясо», «питьевая» и «яичная, молочная и водная». Результаты исследования показали, что рацион, включающий высокое потребление яиц, молока и молочных продуктов, рыбы, креветок, мяса птицы и животных, а также достаточное количество питьевой воды, был связан с более низкой частотой чрезмерной рвоты. Исследователи объясняют эту взаимосвязь высоким содержанием n-3-длинноцепочечных жирных кислот, витаминов B_1 и B_6 в перечисленных продуктах, а также достаточным употреблением жидкости [19].

В Малайзии было установлено, что добавление арбуза в рацион беременных женщин с чрезмерной рвотой оказывает положительное влияние на массу тела пациенток, улучшает аппетит и повышает удовлетворенность проводимым лечением. Это связывают с наличием в арбузе антиоксиданта ликопина [20].

В 2022 году китайские ученые провели метаанализ тринадцати исследований, посвященных эффективности имбиря и витамина B_6 в снижении выраженности тошноты и рвоты у беременных. Результаты показали значительную эффективность имбиря в отношении уменьшения тошноты, однако его влияние на рвоту оказалось менее значимым по сравнению с плацебо. Существенных различий в эффективности между имбирем и витамином B_6 выявлено не было, однако использование имбиря оказалось несколько более результативным [21]. Это объясняется наличием в имбире природного антиоксиданта гингерола [22]. Подобные выводы подтверждаются и другими исследованиями [23].

Патогенетическую значимость перекисного стресса и борьбы с ним подтверждают экспериментальные работы ученых из Индии, которые добавляли в рацион самок кроликов природный антиоксидант Chlorella vulgaris, что привело к ингибированию выработки малонового диальдегида, снижению концентрации карбонильных соединений белков и повышению общей концентрации антиоксидантных ферментов и восстановленного глутатиона в сыворотке крови, матке и печени животных. Кроме того, у них наблюдалось повыше-

ние экспрессии первичных антиоксидантных генов *SOD1* и *GPX1*. SOD1 — один из ферментов, в первую очередь отвечающий за защиту от разрушения мембраны, цитоплазмы, митохондрий за счет связывания ионов меди и цинка и кодируемый геном *SOD1* на 21-й хромосоме, что обеспечивает полную защиту клетки [10, 24, 25]. GPX1 — фермент, который кодируется геном *GPX1* на 3-й хромосоме, отвечает за восстановление гидропероксидов и детоксикацию перекиси водорода. Ген *GPX1* экспрессируется как в печени, так и в яичниках, способствуя каталитической активности оксидоредуктазы и глутатионтрансферазы на клеточном уровне [10].

Как видно из рассмотренных нами исследований, пищевые антиоксиданты снижают риск чрезмерной рвоты беременных посредством уменьшения окислительного стресса, что обуславливается регуляцией образования активных форм кислорода и предотвращением повреждения клеток.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ДИЕТЫ И РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

В научных работах рассматривается еще один механизм связи между антиоксидантной диетой и рвотой беременных. Во время беременности провоспалительные факторы активируют клетки трофобласта, что приводит к высвобождению хорионического гонадотропина, а также стимулируют в них ароматазу, способствуя синтезу эстрогенов, избыточный уровень которых приводит к тошноте и рвоте за счет замедления перистальтики кишечника и опорожнения желудка. Антиоксидантные диеты обладают противовоспалительными свойствами, подавляя выработку таких провоспалительных факторов, как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1-бета (IL-1β) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [10]. С полученными выводами соотносится мнение ученых из Ирана, которые выявили обратную корреляцию между потреблением антиоксидантов и содержанием малонового диальдегида и IL-6 в сыворотке крови [13].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

В последние годы активно изучается роль генетических факторов в патогенезе тошноты и рвоты у беременных женщин [26–29]. Особое внимание уделяется продукту гена *GDF15* (Growth differentiation factor 15), представляющему собой белок из семейства трансформирующих факторов роста, активность которого возрастает при гипоксии тканей, воспалительных процессах, травмах и окислительном стрессе [26]. Рецептор данного гена экспрессируется исключительно в области заднего мозга бокового желудочка головного мозга, где его активация вызывает тошноту и рвоту [30, 31].

Установлена связь между продукцией GDF15 плодом и развитием тошноты и рвоты у беременных. При этом чувствительность матери определяется уровнем GDF15 в организме до беременности. Исследования показали, что низкий уровень GDF15 вне беременности связан с повышенным риском развития hyperemesis gravidarum. В то же время женщины с β-талассемией, характеризующейся увеличением уровня GDF15, испытывали менее выраженные симптомы тошноты и рвоты во время беременности.

Было выявлено, что наличие у женщин гетерозиготной мутации C211G в гене *GDF15* увеличивает риск развития чрезмерной рвоты как минимум в 10 раз. Однако этот риск снижается, если плод также обладает данной мутацией [26]. Кроме того, американские исследователи подтвердили генетическую предрасположенность к чрезмерной рвоте у беременных, связанную с активностью генов *GDF15* и *IGFBP7* (Insulin-like growth factor-binding protein 7) [32].

При этом выводы о значимости GDF15 в патогенезе заболевания противоречивы — в китайском исследовании 2022 года не было выявлено ассоциации между GDF15 и тошнотой и рвотой беременных (это же отмечено в отношении гена *LRRC25*) [33]. M. Fejzo с соавт. [29] выявили десять значимо ассоциированных с рвотой беременных

генов, из которых шесть были новыми (*SLITRK1, SYN3, IGSF11, FSHB, TCF7L2 и CDH9*), а четыре подтвердили ранее найденные корреляции (*GDF15*, *IGFBP7, PGR* и *GFRAL*). *SYN3, SLITRK1, IGSF11* не показали усиления экспрессии в плаценте, и поэтому ученые предполагают, что эти гены нейрональных синапсов могут играть роль в передаче сигналов аппетита, тошноты и рвоты в головном мозге. Перспективным является дальнейшее изучение связи генотипа и фенотипа женщин для прогноза эффективности противорвотной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные взгляды на этиологию и патогенез тошноты и рвоты беременных продолжают углубляться, что является основой для расширения спектра диагностических методик, позволяющих спрогнозировать развитие патологии, уточнить ее тяжесть, оценить результаты терапии. Перспективными являются комплексный метод исследования окислительного стресса и антиоксидантной защиты и определение фактора роста и дифференцировки GDF15, на основе которых практическому здравоохранению может быть предложен унифицированный диагностический алгоритм в отношении значимого осложнения беременности.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J., Edwards S.J., Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(18): 2492–2505, https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805.

2. Zhang H., Wu S., Feng J., Liu Z. Risk factors of prolonged nausea and vomiting during pregnancy. *Risk Manag Healthc Policy* 2020; 13: 2645–2654, https://doi.org/10.2147/RMHP.S273791.

3. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации «Чрезмерная рвота беременных».* М; 2024; 50 с. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Klinicheskiye rekomendatsii "Chrezmernaya rvota beremennykh"* [Clinical guidelines "Excessive vomiting of pregnant women"]. Moscow; 2024; 50 p.

4. Zhang L., Li X., Jin Y., Cheng W., Zhang X., Ma Q., Liu A., Chen S., Fan Y., Zhang S., Lin J., Ma L. Association of antioxidant diet with risk of hyperemesis gravidarum among Chinese pregnant women: a population-based cross-sectional study. *Nutrients* 2025; 17(3): 598, https://doi.org/10.3390/nu17030598.

5. Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes A., Painter R.C., Mullin P.M. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 62, https://doi.org/10.1038/s41572–019–0110–3.

6. Şimşek Y., Şimşek G., Bayar Muluk N., Arıkan O.K. Olfactory dysfunction and oxidative stress in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304(3): 657–661, https://doi.org/10.1007/s00404–021–05998–9.

7. Перфилова В.Н. Роль митохондрий плаценты в этиологии и патогенезе осложненной беременности. *Акушерство и гинекология* 2019; 4: 5–11, https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.5–11. Perfilova V.N. Role of placental mitochondria in the etiology and pathogenesis of complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2019; 4: 5–11, https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.5–11.

8. Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз* 2021; 17(4): 79–92, https://doi.org/10.52727/2078–256X-2021–17–4–79–92. Volkova M.V., Ragino Y.I. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis. *Ateroscleroz* 2021; 17(4): 79–92, https://doi.org/10.52727/2078–256X-2021–17–4–79–92.

9. Рамазанов Д.Н., Абдиева Г.Х., Эйвазова К.А., Абдуллаев М.М., Рагимли Ш.И. Влияние ВЛОК на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность в сыворотке крови у больных с хирургическим эндотоксикозом. *Восточно-европейский научный журнал* 2024; 20(2–2): 32–35. Ramazanov J.N., Abdiyeva G.Kh., Eyvazova K.A., Abdullaev M.M., Rahimli Sh.I. The effect of VLOC on lipid peroxidation and antioxidant activity in blood

serum in patients with surgical endotoxicosis. *Vostochno-evropeyskiy nauchnyy zhurnal* 2024; 20(2–2): 32–35.

10. Sikiru A.B., Arangasamy A., Alemede I.C., Guvvala P.R., Egena S.S.A., Ippala J.R., Bhatta R. Chlorella vulgaris supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of new Zealand white rabbits. *Heliyon* 2019; 5(9): e02470, https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02470.

11. Drejza M.A., Rylewicz K., Majcherek E., Gross-Tyrkin K., Mizgier M., Plagens-Rotman K., Wójcik M., Panecka-Mysza K., Pisarska-Krawczyk M., Kędzia W., Jarząbek-Bielecka G. Markers of oxidative stress in obstetrics and gynaecology — a systematic literature review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(8): 1477, https://doi.org/10.3390/antiox11081477.

12. Zarkovic N. Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology. *Cells* 2020; 9: 767, https://doi.org/10.3390/cells9030767.

13. Vahid F., Rahmani D., Davoodi S.H. The correlation between serum inflammatory, antioxidant, glucose handling biomarkers, and Dietary Antioxidant Index (DAI) and the role of DAI in obesity/overweight causation: population-based case-control study. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45(12): 2591–2599, https://doi.org/10.1038/s41366–021–00944-w.

14. Садовская Е.А., Черемисина А.А., Шакиров О.Р., Клюкова А.С., Сидаметова М.У. Системный оксидантно-антиоксидантный статус и его связь с клеточным метаболическим профилем венозной стенки у больных варикозной болезнью нижних конечностей классов С4-С6. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования* 2023; 3: 70–74. Sadovskaya E.A., Cheremisina A.A., Shakirov O.R., Klyukova A.S., Sidametova M.U. Systemic oxidant-antioxidant status and its relation to the cellular metabolic profile of the venous wall in patients with varicose veins of the lower extremities of classes C4-C6. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnyye issledovaniya* 2023; 3: 70–74.

15. Гуменюк Л.Н., Терновая А.И., Паршикова В.О., Худякова А.С., Джепаров Э.Ф. Эффективность применения озонотерапии у пациентов с постковидным синдромом на этапе санаторно-курортного лечения. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования* 2023; 3: 59–65. Gumenyuk L.N., Ternovaya A.I., Parshikova V.O., Khudiakova A.S., Dzheparov E.F. Comparative analysis of the effectiveness of balneotherapy and balneotherapy in combination with magnetic laser therapy at the spa stage of treatment of patients with true eczema. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnyye issledovaniya* 2023; 3: 70–74.

16. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Романенко К.М. Роль цитокина фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15) при неразвивающейся беременности и его связь с маркерами оксидативного стресса. *Гинекология* 2023; 25(4): 383–388, https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202439. Tishkova O.G., Dikareva L.V., Romanenko K.M. Role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in missed miscarriage and its relationship to oxidative stress markers. *Ginekologiya* 2023; 25(4): 383–388, https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202439.

17. Zhi S., Zhang L., Cheng W., Jin Y., Long Z., Gu W., Ma L., Zhang S., Lin J. Association between dietary inflammatory Index and hyperemesis gravidarum. *Nutrients* 2024; 16(16): 2618, https://doi.org/10.3390/nu16162618.

18. Celik F., Guzel A.I., Kuyumcuoglu U., Celik Y. Dietary antioxidant levels in hyperemesis gravidarum: a case control study. *Ginekol Pol* 2011; 82(11): 840–844.

19. Cheng W., Li L., Long Z., Ma X., Chen F., Ma L., Zhang S., Lin J. Association between dietary patterns and the risk of hyperemesis gravidarum. *Nutrients* 2023; 15(15): 3300, https://doi.org/10.3390/nu15153300.

20. Tan P.C., Ramasandran G., Sethi N., Razali N., Hamdan M., Kamarudin M. Watermelon and dietary advice compared to dietary advice alone following hospitalization for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23(1): 450, https://doi.org/10.1186/s12884–023–05771–7.

21. Hu Y., Amoah A.N., Zhang H., Fu R., Qiu Y., Cao Y., Sun Y., Chen H., Liu Y., Lyu Q. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(1): 187–196, https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712714.

22. Alharbi K.S., Nadeem M.S., Afzal O., Alzarea S.I., Altamimi A.S.A., Almalki W.H., Mubeen B., Iftikhar S., Shah L., Kazmi I. Gingerol, a natural antioxidant, attenuates hyperglycemia and downstream complications. *Metabolites* 2022; 12(12): 1274, https://doi.org/10.3390/metabo12121274.

23. Sharifzadeh F., Kashanian M., Koohpayehzadeh J., Rezaian F., Sheikhansari N., Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(19): 2509–2514, https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344965.

24. Wang M., Saw H.P., Cui F.F., Lin S.Y., Chang H.T., Chiu C.D. pLG72 induces superoxide radicals via interaction and aggregation with SOD1. *Free Radic Res* 2018; 52(9): 970–976, https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1504293.

25. Abbasi-Oshaghi E., Mirzaei F., Pourjafar M. NLRP3 inflammasome, oxidative stress, and apoptosis induced in the intestine and liver of rats treated with titanium dioxide nanoparticles: in vivo and in vitro study. *Int J Nanomed* 2019; 14: 1919–1936, https://doi.org/10.2147/IJN.S192382.

26. Fejzo M., Rocha N., Cimino I., Lockhart S.M., Petry C.J., Kay R.G., Burling K., Barker P., George A.L., Yasara N., Premawardhena A., Gong S., Cook E., Rimmington D., Rainbow K., Withers D.J., Cortessis V., Mullin P.M., MacGibbon K.W., Jin E., Kam A., Campbell A., Polasek O., Tzoneva G., Gribble F.M., Yeo G.S.H., Lam B.Y.H., Saudek V., Hughes I.A., Ong K.K., Perry J.R.B., Sutton Cole A., Baumgarten M., Welsh P., Sattar N., Smith G.C.S, Charnock-Jones D.S., Coll A.P., Meek C.L., Mettananda S., Hayward C., Mancuso N., O'Rahilly S. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2024; 625(7996): 760–767, https://doi.org/10.1038/s41586-023-06921-9.

27. Fejzo M.S., MacGibbon K.W., First O., Quan C., Mullin P.M. Whole-exome sequencing uncovers new variants in GDF15 associated with hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2022; 129(11): 1845–1852, https://doi.org/10.1111/1471-0528.17129.

28. Fejzo M., Rocha N., Cimino I., Lockhart S.M., Petry C., Kay R.G., Burling K., Barker P., George A.L., Yasara N., Premawardhena A., Gong S., Cook E., Rainbow K., Withers D.J., Cortessis V., Mullin P.M., MacGibbon K.W., Jin E., Kam A., Campbell A., Polasek O., Tzoneva G., Gribble F.M., Yeo G., Lam B., Saudek V., Hughes I.A., Ong K.K., Perry J, Sutton Cole A., Baumgarten M., Welsh P., Sattar N., Smith G., Charnock Jones D.S., Coll A.P., Meek C.L., Mettananda S., Hayward C., Mancuso N., O'Rahilly S. Fetally-encoded GDF15 and maternal GDF15 sensitivity are major determinants of nausea and vomiting in human pregnancy. *bioRxiv [Preprint]* 2023; 2023.06.02.542661, https://doi.org/10.1101/2023.06.02.542661.

29. Fejzo M., Wang X., Zöllner J., Pujol-Gualdo N., Laisk T., Finer S., van Heel D.A., Brumpton B., Bhatta L., Hveem K., Jasper E.A., Velez Edwards D.R., Hellwege J.N., Edwards T., Jarvik G.P., Luo Y., Khan A., MacGibbon K., Gao Y., Ge G., Averbukh I., Soon E., Angelo M., Magnus P., Johansson S., Njølstad P.R., Vaudel M., Shu C., Mancuso N. Multi-ancestry GWAS of severe pregnancy nausea and vomiting identifies risk loci associated with appetite, insulin signaling, and brain plasticity. *MedRxiv [Preprint]* 2024; 2024.11.19.24317559, https://doi.org/10.1101/2024.11.19.24317559.

30. Borner T., Shaulson E.D., Ghidewon M.Y., Barnett A.B., Horn C.C., Doyle R.P., Grill H.J., Hayes M.R., De Jonghe B.C. GDF15 Induces anorexia through nausea and emesis. *Cell Metab* 2020; 31(2): 351–362.e5, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.12.004.

31. Benichou O., Coskun T., Gonciarz M.D., Garhyan P., Adams A.C., Du Y., Dunbar J.D., Martin J.A., Mather K.J., Pickard R.T., Reynolds V.L., Robins D.A., Zvada S.P., Emmerson P.J. Discovery, development, and clinical proof of mechanism of LY3463251, a long-acting GDF15 receptor agonist. *Cell Metab* 2023; 35(2): 274–286.e10, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.011.

32. Erick M. Gestational malnutrition, hyperemesis gravidarum, and Wernicke's encephalopathy: What is missing? *Nutr Clin Pract* 2022; 37(6): 1273–1290, https://doi.org/10.1002/ncp.10913.

33. Li N., Xue Z., Xu H., Yang P., Wang K., Li L., Kang H., Wang M., Deng Y., Li X., Wang Y., Zhu J., Yu P., Zhou S. Evaluation of nausea and vomiting in the first trimester on the risk of adverse birth outcomes and the contribution of genetic polymorphisms: a pilot prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 308(6): 1713–1721, https://doi.org/10.1007/s00404-022-06851-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К.И. Чикалова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

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

Л.Д. Андосова, д.м.н., профессор, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО 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;

Р. Рувимбо, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

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

Для контактов: Чикалова Ксения Ивановна,
e-mail: k.chikalova@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ РЕНАЛЬНЫХ И СОСУДИСТЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

УДК 616.12-008
3.1.20 — кардиология, 3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 03.04.2025

К. В. Кучин, М. В. Бутусов, А. В. Клеменов
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород

Кластерный анализ (КА) — один из методов многомерной оценки данных, позволяющий выявить их внутреннюю структуру и наиболее существенные признаки. Представляется перспективным применение КА для выделения групп пациентов со сходными характеристиками в ситуации, когда отсутствует априорная информация относительно однородности этих групп, что позволяет осуществлять фенотипирование болезней, отличающихся клинической гетерогенностью.

Цель исследования — оценка клинических особенностей пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от состояния фильтрационной функции почек и упруго-эластических свойств артериальной стенки с применением кластерного анализа.

Материалы и методы. Выборка из 203 пациентов со стабильным течением артериальной гипертензии (158 мужчин и 45 женщин) в возрасте 50,5±6,9 года подвергнута КА по двум входным параметрам: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле CKD-EPI, и пульсовому артериальному давлению (ПАД).

Результаты. В ходе двухэтапного КА по двум выбранным переменным было обнаружено, что показатели обследуемых пациентов распределяются по трем кластерам, статистически значимо различающимся по уровню СКФ и ПАД: 1-й — с нормальными ПАД и СКФ, 2-й — с высоким ПАД и значительно сниженной СКФ, 3-й — с нормальным ПАД и умеренно сниженной СКФ. Пациенты выделенных кластеров статистически значимо различались между собой по возрасту, давности заболевания, уровню систолического АД, концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови. Результаты сравнения трех кластеров дали основание выделить наиболее неблагоприятный (имеющий более высокий сердечно-сосудистый риск) фенотип гипертонической болезни, характеризующийся сочетанием повышенной сосудистой жесткости и ХБП. 2-й кластер был представлен более возрастной группой пациентов с большей длительностью заболевания, более высокими уровнями систолического АД и концентрациями креатинина и мочевины в сыворотке крови. Пациенты 2-го кластера отличались вовлечением двух и более органов-мишеней и более значительным сердечно-сосудистым риском.

Заключение. По мере снижения фильтрационной функции почек и упруго-эластических свойств артериальной системы возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений гипертонической болезни.

Ключевые слова: кластерный анализ; артериальная гипертензия; скорость клубочковой фильтрации; жесткость сосудистой стенки; пульсовое артериальное давление.

CLUSTER ANALYSIS OF RENAL AND VASCULAR PATTERNS IN HYPERTENSIVE DISEASE

K.V. Kuchin, M.V. Butusov, A.V. Klemenov

City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod

Cluster analysis (CA) is a multivariate data-evaluation method that reveals a dataset's internal structure and its most salient features. CA is promising for identifying groups of patients with similar characteristics when no a priori information about group homogeneity exists, enabling phenotyping of clinically heterogeneous diseases.

Aim. To assess the clinical characteristics of patients with essential hypertension according to glomerular filtration rate and the elastic properties of the arterial wall, using cluster analysis.

Materials and methods. A cohort of 203 patients with stable arterial hypertension (158 men, 45 women; mean age 50,5 ± 6,9 years) underwent CA based on two input variables: estimated GFR (calculated by CKD-EPI) and pulse pressure (PP).

Results. Two-stage CA of the selected variables identified three statistically distinct clusters:

Cluster 1 — normal PP and normal GFR.

Cluster 2 — high PP and markedly reduced GFR.

Cluster 3 — normal PP and moderately reduced GFR.

Patients in the clusters differed significantly in age, disease duration, systolic blood pressure, and serum creatinine and urea levels. Comparison of the three clusters singled out the most adverse phenotype — characterised by elevated arterial stiffness and chronic kidney disease (Cluster 2). These patients were older, had a longer disease history, higher systolic BP, higher serum creatinine and urea, involvement of two or more target organs, and a greater overall cardiovascular risk.

Conclusion. As renal filtration capacity and arterial elastic properties decline, the risk of cardiovascular complications in hypertension rises.

Key words: hypertension; glomerular filtration rate; vascular stiffness; pulse pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из популярных методов многомерной оценки данных является кластерный анализ (КА). Главное назначение КА — разбиение множества исследуемых объектов и признаков на однородные группы или кластеры, основанное на данных о мерах близости между ними. Это позволяет упорядочить массу индивидуальных наблюдений, полученных в результате проведенного исследования, и выявить их часто неявные структуру и наиболее существенные признаки. Важнейшим достоинством КА является возможность производить разбиение объектов не по одному параметру, а по целому набору признаков.

КА широко применяется в различных сферах деятельности — от биологии и медицины до социологии, маркетинга и государственного управления. В медицине использование КА оказалось эффективным для классификации заболеваний и группировки пациентов, решения вопроса о выборе оптимального способа лечения и др. [1–5].

Представляется интересным применение КА для выделения групп пациентов, имеющих схожие характеристики, в ситуации, когда отсутствует

априорная информация относительно однородности этих групп, что позволяет осуществлять фенотипирование болезней, отличающихся клинической гетерогенностью.

Нами была предпринята попытка использовать метод КА для оценки взаимосвязи артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП) и сосудистой жесткости у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Актуальность темы обусловлена общностью этиологических факторов и тесной патогенетической взаимосвязью указанных состояний, что привлекает пристальное внимание к клиническому своеобразию и последствиям подобного сочетания. **Целью исследования** явилась оценка клинических особенностей пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от состояния фильтрационной функции почек и упруго-эластических свойств артериальной стенки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выделения с помощью КА фенотипов больных ГБ в зависимости от фильтрационной функции почек и сосудистой жесткости нами проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в которое путем сплошной выборки включены 203 пациента (158 мужчин и 45 женщин) со стабильным течением АГ. Средний возраст пациентов составил 50,5±6,9 года, давность заболевания — 7,9±3,1 года.

В ходе исследования принималось во внимание наличие традиционных факторов риска АГ, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, оценивалась клиническая характеристика по степени повышения АД, стадии АГ и суммарному сердечно-сосудистому риску в соответствии с клиническим рекомендациями [6]. Об упруго-эластических свойствах сосудистой стенки судили по уровню пульсового артериального давления (ПАД), о ХБП — по наличию структурной патологии почек по данным УЗИ и/или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле CKD-EPI [7].

Для оценки различий между несколькими независимыми группами показателей использовались критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Фишера. Поправку на множественность проводили с помощью метода Бенджамини–Хохберга — $p_{(к)}$. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значениях $p<0,05$. Количественные признаки выражались в виде Me [Q25; Q75], где Me, Q25 и Q75 — медиана и межквартильный размах соответственно; качественные признаки — в процентах.

В качестве показателей, по которым осуществлялся КА, были выбраны СКФ и ПАД, в качестве меры расстояния использовался логарифм правдоподобия, определение оптимального числа кластеров проводилось с использованием байесовского информационного критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе двухэтапного кластерного анализа по двум выбранным переменным было обнаружено, что показатели обследуемых пациентов распределяются по трем кластерам, статистически значимо различающимся по уровню СКФ и ПАД (табл. 1). 1-й кластер (n=42) характеризовался нормальными значениями ПАД и СКФ, 2-й (n=63) — повышенным ПАД и значительно сниженной СКФ, 3-й (n=87) — нормальным уровнем ПАД и умеренно сниженной СКФ.

Пациенты выделенных кластеров статистически значимо различались между собой по возрасту, давности заболевания, уровню систолического АД (САД), концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови (табл. 2). 2-й кластер оказался представлен более возрастной группой пациентов с более продолжительным стажем ГБ, более высокими значениями САД, более высоким уровнем креатинина и мочевины.

Кластеры различались и по числу вовлеченных органов-мишеней (табл. 3). Пациенты, вошедшие во 2-й кластер, чаще имели поражение двух и более органов-мишеней в сравнении с пациентами 1-го и 3-го кластеров. Соответственно более

Таблица 1

Характеристика кластеров по входным параметрам

Входная переменная	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	P**
СКФ (мл/мин)	100,7 [95,2; 104,4]	66,9 [58,6; 74,1]	81,8 [77,4; 87,6]	<0,001
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		<0,001	0,003	
1–3		<0,001	0,003	
2–3		<0,001	0,003	
ПАД (мм рт. ст.)	50 [45; 60]	60 [50; 65]	45 [40; 50]	<0,001
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		0,011	0,011	
1–3		<0,001	0,003	
2–3		<0,001	0,003	

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25; Q75). * – уровень значимости критерия Манна–Уитни; ** – уровень значимости критерия Краскела–Уоллиса.

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПАД – пульсовое артериальное давление.

распространенному поражению органов-мишеней у пациентов 2-го кластера чаще констатировалась более высокая стадия АГ и степень сердечно-сосудистого риска (табл. 4). Кроме того, под влиянием лечения у них реже достигались нормальные показатели АД, и они чаще попадали в градацию более высоких цифр АД.

При сравнительном анализе кластеров по ассоциированным клиническим состояниям (клинически значимый атеросклероз магистральных артерий, ХБП 4–5-й стадии, указание на острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, фибрилляция предсердий) разницы установлено не было, за исключением инфаркта миокарда, который достоверно чаще (p=0,001) регистрировался в анамнезе у пациентов 2-го кластера (12,7%), чем у пациентов 1-го (2,4%) или 3-го (0%) кластеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

АГ и ХБП относятся к числу наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с их распространенностью и значимыми медико-социальными последствиями. Эти состояния тесно связаны, и каждое из них может выступать как причиной, так и последствием другого. Двунаправленный характер причинно-следственных связей АГ и ХБП, общность этиопатогенетических факторов риска легли в основу концепции кардиоренального континуума — цепи взаимосвязанных и взаимоотягощающих событий, приводящих к неблагоприятному исходу [8–10]. АГ и ХБП реализуют свое негативное влияние на состояние органов-мишеней в числе прочего и через повышение жесткости артериальной стенки.

Нами была предпринята попытка использовать кластеризацию как метод многомерного анализа

Таблица 2

Сравнительная оценка кластеров по клиническим характеристикам пациентов с гипертонической болезнью

Входная переменная	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	P**
Возраст (лет)	45,0 [35,3; 49,8]	57,0 [46,5; 66,0]	48,0 [43,0; 55,0]	<0,001
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		<0,001	0,003	
1–3		<0,014	0,014	
2–3		<0,001	0,003	
Стаж АГ (лет)	4 [1; 7]	8 [3,5; 16,5]	5 [1; 9,5]	0,007
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		0,005	0,015	
1–3		0,528	–	
2–3		0,010	0,015	
САД (мм рт. ст.)	140 [130; 145]	145 [130; 160]	130 [120; 130]	<0,001
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		0,043	0,043	
1–3		<0,001	0,003	
2–3		<0,001	0,003	
Креатинин (мкмоль/л)	77,5 [70,3; 84,8]	100 [86; 115]	93 [85; 99]	<0,001
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		<0,001	0,003	
1–3		<0,001	0,003	
2–3		0,002	0,002	
Мочевина (ммоль/л)	4,7 [3,9; 5,8]	5,75 [5,0; 6,8]	5,7 [4,9; 6,5]	0,007
Сравниваемые кластеры		p*	$p_{(к)}$	
1–2		0,003	0,009	
1–3		0,010	0,015	
2–3		0,355	–	

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25; Q75). * – уровень значимости критерия Манна–Уитни; ** – уровень значимости критерия Краскела–Уоллиса.

АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Сравнительная оценка кластеров по суммарному количеству поражений органов-мишеней

Количество поражений органов-мишеней	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	P**
0 (а) ***	57,1 [42,2; 70,9]	26,9 [17,6; 39,0]	51,7 [41,4; 61,9]	<0,001
1 (б)	35,7 [22,9; 50,8]	36,5 [25,7; 48,9]	48,3 [38,1; 58,6]	
2 (в)	7,1 [2,5; 19,0]	28,6 [18,9; 40,7]	0 [0; 4,2]	
3 (г)	0 [0; 8,4]	7,9 [3,4; 17,3]	0 [0; 4,2]	
Сравниваемые группы по принадлежности к кластерам и количеству поражений органов-мишеней		p*	$p_{(к)}$	
1а–2а		0,002	0,012	
1а–3а		0,563	-	
2а–3а		0,002	0,012	
1б–2б		0,934	-	
1б–3б		0,178	-	
2б–3б		0,151	-	
1в–2в		0,007	0,021	
1в–3в		0,033	0,066	
2в–3в		<0,001	0,012	
1г–2г		0,082	-	
1г–3г		-	-	
2г–3г		0,012	0,028	

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25; Q75). * – уровень значимости точного критерия Фишера; ** – частота признака в общем количестве пациентов соответствующей подгруппы; *** – указана буква для составления таблицы множественных сравнений.

данных для уточнения особенностей кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ГБ с учетом состояния упруго-эластических свойств их артериальной стенки.

В качестве входных параметров для КА были определены значения СКФ и ПАД; их выбор для кластеризации связан с участием в кардиоренальном континууме. По итогам КА выяснилось, что обследованная в настоящей работе группа пациентов оказалась неоднородной по уровню анализируемых параметров и разделилась на три группы (кластера). 1-й кластер характеризовался нормальными значениями ПАД и СКФ, 2-й — повышенным уровнем ПАД и значительно сниженной СКФ, 3-й — нормальными показателями ПАД и умеренно сниженной СКФ. Результаты сравнения трех кластеров дали основание выделить наиболее неблагоприятный (имеющий более вы-

Таблица 4

Сравнительная оценка кластеров по обобщенной клинической характеристике пациентов с гипертонической болезнью

Характеристика	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	P**
1	2	3	4	5
Стадия АГ:				
I (а) ***	57,1 [42,2; 70,8]	20,6 [12,5; 32,2]	50,6 [40,3; 60,8]	<0,001
II (б)	33,3 [21,0; 48,4]	58,7 [46,4; 70,0]	42,5 [32,6; 53,0]	
III (в)	9,5 [3,7; 22,1]	20,6 [12,5; 32,2]	6,9 [3,2; 14,2]	
Сравниваемые группы по принадлежности к кластерам и стадии АГ		p*	$p_{(к)}$	
1а–2а		<0,001	0,009	
1а–3а		0,573	-	
2а–3а		<0,001	0,009	
1б–2б		0,016	0,048	
1б–3б		0,343	-	
2б–3б		0,068	-	
1в–2в		0,178	-	
1в–3в		0,727	-	
2в–3в		0,023	0,052	
Степень АГ:				
Контролируемая АГ (а)	45,2 [31,2; 60,1]	33,3 [22,9; 45,6]	63,2 [52,7; 72,6]	<0,001
1 (б)	26,2 [15,3; 41,1]	30,2 [20,2; 42,4]	29, 9 [21,3; 40,2]	
2 (в)	26,2 [15,3; 41,1]	25,4 [16,3; 37,3]	5,8 [2,5; 12,8]	
3 (г)	2,4 [0,4; 12,3]	11,1 [5,5; 21,2]	1,2 [0,2; 6,2]	
Сравниваемые группы по принадлежности к кластерам и степени АГ		p*	$p_{(к)}$	
1а–2а		0,227	-	
1а–3а		0,060	-	
2а–3а		<0,001	0,012	
1б–2б		0,826	-	

Характеристика	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	P**
1б–3б		0,836	-	
2б–3б		1,000	-	
1в–2в		1,000	-	
1в–3в		0,003	0,012	
2в–3в		0,001	0,012	
1г–2г		0,140	-	
1г–3г		0,547	-	
2г–3г		0,010	0,03	
Риск				
1 (а)	11,9 [5,2; 25,0]	1,6 [0,3; 8,5]	5,8 [2,5; 12,8]	
2 (б)	35,7 [22,9; 50,8]	6,4 [2,5; 15,2]	31,0 [22,3; 41,4]	<0,001
3 (в)	40,5 [27,0; 55,5]	63,5 [51,2; 74,3]	56,3 [45,8; 66,6]	
4 (г)	11,9 [5,2; 25,0]	28,6 [18,9; 40,7]	6,9 [3,2; 14,2]	
Сравниваемые группы по принадлежности к кластерам и риску сердечно-сосудистых осложнений АГ		p*	$p_{(к)}$	
1а–2а		0,037	-	
1а–3а		0,293	-	
2а–3а		0,402	-	
1б–2б		<0,001	0,012	
1б–3б		0,689	-	
2б–3б		<0,001	0,012	
1в–2в		0,028	0,084	
1в–3в		0,132	-	
2в–3в		0,404	-	
1г–2г		0,055	-	
1г–3г		0,336	-	
2г–3г		0,001	0,012	

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25; Q75). * – уровень значимости точного критерия Фишера; ** – частота признака в общем количестве пациентов соответствующей подгруппы; *** – указана буква для составления таблицы множественных сравнений.

АГ – артериальная гипертензия.

сокий сердечно-сосудистый риск) фенотип ГБ, характеризующийся сочетанием повышенной сосудистой жесткости и ХБП. В рамках изученной выборки указанный фенотип отличался более высокими уровнями САД, креатинина и мочевины сыворотки крови, большим количеством пораженных органов-мишеней, большей распространенностью острых коронарных нарушений в анамнезе, закономерно характеризовался более высокой степенью суммарного сердечно-сосудистого риска и, очевидно, требовал принятия более активных лечебно-профилактических мер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость определения кардиоренального статуса пациентов с гипертонической болезнью и целесообразность оценки показателей сосудистой жесткости при учете суммарного сердечно-сосудистого риска. Кластерный анализ, как метод группировки объектов на основе большого числа признаков, может быть использован для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spineli L.M., Pandis N. Meta-analysis of cluster-randomized trials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2023; 163(2): 288–291, https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2022.11.003.

2. Ilgen U. Cluster analysis as a clinical and research tool in Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2024; 36(1): 3–8, https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000980.

3. Casanova S., Ahmed E., Bourdin A. Definition, phenotyping of severe asthma, including cluster analysis. *Adv Exp Med Biol* 2023; 1426: 239–252, https://doi.org/10.1007/978–3–031–32259–4_11.

4. Zarei D., Saghazadeh A., Rezaei N. Subtyping irritable bowel syndrome using cluster analysis: a systematic review. *BMC Bioinformatics* 2023; 24(1): 478, https://doi.org/10.1186/s12859–023–05567–8.

5. Gianlorenço A.C., Costa V., Fabris-Moraes W., Menacho M., Alves L.G., Martinez-Magallanes D., Fregni F. Cluster analysis in fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int* 2024; 44(11): 2389–2402, https://doi.org/10.1007/s00296–024–05616–2.

6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал* 2024; 29(9): 230–329, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2024–6117. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2024; 29(9): 230–329, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2024–6117.

7. Национальная ассоциация нефрологов. *Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации.* 2024; 256 с. National Association of Nephrologists. *Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskiye rekomendatsii* [Chronic kidney disease. Clinical recommendations]. 2024; 256 p.

8. McCallum W., Testani J.M. Updates in cardiorenal syndrome. *Med Clin North Am* 2023; 107(4): 763–780, https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.011.

9. Young J.B., Eknoyan G. Cardiorenal syndrome: an evolutionary appraisal. *Circ Heart Fail* 2024; 17(6): e011510, https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011510.

10. Gallo G., Lanza O., Savoia C. New insight in cardiorenal syndrome: from biomarkers to therapy. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5089, https://doi.org/10.3390/ijms24065089.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К.В. Кучин, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

М.В. Бутусов, врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

А.В. Клеменов, д.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород.

Для контактов: Клеменов Алексей Викторович,
e-mail: klemenov_av@list.ru

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОПУТСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ИНФИЦИРОВАНИЮ SARS-COV-2

УДК 616.248:616.98:578.834.1
3.1.18 – внутренние болезни
Поступила 11.01.2025

Н.В. Киселева, Е.И. Тарловская, М.В. Болдина
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Бронхиальная астма (БА) не является самостоятельным фактором риска инфицирования SARS-CoV-2. Однако все больше данных указывает на то, что эндотипы БА и различные дополнительные факторы, такие как наличие коморбидной патологии, пол, возраст, степень тяжести заболевания, уровень контроля и приверженность к терапии, играют важную роль в оценке риска заражения SARS-CoV-2.

Цель исследования — изучение влияния эндотипов БА и других факторов на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, а также выявление независимых предикторов инфицирования у пациентов с БА.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного исследования были проанализированы данные 120 пациентов с диагнозом БА, разделенных на две группы: COVID(+) и COVID(–). Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен однофакторный анализ для выявления факторов, потенциально увеличивающих восприимчивость организма к COVID-19. На втором этапе с использованием бинарной логистической регрессии были определены независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА.

Результаты. Пациенты группы COVID(+) не отличались от контрольной группы COVID(–) по таким параметрам, как пол, возраст, эндотип, фенотип, наследственная предрасположенность и курение табака ($p>0,05$). Однако у пациентов из группы COVID(+) отмечалось более тяжелое течение БА. Они демонстрировали меньший контроль над заболеванием по критериям GINA, более низкую приверженность к терапии, чаще использовали короткодействующие β2-агонисты и системные глюкокортикостероиды, а также имели больше обострений БА за год до начала пандемии или до заражения SARS-CoV-2. У этой группы также был выше индекс коморбидности CIRS и реже проводилась вакцинация против COVID-19 ($p<0,05$).

На основе данных первого этапа исследования были выделены следующие независимые предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА: отсутствие вакцинации против COVID-19, наличие полиморбидной патологии и низкая приверженность к терапии БА.

Выводы. Ключевыми предикторами инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с бронхиальной астмой являются отсутствие вакцинации против COVID-19, наличие полиморбидности и низкая приверженность к терапии заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; бронхиальная астма; SARS-CoV-2; предикторы COVID-19; эндотипы бронхиальной астмы.

THE IMPACT OF ASTHMA ENDOTYPES AND ASSOCIATED FACTORS ON SUSCEPTIBILITY TO SARS-COV-2 INFECTION

N.V. Kiseleva, E.I. Tarlovskaya, M.V. Boldina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Bronchial asthma (BA) is not an independent risk factor for SARS-CoV-2 infection. However, increasing evidence indicates that BA endotypes and various additional factors, such as the presence of comorbid pathology, gender, age, disease severity, level of control, and adherence to therapy, play an important role in assessing the risk of SARS-CoV-2 infection.

Objective. To study the impact of bronchial asthma endotypes and other factors on susceptibility to SARS-CoV-2 infection, as well as to identify independent predictors of infection in patients with bronchial asthma.

Materials and methods. In a retrospective study, we analyzed data from 120 patients diagnosed with asthma, divided into two groups: COVID(+) and COVID(–). The study consisted of two stages. At the first stage, a univariate analysis was performed to identify factors that potentially increase the body's susceptibility to COVID-19. At the second stage, independent predictors of SARS-CoV-2 infection in patients with asthma were identified using binary logistic regression.

Results. Patients in the COVID(+) group did not differ from the COVID(–) control group in such parameters as gender, age, endotype, phenotype, hereditary predisposition, and tobacco smoking ($p>0,05$). However, patients in the COVID(+) group had a more severe course of asthma. They demonstrated lower disease control according to the GINA criteria, lower adherence to therapy, more often used short-acting β2-agonists and systemic glucocorticosteroids, and had more asthma exacerbations in the year before the onset of the pandemic or before SARS-CoV-2 infection. This group also had a higher CIRS comorbidity index and were less likely to have been vaccinated against COVID-19 ($p<0,05$). Based on the data from the first stage of the study, the following independent predictors of SARS-CoV-2 infection in patients with asthma were identified: lack of vaccination against COVID-19, the presence of polymorbidity, and low adherence to asthma therapy.

Conclusions. The key predictors of SARS-CoV-2 infection in patients with bronchial asthma are lack of vaccination against COVID-19, the presence of polymorbidity, and low adherence to disease therapy.

Key words: COVID-19; bronchial asthma; SARS-CoV-2; predictors of COVID-19; asthma endotypes.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 до сих пор является областью продолжающихся исследований. С самого начала пандемии имелись противоречивые данные о связи между бронхиальной астмой (БА) и восприимчивостью к SARS-CoV-2. Учитывая, что COVID-19 является респираторным заболеванием и в первую очередь поражает легочную ткань, изначально предполагалось, что пациенты с сопутствующими респираторными заболеваниями, такими как астма, могут подвергаться более высокому риску заражения SARS-CoV-2 [1]. Однако в ходе пандемии COVID-19 в мировой литературе активно обсуждался тот факт, что БА не является самостоятельным фактором риска инфицирования SARS-CoV-2 [2]. Появляется все больше данных о том, что важную роль при оценке риска заражения SARS-CoV-2 играют эндотипы БА. Ряд авторов предполагают, что пациенты с неаллергическим эндотипом (не-Т2) астмы имеют более высокий риск инфицирования коронавирусной инфекцией, чем пациенты с аллергическим (Т2) эндотипом астмы [3–6]. Однако многие исследования, посвященные этому вопросу, показывают противоречивые результаты и указывают на то, что на восприимчивость к SARS-CoV-2 могут влиять не только эндотипы БА, но и другие факторы, такие как наличие коморбидной патологии, пол, возраст, степень тяжести БА, контроль и приверженность к терапии [7–9].

Цель — изучить влияние эндотипов БА и других факторов, влияющих на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, и выявить независимые предикторы инфицирования у пациентов с БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Нижегородского областного пульмонологического центра было проведено ретроспективное исследование, посвященное пациентам с диагнозом БА. В исследование были включены 120 пациентов, среди которых 14 мужчин и 106 женщин, в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст составил 56,9±12,6 года).

Участники исследования были разделены на две группы: COVID(+) и COVID(–). В первую группу вошли 80 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, подтвержденную положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Контрольная группа включала 40 пациентов с диагнозом БА, которые не имели истории заболевания коронавирусной инфекцией, подтвержденной лабораторными методами.

Все данные для анализа были извлечены из медицинской документации (форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»). Перед включением в исследование каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие.

Критериями включения являлись возраст пациентов старше 18 лет, наличие диагноза БА до пандемии коронавирусной инфекции.

Критерии исключения: возраст пациентов моложе 18 лет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания, сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации, беременность и лактация, отказ в подписании информационного согласия на участие в исследовании.

Исследование включало в себя два этапа. На первом этапе был проведен однофакторный анализ, целью которого было выявление факторов, потенциально увеличивающих восприимчивость организма к COVID-19. В каждой группе ретроспективно оценивались такие демографические и клинические характеристики, как пол, возраст, эндотип БА, фенотип БА, длительность заболевания БА, наследственная отягощенность по БА, курение, степень тяжести БА, контроль над заболеванием по критериям GINA, ступень терапии, количество сопутствующих заболеваний (индекс коморбидности CIRS), частое использование короткодействующих β2-агонистов (КДБА) и системных глюкокортикостероидов (СГКС), приверженность к терапии, частота обострений БА за год до начала пандемии для неболевших и за год

до заражения SARS-CoV-2 для болевших, а также вакцинация от новой коронавирусной инфекции. На втором этапе с помощью метода бинарной логистической регрессии из статистически значимых факторов первого этапа были выявлены предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА в группе COVID(+).

Для статистической обработки результатов исследования использовалась компьютерная программа SPSS Statistics 26.0. Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае если распределение статистически значимо не отличалось от нормального или было близко к нормальному, для описания центральной тенденции и меры рассеяния применялись среднее выборочное значение и стандартное отклонение (M±σ). Если распределение статистически значимо отличалось от нормального, использовали медиану и квартили (Me [Q1; Q3]). Сравнение количественных данных между двумя группами выполнялось с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Номинальные данные описывались в виде частоты встречаемости в абсолютных значениях (n) и процентном соотношении (%). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для выявления предикторов инфицирования SARS-CoV-2 был использован метод бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительного анализа исходных демографических и клинических данных за 2019 год между группами пациентов с COVID(–) и COVID(+) были выявлены следующие результаты: пациенты из группы COVID(+) оказались сопоставимы с контрольной группой COVID(–) по клю-

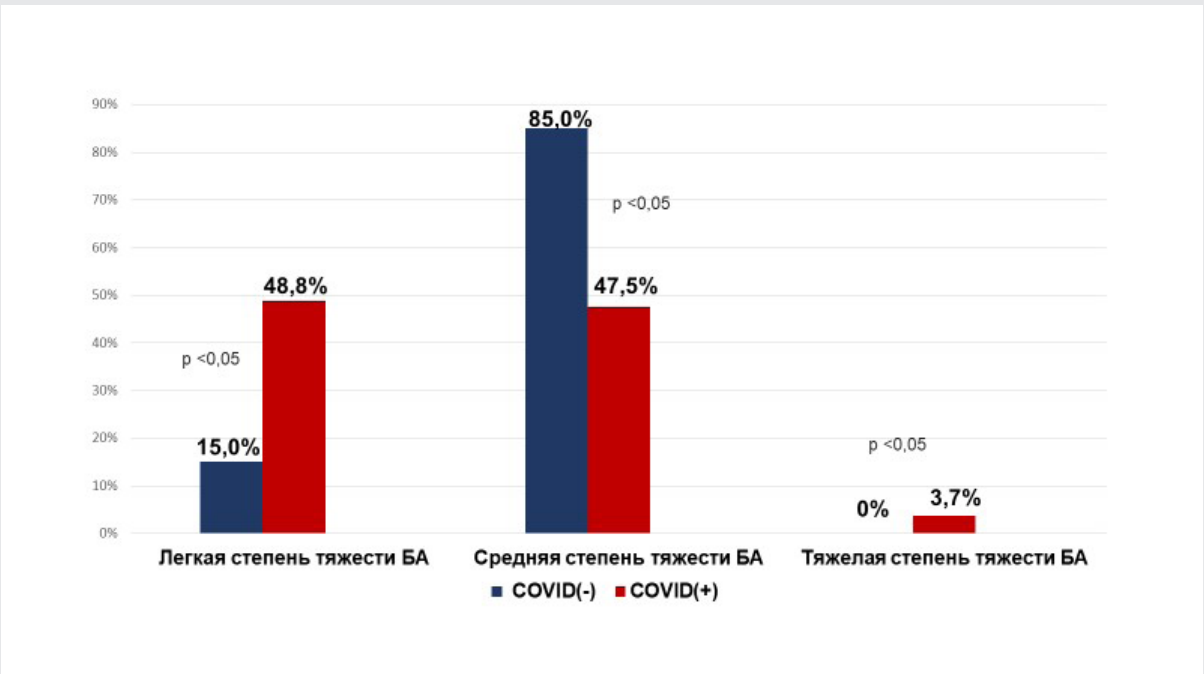

Рис. 1. Сравнительная характеристика степени тяжести бронхиальной астмы между группами COVID(-) и COVID(+)

Таблица 1

Исходные демографические и клинические параметры пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 (за 2019 г.) в зависимости от перенесенной впоследствии инфекции COVID-19

Параметр	COVID(+) N=80	COVID(-) N=40	p. ratio
Возраст, лет	59,5 [52,5; 64,0]	60,0 [53,8; 66,0]	0,527
Женщины, n (%)	72 (90,0)	34 (85,0)	0,547
Мужчины, n (%)	8 (10,0)	6 (15,0)	
Семейная предрасположенность, n (%)	33 (41,2)	16 (40,0)	1,000
Стаж курения (пачка), лет	14,0 [14,0; 14,0]	12,5 [8,75; 13,8]	0,655
Т2-эндотип, n (%)	62 (77,5)	31 (77,5)	1,000
Не-Т2-эндотип, n (%)	18 (22,5)	9 (22,5)	1,000
Аллергический фенотип, n (%)	62 (77,5)	31 (77,5)	1,000
Неаллергический фенотип, n (%)	10 (12,5)	5 (12,5)	1,000
БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, n (%)	5 (6,25)	4 (10,0)	0,479
БА с поздним дебютом, n (%)	70 (87,5)	37 (92,5)	0,540
БА у пациентов с ожирением, n (%)	8 (10,0)	4 (10,0)	1,000

Примечание: p. ratio – статистическая значимость различий.

чевым параметрам, включая пол, возраст, эндотип, фенотип, наследственную предрасположенность и привычку курения табака. Подробные данные приведены в таблице 1.

Исходная клиническая характеристика пациентов с БА в группе COVID(+) статистически значимо отличалась от клинической характеристики пациентов в группе COVID(–) по степени тяжести, контролю над заболеванием по критериям GINA, ступеням терапии, приверженности к лечению, использованию КДБА и СГКС, обострениям БА за год начала пандемии для неболевших и за год до заражения SARS-CoV-2 для болевших, индексу коморбидности CIRS и вакцинации от COVID-19 (табл. 2).

На рисунке 1 демонстрируется сравнительная характеристика степени тяжести бронхиальной астмы между группами. БА легкой степени тяжести чаще наблюдалась у пациентов в группе COVID(+) в сравнении с COVID(–) (48,8% против 15%, p<0,001). Пациенты в группе COVID(–) в сравнении с пациентами COVID(+) преимущественно имели среднюю степень тяжести БА (85% против 47,5%, p<0,001). Тяжелая степень тяжести БА была представлена только в группе COVID(+) (3,8% против 0,0%, p<0,001).

На рисунке 2 представлены данные контроля над симптомами БА. Контроль над симптомами заболевания по критериям GINA был лучше в группе COVID(–), чем в группе COVID(+), и чаще был представлен полным контролем БА (32,5% против 8,8%, p=0,002). В группе COVID(+) по сравнению с группой COVID(–) значительно чаще наблюдалось ча-

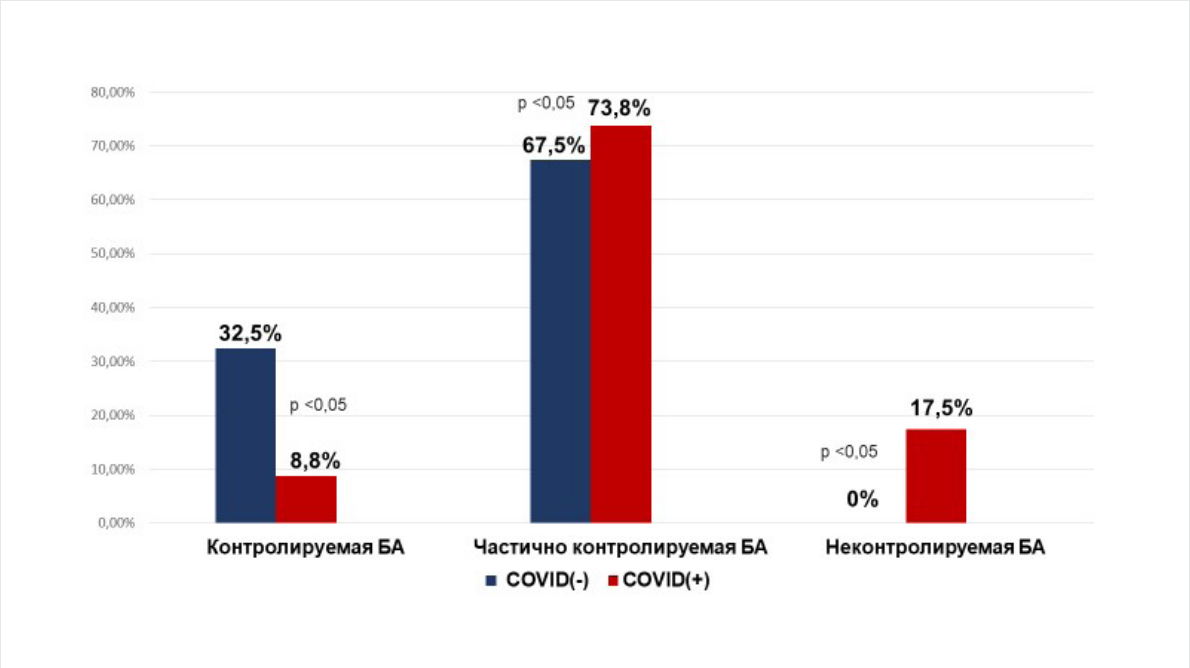

Рис. 2. Сравнительная характеристика контроля над симптомами бронхиальной астмы между группами COVID(–) и COVID(+)

стично контролируемое и/или неконтролируемое течение БА (91,2% против 67,5%, p=0,002).

Объем назначаемой терапии был ниже в группе COVID(+) по сравнению с группой COVID(–) и преимущественно соответствовал 2-й ступени терапии (72,5% против 45%, p=0,003). В то же время пациенты из группы COVID(–) чаще находились на 4-й ступени терапии по сравнению с пациентами из группы COVID(+) (55% против 27,5%, p=0,003, ОШ=0,310).

В сравнительном анализе с контрольной группой COVID(–) пациенты группы COVID(+) значительно чаще использовали КДБА по потребности еженедельно (82,5% против 25,0%, p<0,001) и прибегали к курсовому применению СГКС при обострении БА как минимум один раз в течение года до пандемии COVID-19 (11,2% против 0%, p=0,028, ОШ=0,640).

При оценке частоты обострений БА за последний год до пандемии было выявлено, что пациенты в группе COVID(+) по сравнению с пациентами группы COVID(–) чаще имели как минимум 1 среднетяжелое или тяжелое обострение БА за год до пандемии (48,8% против 20,0%, p=0,004, ОШ=5,667).

Пациенты в группе COVID(+) чаще, чем пациенты группы COVID(–), обращались за амбулаторной помощью (50% против 15%, p<0,001, ОШ=5,667) и скорой медицинской помощью (13,8% против 0,0%, p=0,015, ОШ=0,633) за последний год до пандемии.

При сравнительном анализе приверженности к лечению было выявлено, что пациенты в группе COVID(–) чаще были полностью привержены к терапии, чем пациенты группы COVID(+) (82,5% против 1,25%, p<0,001). В группе COVID(+) по сравнению с группой COVID(–) пациенты чаще имели частичную приверженность (63,7% против 17,5%,

Таблица 2

Исходные особенности клинического статуса пациентов с БА до начала пандемии COVID-19 (за 2019 г.) в зависимости от перенесенной впоследствии инфекции COVID-19

Параметр	COVID(+)	COVID(–)	p
В зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы			
1. Легкая степень БА, n (%)	39 (48,8)	6 (15,0)	**<0,001 p_1=0,007 p_2=0,009**
2. Средняя степень БА, n (%)	38 (47,5)	34 (85,0)	
3. Тяжелая степень БА, n (%)	3 (3,8)	0 (0,00)	
В зависимости от ступени терапии			
2–3-я ступень терапии**, n (%)	58 (72,5)	18 (45,0)	**0,003 ОШ=0,310**
4–5-я ступень терапии***, n (%)	22 (27,5)	22 (55,0)	
В зависимости от приверженности к терапии			
1. Приверженные к терапии, n (%)	1 (1,25)	33 (82,5)	**<0,001 p=0,001**
2. Частично приверженные к терапии, n (%)	51 (63,7)	7 (17,5)	
3. Не приверженные к терапии, n (%)	28 (35,0)	0 (0,0)	
В зависимости от степени одышки по данным опросника mMRC			
1. Нет	38 (47,5)	8 (20,0)	**p=0,014 p_1=0,001 p_2=0,001**
2. Легкой степени	38 (47,5)	29 (72,5)	
3. Тяжелой степени	4 (5,0)	3 (7,5)	
В зависимости от отдельных показателей тяжести течения заболевания			
Полный контроль БА, n (%)	7 (8,8)	13 (32,5)	**0,002 ОШ=5,021**
Частое использование КДБА (еженедельное), n (%)	66 (82,5)	10 (25,0)	**<0,001 ОШ=14,143**
Пациенты, принимавшие курс СГКС как минимум 1 раз за год до пандемии или до заражения SARS-CoV-2, n (%)	9 (11,3)	0	**0,028 ШО=0,640**
Пациенты, имевшие среднетяжелое и/или тяжелое обострение за год до пандемии или до заражения SARS-CoV-2, n (%)	39 (48,8)	8 (20,0)	**0,003 ОШ=3,805**
Обращение за амбулаторной помощью, n (%)	40 (50,0)	6 (15,0)	**<0,001 ОШ=5,667**

Параметр	COVID(+)	COVID(–)	p
Обращение за скорой медицинской помощью, n (%)	11 (13,8)	0 (0,0)	**0,015 ОШ=0,633**
Госпитализации по поводу БА, n (%)	5 (6,25)	0 (0,0)	**0,168**
Индекс коморбидности CIRS, баллы	11 [9,00; 14,0]	7,5 [4,25; 8,75]	**<0,001**
Вакцинация от COVID-19, n (%)	24 (30,0)	33 (82,5)	**<0,001 ОШ=0,091**
В зависимости от типа вакцины			
Спутник V, n (%)	19 (79,2)	27 (81,8)	0,531
ЭпиВакКорона, n (%)	5 (20,8)	6 (18,2)	

Примечание: p – статистическая значимость различий

** – низкие дозы ИГКС ежедневно

или низкие дозы ИКС – формотерол по потребности/АРЛТ+3 ступень терапии, n (%)

Низкие дозы ИГКС+ДДБА

или средние дозы ИГКС/низкие дозы ИГКС+АРЛТ

*** – низкие дозы ИГКС+ДДБА

или средние дозы ИГКС/низкие дозы ИГКС+АРЛТ+5 ступень терапии, n (%)

Высокие дозы ИГКС/ДДБА + тиотропий/анти-IgE/анти-IL5/5R/анти-IL4

или низкие дозы оральных ГКС

p<0,001) и полное отсутствие приверженности к лечению (35% против 0%, p<0,001).

Исходя из полученных данных первого этапа, с помощью бинарной логистической регрессии были выделены следующие независимые предикторы заражения COVID-19, описываемые уравнением логистической регрессии: p=1/(1+e^(–z))*100%, где z=–11,908–2,923*X1+-0,381*X2+6,603*X3, где p — вероятность заболевания COVID-19 (%), X1 — вакцинация (0 — отсутствие вакцинации, 1 — наличие вакцинации), X2 — CIRC (количество баллов по шкале), X3 — приверженность к терапии (1 — полная приверженность, 2 — частичная приверженность, 3 — отсутствие приверженности).

Полученные коэффициенты регрессии свидетельствуют о том, что риск возникновения COVID-19 у пациентов с БА увеличивался при отсутствии вакцинации, при большем количестве баллов по шкале коморбидности CIRC, при меньшей приверженности к терапии БА. Разделяющее значение функции составило 50%. При получении значения менее 50% прогнозировался низкий риск возникновения COVID-19, при значении более 50% — высокий. Чувствительность модели составила 85,0%, специфичность — 92,5%. Была установлена статистическая значимость модели (p<0,001).

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Нэйджелкерка в полученной прогностической модели были учтены 86,2% факторов, оказывающих влияние на риск возникновения COVID-19 у пациентов с БА.

Для подтверждения работы прогностической модели была построена ROC-кривая, учитываю-

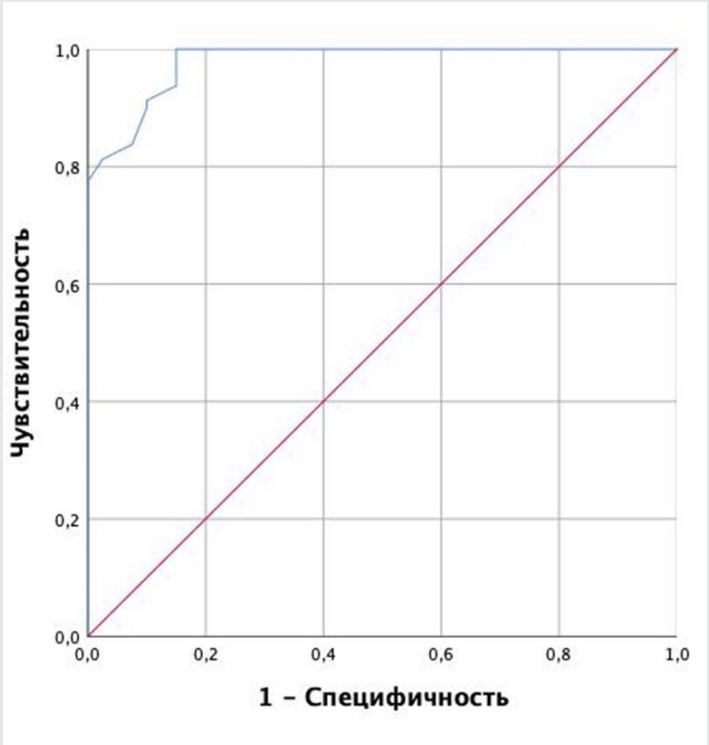

Рис. 3. ROC-кривая уравнения логистической регрессии в прогнозировании инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с БА

щая предсказанную вероятность (p<0,001). Площадь под ROC-кривой составила 0,979 (95% ДИ 0,959–0,998). Чувствительность модели составила 96,3%, специфичность — 85%. Разделяющее значение предсказанной вероятности составило 0,490 (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования не выявили эндотип БА как предиктор инфицирования SARS-CoV-2, что предполагали многие авторы в своих публикациях [10, 11]. Однако наше исследование подтвердило гипотезу тех авторов, которые предполагали, что на инфицирование SARS-CoV-2 у пациентов с БА влияет не один, а множество факторов.

Несмотря на преимущественно легкое и среднее течение БА и низкие ступени терапии (2–3-я ступень), пациенты из группы COVID(+) были подвержены инфицированию SARS-CoV-2. Согласно данным исследования, пациенты из группы COVID(+) лишь в 1,25% случаев были полностью привержены к терапии. Отсутствие приверженности стало независимым предиктором инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с БА, что согласуется с данными других авторов. Так, в исследовании C.A. Dounce-Cuevas с соавт. [12] показано, что у тех пациентов, кто сохранял приверженность к терапии, наблюдалась меньшая восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Авторы данного и многих других исследований [13] предполагают, что регулярное использование ИГКС снижает уровень АПФ2-рецепторов в респираторном тракте, через которые проникает вирус SARS-CoV-2. Это подтверждалось выделением сниженного количества АПФ2-рецепторов в клетках мокроты по сравнению с пациентами с БА, которые не были привержены к терапии и нерегулярно принимали ИГКС [12].

Полиморбидность пациентов, а именно большое количество баллов по шкале коморбидности CIRC, стала также независимым предиктором инфицирования SARS-CoV-2 в нашем исследовании. Согласно данным многочисленных исследований, проведенных в разных странах мира, установлена высокая распространенность (42,5–57,7%) [14–16] сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19. Коморбидные пациенты относятся к наиболее уязвимой группе при инфицировании SARS-CoV-2. Н.Ю. Васильев и А.В. Соболев [17] в своем исследовании сообщают, что БА в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями может стать дополнительным фактором риска инфицирования и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

С начала пандемии COVID-19 ученые всего мира активно разрабатывают вакцины, которые создают не только индивидуальный, но и, в первую очередь, коллективный иммунитет, сдерживающий распространение инфекции [18]. С момента активной вакцинации от COVID-19 возник вопрос о безопасности вакцинации пациентов с БА. Эксперты в данной области не выявили наличие БА как противопоказания к вакцинации. Напротив, пациентам с хроническими заболеваниями легких рекомендуется вакцинироваться от COVID-19 [19]. Согласно данным нашего исследования, отсутствие вакцинации является независимым предиктором инфицирования SARS-CoV-2, что подтверждает, что вакцинация играет важную защитную роль от заражения новой коронавирусной инфекцией. J.J. Zhang с соавт. [20] сообщают, что вакцинация от COVID-19 является не только защитным фактором против первичного заражения SARS-CoV-2: индукция иммунологической памяти вакцины от COVID-19 может играть важную роль в предотвращении повторных инфекций. С.А. Бернс с соавт. [21] в своей статье сообщают, что вакцины на основе аденовирусов способны вызывать мощный и сбалансированный иммунный ответ. Вакцины стимулируют не только выработку антител, но и клеточный иммунитет, включая активацию CD4+ Т-хелперных клеток и CD8+ цитотоксических Т-клеток, благодаря чему вакцинация может обеспечить защиту организма от COVID-19.

Исследование, проведенное в США, которое включало в себя 3950 добровольцев, показало эффективность вакцины против инфекции SARS-CoV-2 и составило 90% (95% ДИ = 68%–97%) при полной иммунизации двумя дозами мРНК-вакцин [22]. A.S. Shkoda с соавт. [23] в своем исследовании показали эффективность вакцины «Спутник V». Эффективность защиты от госпитализации для вакцины «Спутник V» составила 85,9% (95% ДИ 83,0–88,0%) для тех, кто получил более 1 дозы. Для тех, кто получил более 2 или 3 доз, она составила 87,6% (95% ДИ 85,4–89,5%) и 97,0% (95% ДИ 95,9–97,8%). Результаты многочисленных исследований во всем мире сообщают о том, что вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики заболеваемости, тяжелого течения и летального исхода инфекции COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь между бронхиальной астмой и COVID-19 сложная и зависит от многих факторов. Результаты нашего исследования позволили выделить предикторы инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с бронхиальной астмой: отсутствие вакцинации, полиморбидность пациентов и низкую приверженность к терапии БА. Информация о независимых предикторах инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с БА позволит повысить эффективность профилактики COVID-19 у этого контингента пациентов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palmon P.A., Jackson D.J., Denlinger L.C. COVID-19 infections and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(3): 658–663, https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.072.

2. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730–1741, https://doi.org/10.1111/all.14238.

3. Хлудова Л.Г. Бронхиальная астма и COVID-19. *Астма и аллергия* 2020; 1: 3–5. Khludova L.G. Bronchial asthma and COVID-19. *Astma i allergiya* 2020; 1: 3–5.

4. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M., Camargo C.A. Jr., Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(2): 327–329.e4, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001.

5. Bloom C.I., Cullinan P., Wedzicha J.A. Asthma phenotypes and COVID-19 risk: a population-based observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(1): 36–45, https://doi.org/10.1164/rccm.202107–1704OC.

6. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S., Kim S.Y., Yon D.K., Lee S.W. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(4): 790–798, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008.

7. Kanannejad Z., Alyasin S., Esmaeilzadeh H., Nabavizadeh H., Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focus on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022; 54(6): 284–289, https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764–1489.233.

8. Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г., Маев И.В. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский совет* 2022; 16(6): 44–49, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2022–16–6–44–49. Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G., Maev I.V. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskiy sovet* 2022; 16(6): 44–49, https://doi.org/10.21518/2079–701X-2022–16–6–44–49.

9. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Приверженность лечению, качество жизни и контроль над заболеванием у пациентов с бронхиальной астмой: части одного целого. *Профилактическая медицина* 2022; 25(3): 98–103, https://doi.org/10.17116/profmed20222503198. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. Treatment adherence, quality of life and disease control in patients with bronchial asthma: parts of a whole. *Profilakticheskaya meditsina* 2022; 25(3): 98–103, https://doi.org/10.17116/profmed20222503198.

10. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A., Xie M., Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1295–1301, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017.

11. Kanannejad Z., Alyasin S., Esmaeilzadeh H., Nabavizadeh H., Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focus on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022; 54(6): 284–289, https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764–1489.233.

12. Dounce-Cuevas C.A., Flores-Flores A., Bazán M.S., Portales-Rivera V., Morelos-Ulíbarri A.A., Bazán-Perkins B. Asthma and COVID-19: a controversial relationship. *Virol J* 2023; 20(1): 207, https://doi.org/10.1186/s12985–023–02174–0.

13. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Бронхиальная астма и аллергический ринит в эпоху COVID-19: данные публикаций первой весны пандемии и рекомендации экспертов. *Профилактическая медицина* 2021; 24(4): 105–112, https://doi.org/10.17116/profmed202124041105. Smirnova MI, Antipushina DN, Kurekhyan AS. Asthma and allergic rhinitis in the COVID-19 era: data from publications of the first spring of the pandemic and expert recommendations. *Profilakticheskaya meditsina* 2021; 24(4): 105–112, https://doi.org/10.17116/profmed202124041105.

14. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., Visness C.M., Durham S.R., Larson D., Esnault S., Ober C., Gergen P.J., Becker P., Togias A., Gern J.E., Altman M.C. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 203–206.e3, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009.

15. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. URL: www.ginasthma.org.

16. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Терещенко С.Н., Ребров А.П. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(11): 4165, https://doi.org/10.15829/29/1560–4071–2020–4165. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O.,

Lopatin Y. M., Tereshchenko S. N., Rebrov A. P. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2020; 25(11): 4165, https://doi.org/10.15829/29/1560–4071–2020–4165.

17. Васильев Н. Ю., Соболев А. В. Влияние коморбидной патологии на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой. Обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии* 2022; 1: 52. Vasiliev N. Y., Sobolev A. V. The effect of comorbid pathology on the course of a new coronavirus infection in patients with bronchial asthma. *Problemy meditsinskoy mikologii* 2022; 2: 52.

18. Шеян Н. Е. Международный опыт разработки вакцины от COVID-19. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования* 2020; 6. Sheyan N. E. International experience in developing a vaccine against COVID-19. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnyye issledovaniya* 2020; 6.

19. Luxi N., Giovanazzi A., Capuano A., Crisafulli S., Cutroneo P. M., Fantini M. P., Ferrajolo C., Moretti U., Poluzzi E., Raschi E., Ravaldi C., Reno C., Tuccori M., Vannacci A., Zanoni G., Trifirò G.; Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre-and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Saf* 2021; 44(12): 1247–1269, https://doi.org/10.1007/s40264–021–01131–6.

20. Zhang J. J., Dong X., Liu G. H., Gao Y. D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023; 64(1): 90–107, https://doi.org/ 10.1007/s12016–022–08921–5.

21. Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023; 22(12): 3820, https://doi.org/10.15829/1728–8800–2023–3820. Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A., Gorshkov A.Yu., Drapkina O. M. Booster vaccination against the sars-cov-2: mechanisms and efficiency. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2023; 22(12): 3820, https://doi.org/10.15829/1728–8800–2023–3820.

22. Thompson M. G., Burgess J. L., Naleway A. L., Tyner H. L., Yoon S. K., Meece J., Olsho L. E.W., Caban-Martinez A. J. et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers — Eight U. S. Locations, December 2020 — March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(13): 495–500, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3.

23. Shkoda A. S., Gushchin V. A., Ogarkova D. A., Stavitskaya S. V., Orlova O. E., Kuznetsova N. A., Keruntu E. N., Pochtovyi A. A. et al. Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(6): 938, https://doi.org/10.3390/vaccines10060938.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Н. В. Киселева, аспирант кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. И. Тарловская, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М. В. Болдина, к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Киселева Нина Валерьевна,
e-mail: ni.na@bk.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

КРИТЕРИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЫ В СОЧЕТАНИИ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ: ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛЫ FISS

УДК 617.52-001.3:616.831-001.3
3.1.2 – челюстно-лицевая хирургия
3.1.10 – нейрохирургия
Поступила 19.03.2025

К. В. Кудрячевская[1], С. А. Епифанов[2], А. Э. Талыпов[1], А. А. Гринь[1], Е. А. Дурново[3]

[1]ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

[2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;

[3]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — провести критериальную оценку тяжести челюстно-лицевой травмы мирного времени на основе шкалы оценки степени тяжести лицевых повреждений (FISS) и тяжести черепно-мозговой травмы у пациентов, проходивших лечение в отделении неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 465 историй болезни пациентов с челюстно-лицевой травмой (ЧЛТ), сочетающейся с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), проходивших лечение в отделении неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период с 01.04.2019 по 01.10.2023 г. В исследование включены 358 мужчин (77%), 107 женщин (23%), средний возраст пациентов составил 38 лет. При выборе тактики лечения определяли тяжесть повреждения головного мозга, структур лицевого отдела черепа, тяжесть состояния пациентов по шкале комы Глазго. Тяжесть ЧЛТ определяли на основании шкалы FISS. Реконструктивные оперативные вмешательства на костях лицевого отдела черепа выполнены у 213 пациентов (45,8%).

Результаты. Риск получения челюстно-лицевой травмы, сопровождающейся черепно-мозговой травмой, преобладает у мужчин. Наиболее часто травматизации подвергаются молодые люди (до 44 лет). В развитых странах одним из основных этиологических факторов ЧЛТ является бытовая травма. Отмечено наличие взаимосвязи между тяжестью ЧМТ и тяжестью ЧЛТ, между степенью нарушения сознания и тяжестью ЧМТ и ЧЛТ, а также тяжестью ЧМТ, видом повреждения головного мозга и тяжестью ЧЛТ.

Заключение. Дальнейшее изучение вопросов тактики оказания специализированной помощи пострадавшим с челюстно-лицевой травмой, сочетающейся с черепно-мозговой травмой (ЧЛТ с ЧМТ), на основе внедрения критериально-оценочных шкал имеет высокую практическую значимость.

Ключевые слова: челюстно-лицевая травма; черепно-мозговая травма; сроки проведения оперативных вмешательств; оценка степени тяжести лицевых повреждений.

CRITERIAL ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF MAXILLOFACIAL TRAUMA COMBINED WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY: APPLICATION OF THE FISS SCALE

K.V. Kudryachevskaya[1], S.A. Epifanov[2], A.E. Talypov[1], A.A. Grin[1], E.A. Durnovo[3]

[1]N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow;

[2]Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow;

[3]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to conduct a criteria-based assessment of the severity of peacetime maxillofacial trauma based on the facial injury severity scale (FISS) and the severity of traumatic brain injury in patients treated in the emergency neurosurgery department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Department of Health, Moscow N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Materials and methods. A retrospective analysis of 465 medical records of patients with maxillofacial trauma (MFT) combined with traumatic brain injury (TBI) was conducted. The patients were treated in the emergency neurosurgery department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine for the period 01.04.2019–01.10.2023. The study included 358 men (77%), 107 women (23%), the average age of patients was 38 years. When choosing treatment tactics, the severity of brain damage, facial skull structures, and the severity of patients' condition according to the Glasgow Coma Scale were determined. The severity of MFT was determined based on the FISS scale. Reconstructive surgeries on the facial skull bones were performed in 213 patients (45.8%).

Results. The risk of receiving maxillofacial trauma accompanied by traumatic brain injury is predominant in men. Young people (under 44 years) are most often injured. In developed countries, one of the main etiological factors of CLT is domestic trauma. There is a relationship between the severity of TBI and the severity of CLT, between the degree of impaired consciousness and the severity of TBI and CLT, as well as the severity of TBI, the type of brain damage and the severity of CLT.

Conclusion. Further study of the tactics of providing specialized care to victims with maxillofacial trauma combined with traumatic brain injury (MCT with TBI), based on the introduction of criteria and assessment scales is of high practical importance.

Key words: maxillofacial trauma; traumatic brain injury; timing of surgical interventions; assessment of the severity of facial injuries.

ВВЕДЕНИЕ

Челюстно-лицевая травма (ЧЛТ) нередко сопровождается повреждениями структур головного мозга, что делает актуальным вопрос разработки оптимальной тактики лечения пациентов с сочетанной травмой, особенно в условиях экстренной медицинской помощи. Одной из ключевых задач является объективная оценка степени тяжести повреждений челюстно-лицевой области.

На сегодняшний день существует множество шкал для оценки таких повреждений, однако в профессиональном медицинском сообществе отсутствует единый подход к созданию универсальной шкалы, которая могла бы быть эффективно использована врачами экстренных служб для принятия оперативных решений.

В связи с этим особую важность приобретает проведение исследований, направленных на изучение тяжести повреждений челюстно-лицевой области на основе обобщенного анализа данных. Это позволит разработать критерии, которые помогут не только в постановке диагноза, но и в выборе дальнейшей лечебной тактики для пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) погибает около 1 миллиона человек, а 15–20 миллионов получают травмы различной степени тяжести [1]. В развивающихся странах ДТП являются основной причиной челюстно-лицевых травм [2–4]. В то же время в странах с высоким уровнем дохода наиболее частыми причинами как ЧМТ, так и челюстно-лицевых повреждений (ЧЛП) являются бытовые травмы, насильственные действия [5–8], падения с высоты собственного роста и кататравмы [5, 6, 9, 10].

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире. Это состояние часто сопровождается высокой частотой переломов костей лицевого отдела черепа (ЛОЧ) [7].

Общие признаки черепно-мозговой травмы включают тошноту, рвоту, потерю сознания или низкий балл по шкале комы Глазго, что характеризуется отсутствием двигательной и речевой реакции. Однако в научной литературе представлены противоречивые данные. Некоторые исследователи считают, что лицевые кости выполняют амортизирующую функцию, защищая головной мозг. В то же время другие эксперты утверждают, что наличие челюстно-лицевых травм повышает риск развития черепно-мозговых повреждений [11–15].

Цель исследования — провести критериальную оценку тяжести челюстно-лицевой травмы мирного времени на основе шкалы оценки степени тяжести лицевых повреждений (FISS) и тяжести черепно-мозговой травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено изучение результатов 465 историй болезни пациентов с ЧЛТ с ЧМТ, проходивших лечение в отделении неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с апреля 2019 по октябрь 2023 года. Реконструктивные оперативные вмешательства на костях лицевого отдела черепа были выполнены у 213 пострадавших с ЧМТ в возрасте от 18 лет до 91 года, средний возраст пострадавших составил 38 лет. В группе молодых пациентов (от 18 до 44 лет) было 156 (73,2%) человек, лица среднего возраста (от 45 до 59 лет) составили 16,4% (35 пациентов), затем следовала возрастная группа пожилых пациентов (от 60 до 74 лет) — 18 человек (8,5%), по 2 пострадавших (0,9%) представили возрастные группы от 75 до 90 лет и старше 91 года. Мужчин было 164 (77%), женщин — 49 (23%). Не было обнаружено существенной взаимосвязи между полом и возрастом пациентов (табл. 1).

В состоянии алкогольного опьянения на момент получения травмы находились 50 (23,5%) пациентов.

Среди наиболее распространенных причин ЧЛТ с ЧМТ можно выделить бытовую травму, в результате которой пострадали 32,9% пациентов, а также ДТП (26,8%) и падение с высоты (12,7%). Повреждения средней зоны лица были выявлены

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастная группа	Пол		p
	Мужской N=164 (77%)	Женский N=49 (23%)	
18-44	127 (59,6%)	29 (13,6%)	p=0,830
45-59	25 (11,7%)	10 (4,7%)	p=0,499
60-74	11 (5,2%)	7 (3,3%)	p=0,497
75-90	1 (0,5%)	1 (0,5%)	p=1
Старше 90	-	2 (0,9%)	p=1

Таблица 2

Шкала оценки степени тяжести лицевых повреждений (FISS)

Повреждения	Балл
Нижняя челюсть: Дентоальвеолярный перелом	1
Каждый перелом тела или ветви	2
Каждый перелом суставного или венечного отростков	1
Средняя зона лица: Дентоальвеолярный перелом	1
Перелом верхней челюсти по типу: Le Fort I* Le Fort II* Le Fort III*	 2 4 6
Перелом назоорбитоэтмоидального комплекса	3
Перелом скулоорбитального комплекса	1
Перелом костей носа	1
Верхняя зона лица: Перелом верхней стенки глазницы и надбровной дуги	1
Перелом стенок лобной пазухи со смещением отломков	5
Перелом стенок лобной пазухи без смещения отломков	1
Рана лица более 10 см	1

Примечание: * — при одностороннем переломе учитывается половина указанного количества баллов.

у 88 (41,3%) пострадавших, верхней и средней зон — у 70 (32,9%), верхней зоны — у 19 (8,9%) человек, нижней зоны лица — у 13 (6,1%), с панфациальными переломами были прооперированы 13 (6,1%) пациентов, сочетания переломов средней и нижней зон наблюдались у 10 (4,7%) пострадавших. Наиболее часто встречались переломы костей глазниц — 98 пациентов (46%), переломы костей носа — 92 (43,2%), переломы верхней челюсти — 89 (41,8%). Для определения тяжести ЧЛТ использовали сумму баллов по шкале степени тяжести лицевых повреждений — FISS (Facial Injury Severity Scale): легкая степень повреждения (1–4), средняя степень (5–8), и тяжелая (9–13) (табл. 2).

У большинства пациентов в нашем исследовании была ЧЛТ средней степени тяжести — 48,4%, в то время как ЧЛТ легкой и тяжелой степени составили 44,1% и 7,5% соответственно (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что наиболее распространенной причиной панфациальных повреж-

Таблица 3

Причины, виды и тяжесть челюстно-лицевых повреждений

	N	%
Этиология		
Бытовые повреждения	70	32,9
ДТП	57	26,8
Падение с высоты	27	12,7
Уличные повреждения	21	9,9
Производственные повреждения	18	8,5
Спортивные повреждения	13	6,1
Вид ЧЛП по зонам лица		
Средняя	88	41,3
Верхняя и средняя	70	32,9
Верхняя	19	8,9
Нижняя	13	6,1
Панфац.	13	6,1
Средняя и нижняя	10	4,7
Тяжесть ЧЛТ (FISS)		
Легкая ЧЛТ	94	44,1
Средняя ЧЛТ	103	48,4
Тяжелая ЧЛТ	16	7,5

Примечания: ЧЛТ – челюстно-лицевая травма; FISS – Facial Injury Severity Scale.

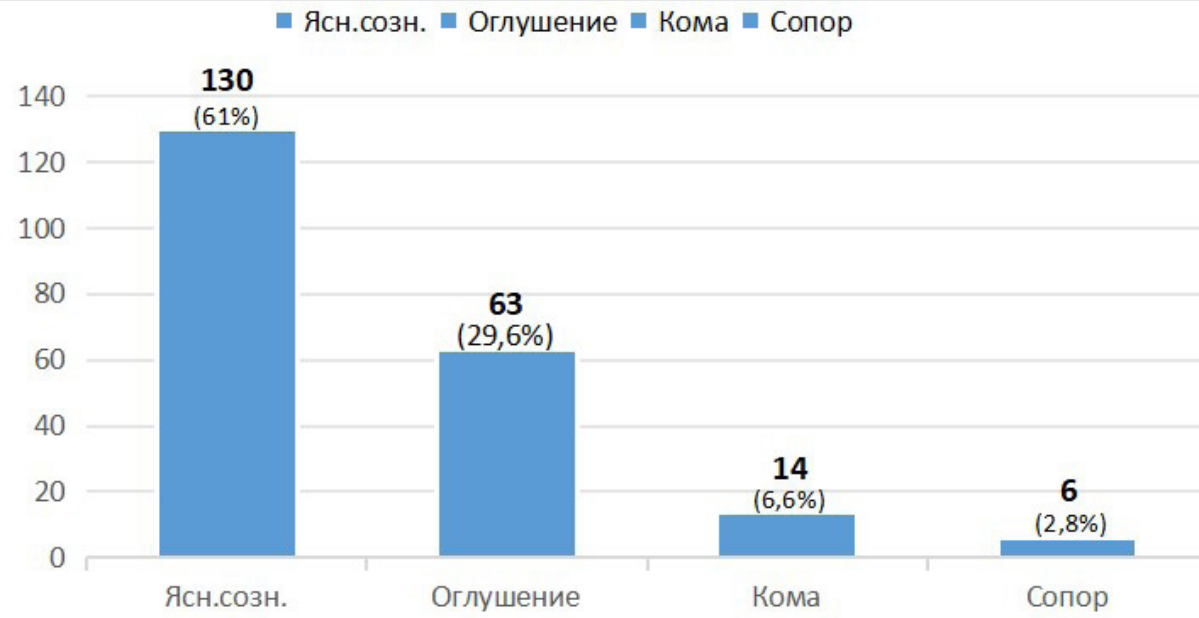

Рис. 1. Степень нарушения сознания пострадавших на момент поступления

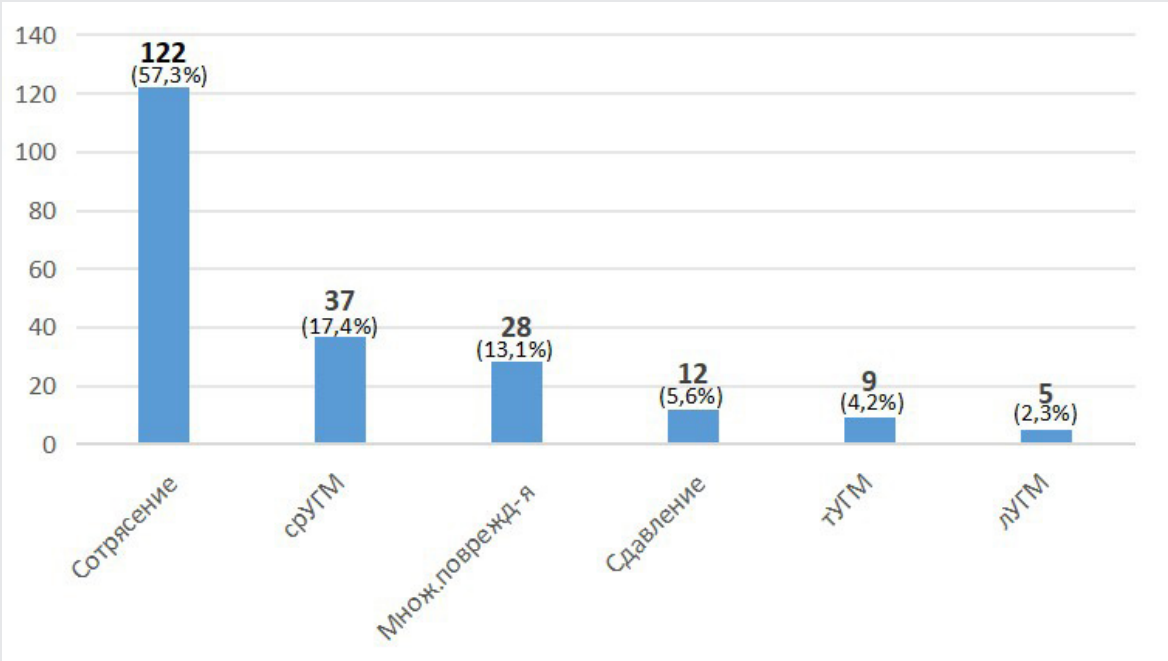

Рис. 2. Типы повреждения головного мозга в исследуемой группе пострадавших
Примечания: лУГМ — ушиб головного мозга легкой степени тяжести; срУГМ — ушиб головного мозга средней степени тяжести; тУГМ — ушиб головного мозга тяжелого течения.

Таблица 4

Поврежденные зоны лица в зависимости от вида травмы

Этиология	Поврежденная зона лица						Всего, N
	Верхняя	Средняя	Нижняя	Верхняя и средняя	Средняя и нижняя	Панфац.	
Бытовая травма	8 (11,4%)	38 (54,3%)	4 (5,7%)	16 (22,9%)	4 (5,7%)	-	70
ДТП	4 (7%)	18 (31,6%)	6 (10,5%)	21 (36,8%)	2 (3,5%)	6 (10,5%)	57
Падение с высоты	2 (7,4%)	8 (29,6%)	2 (7,4%)	11 (40,7%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	27
Уличная травма	1 (4,8%)	14 (66,7%)	-	5 (23,8%)	-	1 (4,8%)	21
Производственная травма	-	3 (16,7%)	1 (5,6%)	10 (55,6%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	18
Спортивная травма	4 (30,8%)	6 (46,2%)	-	2 (15,4%)	-	1 (7,7%)	13

дений и переломов нижней челюсти в нашем исследовании являются ДТП (табл. 4). Оценка нарушения сознания была проведена на основании шкалы комы Глазго, сумма баллов варьирует от 3 до 15 (рис. 1).

Тяжесть ЧМТ определяли с учетом данных клинических показателей, а также анализируя данные компьютерной томографии (КТ). В зависимости от клинической формы ЧМТ были выделены следующие виды повреждений головного мозга: сотрясение, ушиб головного мозга (УГМ) — легкой, средней и тяжелой степени (лУГМ, срУГМ, тУГМ), сдавление мозга, множественные повреждения (рис. 2).

По степени тяжести повреждений головного мозга были выделены ЧМТ легкой, средней, тяжелой степени тяжести (лЧМТ, срЧМТ, тЧМТ). У 127 (59,6%) пациентов на момент поступления была диагностирована лЧМТ, при этом большинство из них (98 (62,8%) пациентов) — лица молодого возраста.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Статистическую обработку данных выполняли с помощью процессора электронных таблиц Microsoft Excel (MicrosoftR) и программы Statistica Spreadsheet (Stat Soft Inc., США). Категориальные данные представлялись в виде количества или процента. Для изучения связи между явлениями, показанными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, применялся непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, для оценки тесноты связи была использована шкала Чеддока. Сравнение двух независимых групп по количественным показателям выполнялось посредством проведения точного теста Фишера, различия между изучаемыми параметрами считаются статистически значимыми при показателях $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между степенью нарушения сознания на момент поступления и тяжестью ЧМТ и ЧЛТ (табл. 5).

Таким образом, среди пациентов, находившихся в ясном сознании на момент поступления, преобладали такие виды повреждений головного мозга (ГМ), как сотрясение и ушиб легкой степени тя-

Таблица 5

Степень нарушения сознания в зависимости от тяжести ЧМТ и ЧЛТ

Клиническая форма ЧМТ	ШКГ				
	Ясное сознание (N=130)	Оглушение (N=63)	Сопор (N=6)	Кома (N=14)	
Сотрясение (N=122)	117	5	-	-	r=0,832
лУГМ (N=5)	5	-	-	-	
срУГМ (N=37)	4(10,8%)	32(86,5%)	1 (2,7%)	-	
тУГМ (N=9)	-	4 (44,4%)	-	5 (55,6%)	
Сдавление мозга (N=12)	-	8 (66,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	
Множественные повреждения (N=28)	4 (14,3%)	14 (50%)	4 (14,3%)	6 (21,4%)	
Тяжесть ЧЛТ					r=0,397
Легкая (лЧЛТ) (N=94)	75 (79,8%)	14 (14,9%)	-	5 (5,3%)	
Средняя (срЧЛТ) (N=103)	55 (53,4%)	38 (36,9%)	6 (5,8%)	4 (3,9%)	
Тяжелая (тЧЛТ) (N=16)	-	11 (68,75%)	-	5 (31,25%)	

Примечания: лУГМ — ушиб головного мозга легкой степени тяжести; срУГМ — ушиб головного мозга средней степени тяжести; тУГМ — ушиб головного мозга тяжелого течения; лЧЛТ — челюстно-лицевая травма легкой степени тяжести; срЧЛТ — челюстно-лицевая травма средней степени тяжести; тЧЛТ — челюстно-лицевая травма тяжелого течения.

жести. В то же время у пациентов, поступивших в состоянии комы, чаще диагностировались сдавление и множественные повреждения ГМ.

Распределение пострадавших по тяжести ЧЛТ, согласно шкале FISS, было следующим: легкая степень тяжести — 94 человека (44,1%), средняя степень тяжести — 103 человека (48,4%), тяжелая степень — 16 человек (7,5%).

Среди пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести хирургическое вмешательство челюстно-лицевыми хирургами было проведено у 127 человек (59,6%). В группе со средней степенью тяжести ЧМТ операции выполнены у 42 пациентов (19,7%), а среди пострадавших с тяжелой ЧМТ — у 44 человек (20,7%). Нами проведен анализ степени тяжести ЧМТ и видов повреждений головного мозга в зависимости от уровня тяжести ЧЛТ. Подробные данные представлены в таблице 6.

Тест ранговой корреляции Спирмена выявил наличие взаимосвязи между тяжестью ЧМТ, типом повреждения головного мозга и степенью тяжести ЧЛТ.

Хирургическое лечение в полном объеме было проведено в первые 10 сут после травмы у 90 па-

Таблица 6

Тяжесть ЧМТ и виды повреждения головного мозга в зависимости от тяжести ЧЛТ

ЧМТ/ЧЛТ (N=213)	Легкая (N=94)	Средняя (N=103)	Тяжелая (N=16)	
Тяжесть ЧМТ				
лЧМТ (N=127)	74 (58,3%)	53 (41,7%)	-	r = 0,394
срЧМТ (N=42)	10 (23,8%)	24 (57,1%)	8 (19,1%)	
тЧМТ (N=44)	10 (22,7%)	26 (59,1%)	8 (18,2%)	
Вид повреждения ГМ				
Сотрясение (N=122)	71 (58,2%)	51 (41,8%)	-	r = 0,402
лУГМ (N=5)	3 (60%)	2 (40%)	-	
срУГМ (N=37)	9 (24,3%)	22 (40%)	6 (16,2%)	
тУГМ (N=9)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	
Сдавление мозга (N=12)	3 (25%)	6 (50%)	3 (25%)	
Множественные повреждения (N=28)	4 (14,3%)	18 (64,3%)	6 (21,4%)	

Примечания: лЧМТ — черепно-мозговая травма легкой степени тяжести; срЧМТ — черепно-мозговая травма средней степени тяжести; тЧМТ — черепно-мозговая травма тяжелого течения; ГМ — головной мозг; лУГМ — ушиб головного мозга легкой степени тяжести; срУГМ — ушиб головного мозга средней степени тяжести; тУГМ — ушиб головного мозга тяжелого течения.

циентов (42,3%) с легкой степенью тяжести ЧЛТ. Среди них 71 пациент (78,9%) имел легкую ЧМТ, 10 пациентов (11,1%) — ЧМТ средней степени тяжести, и 9 пациентов (10%) — тяжелую ЧМТ. У 88 пациентов (41,3%) со средней степенью тяжести ЧЛТ лечение было выполнено в аналогичный период: из них 49 пациентов (55,7%) имели легкую ЧМТ, 21 пациент (23,9%) — среднюю ЧМТ, и 18 пациентов (20,5%) — тяжелую ЧМТ.

В первые 10 сут хирургическое вмешательство также было проведено у 10 пациентов (4,7%) с тяжелой степенью тяжести ЧЛТ: из них 6 пациентов (60%) имели среднюю ЧМТ, а 4 пациента (40%) — тяжелую ЧМТ. Первоначальный этап хирургического лечения был выполнен у 7 пациентов (3,3%): 2 из них имели среднюю степень тяжести ЧЛТ и тяжелую ЧМТ, а 5 — тяжелую ЧЛТ (4 пациента (80%) с тяжелой ЧМТ и 1 пациент (20%) со средней ЧМТ).

В период с 11-х по 20-е сутки после травмы оперативные вмешательства были проведены у 13 пациентов. Среди них: 4 пациента с легкой степенью тяжести ЧЛТ, из которых 3 пациента (75%) имели легкую ЧМТ, а 1 пациент (25%) — тя-

Таблица 7

Сроки проведения оперативных вмешательств в зависимости от тяжести ЧМТ и ЧЛТ

	Сроки проведения оперативных вмешательств			
	1–10-е сутки	11–20-е сутки	21-е сутки и позднее	r
Тяжесть ЧМТ Легкая	120 (94,5%)	5 (3,9%)	2 (1,6%)	r=0,156
Средняя	39 (92,9%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	
Тяжелая	36 (81,8%)	6 (13,6%)	2 (4,5%)	
Тяжесть ЧЛТ Легкая	90 (95,7%)	4 (4,3%)	-	r=0,115
Средняя	90 (87,4%)	8 (7,8%)	5 (4,9%)	
Тяжелая	15 (93,8%)	1 (6,3%)	-	

Примечания: ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЧЛТ – челюстно-лицевая травма.

желую ЧМТ; 8 пациентов (7,8%) со средней степенью тяжести ЧЛТ, из которых 2 пациента (25%) имели легкую ЧМТ, 2 пациента (25%) — среднюю ЧМТ, и 4 пациента (50%) — тяжелую ЧМТ; а также один пациент (0,5%) с тяжелой степенью тяжести ЧЛТ и тяжелой ЧМТ.

В этот же период второй этап реконструктивного хирургического лечения был проведен у двух пациентов со средней степенью тяжести ЧЛТ и одного пациента с тяжелой степенью тяжести ЧЛТ.

После 21-х суток с момента травмы хирургическое лечение было выполнено у пяти пациентов со средней степенью тяжести ЧЛТ: два пациента (1,6%) имели легкую ЧМТ, один пациент (2,4%) — среднюю ЧМТ, и два пациента (4,5%) — тяжелую ЧМТ. Второй этап хирургического лечения был проведен у четырех пациентов. В таблице 7 представлены сроки проведения оперативных вмешательств в зависимости от тяжести ЧМТ и ЧЛТ.

Решение выполнить оперативные вмешательства в отсроченном периоде было принято в связи с наличием сопутствующих заболеваний в стадии обострения, угнетения уровня бодрствования до глубокой комы, а также сопутствующей при поступлении патологии — множественных переломов костей опорно-двигательного аппарата, множественных тяжелых повреждений внутренних органов, множественных инфицированных ран, сепсиса, а также переводом пациентов из других стационаров и самостоятельным обращением в приемное отделение НИИ СП спустя 2 сут и более после травмы. Пациентам, прошедшим 2-этапное хирургическое лечение, 1-м этапом в срочном порядке были выполнены оперативные вмешательства в минимальном объеме — репозиция костей носа, репозиция скуловой кости, 2-м этапом выполняли полный объем необходимого реконструктивного хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что риск получения челюстно-лицевой травмы, сопровождающейся черепно-мозговой травмой, преобладает у мужчин — 77%, соотношение мужчин и женщин составляет 3,3:1. Этот результат аналогичен ис-

следованию, проведенному в Норвегии в 2024 г., в котором 72% пациентов были мужчинами, а соотношение между мужчинами и женщинами составило 2,6:1 [16]. По результатам проведенного нами исследования, наиболее часто травматизации подвергаются молодые люди в возрасте от 18 до 44 лет. В других исследованиях (A. Devadiga, K.S. Prasad (2008), M. Singaram с соавт. (2016)) были получены практически идентичные результаты: наиболее часто среди пострадавших с ЧЛТ с ЧМТ были пациенты в возрасте 21–30 лет, а самой частой причиной травмы были ДТП [17–19]. В развивающихся странах наиболее распространенной этиологической причиной является ДТП, в то время как в развитых странах чаще встречается бытовая и насильственная травма [19]. Данные о распространенности бытовой и насильственной травмы как основных этиологических факторов ЧЛТ подтверждаются представленными нами результатами, а также результатами исследования, проведенного ранее отечественными учеными, — в их выборке насильственная травма составила 63,1% [20].

По данным ученых из Индии, опубликованным в 2014 году, у 64% из 100 пациентов были множественные челюстно-лицевые переломы, в то время как изолированные переломы наблюдались только у 36% пациентов [21]. Чаще всего травматизации подвергаются кости средней зоны лица. Поскольку кости средней зоны оказывают меньшее сопротивление силовому воздействию, чем лобная кость или нижняя челюсть, наличие травматического повреждения головного мозга тесно связано с переломами средней зоны лица. В нашем исследовании наиболее часто встречались переломы костей глазниц, носа и верхней челюсти. В систематическом обзоре S.-O. Streubel, D.M. Mirsky (2016) представлены схожие данные: в США среди переломов костей ЛОЧ чаще встречаются переломы носа (30,1%), дна орбиты (15,7%) и скуловой кости (15,4%) [22]. Однако результаты исследования, проведенного коллективом авторов из Египта в 2017 году, показали, что нижняя челюсть является наиболее распространенным местом переломов челюстно-лицевой области [23]. В соответствии с данными проведенного нами исследования, переломы нижней челюсти встречались гораздо реже, чем переломы костей средней зоны лица. Различия в анатомическом расположении ЧЛП могут возникать вследствие различных видов травм у пациентов [24].

Средний балл по шкале FISS в нашей когорте составил 4,4±3,1. Исследование, проведенное в 2021 г. [25], демонстрирует похожий результат: общий балл по шкале FISS составил 2,58±1,9. По данным исследований, проведенных в Японии и Пакистане, у большинства пациентов наблюдалась легкая ЧЛТ с оценкой по шкале FISS менее 3 баллов, и лишь незначительное количество пациентов страдали от тяжелой ЧЛТ [17, 24]. Таким образом, исходя из данных зарубежных авторов, а также руководствуясь данными, полученными нами, большинство челюстно-лицевых травм имеют низкие показатели по шкале FISS. В нашем исследовании сотрясение ГМ было наиболее распространенной формой черепно-мозговой травмы, сопровождающейся челюстно-лицевыми повреждениями, что согласуется со многими международными отчетами [25–27]. Показатель FISS был выше в группах пациентов с УГМ средней тяжести и при множественных повреждениях. Наличие взаимосвязи между типом повреждения ГМ и показателями FISS подтверждается данными теста ранговой корреляции Спирмена, при котором r=0,402.

В полном объеме в первые 10 сут с момента травмы хирургическое лечение было проведено у 188 (88,3%) пострадавших с ЧЛТ, при этом 16% из них были с тяжелой ЧМТ. Пациентам с ЧМТ легкой и средней степени тяжести реконструктивные оперативные вмешательства на костях ЧЛО могут быть проведены в более ранние сроки, чем пациентам с тЧМТ, вне зависимости от тяжести ЧЛТ. Среднее значение по ШКГ у пациентов данной выборки составило 13,9±2,5 балла, у большинства из них были незначительные повреждения ГМ. Эти данные согласуются с данными, предостав-

ленными коллективом авторов из Индонезии в 2021 г. — оценка по ШКГ в их исследовании составила 13,7±2,4 балла [25]. В исследовании, проведенном в Корее в 2018 г., тяжелая ЧЛТ была связана с тяжелым исходным неврологическим состоянием, а также с более высокими показателями повреждения паренхимы и отеком головного мозга [28]. Кости лицевого отдела черепа выполняют защитную функцию для головного мозга, поскольку они обеспечивают противодействие силе во время удара, что приводит к менее серьезной черепно-мозговой травме [26]. Воздухоносные энергопоглощающие структуры лицевого скелета способны оказывать сопротивление силе удара и при этом выполнять функцию амортизирующей подушки для защиты внутричерепных структур. Это позволяет объяснить, почему при челюстно-лицевой травме реже возникают внутричерепные повреждения [11]. С другой стороны, в ходе проведенных ранее исследований была обнаружена статистически значимая связь между тяжестью челюстно-лицевой травмы и оценкой по ШКГ. Было установлено, что частота и тяжесть ЧЛП были значительно выше в группе пациентов с тяжелой ЧМТ, что согласуется с данными нашего исследования — у пациентов с панфациальными переломами преобладает тЧМТ. Было отмечено, что кости лицевого отдела черепа не имеют достаточной защиты, поскольку структуры, расположенные в непосредственной близости к ним, также подвергаются травматическому воздействию [28, 29]. Сильное давление, возникающее в момент травмы, может привести к тому, что лицевые кости не выдерживают нагрузки, что в результате приводит к ЧМТ [30].

Наше исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, не были учтены данные о наличии или отсутствии сопутствующих соматических заболеваний, а также информация о перенесенных ранее оперативных вмешательствах до проведения корреляционного анализа. Полученные результаты применимы исключительно к нашей популяционной группе. В рамках дальнейших исследований следует рассмотреть более продолжительный период наблюдений, изучить причины и возможные подходы к профилактике наиболее распространенных этиологических факторов, а также провести анализ конкретных моделей переломов. Во-вторых, объем выборки в нашем исследовании был относительно небольшим, а само исследование проводилось только в одном медицинском учреждении. Для подтверждения и уточнения полученных данных необходимы более масштабные исследования с увеличенной выборкой и более длительным периодом наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали преобладание сочетанных травм у мужчин. Наиболее часто встречались переломы костей глазниц, носа и верхней челюсти. Средний балл по шкале FISS составил 4,4±3,1, а среднее значение по шкале комы Глазго у пациентов составило 13,9±2,5 балла, что указывает на преимущественно незначительные повреждения головного мозга. Хирургическое лечение в первые 10 суток после травмы было проведено у 188 (88,3%) пациентов с ЧЛТ, причем в 16% случаев травмы сопровождались тяжелой ЧМТ. Таким образом, дальнейшая разработка тактики оказания специализированной помощи пострадавшим с ЧЛТ и ЧМТ на основе внедрения критериально-оценочных шкал обладает высокой практической значимостью.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bither S., Mahindra U., Halli R., Kini Y. Incidence and pattern of mandibular fractures in rural population: a review of 324 patients at a tertiary hospital in Loni, Maharashtra, India. *Dent Traumatol* 2008; 24(4): 468–470, https://doi.org/10.1111/j.1600–9657.2008.00606.x.

2. Ariobimo B. N., Wibowo M. D., Abdurachman A. Profile of

maxillofacial fracture patients at general hospital in Surabaya. *Biomol Health Sci J* 2021; 4(1): 1–4.

3. Rallis G., Stathopoulos P., Igoumenakis D., Krasadakis C., Mourouzis C., Mezitis M. Treating maxillofacial trauma for over half a century: how can we interpret the changing patterns in etiology and management? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119(6): 614–618, https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.01.013.

4. Arpalahti A., Haapanen A., Puolakkainen T., Abio A., Thorén H., Snäll J. Assault-related facial fractures: does the injury mechanism matter? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2022; 51(1): 91–97, https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.06.001.

5. Khan T.U., Rahat S., Khan Z.A., Shahid L., Banouri S.S., Muhammad N. Etiology and pattern of maxillofacial trauma. *PLoS ONE* 2022; 17(9): e0275515, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275515.

6. Бумай А.О. Современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения больных мультифокальными повреждениями головного мозга при сочетанной черепно-мозговой травме. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 5: 54–63. Bumay A.O. Modern problems of diagnostics and surgical treatment of patients with multifocal injuries of a brain with polytrauma. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2008; 5: 54–63.

7. Giri K.Y., Singh A.P., Dandriyal R., Indra N., Rastogi S., Mall S.K., Chowdhury S., Singh H.P. Incidence and pattern of mandibular fractures in Rohilkhand region, Uttar Pradesh state, India: a retrospective study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015; 5(3): 140–145, https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.07.007.

8. Ferreira M.C., Batista A.M., Ferreira Fde O., Ramos-Jorge M.L., Marques L.S. Pattern of oral-maxillofacial trauma stemming from interpersonal physical violence and determinant factors. *Dental Traumatol* 2014; 30(1): 15–21, https://doi.org/10.1111/edt.12047.

9. Левченко О.В., Шалумов А.З., Кутровская Н.Ю., Крылов В.В. Хирургическое лечение краниоорбитальных повреждений, сочетанных с черепно-мозговой травмой. *Вопросы нейрохирургии* 2011; 1: 12–39. Levchenko O.V., Shalumov A.Z., Kutrovskaya N.Y., Krylov V.V. Surgical treatment of cranioorbital injuries combined with craniocerebral trauma. *Voprosy neirokhirurgii* 2011; 1: 12–39.

10. Rangarajan S., Chen E.W., Nguyen X.M., Lakshmipathy D., Sethi K., Bailey J. Epidemiology of craniomaxillofacial fractures over a 5-year period at a midwestern level 1 trauma center serving a large rural population. *J Oral Maxillofac Surg* 2024; 82(6): 663–670, https://doi.org/10.1016/j.joms.2024.03.002.

11. Kloss F., Laimer K., Hohlrieder M., Ulmer H., Hackl W., Benzer A., Schmutzhard E., Gassner R. Traumatic intracranial haemorrhage in conscious patients with facial fractures–a review of 1959 cases. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2008; 36(7): 372–377, https://doi.org/10.1016/j.jcms.2007.12.002.

12. Lee K.F., Wagner L.K., Lee Y.E., Suh J.H., Lee S.R. The impact-absorbing effects of facial fractures in closed-head injuries: an analysis of 210 patients. *J Neurosurg* 1987; 66(4): 542–547, https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.4.0542.

13. Keenan H.T., Brundage S.I., Thompson D.C., Maier R.V., Rivara F.P. Does the face protect the brain? A case-control study of traumatic brain injury and facial fractures. *Arch Surg* 1999; 134(1): 14–17, https://doi.org/10.1001/archsurg.134.1.14.

14. Davidoff G., Jakubowski M., Thomas D., Alpert M. The spectrum of closed-head injuries in facial trauma victims: incidence and impact. *Ann Emerg Med* 1988; 17(1): 6–9, https://doi.org/10.1016/s0196–0644(88)80492-x.

15. Bagheri S.C., Dierks E.J., Kademani D., Holmgren E., Bell R.B., Hommer L., Potter B.E. Application of a facial injury severity scale in craniomaxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(3): 408–414, https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.11.013.

16. Galteland P., Døving M., Næss I., Sehic A., Utheim T.P., Eken T., Skaga N.O., Helseth E., Ramm-Pettersen J. The association between head injury and facial fracture treatment: an observational study of hospitalized bicyclists from a level 1 trauma centre. *Acta Neurochir (Wein)* 2024; 166(1): 132, https://doi.org/10.1007/s00701–024–06019–9.

17. Qiam F., Ahmad T., Wazir S., Mushtaq S., Khan M. Facial injury severity scale scores amongst motorcyclists: are they as safe as they should be? *Pak Oral Dent J* 2016; 36(2): 188–191.

18. Devadiga A., Prasad K.S. Epidemiology of maxillofacial fractures and concomitant injuries in a craniofacial unit: a retrospective study. *Internet J Epidemiol* 2008; 5(2): 6174.

19. Singaram M., Sree Vijayabala G., Udhayakumar R.K. Prevalence, pattern, etiology, and management of maxillofacial trauma in a developing country: a retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016; 42(4): 174–181, https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.4.174.

20. Данилевич М.О. *Тяжелая черепно-лицевая травма: особенности клинического течения и мультидисциплинарный подход к комплексному лечению.* Автореф. дис. … докт. мед. наук. СПб; 2016. Danilevich M.O. *Tyazhelaya cherepno-litsevaya travma: osobennosti klinicheskogo techeniya i mul'tidistsiplinarnyy podkhod k kompleksnomu lecheniyu.* Avtoref. dis. … dokt. med. nauk [Severe craniofacial trauma: peculiarities of clinical course and multidisciplinary approach to complex treatment. DSc Thesis]. Saint Petersburg; 2016.

21. Jayaraju R.M., Sagayaraj A., Reddy M.P., Harshitha K.R., Majety P. Patterns of maxillofacial fractures in road traffic crashes in an Indian rural tertiary center. *Panam J Trauma Crit Care Emerg Surg* 2014; 3(2): 53–58.

22. Streubel S.-O., Mirsky D.M. Craniomaxillofacial trauma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2016; 24(4): 605–617, https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.014.

23. Melek L.N., Sharara A.A. Retrospective study of maxillofacial trauma in Alexandria University: analysis of 177 cases. *Tanta Dent J* 2016; 13: 28–33.

24. Yamamoto K., Matsusue Y., Horita S., Murakami K., Ueyama Y., Sugiura T., Kirita T. Maxillofacial fractures of pedestrians injured in a motor vehicle accident. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2013; 6(1): 37–41, https://doi.org/10.1055/s-0033–1333881.

25. Эмирбеков Э.А., Бамбарыкова А.И., Цветкова М.Г. Перелом суставной впадины височной кости с внедрением суставной головки нижней челюсти в полость черепа. *Медицинский альманах* 2024; 3: 87–91. Emirbekov E.A., Bambarykova A.I., Tsvetkova M.G. Fracture of the articular process of the temporal bone with penetration of the condyle of the mandible into the cranial cavity. *Medicinskij al'manah* 2024; 3: 87–91.

26. Putri S.N.V., Fauzi A.R., Paramita D.K., Dachlan I., Seswandhana R. Maxillofacial trauma severity effects in patients with head injury in a tertiary care center in Yogyakarta, Indonesia. *Eur J Plast Surg* 2022; 45: 393–398, https://doi.org/10.1007/s00238–021–01904–3.

27. Rahman S.A., Chandrasala S. When to suspect head injury or cervical spine injury in maxillofacial trauma? *Dent Res J* 2014; 11(3): 336–344.

28. Gwyn P., Carraway J., Horton C., Adamson J., Mladick R., Horton C. Facial fractures-associated injuries and complications. *Plast econstr Surg* 1971; 47(3): 225–230, https://doi.org/10.1097/00006534–197103000–00004.

29. You N., Choi M.S., Roh T.H., Jeong D., Kim S.H. Severe facial fracture is related to severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2018; 111: e47– e 52, https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.166.

30. Tanuhendrata A., Hatibie M., Oley M.C., Prasetyo E. Hubungan antara fraktur maksilofasial dengan terjadinya lesi intrakranial. *Jurnal Biomedik* 2016; 8(3), https://doi.org/10.35790/jbm.8.3.2016.14151.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

К.В. Кудрячевская, врач — челюстно-лицевой хирург, врач-онколог, младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва;

С.А. Епифанов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

А.Э. Талыпов, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва;

А.А. Гринь, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. научным отделением неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва;

Е.А. Дурново, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Кудрячевская Ксения Вадимовна, e-mail: sklif-chlh@ya.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО НЕОДИМОВОГО ЛАЗЕРА В КОРРЕКЦИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОЙ АТРОФИИ

УДК 618.15–007.271
3.1.4 — акушерство и гинекология
Поступила 16.03.2025

Т. М. Мотовилова[1], Л. З. Сиротина[1,2], И. А. Круглова[2], О. Ю. Трифонова[2], К. В. Шатилова[4], А. Д. Хлопков[4], И. В. Пономарева[2], А. Д. Варнавская[1], К. В. Казакова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород;
[3]ГБУЗ НО «Городская больница № 35 Советского района», Нижний Новгород;
[4]ООО «МеЛСиТек», Дзержинск

В статье рассматривается актуальный вопрос современной гинекологии — альтернативные методы лечения состояния женщин, связанного с увеличением продолжительности жизни, а именно возникающего у женщин в период менопаузы. Описаны процессы, сопровождающие период репродуктивной инволюции, которые становятся причиной развития проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), что оказывает существенное влияние на физическое и психосоциальное благополучие женщин. В статье освещается методика применения отечественного неодимового лазера как перспективного негормонального метода лечения проявлений ГУМС для снижения выраженности проявлений вульвовагинальной атрофии. В результате ряда исследований и оценки данных специализированных опросников, а также параметров, характеризующих состояние стенки влагалища в динамике, автором подтверждается эффективность такого альтернативного метода лечения ГУМС, как неодимовый лазер.

Ключевые слова: неодимовый лазер; ГУМС; вульвовагинальная атрофия.

THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF THE NEW DOMESTIC NEODYMIUM LASER IN THE CORRECTION OF VULVOVAGINAL ATROPHY

T. M. Motovilova[1], L. Z. Sirotina[1,2], I. A. Kruglova[2], O. Ju. Trifonova[2], K. V. Shatilova[4], A. D. Hlopkov[4], I. V. Ponomareva[2], A. D. Varnavskaja[1], K. V. Kazakova[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]LLC «Clinic of Modern Technologies «Sadko», Nizhny Novgorod;

[3]«City Hospital № 35 of the Sovetsky District of Nizhny Novgorod», Nizhny Novgorod;

[4]LLC « MeLSiTek», Dzerzhinsk

The article considers a topical issue of modern gynecology — alternative methods of treating women's condition associated with increased life expectancy, namely, occurring in women during menopause. The processes accompanying the period of reproductive involution are described, which cause the development of manifestations of genitourinary menopausal syndrome (GUMS), which has a significant impact on the physical and psychosocial well-being of women. The article highlights the methodology of using a domestic neodymium laser as a promising non-hormonal method for treating GUMS manifestations to reduce the severity of vulvovaginal atrophy. As a result of a number of studies and evaluation of specialized questionnaires, as well as parameters characterizing the state of the vaginal wall in dynamics, the author confirms the effectiveness of such an alternative method of treating GUMS as a neodymium laser.

Key words: neodymium laser; Genitourinary syndrome of menopause; vulvovaginal atrophy.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне увеличения продолжительности жизни людей возросла доля геронтологических состояний и заболеваний, в том числе женского населения. Формирующийся дефицит половых гормонов в период перименопаузы приводит к вазомоторным нарушениям, расстройствам сна, повышению риска эндокринно-обменных и сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с этим пациентка может отмечать целый ряд симптомов урогенитальной атрофии: сухость, жжение и зуд вульвовагинальной зоны, патологические вагинальные выделения, диспареунию, контактную кровоточивость слизистой полового тракта, дизурию, учащенное мочеиспускание, подтекание мочи, инфекции мочевыводящих путей [1, 2].

Ранее понятие «вульвовагинальная атрофия» подразумевало лишь симптоматику местных изменений, но в результате проведения множества исследований стало ясно, что последствия физиологической инволюции репродуктивной системы, в том числе функции яичников, гораздо обширнее и затрагивают многие системы женского организма. Термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) был введен в научно-практическую медицинскую лексику в 2014 г. в результате консенсуса Международного общества изучения сексуального здоровья женщин (ISSWSH — International Society for the Study of Women's Sexual Health) и Североамериканского общества менопаузы (NAMS — North American Menopause Society) [3].

Достоверных данных о частоте встречаемости ГУМС нет, что может быть связано с интимным характером проблемы, поскольку большая часть женщин скрывает беспокойства, будучи уверенной в безысходности возрастных изменений. По данным K. Angelou с соавт. (2020), у 50–70% пациенток в постменопаузе есть хотя бы один из симптомов ГУМС [4].

Стенка влагалища состоит из трех слоев: внутреннего — слизистой оболочки, среднего — гладкомышечного, наружного — адвентициального. Слизистая влагалища выстлана неороговевающим гликогенизированным многослойным плоским эпителием и состоит из клеток четырех типов: базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных, формирующих около 30–40 рядов. Под эпителием расположена собственная пластинка слизистой, которая представлена соединительной тканью и содержит коллагеновые, эластические волокна, фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна. Рецепторы эстрогенов (РЭ) содержатся в эпителии влагалища (базальном и парабазальном слоях), гладкомышечных клетках сосудов, коже, поперечнополосатых мышцах промежности, уротелии, эндотелии сосудов влагалища, стенке мочевого пузыря и уретры [5–7].

На фоне эстрогенодефицита снижается кровообращение во влагалище, вплоть до ишемии тканей, угнетаются пролиферативные процессы в слизистой оболочке (отмечается сокращение доли поверхностных и промежуточных клеток), что приводит к ее истончению, изменению соотношения типов коллагена, уменьшению количества эластина на фоне инактивации фибробластов. В результате влагалище теряет эластичность. Так развивается вульвовагинальная атрофия. Влияние на клеточную пролиферацию вызывает потерю гликогена — основного питательного субстрата лактобактерий, что приводит к их постепенной элиминации и снижению pH влагалищного секрета. В результате во влагалищном биотопе начинают преобладать условно-патогенные микроорганизмы, возникают и рецидивируют дисбиозы и вагиниты [8–10].

Выраженность симптоматики не всегда сопоставима с реальной тяжестью объективных признаков урогенитальной атрофии [11], но может приводить к серьезным психосоциальным расстройствам и существенно ухудшать качество жизни женщины. Несмотря на то что дефицит эстрогенов является основным и пусковым фактором в патогенезе ГУМС, вероятно, влияние некоторых других факторов может значительно усугублять состояние вагинальной стенки [12].

Традиционным лечением вульвовагинальной атрофии с доказанной эффективностью (уровень доказательности 1А) считается локальная гормональная терапия. Однако значительная часть женщин имеет противопоказания для назначения гормональных препаратов или выражает нежелание их использовать (гормонофобия) [13, 14]. В связи с этим возникает необходимость поиска альтернативных методов лечения.

Среди патогенетически оправданных методов лечения также известны применение осфемифена, окситоцина, инъекционное введение препаратов гиалуроновой кислоты, аутоплазмы и коллагена, использование лубрикантов и увлажняющих гелей, применение лазерных технологий и радиочастотной терапии. Необходимо отметить, что эффективность и безопасность этих методов требует дальнейшего изучения [15–18].

Одной из перспективных методик является лазерная терапия вульвовагинальной атрофии. Ее преимущество — выраженный пролонгированный эффект, достигающийся путем улучшения трофических процессов в слизистой оболочке при достаточно коротком воздействии. В гинекологической практике в настоящее время применяется несколько видов лазерных аппаратов в зависимости от длины волны лазерного излучения и специфического влияния на хромофоры: фракционный микроабляционный CO_2-лазер, неабляционный фототермальный лазер Er:YAG и неабляционный неодимовый лазер Nd:YAG, а также гибридные приборы

[19–22]. Так, наиболее широко распространенный CO_2-лазер имеет длину волны 10600 нм, хромофором для лазерного излучения с этой длиной волны служат вода и коллаген, вследствие высокого поглощения. В результате поглощения излучения вода в тканях нагревается, что приводит к абляции и коагуляции тканей [23]. Итоговым эффектом повреждения является неоколлагенез и неоваскуляризация с последующей оптимизацией pH влагалища, увеличением влажности слизистой, улучшением кровотока. В литературе имеется много сообщений о применении лазера при атрофических процессах вульвовагинальной зоны [24–26].

Несмотря на положительные результаты лечения, микроабляционный эффект сопряжен с рисками рубцевания, вагинального фиброза, ожогов, некроза окружающих тканей и кровотечения, особенно при тяжелых атрофических изменениях. За годы использования лазерного лечения были зарегистрированы отдельные случаи осложнений. В 2018 году FDA выпустило заявление, предупреждающее клиницистов об использовании лазеров без доказанного положительного эффекта для омоложения влагалища. Впоследствии экспертные группы провели анализы осложнений, которые показали, что большинство жалоб не являются серьезными и некоторые из них могут быть связаны с прогрессированием заболевания [27, 28]. Риски лазерной терапии могут быть обусловлены различными механизмами воздействия, что связано с разными параметрами излучения (глубина проникновения, длина волны, режим излучения). Следовательно, выбор типа лазера определяет как эффективность, так и безопасность использования устройства.

С учетом вышеизложенного можно утверждать, что новый терапевтический неодимовый лазер Magic Gyno производства компании «МеЛСиТек» представляет собой перспективное направление в лечении атрофии влагалища у пациенток с ГУМС [23, 29–31]. Основой его действия является использование длины волны 1064 нм, при которой хромофорами выступают окси- и дезоксигемоглобин микроциркуляторного русла, а также белковые структуры стенки влагалища, такие как эластин и коллаген.

Механизм воздействия лазера основан на фототермическом эффекте, который вызывает активную реакцию микроциркуляторного русла, способствуя открытию резервных капилляров и улучшению микроциркуляции в обработанной зоне. Предполагается, что тепловое воздействие и термодиффузия приводят к микроповреждению белковых структур, что, в свою очередь, стимулирует процессы неоколлагенеза и неоангиогенеза [32].

При этом лазерное воздействие характеризуется неабляционным и неинвазивным характером, что исключает повреждение поверхности слизистой влагалища и минимизирует риск возникновения побочных эффектов. Такой подход открывает новые возможности для безопасной и эффективной терапии атрофии влагалища у данной категории пациенток.

На данный момент количество научных исследований, посвященных Nd:YAG-лазеру, остается ограниченным. Тем не менее проведенные работы демонстрируют высокую эффективность и безопасность данного типа излучения и используемых режимов при лечении некоторых гинекологических заболеваний [22]. Указанные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения и разработки в этом направлении.

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности применения неодимового лазера в лечении проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на научно-клинической базе кафедры акушерства и гинекологии в соответствии с клиническим протоколом, одобренным Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 4 от 17.07.2019, с изменениями от 14.03.2022 и 24.10.2024). В исследовании приняли участие 68 больных с ГУМС в соответствии с критериями

включения/невключения/исключения, которые получали лечение с использованием неодимового лазера.

Критерии включения: возраст 45–75 лет включительно; наличие проявлений вульвовагинальной атрофии; отсутствие относительных и абсолютных медицинских противопоказаний к проведению лазерной физиотерапии (онкологические заболевания в анамнезе; активный туберкулез; воспалительные заболевания вульвы и влагалища, в том числе генитальный герпес в стадии обострения; инфекции мочевыводящих путей; повреждение слизистой оболочки влагалища; беременность; склонность к фотоаллергии, в том числе прием фотосенсибилизирующих препаратов (диуретические, антигистаминные, антипсихотические средства); порфирия; сердечная недостаточность 2–3-й степени; хроническая почечная недостаточность); наличие информированного согласия на проведение курса процедур по определенной схеме, осуществление контрольных визитов, проведение исследований.

Критерии невключения: возраст моложе 45 и старше 75 лет; наличие относительных и абсолютных медицинских противопоказаний к проведению лазерной физиотерапии (онкологические заболевания в анамнезе; активный туберкулез; воспалительные заболевания вульвы и влагалища, в том числе генитальный герпес в стадии обострения; инфекции мочевыводящих путей; повреждение слизистой оболочки влагалища; беременность; склонность к фотоаллергии, в том числе прием фотосенсибилизирующих препаратов (диуретические, антигистаминные, антипсихотические средства); порфирия; сердечная недостаточность 2–3-й степени; хроническая почечная недостаточность); наличие пролапса гениталий более 1-й степени; состояние после родов до 8 недель; неспособность пациентки, по мнению врача, завершить исследование.

Критерии исключения: несоблюдение пациенткой сроков и объемов рекомендованного лечения; добровольный отказ от участия в исследовании; нарушение рекомендаций по ведению периода после лазерного воздействия; появление противопоказаний, перечисленных в критериях невключения. Все пациентки прошли обследование в соответствии с положениями клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние женщины» [31].

Для изучения симптоматики проявлений ГУМС и их влияния на качество жизни пациенток был применен опросник King's Health Questionnaire (KHQ). Данный инструмент включает десять групп вопросов, охватывающих различные аспекты жизни больных, такие как общее восприятие здоровья, влияние недержания мочи, ролевые, физические, социальные и личные ограничения, эмоциональное состояние, качество сна и уровень энергии, а также серьезность и выраженность симптомов. Опросник предлагался для заполнения женщинами до начала терапии, а также через 1 и 3 мес после ее начала.

Гиперпластические и опухолевые процессы шейки матки, тела матки и ее придатков были исключены на основании данных ультразвукового исследования и результатов PAP-теста. Для исключения воспалительных заболеваний, включая инфекции, передающиеся половым путем, были проведены микроскопическое исследование вагинальных мазков, фемофлор-скрин и скрининг на вирус папилломы человека. Была выполнена оценка индекса вагинального здоровья (ИВЗ) по специализированной шкале [33], а также анализ данных ультразвукового и допплерометрического исследования стенки влагалища.

Кольповагиноскопия была проведена всем пациенткам с целью исключения патологий шейки матки и подтверждения атрофии эпителия стенок влагалища с использованием видеокольпоскопа Leisegang (Германия).

Для оценки толщины слизистой оболочки влагалища до и после лазерной терапии выполнено ультразвуковое исследование, которое также использовалось для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения. Исследование проводилось на приборе Voluson E8 expert с вну-

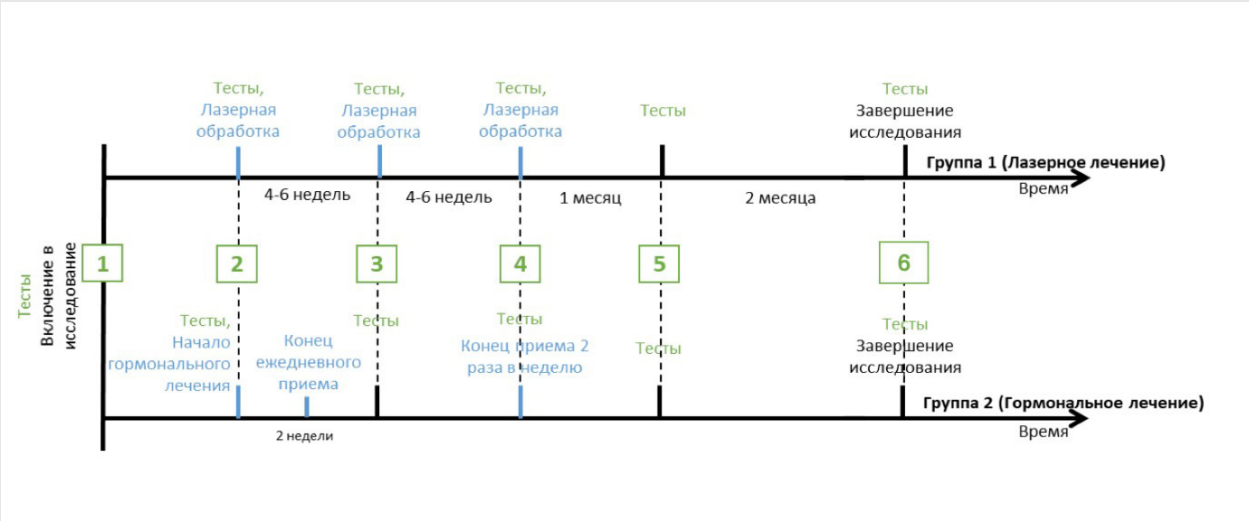

Рис. 1. Дизайн исследования

триполостным объемным датчиком RIC6–12-D с частотой 5–12 МГц [33]. В рамках лечения пациенткам с ГУМС проводились лазерные процедуры, воздействующие на вульвовагинальную зону, с использованием неабляционной технологии неодимового лазера Magic Gyno, произведенного российской компанией ООО «МеЛСиТек». Неодимовый лазер оснащен диодной накачкой и работает на длине волны 1064 нм, с длительностью импульса в наносекундном диапазоне. Применение специального пакетного импульса Magic Gyno позволяет равномерно и глубоко прогревать ткани.

Для лазерной обработки был выбран режим со следующим диапазоном параметров: 1-й этап: обработка интравагинальной насадкой с коническим зеркалом: продолжительность цикла 0,7–2,0 с, мощность 16–25 Вт, количество циклов 1–4; количество проходов: 1–3. 2-й этап: обработка интравагинальной насадкой с угловым зеркалом: продолжительность цикла 0,7–2,0 с, мощность 11–19,6 Вт, количество циклов 1–4, количество «линий» лазерной обработки — 1–4; 3-й этап: обработка вульвы и парауретральной области наружной насадкой: диаметр луча 6 мм, длительность импульса 100 мс, длительность паузы 10–50 мс, мощность 15–18 Вт, длительность воздействия 20–30 с. Каждой пациентке проведено 3 сеанса лазерного воздействия по индивидуальным параметрам, подобранным исходя из ощущений во время процедуры. Между сеансами соблюдали интервал 4–6 недель. После лечения осуществлялся контроль состояния через 1 и 3 мес. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

Для статистической обработки данных исследования использовались следующие программные средства: пакеты прикладных программ Excel 2019 (Microsoft Corp., США), Prism 8 (GraphPad Software, США), а также библиотека Scipy версии 1.13.1 для Python 3.10.12 (Python Software Foundation, США). Анализ включал изучение изменений показателей между различными временными точками (визитами пациентов) и группами (вариантами лечения). Для всех параметров были построены гистограммы, а нормальность распределения выборок оценивалась с использованием теста Шапиро–Уилка. При наличии значительных отклонений

от нормального распределения для оценки значимости различий применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным анализом методом Данна. Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описывались посредством медианы (Me) и квартилей (Q1 и Q3) в формате Me (Q1; Q3). На рисунке данные представлены в формате «ящиков с усами», которые иллюстрируют следующие показатели: медиану (Me), квартили 25% (Q1) и 75% (Q3), а также «усы», соответствующие 5-му и 95-му процентилям. Символ «+» обозначает среднее значение, а отдельно стоящие точки указывают на значения, выходящие за пределы 90% распределения. Наличие планок в верхней части графика свидетельствует о статистически значимой разнице между группами, при этом указывается значение p. Отсутствие планок означает отсутствие статистически значимой разницы. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных 56,1±6,93 года. Среди обследованных больных доминирующими жалобами были: сухость влагалища (64,2%), жжение и зуд в области вульвы и влагалища (54,2%), диспареуния (45,7%). Кроме того, пациентки отмечали кровомазание, патологические выделения с неприятным запахом, редкие эпизоды подтекания мочи при напряжении и неудержания мочи при позывах к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание и никтурию.

После проведенного курса лечения с использованием неодимового лазера у женщин наблюдалось уменьшение субъективных ощущений дискомфорта, характерных для ГУМС, что подтверждается данными опросников KHQ. Анализ качества жизни показал положительную динамику: частота нарушений в различных сферах жизни статистически значимо снизилась спустя месяц после лечения, а достигнутый эффект сохранялся на протяжении трех месяцев.

Визуальные признаки атрофии полностью исчезли спустя месяц после завершения курса лечения, что подтверждается данными клинического осмотра, кольповагиноскопии и показателями индекса вагинального здоровья (рис. 2).

Особого внимания заслуживает динамика увеличения толщины вагинальной стенки, зафиксированная при ультразвуковом исследовании: после проведения лазерной терапии в нижнем отделе было зарегистрировано статистически значимое увеличение этого параметра уже через месяц, а тенденция сохранялась на протяжении трех месяцев (табл. 1). В верхнем отделе наблюдалось незначительное увеличение толщины через месяц, которое достигло статистически значимых значений спустя три месяца.

Учитывая, что одним из ключевых терапевтических эффектов использования неодимового лазера является его воздействие на сосуды микроциркуляторного русла, включая расширение сосудов и открытие коллатералей, что способствует увеличению скорости кровотока, нами был проведен анализ допплерометрического параметра индекса резистентности (ИР) вагинальных сосудов. Результаты исследования продемонстрировали положительную динамику после применения неодимового лазера. Через месяц после начала терапии отмечалось снижение значений ИР как в верхнем, так и в нижнем отделе влагалища. Данная тенденция сохранялась и через три месяца наблюдения, что подтверждается данными таблицы 1. В результате проведенной терапии значения ИР достигли нормальных показателей.

В процессе лечения был зафиксирован единичный случай осложнения у пациентки 57 лет с хирургической менопаузой, перенесенной 6 лет назад, и симптомами ГУМС. На третий день после второго сеанса лазерной терапии пациентка отметила жжение и увеличение объема серозных выделений из половых путей.

Параметры второго сеанса лазерной терапии включали:

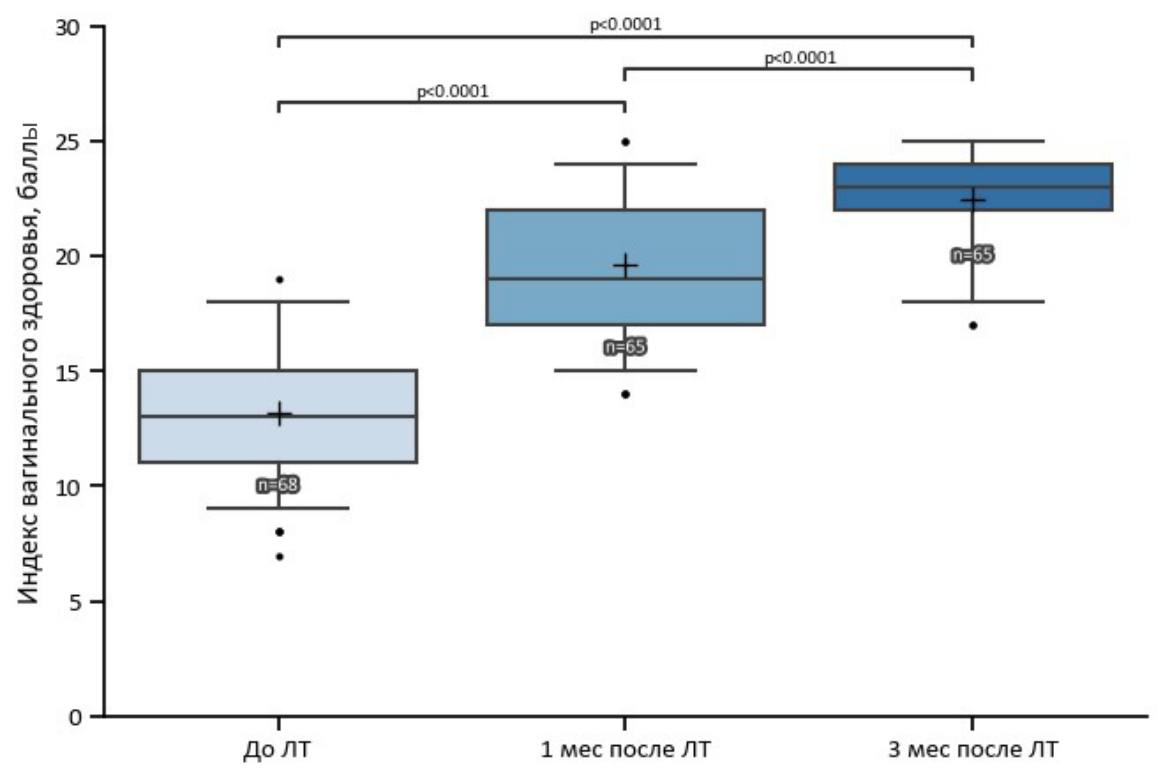

Рис. 2. Динамика индекса вагинального здоровья
Примечание: ЛТ – лазерная терапия.

Таблица 1

Динамика ультразвуковых и допплерометрических параметров в процессе лазерной терапии

	Исходно, мм	Через 1 мес, мм	Через 3 мес, мм	p
Толщина стенки в верхнем отделе влагалища	2,5 [2,1; 3,1][a]	2,8 [2,4; 3,1][b]	3,1 [2,8; 3,4][a,b]	(a) p<0,0001 (b) p=0,0084
Толщина стенки в нижнем отделе влагалища	2,4 [2,1; 2,9][a,c]	2,7 [2,5; 3,0][a,b]	3,0 [2,8; 3,3][a,c]	(a) p=0,0080 (b) p=0,0080 (c) p<0,0001
ИР в верхнем отделе влагалища	0,69 [0,66; 0,74][a,c]	0,67 [0,62; 0,69][a,b]	0,64 [0,62; 0,67][a,c]	(a) p=0,0100 (b) p=0,0359 (c) p<0,0001
ИР в нижнем отделе влагалища	0,72 [0,68; 0,76][a,c]	0,66 [0,63; 0,70][a,b]	0,64 [0,62; 0,67][a,c]	(a) p=0,0001 (b) p=0,0343 (c) p<0,0001

Примечания: данные представлены в формате Me (Q1; Q3), буквами a, b, c обозначены статистически значимые различия между визитами;
ИР – индекс резистентности вагинальных сосудов.

1 этап: мощность 25–22 Вт, длительность импульса 1,4 с, количество циклов 4–1, три прохода;

2 этап: мощность 18–15 Вт, длительность импульса 1,4 с, количество циклов 3–1, обработка четырех линий (передняя, задняя, боковые стенки);

3 этап: мощность 18 Вт, диаметр пятна 6 мм, длительность пакета импульсов 100 мс, пауза между импульсами 50 мс, общая длительность обработки 20 с.

При осмотре была выявлена гиперемия передней стенки влагалища и ожог I–II степени на площади 2–3 см². Для восстановления применялась ежедневная наружная обработка водным раствором хлоргексидина, использование антисептиков в сочетании с репарантами, а также местное применение эстриола в течение 10 дней.

После завершения восстановительного лечения было зафиксировано полное заживление поврежденной области влагалищной стенки с формированием незначительного рубцового дефекта. Пациентка смогла продолжить курс лазерной терапии, что привело к стойкому положительному терапевтическому эффекту в отношении симптомов ГУМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с генитоуринарным менопаузальным синдромом с использованием неодимового лазера по предложенной методике демонстрирует достоверное снижение выраженности симптомов вульвовагинальной атрофии. Этот эффект подтверждается результатами специализированных опросников, а также динамическими изменениями параметров, характеризующих состояние влагалищной стенки. Кроме того, отсутствие серьезных осложнений в процессе терапии позволяет рассматривать применение неодимового лазера как безопасный метод, который может быть рекомендован для более широкого использования, особенно в случаях, когда имеются противопоказания или ограничения для традиционного лечения.

Считаем целесообразным продолжить исследования в данном направлении, включая анализ отдаленных результатов после лазерной терапии и сравнительное изучение ее эффективности в сопоставлении с локальной гормональной терапией.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Woods N.F., Shaver J.F., Berg J.A. Genitourinary Syndrome of menopause: prevalence and predictors. *Clin Obstet Gynecol* 2024; 67(1): 27–42, https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000847.

2. Pérez-López F.R., Vieira-Baptista P., Phillips N., Cohen--Sacher B., Fialho S.C.A.V., Stockdale C.K. Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37(8): 740–745, https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1931100.

3. Portman D.J., Gass M.L.; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the north American menopause society. *Menopause* 2014; 21(10): 1063–1068, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329.

4. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus* 2020; 12(4): e7586, https://doi.org/10.7759/cureus.7586.

5. Роговская С.И., Липова Е.В. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей*. М: StatusPraesens; 2016. Rogovskaja S.I., Lipova E.V. *Shejka matki, vlagalishhe, vul'va. Fiziologija, patologija, kol'poskopija, jesteticheskaja korrekcija: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej* [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing physicians]. Moscow: StatusPraesens; 2016.

6. Zeng Q., Shu H., Pan H., Zhang Y., Fan L., Huang Y., Ling L. Associations of vaginal microbiota with the onset, severity, and type of symptoms of genitourinary syndrome of menopause in women. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14: 1402389, https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1402389.

7. Waetjen L.E., Crawford S.L., Gajer P., Brooks M.M., Gold E.B., Reed B.D., Hess R., Ravel J. Relationships between the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause symptoms in postmenopausal women: the study of women's health across the nation. *Menopause* 2023; 30(11): 1073–1084, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002263.

8. Gliniewicz K., Schneider G.M., Ridenhour B.J., Williams C.J., Song Y., Farage M.A., Miller K., Forney L.J. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front Microbiol* 2019; 10: 193, https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00193.

9. Зиганшина Л.З, Муслимова С.Ю., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М. Симптомы и клиника постменопаузальной вульвовагинальной атрофии в различные стадии постменопаузы. *Гинекология* 2023; 25(2): 153–157, https://doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202132. Ziganshina L.Z., Muslimova S.Ju., Sahautdinova I.V., Zulkarneeva Je.M. Symptoms and clinic of postmenopausal vulvovaginal atrophy in different stages of postmenopause: a cross sectional study. *Ginekologija* 2023; 25(2): 153–157, https://doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202132.

10. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Хрипач Е.А., Долгов Е.Д., Балан П.В. Факторы риска развития и механизмы патогенеза генитоуринарного менопаузального синдрома. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2023; 23(4): 44–49, https://doi.org/10.17116/rosakush20232304144. Orazov M.R., Silant'yeva E.S., Radzinskii V.E., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Khripach E.A., Dolgov E.D., Balan P.V. Risk factors and pathogenetic mechanisms of genitourinary menopausal syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2023; 23(4): 44–49, https://doi.org/10.17116/rosakush20232304144.

11. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2019; 13(3): 227–238, https://doi.org/10.17749/2313–7347.2019.13.3.227–238. Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* 2019; 13(3): 227–238, https://doi.org/10.17749/2313–7347.2019.13.3.227–238.

12. Diedrich C.M., Kastelein A.W., Verri F.M., Weber M.A., Ince C., Roovers J.W.R. Effects of topical estrogen therapy on the vaginal microcirculation in women with vulvovaginal atrophy. *Neurourol Urodyn* 2019; 38(5): 1298–1304, https://doi.org/10.1002/nau.23977.

13. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Belkacemi Y., Darmon F., Bastuji-Garin S., Werkoff G., Bosc R., Niddam J., Hermeziu O., La Padula S., Meningaud J.P. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause* 2018; 25(10): 1124–1130, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001122.

14. Балан В.Е., Краснопольская К.В., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Тихомирова Е.В. Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом — новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020; 20(4): 65–75, https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165. Balan V.E., Krasnopol'skaya K.V., Orazov M.R., Toktar L.R., Tikhomirova E.V. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2020; 20(4): 65–75, https://doi.org/10.17116/rosakush20202004165.

15. Wolfman W., Krakowsky Y., Fortier M. Guideline No. 422d: menopause and sexuality. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(11): 1334–1341.e1, https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.09.005.

16. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Утина М.С., Морозова К.В., Суворова В.А. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток. *Русский медицинский журнал* 2017; 26: 1921–1925. Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu., Venediktova M.G., Utina M.S., Morozova K.V., Suvorova V.A. Treatment of genitourinary menopausal syndrome in patients with gynecologic cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 26: 1921–1925.

17. Jankovic S., Rovcanin M., Zamurovic M., Jovanovic B., Raicevic T., Tomic A. Multifaceted impact of CO2 laser therapy on genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy and sexual function. *Healthcare (Basel)* 2024; 12(14): 1385, https://doi.org/10.3390/healthcare12141385.

18. Filippini M., Porcari I., Ruffolo A.F., Casiraghi A., Farinelli M., Uccella S., Franchi M., Candiani M., Salvatore S. CO2-Laser therapy and genitourinary syndrome of menopause: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2022; 19(3): 452–470, https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.12.010.

19. Avul Z., Guven C.M. A study of the objective benefits and safety of Er-YAG laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Med Sci* 2023; 38(1): 131, https://doi.org/10.1007/s10103–023–03798-y.

20. Куликов И.А., Аполихина И.А., Спокойный Л.Б. Возможности применения неодимового лазера (ND: YAG) в гинекологии. *Метаморфозы* 2019; 26: 26–31. Kulikov I.A., Apolikhina I.A., Spokoinyi L.B. Possibilities of using neodymium laser (ND: YAG) in gynecological practice. *Metamorfozy* 2019; 26: 26–31.

21. Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chem Rev* 2003; 103(2): 577–644, https://doi.org/10.1021/cr010379n.

22. Adabi K., Golshahi F., Niroomansh S., Razzaghi Z., Ghaemi M. Effect of the fractional CO2 laser on the quality of life, general health, and genitourinary symptoms in postmenopausal women with vaginal atrophy: a prospective cohort. *J Lasers Med Sci* 2020; 11(1): 65–69, https://doi.org/10.15171/jlms.2020.11.

23. Kiesel M., Wöckel A., Zeller C., Meden H. Treatment of vulvovaginal atrophy with fractional CO2 laser: evaluating real-world data. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2021; 39(11): 716–724, https://doi.org/10.1089/photob.2021.0058.

24. Dutra P.F.S.P., Heinke T., Pinho S.C., Focchi G.R.A., Tso F.K., de Almeida B.C., Silva I., Speck N.M.G. Comparison of topical fractional CO2 laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2021; 28(7): 756–763, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001797.

25. Gordon C., Gonzales S., Krychman M.L. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019; 26(4): 423–427. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001293.

26. *Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation".* URL: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims.

27. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review. *Phys Med Biol* 2013; 58(11): R37–61, https://doi.org/10.1088/0031–9155/58/11/R37.

28. Konugolu Venkata Sekar S., Beh J.S., Farina A., Dalla Mora A., Pifferi A., Taroni P. Broadband diffuse optical characterization of elastin for biomedical applications. *Biophys Chem* 2017; 229: 130–134, https://doi.org/10.1016/j.bpc.2017.07.004.

29. Аполихина И.А., Рамазанова М.О. Первый российский опыт применения ND: YAG-лазера (неодимового лазера) для лечения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение* 2022; 10(1): 6–10, https://doi.org/10.33029/2303–9698–2022–10–1–6–10. Apolikhina I.A., Ramazanova M.O. The first Russian experience of using ND: YAG laser (neodymium laser) for the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM) symptoms. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie* 2022; 10(1): 6–10, https://doi.org/10.33029/2303–9698–2022–10–1–6–10.

30. Gubarkova E., Potapov A., Krupinova D., Shatilova K. Compression optical coherence elastography for assessing elasticity of the vaginal wall under prolapse after neodymium laser treatment. *Photonics* 2022; 10(1): 6, https://doi.org/10.3390/photonics10010006.

31. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021.* URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2. *Menopauza i klimaktericheskoye sostoyaniye u zhenshchiny. Klinicheskiye rekomendatsii. 2021* [Menopause and menopause in women. Clinical guidelines. 2021]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_2.

32. Евтушенко И.Д., Туриченко О.В., Покуль Л.В., Иванова Т.*В. Способ диагностики степени атрофии стенки влагалища у женщин после овариоэктомии.* Патент РФ 2402273. Evtushenko I.D., Turichenko O.V., Pokul' L.V., Ivanova T.V. *Diagnostic technique for degree of post-ovariectomy vaginal wall atrophy in females*. Patent RU 2402273.

33. Bachmann G.A., Notelovitz M., Kelly S.J., Thompson C.

Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexualitv* 1992; 8: 3–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Т.М. Мотовилова, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.З. Сиротин, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, врач — акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород;

О.Ю. Трифонова, врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород;

И.А. Круглова, врач клинической лаборатории городской клинической больницы № 35 Минздрава Нижегородской области, Нижний Новгород;

К.В. Шатилова, к.т.н., начальник отдела медицинских лазерных технологий ООО «МеЛСиТек», Дзержинск;

А.Д. Хлопков, старший научный сотрудник отдела медицинских лазерных технологий ООО «МеЛСиТек», Дзержинск;

И.В. Пономарева, врач — акушер-гинеколог, главный врач ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород;

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

К.В. Казакова, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Мотовилова Татьяна Михайловна, e-mail: tmshka@mail.ru

ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

УДК 616-002.31
3.1.11 – детская хирургия
Поступила 25.04.2025

И.Ю. Карпова, Д.В. Карпеева, Е.Д. Пятова, О.В. Другова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) являются одной из наиболее тяжелых патологий перинатального и неонатального периодов, локализованные формы которых при несвоевременном лечении могут привести к генерализации инфекционного процесса и летальному исходу.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между пренатальными, интранатальными, постнатальными признаками и развитием гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных.

Материалы и методы. В детских стационарах Нижегородской области (НОДКБ, ДГКБ № 1), оказывающих хирургическую помощь новорожденным, с 2015 по 2024 г. пролечено 2773 новорожденных с различной патологией, из них с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и костей было 230 (8,2%) пациентов. Доношенных младенцев пролечено 167 (73%), недоношенных — 63 (27%). Среди нозологий наблюдали: острый гематогенный остеомиелит — 28 (12%), мастит — 34 (15%), омфалит — 26 (11,5%), парапроктит — 19 (8%), паронихию — 25 (11%), абсцесс мягких тканей — 40 (17,5%), стрептодермии — 35 (15%), флегмону мягких тканей — 23 (10%).

Результаты. В рамках исследования факторов риска результаты подвергли статистической обработке с вычислением критерия Пирсона и коэффициента φ. В процессе анализа отмечено, что существует связь между «пренатальными» (коэффициент φ=0,229–0,2242), «постнатальными» факторами (коэффициент φ=0,3732–0,4605) и развитием ГВЗ. В группе «интранатальных» факторов связи не отмечено (коэффициент φ=0,1078–0,2087). С учетом полученных данных выполнено разбиение значений «φ» на условно «слабые», «средние» и «сильные». К наиболее выразительным (условно «сильным») факторам, которые оказывали влияние на развитие ГВЗ, отнесли: слабость родовой деятельности (φ=0,4521), ОПГ-гестоз (φ=0,4104), ХФПН (φ=0,4307), COVID-19 (φ=0,552), вредные привычки (φ=0,5292), кесарево сечение (φ=0,5431).

Заключение. Таким образом, анализ предикторов позволяет прогнозировать риск развития и диагностику гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных.

Ключевые слова: факторы риска; новорожденный; гнойно-воспалительное заболевание.

RISK FACTORS LEADING TO THE DEVELOPMENT OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES IN NEWBORNS

I.Yu. Karpova, D.V. Karpeeva, E.D. Pyatova, O.V. Drugova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purulent-inflammatory diseases (PID) are one of the most severe pathologies of the perinatal and neonatal periods, localized forms of which, if not treated in a timely manner, can lead to the generalization of the infectious process and death.

The objective of the study is to investigate the relationship between prenatal, intranatal, postnatal signs and the development of purulent-inflammatory diseases in newborns.

Materials and methods. In children's hospitals of the Nizhegorodsky Region (NODKB, DGKB No. 1), providing surgical care to newborns, from 2015 to 2024. 2773 newborns with various pathologies were treated, of which 230 (8,2%) patients had purulent-inflammatory diseases of soft tissues and bones. 167 full-term infants (73%) were treated, while 63 (27%) were premature. Among the nosologies, the following were observed: acute hematogenous osteomyelitis — 28 (12%), mastitis — 34 (15%), omphalitis — 26 (11,5%), paraproctitis — 19 (8%), paronychia — 25 (11%), soft tissue abscess — 40 (17,5%), streptoderma — 35 (15%), soft tissue phlegmon — 23 (10%).

Results. As part of the risk factor study, the results were statistically processed with the calculation of the Pearson criterion and the φ coefficient. During the analysis, it was noted that there is a connection between the "prenatal" (coefficient φ=0,229–0,2242), "postnatal" factors (coefficient φ=0,3732–0,4605) and the development of PID. In the group of "intranatal" factors, no connection was noted (coefficient φ=0,1078–0,2087). Taking into account the obtained data, the "φ" values were divided into conditionally "weak", "medium" and "strong". The most significant (conditionally "strong") factors that influenced the development of purulent-inflammatory diseases included: weak labor (φ=0,4521), preeclampsia (φ=0,4104), chronic inflammatory disease (φ=0,4307), Covid-19 (φ=0,552), bad habits (φ=0,5292), cesarean section (φ=0,5431).

Conclusion. Thus, the analysis of predictors allows us to predict the risk of development and diagnosis of purulent-inflammatory diseases in newborns.

Key words: risk factors; newborn; purulent-inflammatory disease.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) являются одной из наиболее тяжелых патологий перинатального и неонатального периодов, локализованные формы которых при несвоевременном лечении могут привести к генерализации инфекционного процесса и летальному исходу. Инфицирование плода и новорожденного может происходить внутриутробно, в родах (интранатально) и в постнатальном периоде. Манифестация симптомов гнойно-воспалительных заболеваний у детей в первые дни жизни свидетельствует о реализации внутриутробного пути инфицирования, тогда как развитие заболевания на более поздних сроках обычно бывает следствием постнатального инфицирования — в условиях родильного дома либо отделения реанимации и интенсивной терапии детской больницы, что фактически означает развитие нозокомиальной инфекции и свидетельствует об эпидемиологическом неблагополучии лечебного учреждения. К факторам риска развития инфекционного процесса относят: недоношенность, низкий вес при рождении, многоплодную беременность, перинатальную асфиксию, реанимационные мероприятия, интубацию трахеи в родильном зале, гипотермию, использование внутривенных катетеров (особенно центральных), различные инвазивные процедуры с повреждением целостности кожных покровов, продолжительное парентеральное питание с использованием жировых эмульсий, длительное использование антибиотиков, несоблюдение персоналом техники обработки рук. Со стороны матери могут быть: безводный период >6 часов, высокая температура, инфекция во время родов, бактериальная колонизация урогенитального тракта, заболевания, передающиеся половым путем, акушерские осложнения [1, 2].

Очевидно, что патологические процессы во время беременности и родов существенно изменяют условия внутриутробного развития плода, приводя к множественным нарушениям в периоде новорожденности. Инфекционный фактор запускает цепь реакций в системе «мать — плацента — плод». Далее, по мере прогрессирования процесса, нарушается барьерная функция плаценты, происходит развитие воспаления. Характер проявления последнего зависит от степени зрелости плода и массивности инфицирования. В обоих случаях нарушается становление функциональных систем развивающегося организма, прежде всего иммунной, что ведет к увеличению инфекционных заболеваний с внутриутробным инфицированием [1, 2].

Особенно высокий риск развития септического процесса наблюдается в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Так, у младенцев с весом 500–750 г частота сепсиса может достигать 30–33%. В рамках ятрогенных факторов высокого риска генерализации бактериальной инфекции у новорожденных рассматривают: аппаратную искусственную вентиляцию легких (интубацию трахеи) >3 дней; катетеризацию периферических вен >3 раз; длительность внутривенных инфузий >10 дней; хирургические вмешательства [3].

По данным А.В. Шеожевой с соавт. (2023), при проведении 220 бактериологических обследований биоматериала со слизистых оболочек зева, носа, конъюнктивы и пупочной складки у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии перинатального центра показано, что частота выделения микроорганизмов у недоношенных новорожденных к 4-му дню увеличилась с 32,9 до 95,3 на 100 проб и является выше, чем у доношенных, в 1,7 раза. Установлен статистически значимый рост возбудителей гнойно-септической инфекции у недоношенных в зависимости от характера соматической патологии (недифференцированная внутриутробная инфекция, синдром дыхательных расстройств, перинатальное поражение центральной нервной системы, интранатальная асфиксия) и медицинских процедур (катетеризация пупочных сосудов, искусственная вентиляция легких, ингаляционная терапия, зондовое кормление). Также внутриутробному инфи-

цированию способствует осложненное течение беременности и родов. При локальных гнойно-септических заболеваниях у новорожденных превалируют общие симптомы. В разгар заболевания отмечают повышение скорости оседания эритроцитов, умеренный лейкоцитоз, наличие IgA и рост IgM (иммуноглобулины А и М) в первые дни жизни. Среди возбудителей локальных форм у новорожденных доминирует стафилококк (80,9%) [4, 5].

Таким образом, повышенный риск инфицирования возбудителями гнойно-септических инфекций у недоношенных детей обусловлен эндогенными и экзогенными факторами риска. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь между пренатальными, интранатальными, постнатальными признаками и развитием гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинических базах Приволжского исследовательского медицинского университета (ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1») с 2015 по 2024 г. пролечено 2773 новорожденных с различной врожденной и приобретенной патологией, из них с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и костей было 230 (8,2%) пациентов. Из родильных домов города переведено 64 (28%) новорожденных, врачами поликлиник направлены 138 (60%) младенцев, самостоятельно обратились 28 (12%) родителей с детьми. Девочек было 74 (32%), мальчиков — 156 (68%). Возраст пациентов варьировал от первых часов жизни до 28 сут. В раннем неонатальном периоде (0–7 сут) госпитализирован 91 (40%) новорожденный, в позднем (8–28 сут) — 139 (60%). Доношенных младенцев было 167 (73%), недоношенных — 63 (27%), из них: пациентов с низкой массой тела (НМТ) было 35 (55%), очень низкой массой тела (ОНМТ) — 18 (29%), экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — 10 (16%) (рис. 1).

С учетом гестационного возраста, рожденные на сроке 37 недель гестации и выше составили 109 (47,5%), недоношенных по данному показателю было 121 (52,5%). Среди нозологий наблюдались: острый гематогенный остеомиелит — 28 (12%), мастит — 34 (15%), омфалит — 26 (11,5%), парапроктит — 19 (8%), паронихии — 25 (11%), абсцесс мягких тканей — 40 (17,5%), стрептодермии — 35 (15%), флегмона мягких тканей — 23 (10%).

В таблице 1 рассматривается наличие и отсутствие факторов, а также их связь с гнойно-воспалительными заболеваниями. Если фактор присутствует, а также наблюдается наличие ГВЗ, то данные соответствуют категории А. Если фактор присутствует, а ГВЗ отсутствуют, то это относится к категории В. В случае, когда фактор отсутствует, а ГВЗ присутствуют, данные относятся к категории С. И наконец, если отсутствуют как фактор, так и ГВЗ, то это соответствует категории D. Таким образом, таблица позволяет систематизировать взаимосвязь между наличием факторов и развитием гнойно-воспалительных заболеваний.

Таблица 1

Взаимосвязь различных факторов и их влияние на развитие гнойно-воспалительных заболеваний

	Гнойно-воспалительные заболевания	
	Есть	Нет
Фактор есть	A	B
Фактора нет	C	D

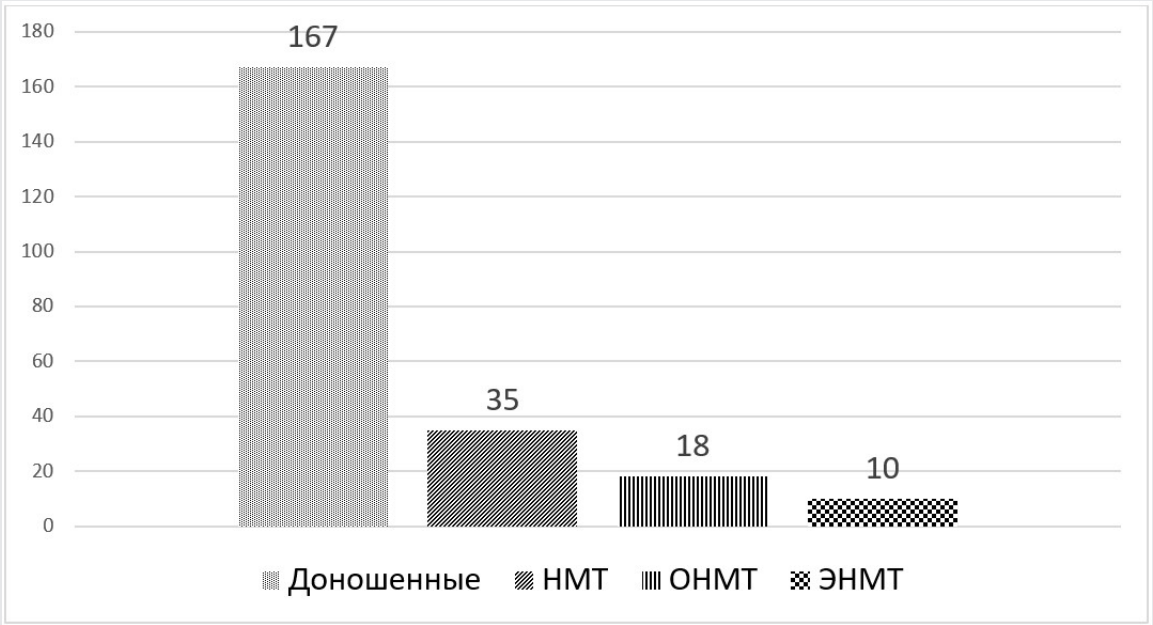

Рис. 1. Распределение пациентов по весу, n=230
Примечание: НМТ – низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела.

Полученные данные были обработаны с использованием критерия χ^2 (критерия Пирсона) с применением статистического пакета STADIA для проверки гипотез о независимости или соответствии распределений. Нулевая гипотеза (H0-гипотеза) формулировалась следующим образом: отсутствует связь между признаками или между наличием фактора и наличием ГВЗ. Для каждого случая рассчитывались значения статистики критерия χ^2 и его статистической значимости P (χ^2). Во всех анализируемых случаях значение P (χ^2) оказалось меньше 0,05 (в большинстве случаев менее 0,01), что позволило отвергнуть нулевую гипотезу на уровне значимости 0,05. Таким образом, была сделана статистически обоснованная интерпретация о наличии значимой связи между признаками. Кроме того, был вычислен коэффициент φ (фи-коэффициент), который представляет собой меру силы связи между дихотомическими признаками и является аналогом коэффициента корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие патологии новорожденных невозможно без воздействия факторов риска (предикторов заболевания), которые в большей или меньшей степени оказывают влияние на развитие плода и младенца в разные периоды. Безусловно, на первом месте в списке предикторов стоит возраст и соматическое здоровье будущих мам. Хочется отметить, что в группе доношенных и недоношенных пациентов с ГВЗ возрастной акцент матерей приходится на 25–35 лет и составляет 61%. Однако, с учетом статистических методов, сопряженность признаков была выявлена в группе недоношенных детей, где коэффициент φ=0,2925. В контрольной группе новорожденных, у которых не были отмечены ГВЗ, возраст матерей во время беременности и родов находился в пределах 25–35 лет в 101 (84%) случае, а в периоде 35–44 лет констатирован в 86 (71%) наблюдениях. Вредными привычками до и во время беременности (алкоголь, табакокурение, наркомания) страдали 65%

Таблица 1

Показатели сопряженности признаков у доношенных и недоношенных новорожденных с гнойно-воспалительными заболеваниями

Факторы	Показатели сопряженности признаков			
	доношенные		недоношенные	
	КСП	φ	КСП	φ
Пренатальные факторы				
1. ОПГ-гестоз (отеки, протеинурия, артериальная гипертензия)	0,08846	0,08881	0,3797	**0,4104***
2. Токсикоз первого триместра беременности	0,2919	**0,3052***	0,1005	**0,101***
3. Угроза прерывания беременности в первом триместре	0,2888	**0,3017***	0,2448	**0,2525***
4. Угроза прерывания беременности в третьем триместре	0,1888	**0,1922***	0,2185	**0,2239***
5. Хроническая фетоплацентарная недостаточность	0,2077	**0,2123***	0,3956	**0,4307***
6. COVID-19	0,07176	0,07194	0,4833	**0,552***
7. Вирусные инфекции	0,2434	**0,2509***	0,05697	0,05706
8. Инфекции наружных половых путей	0,1188	**0,1196***	0,08999	0,09036
9. Соматические заболевания	0,03566	0,03568	0,08762	0,08796
10. Вредные привычки	0,1309	**0,132***	0,4677	**0,5292***
Интранатальные факторы				
1. Слабость родовой деятельности	0,4119	**0,4521***	0,06947	0,06963
2. Кесарево сечение	0,05044	0,05051	0,4772	**0,5431***
3. Асфиксия в родах	0,09133	0,09172	0,252	**0,2604***
4. Длительный безводный период (более 6 часов)	0,1527	**0,1545***	0,2733	**0,2842***
Постнатальные факторы				
1. Гестационный возраст менее 35 недель	0,1681	**0,1705***	0,2448	**0,2525***
2. Гестационный возраст 35–38 недель	0,3415	**0,3633***	0,1517	**0,1535***
3. Катаральные явления верхних дыхательных путей	0,02971	0,02973	0,2661	**0,276***
4. Дисбактериоз	0,08994	0,0903	0,3533	**0,3776***
5. Внутриутробные инфекции	0,01416	0,01416	0,2737	0,2846*

Примечания: * – есть связь между признаками,
коэффициент φ – аналог коэффициента корреляции,
КСП – коэффициент сопряженности признаков,
коэффициенты φ и КСП характеризуют степень связи между признаками.

матерей. Наряду с гинекологическими проблемами (56%) диагностированы заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем (68%).

С токсикозом первого триместра беременность протекала у 86% женщин. Угроза выкидыша была констатирована в 50% случаев в первом триместре беременности, в третьем триместре — у 35% родильниц. Признаки хронической фетоплацентарной недостаточности выявлены у 65% обследованных. В выписках из родильных домов отмечались: внутриутробная гипоксия и асфиксия (58%), длительность безводного периода более 6 часов была в анамнезе у 49% пациенток, слабость родовой деятельности диагностирована в 41% родов, родоразрешение с помощью кесарева сечения проведено у 48% рожавших. С учетом степени тяжести 18% младенцев были необходимы реанимационные мероприятия (санация верхних дыхательных путей, непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких). Характер околоплодных вод позволял оценить тяжесть состояния. Патологическая их окраска отмечалась в 28% случаев. Состояние новорожденных на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар в 27% наблюдений соответствовало 5/7 баллам.

На первые сутки жизни к груди прикладывали 75% детей, на вторые сутки — 20%, 5% детей не получали грудного вскармливания из-за тяжести состояния. При оценке коэффициента сопряженности Пирсона и показателя корреляции φ выявлено, что существует связь между «пренатальными» факторами (коэффициент φ=0,229–0,2242), «постнатальными» факторами (коэффициент φ=0,3732–0,4605) и развитием ГВЗ. В группе «интранатальных» факторов данной связи не отмечено (коэффициент φ=0,1078–0,2087). Индивидуальная оценка факторов в группах продемонстрировала, что значение φ находилось в диапазоне от 0,01416 до 0,552. Согласно современной градации значений коэффициента корреляции, 0,25≤ значения <0,75 позволяют говорить о средней корреляции между признаками (табл. 1).

С учетом полученных данных произведено разделение значений φ на категории, условно обозначенные как «слабые», «средние» и «сильные» факторы: диапазон от 0,01416 до 0,2 характеризует «слабые» факторы, от 0,2 до 0,4 — «средние», а от 0,4 до 0,552 — «сильные».

К числу наиболее значимых («сильных») факторов, оказывающих влияние на развитие ГВЗ у доношенных новорожденных, можно отнести слабость родовой деятельности (φ=0,4521).

У недоношенных новорожденных к условно «сильным» факторам отнесены: ОПГ-гестоз (φ=0,4104), хроническая фетоплацентарная недостаточность (φ=0,4307), инфекция COVID-19 (φ=0,552), наличие вредных привычек у матери (φ=0,5292) и проведение кесарева сечения (φ=0,5431).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гнойно-воспалительные заболевания у новорожденных остаются значимой медицинской и социальной проблемой, поскольку их распространенность за последние десятилетия не демонстрирует устойчивой тенденции к снижению. Данная патология занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности младенцев, что подчеркивает актуальность разработки и внедрения методов оптимизации диагностики и лечения тяжелых инфекционных заболеваний у новорожденных во всем мире.

Результаты проведенного статистического анализа факторов риска, связанных с пренатальным, интранатальным и постнатальным периодами, показали, что наибольшее влияние оказывают пренатальные и постнатальные предикторы. Систематизация и ранжирование этих факторов по степени значимости на условные категории — «слабые», «средние» и «сильные» — позволяют более точно прогнозировать вероятность развития гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Такой подход в перспективе может способствовать снижению частоты осложнений и летальных исходов, что имеет важное значение для повышения качества медицинской помощи в неонатологии.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Егорова В.Б., Афанасьева В.П., Мунхалова Я.А., Семенова А.Е. Клинико-микробиологическая характеристика локальных форм гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»* 2021;4:48–53,https://doi.org/10.25587/SVFU.2021.25.4.007. Egorova V.B., Afanasyeva V.P., Munkhalova Y.A., Semenova A.E. Clinical-microbiological characteristics of local forms of neonatal purulent-inflammatory diseases. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya «Meditsinskiye nauki»* 2021; 4: 48–53, https://doi.org/10.25587/SVFU.2021.25.4.007.

2. Боронина Л.Г., Блинова С.М., Саматова Е.В., Жилин А.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных *Русский медицинский журнал. Мать и дитя* 2016; 5: 336–339. Boronina L.G., Blinova S.M., Samatova YE.V., Zhilin A.V. Etiological structure and antibiotic resistance of the main pathogens causing purulent-septic diseases in women in labor and newborns. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* 2016; 5: 336–339.

3. Самсыгина Г.А., Яцык Г.В. Сепсис новорожденных. В кн.: *Руководство по педиатрии. Неонатология*. М: Династия; с. 337–352. Samsygina G.A., Yatsyk G.V. Sepsis novorozhdennykh. V kn.: *Rukovodstvo po pediatrii. Neonatologiya* [Sepsis in newborns. In: Handbook of pediatrics. Neonatology]. Moscow: Dinastiya; p. 337–352.

4. Ершова И.Б., Ширина Т.В. Клинико-лабораторные показатели гнойно-септических заболеваний у детей первого месяца жизни. *Children's medicine of the North-West* 2021; 9(1): 144. Yershova I.B., Shirina T.V. Clinical and laboratory indicators of purulent-septic diseases in children of the first month of life. *Children's medicine of the North-West* 2021; 9(1): 144.

5. Шеожева А.В., Сергевнин В.И., Маркович Н.И. Эндогенные и экзогенные факторы риска инфицирования недоношенных новорожденных возбудителями гнойно-септических инфекций. *Пермский медицинский журнал* 2023; 40(4): 16–22. Sheozheva A.V. Sergevnin V.I., Markovich N. Endogenous and exogenous risk factors for infection of premature newborns with pathogens of purulent-septic infections. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2023; 40(4): 16–22.

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

Е.Д. Пятова, доцент кафедры медицинской биофизики, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

О.В. Другова, к.б.н., доцент кафедры медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

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

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НОСИТЕЛЬСТВА ПАПИЛЛОМАВИРУСА ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

УДК 616-036.22
3.2.2 – эпидемиология
Поступила 22.04.2025

Г.Р. Хасанова[1,2], А.И. Яруллина[1,2], Е.К. Карзакова[1], Л.Р. Хайруллина[1], Н.А. Ивойлова[2]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань;
[2]Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

Цель — оценить распространенность носительства папилломавирусов человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска у лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведены ретроспективное описательное и поперечное исследования. Объект исследования — взрослые, проживающие в г. Казани, обследованные в 2022–2023 гг. при постановке на учет в Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан в связи с выявлением у них ВИЧ-инфекции. Сведения получены из электронной базы данных AIDSNET, карт эпидемиологического расследования случая ВИЧ-инфекции, амбулаторных карт РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ. Факт носительства ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 оценивался по результатам молекулярно-генетического исследования материала из уретры/шейки матки. Возможные ассоциации носительства ВПЧ с различными социально-демографическими, поведенческими и клиническими факторами оценены в бинарной логистической регрессии с помощью однофакторного и многофакторного анализов. Для каждого фактора рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты. Проанализированы данные 299 человек. Частота носительства ВПЧ у лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией составила 25,8% (18,6% в 2022 г. и 29,2% в 2023 г.; $p<0,05$). С разной частотой были выявлены все 12 высококанцерогенных типов ВПЧ. Доминирующими оказались 16-й и 18-й типы ВПЧ (обнаружены в сумме у 13,4% обследованных). У 32,5% пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВПЧ выявлены комбинации разных типов вируса; частота одновременного носительства нескольких вирусов у женщин превышала таковую у мужчин (16/32; 50±8,8%

и 9/45; 20±5,9% соответственно; p<0,05). Типовой пейзаж отличался от такового, выявленного в других странах и иных регионах России. Факт носительства ВПЧ ассоциирован с большим (более 10) количеством половых партнеров в течение жизни (ОШ=7,488; 95% ДИ 1,1423–49,080), отсутствием высшего образования (ОШ=2,009; 95% ДИ 1,0304–3,917) и наличием выраженной иммуносупрессии (CD4+ менее 200/мм^3) (ОШ=4,329; 95% ДИ 2,0767–9,024). Возраст пациента 30–49 лет был меньше ассоциирован с носительством ВПЧ высокого риска в сравнении с более молодым возрастом (ОШ=0,448; 95% ДИ 0,2056–0,977).

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку и внедрение эффективных программ скрининга, профилактики и лечения ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью снижения риска развития у них ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; вирус папилломы человека; инфекции, передающиеся половым путем; эпидемиология; распространенность носительства ВПЧ.

PREVALENCE OF HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS CARRIAGE IN INDIVIDUALS WITH NEWLY DIAGNOSED HIV INFECTION

G.R. Khasanova[1,2], A.I. Yarullina[1,2], E.K. Karzakova[1], L.R. Khairullina[1], N.A. Ivoylova[2]

[1]Kazan State Medical University, Kazan;

[2]Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Objective — to assess the prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) carriage in individuals with newly diagnosed HIV infection.

Materials and methods. A retrospective descriptive and cross-sectional study was conducted. The object of the study is adults living in Kazan, examined in 2022–2023, when registering with the Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan in connection with the detection of HIV infection. The data were obtained from the AIDSNET electronic database, cards of the epidemiological investigation of the HIV infection case, outpatient cards of the Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and the Institute of Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. The fact of carriage of HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 was assessed based on the results of molecular genetic testing of material from the urethra/cervix. Possible associations of HPV carriage with various socio-demographic, behavioral and clinical factors were assessed in binary logistic regression using univariate and multivariate analyses. For each factor, the odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.

Results. Data from 299 individuals were analyzed. The frequency of HPV carriage in individuals with newly diagnosed HIV infection was 25,8% (18,6% in 2022 and 29,2% in 2023; p<0,05). All 12 highly carcinogenic HPV types were detected with varying frequencies. HPV types 16 and 18 turned out to be dominant (detected in a total of 13,4% of those examined). Combinations of different virus types were detected in 32,5% of patients with HIV/HPV coinfection; the frequency of simultaneous carriage of several viruses in women exceeded that in men (16/32; 50±8,8% and 9/45;

20±5,9%, respectively; p<0,05). The typical landscape differed from that identified in other countries and other regions of Russia. The fact of HPV carriage is associated with a large (more than 10) number of sexual partners during life (OR = 7,488; 95% CI 1,1423–49,080), lack of higher education (OR = 2,009; 95% CI 1,0304–3,917) and the presence of severe immunosuppression (CD4+ less than 200 / mm^3) (OR = 4,329; 95% CI 2,0767–9,024). Patient age 30–49 years was less associated with carriage of high-risk HPV compared to younger age (OR = 0,448; 95% CI 0,2056–0,977).

Conclusion. Further research is needed to develop and implement effective programs for screening, prevention, and treatment of HPV infection in HIV-infected patients in order to reduce the risk of developing HPV-associated cancer.

Key words: HIV infection; human papillomavirus; sexually transmitted infections; epidemiology; prevalence of HPV carriage.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в глобальном масштабе в области лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, она продолжает оставаться важной проблемой общественного здравоохранения. По состоянию на 31 декабря 2023 года уровень пораженности населения ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации составил 817,6 на 100 000 человек. Превышение среднего уровня пораженности вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) зафиксировано в 24 регионах, на которые пришлось 51,9% впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции [1].

Течение ВИЧ-инфекции сопровождается нарушением функционирования всех звеньев иммунной системы, что приводит к повышенной восприимчивости к различным инфекционным патогенам и предрасположенности к опухолевой трансформации клеток. ВИЧ-инфекция может увеличивать риск персистенции различных возбудителей, включая вирусы папилломы человека (ВПЧ). Заражение различными инфекционными агентами, в том числе ВПЧ, создает дополнительную нагрузку на иммунную систему, ухудшая прогноз основного заболевания. В то же время на фоне ВИЧ-инфекции повышается вероятность реализации канцерогенного потенциала ВПЧ [2].

Опубликованы результаты отдельных исследований, посвященных различным аспектам коинфекции ВИЧ/ВПЧ, в том числе оценке иммунного ответа ВИЧ-инфицированных на вакцинацию от ВПЧ-инфекции [3], связи носительства ВПЧ с заболеваемостью ВИЧ-инфицированных онкологическими заболеваниями [4]. В исследовании P. Kassam с соавт., проведенном в городе Квебек (Канада), изучались факторы риска заражения ВПЧ у ВИЧ-инфицированных людей [5].

Оценка распространенности носительства ВПЧ высокого канцерогенного риска у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, необходима для понимания и прогнозирования эпидемиологической ситуации, выявления групп риска и оптимизации программ профилактики и скрининга.

Цель — оценить распространенность носительства папилломавирусов человека высокого канцерогенного риска у лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проведены описатель-

ное эпидемиологическое исследование и поперечное (срезовое) исследование.

Объектом исследования явились взрослые, проживающие в г. Казани, обследованные при постановке их на диспансерный учет в Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ) в 2022–2023 гг. в связи с выявлением у них ВИЧ-инфекции.

Следует отметить, что на клиническое и лабораторное обследование к врачу-дерматовенерологу СПИД-центра направляются все пациенты при первичной диспансеризации, но, к сожалению, не все до него доходят.

В 2022 году ВИЧ-инфекция была выявлена у 288 взрослых жителей г. Казани, включая 176 мужчин (61%) и 112 женщин (39%) в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст — 40,7 года). Результаты обследования на наличие папилломавирусов человека были доступны для 97 из всех поставленных на учет ВИЧ-инфицированных пациентов — 59 мужчин (60,8%) и 38 женщин (39,2%) в возрасте от 19 до 72 лет (средний возраст — 40 лет).

В 2023 году на учет в Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан по поводу обнаружения ВИЧ-инфекции было поставлено 294 взрослых жителя г. Казани — 168 мужчин (57,1%) и 126 женщин (42,9%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст — 40,5 года); из них на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска было обследовано 202 человека — 121 мужчина (59,9%) и 81 женщина (40,1%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст — 39,6 года).

Сведения о пациентах были получены из электронной базы данных AIDSNET, карт эпидемиологического расследования случая ВИЧ-инфекции (приложение № 22 к приказу Минздрава РТ от 23.03.2023 № 548), амбулаторных карт РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ.

По каждому пациенту собиралась информация, включающая демографические данные, информацию о социальном статусе и образе жизни (уровень образования, семейное положение, наличие работы, особенности сексуального поведения (количество половых партнеров в течение жизни, наличие гомосексуальных контактов, использование средств барьерной контрацепции, наличие половых контактов с коммерческими секс-работниками (КСР)), пути заражения, сведения о количестве CD4+ лимфоцитов (кл/мм^3), результаты клинического осмотра врачом-дерматовенерологом. Факт носительства ВПЧ оценивался по результатам молекулярно-генетического исследования — полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из уретры/шейки матки — на выявление ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

Для представления качественных данных использовали относительные показатели (доля % и стандартная ошибка доли). Анализ влияния потенциальных факторов риска на инфицирование ВПЧ выполнен с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовался факт наличия или отсутствия в исследуемом материале ВПЧ по результатам ПЦР-теста. В регрессионную модель вошли данные 299 человек; остальные были исключены по причине отсутствия данных об обследовании на носительство папилломавирусной инфекции на момент постановки диагноза «ВИЧ-инфекция». Для каждого фактора рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ): нОШ — нескорректированные (по результатам однофакторного анализа) и сОШ — скорректированные (по результатам многофакторного анализа), а также их 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Для статистической обработки результатов применялись программы Microsoft Excel и Jamovi. Критическим уровнем значимости различий считали уровень $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлена характеристика пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-ин-

Таблица 1

Характеристика пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ по результатам ПЦР-анализа (2022–2023 гг., г. Казань)

Характеристики	Лица с положительным результатом ПЦР-теста на ВПЧ (абс,%); n=77	Лица с отрицательным результатом ПЦР-теста на ВПЧ (абс,%); n=222
Пол (мужчины/женщины)	45 (58,4%)/ 32 (41,6%)	135 (60,8%)/ 87 (39,2%)
Средний возраст	39,6 года	39,8 года
Уровень образования: высшее среднее профессиональное среднее неполное среднее нет данных	 19 (24,7%) 34 (44,2%) 1 (1,3%) 22 (28,6%) 1 (1,3%)	 79 (35,6%) 75 (33,9%) 8 (3,6%) 59 (26,6%) 1 (0,5%)
Семейное положение: официальный или гражданский брак холост разведен(а) вдовец (вдова) нет данных	 33 (42,9%) 24 (31,2%) 14 (18,2%) 5 (6,5%) 1 (1,3%)	 89 (40,1%) 81 (36,5%) 36 (16,2%) 15 (6,8%) 1 (0,5%)
Социальный статус: неработающие работающие студенты пенсионеры/инвалиды нет данных	 19 (24,7%) 51 (66,2%) 1 (1,3%) 5 (6,5%) 1 (1,3%)	 45 (20,3%) 152 (68,5%) 19 (8,6%) 4 (1,8%) 2 (0,9%)
Количество половых партнеров в течение жизни: до 5 от 5 до 10 более 10 нет данных	 60 (78%) 12 (15,6%) 4 (5,2%) 1 (1,3%)	 189 (85,1%) 30 (13,5%) 2 (0,9%) 1 (0,5%)
Использование презерватива при половых контактах: пользовал(ся/ась) всегда пользовал(ся/ась) иногда не пользовал(ся/ась) никогда нет данных	 4 (5,2%) 11 (14,3%) 61 (79,2%) 1 (1,3%)	 8 (3,6%) 42 (18,9%) 171 (77%) 1 (0,5%)
Указание на половые контакты с КСР в прошлом: есть нет нет данных	 5 (6,5%) 71 (92,2%) 1 (1,3%)	 7 (3,2%) 214 (96,4%) 1 (0,5%)
Пути заражения ВИЧ-инфекцией: гетеросексуальный гомосексуальный внутривенный не установлен	 62 (80,5%) 3 (3,9%) 12 (15,6%) -	 177 (79,7%) 20 (9%) 23 (10,4%) 2 (0,9%)
Количество CD4+ (кл/мм^3): >500 350-499 200-349 <200 нет данных	 22 (28,6%) 10 (13%) 19 (24,7%) 26 (33,8%) -	 211 (95%) 2 (0,9%) 2 (0,9%) 5 (2,3%) 2 (0,9%)

Примечания: ВПЧ – вирус папилломы человека, ПЦР – полимеразная цепная реакция, КСР – коммерческие секс-работницы.

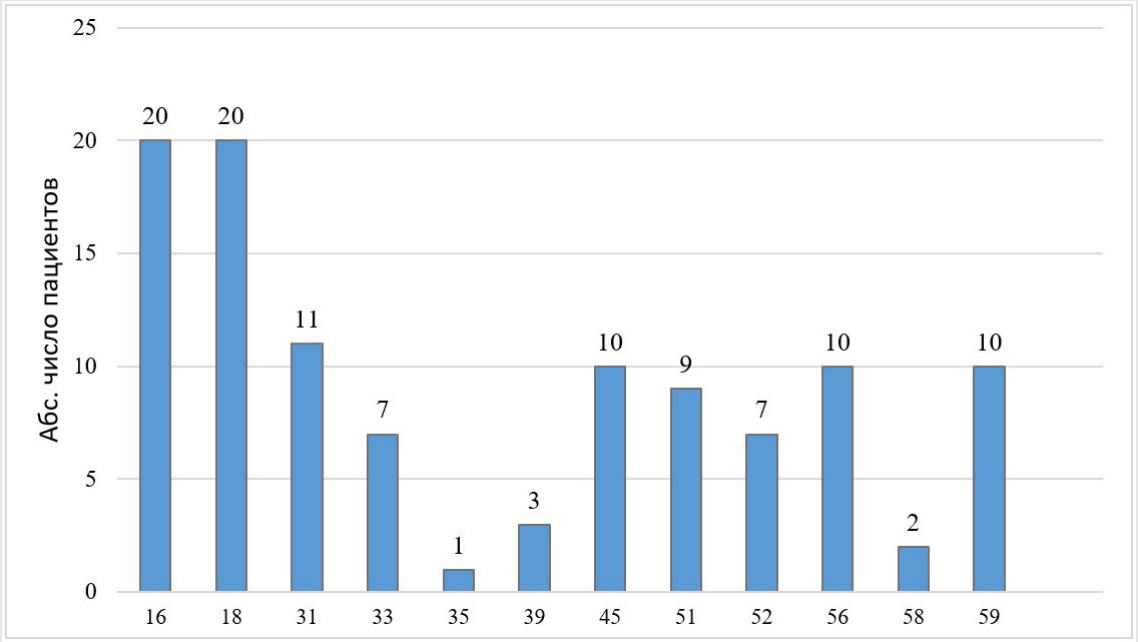

Рис. 1. Число случаев обнаружения различных высокоонкогенных типов ВПЧ у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (г. Казань, 2022–2023 гг.)

фекцией в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ по результатам ПЦР-анализа. Из 97 обследованных пациентов в 2022 году ВПЧ высокого канцерогенного риска был выявлен у 18 человек (18,6±3,95%) от числа обследованных, из которых 10 женщин (55,6%) и 8 мужчин (44,4%). В 2023 году различные типы ВПЧ были обнаружены у 59 человек (29,2±3,2%) от числа обследованных, в том числе у 37 мужчин (62,7%) и 22 женщин (37,3%). Частота выявления ВПЧ в 2023 г. статистически значимо превышала таковую в 2022 г. (T=2,09; p<0,05).

У 25 человек (32,5%) выделены несколько типов вирусов одновременно, у остальных 52 (67,5%) установлено носительство одного типа вируса. Чаще других обнаруживали вирусы типов 16 и 18 (рис. 1).

В течение 2022–2023 гг. у женщин чаще выделяли ВПЧ 16-го типа (9 чел., 28,1%), ВПЧ 18-го типа (8 чел., 25%), ВПЧ 59-го типа (7 чел., 21,9%). У мужчин за 2022–2023 гг. преобладающими типами ВПЧ стали: 18-й тип (12 чел., 26,7%), 16-й тип (11 чел., 24,4%), 45-й тип (7 чел., 15,6%). Статистически значимой разницы выявления вируса какого-либо определенного типа между женщинами и мужчинами обнаружено не было (p>0,05). В то же время у женщин в сравнении с мужчинами чаще выявлялись комбинации двух и нескольких вирусов (16/32; 50±8,8% и 9/45; 20±5,9% соответственно; T=2,81, p<0,05).

При сравнении показателей за 2022 и 2023 г. обращает на себя внимание меньшая частота выявления ВПЧ 16-го типа в 2023 году (20,3% в 2023 г. и 44,4% в 2022 г.; p=0,04).

В 2022–2023 гг. из 299 пациентов, прошедших обследование у дерматовенеролога в рамках первичной диспансеризации, аногенитальные бородавки были обнаружены у 11 человек (3,7%). Лишь у 4 из них установлено носительство ВПЧ высокого канцерогенного риска: у одного человека — ВПЧ 16-го типа, у одного — ВПЧ 18-го типа, у одного — ВПЧ 31-го типа, еще у одного — комбинация 31-го и 56-го типов ВПЧ.

Таблица 2

Результаты однофакторного и многофакторного анализа взаимосвязи носительства ВПЧ с социально-демографическими, поведенческими факторами и степенью иммуносупрессии

Показатели	ОШ нескорректированное (нОШ); 95% ДИ	P	ОШ скорректированное (сОШ); 95% ДИ	P
Количество CD4+ (кл/мм^3)				
CD4+ >500*	1	-	1	-
CD4+ 200-499	1,361; 0,729 – 2,540	0,333	1,344; 0,6978 – 2,587	0,377
CD4+ <200	3,622; 1,803 – 7,276	**<0,001**	4,329; 2,0767 – 9,024	**<0,001**
Количество половых партнеров				
1-2*	1		1	-
3-5	1,060; 0,598 - 1,878	0,842	0,773; 0,4138 – 1,446	0,421
6-10	1,092; 0,404 – 2,951	0,862	0,884; 0,2889 – 2,705	0,829
более 10	6,190; 1,095 – 35,011	**0,039****	7,488; 1,1423 – 49,080	**0,036****
Семейный статус				
в браке*	1	-	**	-
не в браке	1,160; 0,687 – 1,958	0,579	**	-
Пол				
женщины*	1	-	**	-
мужчины	0,906; 0,535 – 1,535	0,714	**	-
Социальный статус				
неработающие*	1	-	**	-
работающие	0,795; 0,4262 – 1,482	0,470	**	-
студенты	0,395; 0,0444 – 3,505	0,404	**	-
пенсионеры	0,729; 0,2104 – 2,524	0,618	**	-
инвалиды	0,592; 0,0620 – 5,651	0,649	**	-
Путь заражения				
парентеральный*	1	-	1	-
половой (гетеросексуальный)	0,671; 0,3154 – 1,43	0,301	0,781; 0,3363 – 1,813	0,565
половой (гомосексуальный)	0,288; 0,0709 – 1,17	0,081	0,381; 0,0792 – 1,836	0,229
Возраст				
18-29 лет*	1	-	1	-
30-49 лет	0,648; 0,329 – 1,276	0,209	0,448; 0,2056 – 0,977	**0,043**

Показатели	ОШ нескорректированное (нОШ); 95% ДИ	P	ОШ скорректированное (сОШ); 95% ДИ	P
50 лет и старше	0,750; 0,308 – 1,827	0,527	0,599; 0,2241 – 1,602	0,307
Уровень образования				
наличие высшего образования*	1	-	1	-
отсутствие высшего образования	1,686; 0,938 – 3,031	0,081	2,009; 1,0304 – 3,917	**0,041**
Использование презерватива при половых контактах				
пользовал(ся/ась) всегда*	1	-	**	-
пользовал(ся/ась) иногда	0,545; 0,140 – 2,12	0,382	**	-
не пользовал(ся/ась) никогда	0,718; 0,209 – 2,47	0,599	**	-
Указание на половые контакты с КСР				
нет*	1	-	1	-
есть	2,133; 0,657 – 6,929	0,208	1,773; 0,4598 – 6,840	0,405

Примечания: * - референтная группа; ** - многофакторный анализ не проводился и сОШ не рассчитывалось в связи с низким (p>0,25) уровнем значимости для ассоциации с наличием/отсутствием ВПЧ по результатам однофакторного анализа.

При однофакторном анализе для ряда изученных факторов не было выявлено ассоциаций с ВПЧ. В итоговую модель бинарной логистической регрессии вошли факторы, продемонстрировавшие уровень значимости при p≤0,25 [6].

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализов по оценке связи инфицированности пациентов ВПЧ с полом, семейным и социальным статусами, путем заражения ВИЧ-инфекцией, использованием презерватива при половых контактах и наличия в прошлом половых контактов с КСР показали статистически незначимые результаты (p>0,05).

В ходе анализа выявлена связь между носительством ВПЧ и количеством CD4+ лимфоцитов (кл/мм^3) на момент постановки диагноза (p<0,001), количеством половых партнеров в течение жизни (p=0,036), возрастом (p=0,043) и уровнем образования (p=0,041). Подробнее данные представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы наблюдаются признаки генерализации эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ с доминированием полового пути передачи [7]. В связи с этим чрезвычайно актуальна проблема сочетанного заражения ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). При их сочетании возможно ухудшение прогноза как в отношении ВИЧ-инфекции, так и в отношении ИППП. Помимо этого, наличие ИППП значительно повышает риск передачи и заражения ВИЧ-инфекцией. Папилломавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов является серьезной проблемой в связи с высоким риском развития у них на фоне иммуносупрессии рака шейки матки и рака других локализаций, характерных для ВПЧ-инфекции. Папилломавирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных ИППП. В период с 2007 по 2016 г. в РФ число ВПЧ-ассоциированных поражений (злокачественные новообразования шейки матки, ануса и анального канала, вульвы,

влагалища, полового члена, головы и шеи) составило 5 761 170 случаев, а количество смертей от них — 109 510 случаев [8].

Объектом данного исследования явились лица с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Ограничением исследования явилось то, что выборка не носила характер сплошной ввиду того, что данные обследования на ВПЧ были доступны 51,4% пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией. Большая часть пациентов, не вошедших в группу, обследование у дерматовенеролога не прошла, что могло в какой-то степени повлиять на результаты анализа. В то же время наша выборка оказалась репрезентативной по возрасту и полу (соотношение мужчин/женщин и возраст пациентов были идентичны таковым для всей группы пациентов, поставленных на диспансерный учет в 2022–2023 гг.).

Зарегистрированная в данном исследовании частота носительства ВПЧ составила 25,8%, что соответствует диапазону значений, установленному для общей популяции Российской Федерации. Согласно данным обзора литературы, проведенного С.И. Роговской с соавт. (2012), частота носительства ВПЧ в популяции варьируется в пределах от 13 до 40% [9]. Следует отметить, что показатели могут значительно различаться в зависимости от региона, что обусловлено влиянием различных факторов, включая социальные и религиозные аспекты.

Для более точного определения распространенности носительства ВПЧ среди населения Республики Татарстан и города Казани, не инфицированного ВИЧ, требуется проведение дополнительных исследований. Кроме того, полученные результаты, которые на первый взгляд могут показаться противоречивыми, могут быть объяснены тем, что исследуемая выборка включала лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией.

На момент проведения исследования у большей части группы пациентов функция иммунной защиты была еще относительно сохранна (у 78% из них уровень CD4+ клеток превышал 500 клеток/мкл), что могло оказать сдерживающее влияние на репликацию вируса и уменьшить вероятность его выявления. При интерпретации всех полученных нами и другими исследователями данных нужно иметь в виду, что любой тест имеет ограничения, связанные с не стопроцентной его чувствительностью, что обусловлено как техническими характеристиками вируса, так и разной активностью репликации вируса в тканях. По этой причине отрицательный результат ПЦР-теста не всегда маркирует отсутствие вируса в исследуемом материале. В связи с этим реальная инфицированность населения любыми возбудителями персистирующих инфекций всегда выше таковой, выявленной лабораторными тестами.

Чаще всего у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2022–2023 гг. выделялись папилломавирусы человека 16-го и/или 18-го типа (13,4% от числа всех обследованных лиц и 52% от числа лиц с положительными результатами ПЦР-теста). У значительной части пациентов с ВПЧ (32,5%) выявлены комбинации нескольких типов ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Выявленный нами серотиповой пейзаж ВПЧ различается от результатов, полученных в других регионах. В исследовании, проведенном в бразильском городе Рибейран-Прету в 2010–2012 гг., в качестве доминирующих типов ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин были обозначены ВПЧ 56-го типа (17%) и ВПЧ 16-го типа (15,3%) [10]. В другом исследовании, проведенном в 2022 г. в Румынии преобладающими типами ВПЧ у женщин стали 31-й (42,1%) и 56-й (31,57%) [11].

Исследователи из г. Кемерово показали преобладание у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в местах лишения свободы, ВПЧ 16-го типа (51,6%), 39-го типа (41,9%) и 52-го типа (38,7%) [12]. В нашем исследовании 39-й тип ВПЧ за два года был выявлен лишь у одной женщины (3,1%), 52-й тип ВПЧ — у 4 (12,5%); при этом 16-й тип также являлся лидирующим и был выявлен у 9 женщин (28,1%).

В мультицентровом исследовании Е.Б. Файзуллоева с соавт., проведенном в 2019 г., доминирую-

щими среди населения Российской Федерации явились следующие типы ВПЧ: 16-й (13,8% населения), 51-й (6,8%), 53-й (6,3%), 31-й (5,6%), 56-й (5,5%) и 52-й (5,4%) [13].

Эти данные подчеркивают неравномерность распространения разных генотипов ВПЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов и населения в целом в зависимости от региона.

Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с инфицированием ВПЧ у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, выявил связь с такими факторами, как молодой возраст (18–29 лет в сравнении с возрастом 30–49 лет), большое количество половых партнеров в течение жизни (более 10) и отсутствие высшего образования. Кроме этого, выявлена связь большей частоты носительства ВПЧ с выраженной иммуносупрессией (CD4+ менее 200/мм^3), что вполне объяснимо. Недостаточность функционирования иммунной системы снижает способность организма противостоять заражению и контролировать репликацию ВПЧ, что повышает вероятность инфицирования ВПЧ, его большей репликативной активности и, соответственно, возможность обнаружения вируса молекулярно-биологическими методами. Сочетание низкого уровня CD4+ клеток с носительством ВПЧ являем серьезным фактором риска развития предраковых состояний и рака аногенитальной области.

В настоящее время в арсенале врачей имеется несколько видов вакцин от ВПЧ-инфекции, продемонстрировавших высокую эффективность [14]. Четырехвалентная вакцина, доступная в РФ, защищает от ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов. Максимальный охват вакцинацией от ВПЧ-инфекции как женского, так и мужского населения можно рассматривать как важную стратегию первичной профилактики ряда онкологических заболеваний. С учетом большей вероятности развития онкологических процессов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, чрезвычайно важным является мотивирование пациентов на использование барьерных средств контрацепции при случайных половых контактах даже при неопределяемой «вирусной нагрузке» и рассмотрение вопроса о вакцинации лиц, не являющихся носителями 16-го и 18-го типов ВПЧ. Актуально также регулярное прохождение диспансеризации пациентами в целях своевременной диагностики ВПЧ-инфекции и мониторинга ее проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена высокая частота носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, преимущественно 16-го и 18-го типов, у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Обнаружена связь носительства ВПЧ у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией с относительно молодым возрастом, большим числом половых партнеров в течение жизни, отсутствием высшего образования. Уровень CD4+ менее 200/мм^3 также ассоциирован с большей частотой выявления ВПЧ. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку и внедрение эффективных программ скрининга, профилактики и лечения ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов для снижения риска развития ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют. Исследование проведено в рамках соглашения о научном сотрудничестве между ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» от 15.12.2022.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году. Государственный доклад.* М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024; 364 с. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu. Gosudarstvennyy doklad* [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023. State report]. Moscow; 2024; 364 p.

2. Хрянин А.А., Тапильская Н.И., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками. *Клиническая дерматология и венерология* 2020; 19(5): 719–728, https://doi.org/10.17116/klinderma202019051719. Khryanin A.A., Tapilskaya N.I., Knorring G.Yu. Modern concepts of human papillomavirus infection: epidemiology and treatment tactics of patients with anogenital warts. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2020; 19(5): 719–728, https://doi.org/10.17116/klinderma202019051719.

3. Nygard S., Nygard M., Orumaa M., Hansen B.T. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against anogenital warts: a registry-based study of 2,2 million individuals. *Vaccine* 2023; 41(37): 5469–5476, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.031.

4. Lekoane K.M.B., Kuupiel D., Mashamba-Thompson T.P., Ginindza T.G. The interplay of HIV and human papillomavirus-related cancers in sub-Saharan Africa: scoping review. *Syst Rev* 2020; 9(1): 88, https://doi.org/10.1186/s13643–020–01354–1.

5. Kassam P., El-Zein M., Tota J.E., Tellier P.P., Coutlée F., de Pokomandy A., Franco E.L. HPV vaccination and anal HPV infection in gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Vaccine* 2025; 45: 126644, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126644.

6. Bursac Z., Gauss C.H., Williams D.K., Hosmer D.W. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008; 3(1): 17, https://doi.org/10.1186/1751–0473–3–17.

7. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Гильмутдинова Г.Р., Нагимова Ф.И. Анализ факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2022; 7(1): 31–41, https://doi.org/10.23946/2500–0764–2022–7–1–31–41. Khasanova G.R., Agliullina S.T., Gilmutdinova G.R., Nagimova F.I. Factors associated with late HIV diagnosis. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2022; 7(1): 31–41, https://doi.org/10.23946/2500–0764–2022–7–1–31–41.

8. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Халдин А.А., Исаева Д.Р., Скворцова А.И. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология* 2019; 21(1): 45–50, https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Khaldin A.A., Isaeva D.R., Skvortsova A.I. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Sovremennaya onkologiya* 2019; 21(1): 45–50, https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199.

9. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2012; 1: 25–33. Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinsky V.E., Shipulin G.A. Prevalence of papillomavirus infection in Russia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2012; 1: 25–33.

10. Badial R.M., Dias M.C., Stuqui B., Melli P.P.D.S., Quintana S.M., Bonfim C.M.D., Cordeiro J.A., Rabachini T., Calmon M.F., Provazzi P.J.S., Rahal P. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Medicine* 2018; 97(14): e9545, https://doi.org/10.1097/md.0000000000009545.

11. Cambrea S.C., Aschie M., Resul G., Mitroi A.F., Chisoi A., Nicolau A.A., Baltatescu G.I., Cretu A.M., Lupasteanu G., Serbanescu L., Manea M., Topliceanu S.T., Petcu L.C., Pazara L., Cozaru G.C. HPV and HIV coinfection in women from a Southeast Region of Romania-PICOPIV study. *Medicina* 2022; 58(6): 760, https://doi.org/10.3390/medicina58060760.

12. Марочко К.В., Артымук Н.В. Особенности папилломавирусной инфекции у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2017; 2(3): 35–41. Marochko K.V., Artymuk N.V. Features of papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-infected women. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2017; 2(3): 35–41.

13. Файзулоев Е.Б., Каира А.Н., Узбеков Т.Р., Поромов А.А., Волынская Е.А., Свитич О.А., Зверев В.В. Распространенность папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2021; 39(4): 39–47, https://doi.org/10.17116/molgen20213904139. Faizuloev E.B., Kaira A.N., Uzbekov T.R.,

Poromov A.A., Volynskaya E.A., Svitich O.A., Zverev V.V. The prevalence of high and low risk human papillomaviruses in the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* 2021; 39(4): 39–47, https://doi.org/10.17116/molgen20213904139.

14. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вакцинация от вируса папилломы человека: доказательная база эффективности и безопасности. *Гинекология* 2021; 23(2): 125–130, https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200742. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Human papillomavirus vaccination: evidence base for efficacy and safety. *Ginekologiya* 2021; 23(2): 125–130, https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200742.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Г.Р. Хасанова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

А.И. Яруллина, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-эпидемиолог ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

Е.К. Карзакова, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

Л.Р. Хайруллина, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

Н.А. Ивойлова, зав. эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань.

Для контактов: Яруллина Адель Ильшатовна,
e-mail: adelkaayarul@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ОНКОАССОЦИИРОВАННЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 616-006.66-005.6
3.1.18 – внутренние болезни
Поступила 16.03.2025

П.Ф. Климкин[1], М.А. Шаленкова[2], А.Ю. Екимовских[1], М.С. Зашивалова[1], И.В. Колосов[1]

[1]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород

Онкологические заболевания и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) рассматриваются как взаимосвязанные процессы. Злокачественное новообразование (ЗНО) является одним из основных приобретенных факторов риска ВТЭО. При этом ВТЭО оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов с ЗНО, ухудшают краткосрочные и долгосрочные прогнозы. В статье обсуждаются отдельные вопросы, касающиеся факторов риска, диагностики и проведения фармакологической тромбопрофилактики развития ВТЭО при ЗНО. Представлен клинический случай, демонстрирующий сложности в ведении ВТЭО у онкологических пациентов, в частности при ЗНО желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения; рак.

CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: CHALLENGES OF MANAGEMENT IN REAL CLINICAL PRACTICE

P.F. Klimkin[1], M.A. Shalenkova[2], A.Y. Ekimovskikh[1], M.S. Zashivalova[1], I.V. Kolosov[1]

[1]City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod

[2]City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod

Oncological diseases and venous thromboembolic complications (VTEC) are considered as interrelated processes. Malignant neoplasm (MN) is one of the main acquired risk factors for VTEC. At the same time, VTEC have a significant impact on the quality of life of patients with MN, worsen short-term and long-term prognosis. The article discusses certain issues related to risk factors, diagnostics and pharmacological thromboprophylaxis of VTEC development in MN. A clinical case is presented demonstrating the difficulties in the management of venous thromboembolic complications in cancer patients, in particular in gastrointestinal tract malignancies.

Key words: venous thromboembolic complications; cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический венозный тромбоз может быть первым клиническим симптомом недиагностированного рака. Впервые на это указал в 1865 г. французский врач Арман Труссо [1]. Тромбоэмболические осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями, и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбозы у онкологических пациентов могут быть венозными, артериальными, проявляться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и тромботической микроангиопатией [2, 3]. При этом тромботические осложнения относятся к наиболее частым паранеопластическим синдромам [1]. Тромбоз может развиться на любой стадии ЗНО. Признаки тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов на аутопсии выявляются в количестве до 50%. За последние два десятилетия риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при ЗНО увеличился в 3 раза, что связывается с совершенствованием методов лечения ЗНО и улучшением диагностики ВТЭО [3].

При этом диагностический поиск, который проводится сразу после выявления тромбоза, не всегда повышает выживаемость, так как к этому моменту ЗНО обычно уже метастазирует [4]. Отечественными профессиональными сообществами созданы рекомендации по диагностике и лечению ВТЭО у онкологических пациентов. В то же время отдельные вопросы по ведению этих больных в клинической практике остаются без ответов [5, 6].

Представляем клинический случай, демонстрирующий сложности в ведении пациентов с ВТЭО при ЗНО.

Больная Ш., 59 лет поступила экстренно в городскую больницу с жалобами на чувство нехватки воздуха, малопродуктивный кашель, общую слабость.

Считает себя больной в течение недели, когда стала отмечать общую слабость и непродуктивный кашель с последующим появлением чувства нехватки воздуха, которое постепенно нарастало. Обратилась в медицинский центр, где по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии, в связи с чем больная была направлена в стационар и госпитализирована в терапевтическое отделение. В анамнезе: артериальная гипертензия более 5 лет, регулярно принимала антигипертензивный препарат. Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными, наличие в анамнезе туберкулеза, ВИЧ-инфекции, гепатитов А, В, С, венерических заболеваний отрицает. В контакте с больными COVID-19, изоляции, обсервации не была.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Рост — 165 см, вес — 80 кг, ИМТ — 29 кг/м^2. Телосложение гиперстеническое, повышенного питания. Температура тела — 36,7°С. Кожные покровы сухие, чистые, обычной окраски, теплые. Видимые слизистые не изменены. Язык влажный, незначительно обложен белым налетом. Щитовидная железа и периферические лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. SaO_2 94%. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 83 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет, почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул оформленный, ежедневный.

При поступлении мазок на определение РНК к коронавирусу SARS-CoV-2 — отрицательный. В общем анализе крови выявлена незначительная тромбоцитопения (141×10^9/л). Уровень глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, фибриногена, общего билирубина, трансаминаз, электролитов, коагулограммы — в пределах нормы. Отмечалось повышение креатинина — 147 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 35,3 мл/мин), С-реактивного белка (41,4 мг/л, норма до 5 мг/л), дислипидемия. Общий анализ мочи — без патологии. Выставлен диагноз внебольничной двусторонней нижнедоле-

вой пневмонии. Назначена стандартная (в соответствии с действующими рекомендациями) антибиотикотерапия препаратами пенициллинового ряда.

Спустя двое суток после госпитализации у пациента возникли боли в икроножной мышце правой голени, а также болевые ощущения в грудной клетке, имеющие плевритический характер. При этом сохранялись признаки дыхательной недостаточности. Высказано предположение о наличии ВТЭО, поскольку по клиническим данным тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) были вероятны (по 2 балла по шкалам Wells соответственно). Исследован D-димер, уровень которого значительно превышал расчетные пограничные значения — 22,1 мкг/мл (норма менее 0,59 мкг/мл), также отмечалось повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы — 136 Ед/л (норма до 24 Ед/л), значения тропонина I — в пределах нормы. По данным эхокардиографии выявлены признаки легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии 44 мм рт. ст.), гипертрофия межжелудочковой перегородки. Полости сердца не увеличены, нарушений глобальной и локальной сократимости миокарда не выявлено, фракция выброса 59%.

Выполнено мультиспиральное компьютерное томографическое исследование органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий, в ходе которого выявлены признаки тромбоэмболии мелких ветвей нижней доли левой легочной артерии, застой в малом круге кровообращения, а также двусторонний плевральный выпот. Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей подтвердило наличие тромбоза глубоких вен правой нижней конечности.

На основании полученных данных установлен диагноз: тромбоэмболия мелких ветвей левой нижнедолевой легочной артерии (низкий риск, индекс PESI 69 баллов, класс II) и тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Пациентке назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином (эноксапарин).

Через 10 дней после госпитализации у пациентки появились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая дискомфорт в эпигастральной области, тошноту и двукратную рвоту без облегчения. Лабораторные исследования выявили лейкоцитоз (11,36×10^9/л), при этом уровень гемоглобина (135 г/л) и гематокрит (41,3%) оставались в пределах нормы. Учитывая клиническую картину дыхательной недостаточности и отказ пациентки от инъекционного введения низкомолекулярного гепарина, проведена замена антикоагулянтной терапии на пероральный антикоагулянт — ривароксабан в дозировке 15 мг дважды в сутки.

Через неделю после изменения антикоагулянтной терапии появился многократный жидкий стул черного цвета. Осмотрена хирургом, клинических данных за желудочно-кишечное кровотечение на момент осмотра не выявлено.

Показатели ферментов печени и поджелудочной железы — в пределах нормы, сохранялись повышенные значения С-реактивного белка (49,7 мг/л), нарастала МВ-фракция креатинфосфокиназы (136 → 208,4 → 467,1 Ед/л), лактатдегидрогеназа 490,6 Ед/л (норма до 480 Ед/л), увеличилась скорость клубочковой фильтрации (67 мл/мин). При этом по общему анализу крови в динамике выявлена нормоцитарная, нормохромная анемия со снижением гемоглобина за 7 дней на 21 г/л (с 135 до 114 г/л), лейкоцитоз со сдвигом влево при нормальных показателях СОЭ, сохранялась незначительная тромбоцитопения (133×10^9/л). Анализ кала на скрытую кровь — положительный. Учитывая высокий риск кровотечения, отменена антикоагулянтная терапия. Выполнена фиброгастродуоденоскопия, выявлено новообразование антрального отдела желудка размером до 10 см, бугристое, с язвенными дефектами, циркулярно суживающее просвет (тип 4 по Paris), имелась контактная кровоточивость, взята биопсия (определена аденокарцинома желудка). Выставлен предварительный диагноз: рак антрального отдела желудка. В терапию были включены ингибиторы протонной помпы, а также проведена коррек-

ция анемии. Антикоагулянтная терапия не возобновлялась из-за высокого риска кровотечения при применении пероральных антикоагулянтов.

В динамике сохранялась одышка при физических нагрузках ниже обычных, уменьшилась выраженность желудочно-кишечной симптоматики (гастралгии и тошнота отмечались реже, уменьшилась частота стула, эпизоды стула черного цвета не выявлялись). Гемодинамика стабильная, уровень гемоглобина не снижался. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий отмечалась умеренная положительная динамика в виде частичного восстановления кровотока в мелких ветвях нижней доли левого легкого, уменьшения выраженности инфильтрации в нижних отделах справа и ее отсутствие слева, отсутствие плеврального выпота. То есть отмечалась положительная динамика течения ТЭЛА, что позволило выписать больную на амбулаторное лечение с дальнейшим направлением к онкологу с целью обследования и определения дальнейшей тактики ведения, а также к сосудистому хирургу для оценки возможности постановки кава-фильтра. Рекомендована антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином при отсутствии признаков кровотечения. Однако через неделю после выписки пациентка скончалась.

В данном клиническом случае венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), изначально определяющие клиническую симптоматику, выступали в качестве паранеопластического синдрома, который свидетельствовал о наличии онкологического процесса — злокачественного новообразования желудка. Применение антикоагулянтов в терапии ВТЭО осложнилось желудочно-кишечным кровотечением, что, вероятно, в сочетании с наличием активного новообразования привело к неблагоприятному исходу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между ЗНО и ВТЭО хорошо известна, при этом ЗНО являются одним из наиболее распространенных и важных приобретенных факторов риска ВТЭО [3, 4]. Онкологические пациенты подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти [3]. У одного и того же пациента со ЗНО риск ВТЭО меняется в процессе развития заболевания в связи с различными внешними и внутренними факторами [4].

К факторам риска ВТЭО при ЗНО относятся связанные с состоянием пациента, с состоянием онкологического процесса и с противоопухолевым лечением [2, 3]. В таблице представлены факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений при ЗНО.

После оперативного вмешательства онкологические пациенты имеют 3–4-кратное увеличение вероятности развития ТЭЛА, а риск фатальной ТЭЛА в этой группе пациентов повышен в 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 11%. Риск развития ВТЭО в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов может увеличиваться до 15–20. Среди новых факторов риска ВТЭО — некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации MET и kRAS в солидных опухолях. ВТЭО во время проведения радиотерапии, по данным различных авторов, колеблются от 2 до 13% пациентов, но в этом направлении необходимы дальнейшие исследования [3].

Для стратификации риска развития ВТЭО у амбулаторных пациентов со ЗНО, получающих противоопухолевое лечение, рекомендуется использовать шкалу Khorana [2, 3]. В настоящее время кроме лабораторных показателей, определенных в шкале Khorana, выделяют дополнительные биомаркеры тромботического риска у онкологических

Таблица

Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений при ЗНО

Зависящие от злокачественной опухоли	
1. Локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, при миеломе, лимфоме); 2. Стадия (поздняя); 3. Длительность заболевания (менее 3 месяцев); 4. Биомаркеры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, P-селектина, C-реактивного белка, тканевого фактора)	
Зависящие от лечения	
1. Операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах грудной, брюшной полости и малого таза); 2. Химиотерапия; 3. Лучевая терапия; 4. Катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер)	
Зависящие от пациента	
Клинические: • возраст старше 40 лет; • индекс массы тела ≥35 кг/м^2; • постельный режим (более 3 суток), длительное положение лежа; • ТГВ или ТЭЛА в анамнезе; • сердечная, дыхательная недостаточность; • инфаркт миокарда в анамнезе; • инсульт; • катетер в центральной вене; • беременность и ближайший послеродовый период; • контрацептивы или гормональная заместительная терапия; • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.); • инфекции; • варикозная болезнь	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: • фибриноген >400 мг/мл; • D-димер >0,5 мкг/мл Другие: • количество тромбоцитов >350 10^9/л; • количество лейкоцитов >11×10^9/л; • гемоглобин <100 г/л; • лечение эритропоэтином

Примечания: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

больных: D-димер, C-реактивный белок, растворимый P-селектин, циркулирующий тканевый фактор. С риском тромботических событий наиболее связаны такие препараты, как цисплатин, а также другие цитотоксические и иммуносупрессивные химиопрепараты: L-аспарагиназа, талидомид, леналидомид и тамоксифен, а также ингибиторы ангиогенеза — бевацизумаб и в меньшей степени рамуцирумаб [2, 3]. Представленный клинический случай в очередной раз поднимает вопрос проведения онкоскрининга у больных с ВТЭО. Известно, что общая частота выявления ЗНО у пациентов с ВТЭО в шесть раз выше, чем в соответствующей по полу и возрасту контрольной группе лиц [7].

Абсолютный риск выше в течение первых месяцев после установления диагноза ВТЭО у пациентов с неспровоцированными ВТЭО и у пациентов старше 50 лет. Однако в течение 1-го года частота выявления ЗНО у пациентов со спровоцированными ВТЭО составляет около 1% по сравнению с 5% у пациентов

с неспровоцированными ВТЭО, постепенно снижаясь до общепопуляционного уровня в течение 2-летнего периода [8]. Эти факты позволили рекомендовать лишь ограниченный онкоскрининг у пациентов с неспровоцированными ВТЭО. Скрининг должен включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, стандартные общетерапевтические лабораторные анализы, а также тестирование с учетом возраста и пола (например, исследование простатспецифического антигена, мазок из шейки матки, маммография) в соответствии с национальными рекомендациями и нормативными правовыми актами [9]. В настоящее время нет достаточных доказательств эффективности расширенного онкопоиска в снижении заболеваемости раком или ВТЭО-ассоциированной смертности у пациентов с первым эпизодом неспровоцированных ВТЭО [5].

Диагностика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных проводится по общим принципам [5, 6].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), у пациентов со ЗНО перед хирургическим вмешательством и началом первого курса противоопухолевой лекарственной терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов, минимальный объем которых включает определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени [3]. Диагностическая панель может быть расширена включением определения уровня D-димера, который предлагается исследовать пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен. Отрицательный D-димер имеет такое же диагностическое значение, как и у остальных больных, т.е. в случае нормального уровня D-димера диагноз ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности. С другой стороны, повышение уровня D-димера при отсутствии признаков тромбоза любой локализации и других причин для его повышения (недавняя операция, воспалительный процесс, беременность и т.д.), по мнению большинства экспертов, является основанием для проведения онкопоиска [3]. Основой инструментальной диагностики ТЭЛА и тромбоза вен малого таза является мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, а для ТГВ — компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен [10].

В данном клиническом случае диагностика ТЭЛА не представляла особых трудностей. Яркая клиника ТГВ в сочетании с плевритической болью и одышкой позволила предположить ВТЭО и определить направление диагностического поиска.

Назначение антикоагулянтной терапии, включая низкомолекулярные гепарины (НМГ) и последующее применение прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), в соответствии с клиническими рекомендациями сопряжено с риском возникновения побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные расстройства и анемический синдром. Проведенное эндоскопическое исследование выявило скрытый онкологический процесс (опухоль желудка), что существенно усложнило выбор дальнейшей стратегии лечения и негативно отразилось на прогнозе пациентки.

С учетом более высокого риска тромбоза у онкологических пациентов в рекомендациях RUSSCO фармакологическую тромбопрофилактику предлагается рассмотреть в следующих клинических ситуациях [3]: длительная иммобилизация; клинически значимая активная инфекция; компрессия опухолью крупных вен; герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см; местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы; местнораспространенный или метастатический рак легких; злокачественные опухоли головного мозга, высокий уровень D-димера. Пациентам с множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном, рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика с помощью ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) или НМГ или ПОАК при низком риске ВТЭО или НМГ или ПОАК при высоком риске ВТЭО [3].

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики. Некоторым ограничением применения НМГ может быть высокая стоимость лечения и необходимость ежедневных инъекций [3].

Для повышения безопасности тромбопрофилактики предложено использование ПОАК. Основанием для их назначения являются результаты четырех рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали НМГ (далтепарин) и ПОАК (эдоксабан в исследовании HOKUSAI VTE Cancer, ривароксабан — в SELECT-D, апиксабан — в ADAM VTE и CARAVAGGIO). Было продемонстрировано, что количество рецидивов ВТЭО и крупных кровотечений в течение не менее 6 месяцев не отличалось как при применении ПОАК, так и при использовании НМГ [11]. ПОАК следует с осторожностью применять в комбинации с препаратами, подавляющими (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин) или усиливающими (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб) активность CYP3A4 и P-гликопротеина, так как это изменяет фармакокинетику ПОАК [3, 5]. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями верхних отделов ЖКТ и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующими заболеваниями/токсичностью ЖКТ (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболеваниями печени, тромбоцитопенией $<50\times10^9$/л, скоростью клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин, недавним кровотечением или в течение 7 дней после крупной операции) предпочтительнее использование НМГ [3, 5]. В случае снижения числа тромбоцитов $<50\times10^9$/л вопрос о применении антикоагулянтов решается индивидуально, при этом необходимо, чтобы польза от их применения превышала возможный риск [12].

В представленном клиническом случае у пациентки с ВТЭО и новообразованием желудка антикоагулянтная терапия осложнилась желудочно-кишечным кровотечением, что привело к закономерной отмене антикоагулянта.

Кровотечение остается одной из основных проблем при проведении тромбопрофилактики. У пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития кровотечений почти в 6 раз выше по сравнению с основной популяцией [13], причем независимо от используемого антикоагулянта [14]. Сообщается о более чем двукратном повышении риска больших кровотечений у пациентов с ВТЭО, получающих ПОАК, при опухолях верхних отделов ЖКТ по сравнению с ЗНО других локализаций (скорректированное отношение рисков 2,25; 95% ДИ 1,31–3,87, p=0,003) и нижних отделов ЖКТ [15]. Чаще наблюдались кровотечения у пациентов с опухолями ЖКТ, получавших эдоксабан и ривароксабан, по сравнению с далтепарином, однако применение апиксабана не было связано с повышенным риском развития кровотечения, в отличие от далтепарина [11]. Оценка риска кровотечения необходима в клинической практике для принятия решений по оптимальному лечению ВТЭО, связанных с ЗНО. В настоящее время разработаны различные модели прогнозирования риска кровотечения во время лечения ВТЭО. Однако ни одна из моделей стратификации риска кровотечений, разработанных для общей популяции с ВТЭО, не прошла внешнюю валидацию у онкологических пациентов с ВТЭО [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, венозные тромбоэмболии представляют собой потенциально угрожающие жизни осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями. Ведение пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта является одной из наиболее сложных задач в клинической практике, что подтверждается данным клиническим случаем. Основные трудности связаны, с одной стороны, с выбором оптимальной, безопасной и эффективной ан-

тикоагулянтной терапии, а с другой — с высоким риском развития кровотечений на фоне ее применения. В связи с этим, независимо от выбранного антикоагулянта, у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта требуется проведение тщательного мониторинга для своевременного выявления возможных осложнений, включая кровотечения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология* 2018; 58(S9): 19–28. Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiya* 2018; 58(S9): 19–28.

2. Abdol Razak N.B., Jones G., Bhandari M., Berndt M.C., Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)* 2018; 10(10): 380, https://doi.org/10.3390/cancers10100380.

3. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю., Трякин А.А., Черкасов В.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2022; 12(3s2–2): 159–170, https://doi.org/10.18027/2224–5057–2022–12–3s2–159–170. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., Gromova Ye.G., Dolgushin B.I., Yelizarova A.L., Sakayeva D.D., Sel'chuk V.Yu., Tryakin A.A., Cherkasov V.A. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi* 2022; 12(3s2–2): 159–170, https://doi.org/10.18027/2224–5057–2022–12–3s2–159–170.

4. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тян А.Г., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Солопова А.Г. Муян М.2, Элалами И.2,4, Гри Ж.К.2,5, Ай С. 2,6, Макацария А.Д. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник РАМН* 2021; 76(5): 465–475, https://doi.org/10.15690/vramn1459. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Tyan A.G., Khizroeva J.A. Kh., Tretyakova M.V., Solopova A.G., Muyang M., Elalamy I., Gris J.C.H., Ay C., Makatsaria A.D. Risk factors in cancer patients. *Vestnik RAMN* 2021; 76(5): 465–475, https://doi.org/10.15690/vramn1459.

5. Селиверстов Е.И, Лобастов., К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., Баринов В.Е., Бахметьев А.С. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология* 2023; 17(3): 152–296, https://doi.org/10.17116/flebo202317031152. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A., Apkhanova T.V., Akhmetzyanov R.V., Akhtyamov I.F., Barinov V.E., Bakhmetiev A.S. et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian Experts consensus. *Flebologiya* 2023; 17(3): 152–296, https://doi.org/10.17116/flebo202317031152.

6. Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Саидова М.А., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал* 2021; 1: 44–77, https://doi.org/10.38109/2225–1685–2021–1–44–77. Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M., Komarov A.L., Kropachyova E.S., Saidova M.A., Shahmatova O.O., Yavelov I.S. Diagnosis and management of pulmonary embolism eurasian association of cardiology (EAC) clinical practice guidelines (2021). *Evrazijskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 1: 44–77, https://doi.org/10.38109/2225–1685–2021–1–44–77.

7. Van Es N., Le Gal G., Otten H.M., Robin P., Piccioli A., Lecumberri R., Jara-Palomares L., Religa P., Rieu V., Rondina M., Beckers M.M., Prandoni P., Salaun P.Y., Di Nisio M., Bossuyt P.M., Büller H.R., Carrier M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017; 167(6): 410–417, https://doi.org/10.7326/M17–0868.

8. Marks M.A., Engels E.A. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(5): 774–783, https://doi.org/10.1158/1055–9965.EPI-13–1138.

9. Klok F.A., Ageno W., Ay C., Bäck M., Barco S., Bertoletti L., Becattini C., Carlsen J, Delcroix M., van Es N., Huisman M.V.,

Jara-Palomares L., Konstantinides S., Lang I., Meyer G., Ní Áinle F., Rosenkranz S., Pruszczyk P. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2022; 43(3): 183–189, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab816.

10. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал* 2022; 1: 6–79, https://doi.org/10.38109/2225–1685–2022–1–6–79. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Trofimova O.P., Fedotkina Yu.A. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Evrazijskij kardiologiceskij zurnal* 2022; 1: 6–79, https://doi.org/10.38109/2225–1685–2022–1–6–79.

11. Streiff M.B., Abutalib S.A., Farge D., Murphy M., Connors J.M., Piazza G. Update on guidelines for the management of cancer-associated thrombosis. *Oncologist* 2021; 26(1): e24-e40, https://doi.org/10.1002/onco.13596.

12. Farge D., Bounameaux H., Brenner B., Cajfinger F., Debourdeau P., Khorana A.A., Pabinger I., Solymoss S., Douketis J., Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): e452-e466, https://doi.org/10.1016/S1470–2045(16)30369–2.

13. Ковальская В.Ю., Иофик В.В., Полуэктова М.В., Фалалеева Н.А. Особенности ведения пациентов с венозными тромбозами, ассоциированными с онкологическими заболеваниями: современное состояние проблемы. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2024; 8(6): 350–355, https://doi.org/10.32364/2587–6821–2024–8–6–6. Kovalskaya V.Yu., Lofik V.V., Poluektova M.V., Falaleeva N.A. Patient management with venous thrombosis associated with oncological diseases: current state of the problem. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye* 2024; 8(6): 350–355, https://doi.org/10.32364/2587–6821–2024–8–6–6.

14. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019; 94(7): 780–785, https://doi.org/10.1002/ajh.25494.

15. Nishimoto Y., Yamashita Y., Morimoto T., Chatani R., Kaneda K., Ikeda N., Kobayashi Y., Ikeda S., Kim K., Inoko M., Takase T., Sato Y., Watanabe T., Yamada T., Fukunami M., Kimura T.; COMMAND VTE Registry-2 Investigators. Direct oral anticoagulant-associated bleeding complications in patients with gastrointestinal cancer and venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2024; 127: 74–83, https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.012.

16. Houghton D.E., Vlazny D.T., Casanegra A.I., Brunton N., Froehling D.A., Meverden R.A., Hodge D.O., Peterson L.G., McBane R.D., Wysokinski W.E. Bleeding in patients with gastrointestinal cancer compared with nongastrointestinal cancer treated with apixaban, rivaroxaban, or enoxaparin for acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(11): 2793–2805, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

П.Ф. Климкин, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

М.А. Шаленкова, д.м.н., профессор, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

А.Ю. Екимовских, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

М.С. Зашивалова, врач терапевтического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

И.В. Колосов, врач терапевтического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород.

Для контактов: Климкин Павел Федорович,
e-mail: climckin2009@yandex.ru

ИЛЕОЦЕКАЛЬНАЯ ИНВАГИНАЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

УДК 616.34-007.44
1.0.9 – хирургия
Поступила 13.01.2025

Э.С. Аль-Канани[1, 2], А.С. Мухин[1], Н.К. Разумовский[1], Д.С. Павлов[2], М.А. Мингалев[2], И.А. Захарова [2], Д.М. Сидоров[2]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», Нижний Новгород

В данной работе представлен случай обследования и лечения 22-летней пациентки с илеоцекальной инвагинацией.

Ключевые слова: кишечная непроходимость; вздутие живота; УЗИ брюшной полости.

ILEOCECAL INTUSSUSCEPTION IN ADULTS: CLINICAL OBSERVATION

E.S. Al-Kanani[1, 2], A.S. Mukhin[1], N.K. Razumovsky[1], D.S. Pavlov[2], M.A. Mingalev[2], I.A. Zakharova[2], D.M. Sidorov[2]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;
[2]City Clinical Hospital No. 40, Nizhny Novgorod

This experience presents a case of examination and treatment of a 22-year-old patient with ileocecal intussusception.

Key words: intestinal obstruction; abdominal distension; abdominal ultrasound.

Инвагинация кишечника представляет собой патологическое состояние, при котором один сегмент кишечника внедряется в соседний сегмент, вызывая компрессию брыжейки. Это состояние может наблюдаться у пациентов всех возрастных групп [1–3].

Частота инвагинации среди всех случаев кишечной непроходимости составляет менее 5% [2, 4–6]. Наиболее часто данная патология встречается в детском возрасте, что подтверждается соотношением заболеваемости среди детей и взрослых 20:1. У взрослых инвагинация кишечника чаще всего ассоциируется с органическими изменениями, которые повышают риск кишечной непроходимости, сосудистых нарушений, воспалительных процессов, ишемии и некроза тканей. Основным методом лечения у взрослых является хирургическое вмешательство с резекцией пораженного участка кишечника [3, 7].

У взрослых инвагинация в большинстве случаев связана с органическим поражением кишечника: в 81,8% случаев это доброкачественные процессы, в 18,2% — злокачественные новообразования. Злокачественные опухоли составляют 66% случаев инвагинации толстого кишечника и 30% — тонкого кишечника. Наиболее часто встречается илеоцекальная инвагинация, вызванная доброкачественными новообразованиями, такими как лейомиома, гемангиома, аденомиома, нейрофиброма, аденома и гамартома бруннеровых желез [2, 3, 8].

Другими факторами, предрасполагающими к инвагинации, являются анорексия, мальабсорбция, нарушение тонуса стенки кишечника, нерегулируемая антикоагулянтная терапия, вызывающая подслизистые кровоизлияния и гематомы [4, 9].

Диагностика инвагинации у пациентов с клиническими проявлениями кишечной непроходимости представляет собой сложную задачу, поскольку данное состояние может имитировать множество других патологий. Ошибки в диагностике могут привести к развитию серьезных осложнений. Использование рентгенологических и ультразвуковых методов исследования играет важную роль в постановке точного диагноза [5, 10].

Представлен клинический случай развития острой кишечной непроходимости, обусловленной илеоцекальной инвагинацией. Данное наблюдение подчеркивает сложности, связанные с диагностикой данного состояния, а также демонстрирует возможности использования водорастворимого контраста при обследовании пациентов, выбора метода и объема оперативного вмешательства.

Больная Ж., 22 лет, поступила через 8 часов от начала заболевания с жалобами на острую боль в нижних и правых отделах живота, тошноту, рвоту, вздутие живота, задержку отхождения стула и газов. Операций в анамнезе не было. Ранее в хирургический стационар не обращалась. Наблюдается у гинеколога регулярно.

На момент осмотра в приемном отделении дежурным хирургом: незначительно вздутый живот, мягкий при пальпации, умеренно болезненный в правой подвздошной области, где определяется объемное образование размером 6×6 см^2, мягкоэластичной консистенции, незначительно подвижное, умеренно болезненное. Перистальтика ослаблена.

При проведении рентгенологического исследования брюшной полости наблюдается следующее: в правых отделах гипогастрия и мезогастрия выявлены единичные пневматизированные петли тонкой кишки, не содержащие уровней жидкости, при этом их просвет не расширен. В левых отделах толстой кишки обнаружено умеренное количество газа.

Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило в правой подвздошной области округлое образование с утолщенной стенкой, внутри которого визуализируется деформированный фрагмент тонкой кишки, что может соответствовать инвагинации. Приводящая петля заполнена жидкостью, перистальтические движения единичные. В режиме цветового доплеровского картирования определяется кровоток в стенке (рис. 1).

Пациентка была госпитализирована в хирурги-

Рис. 1. Ультразвуковое изображение органов брюшной полости

Рис. 2. Резекция илеоцекального угла с наложением тонко-толстокишечного анастомоза

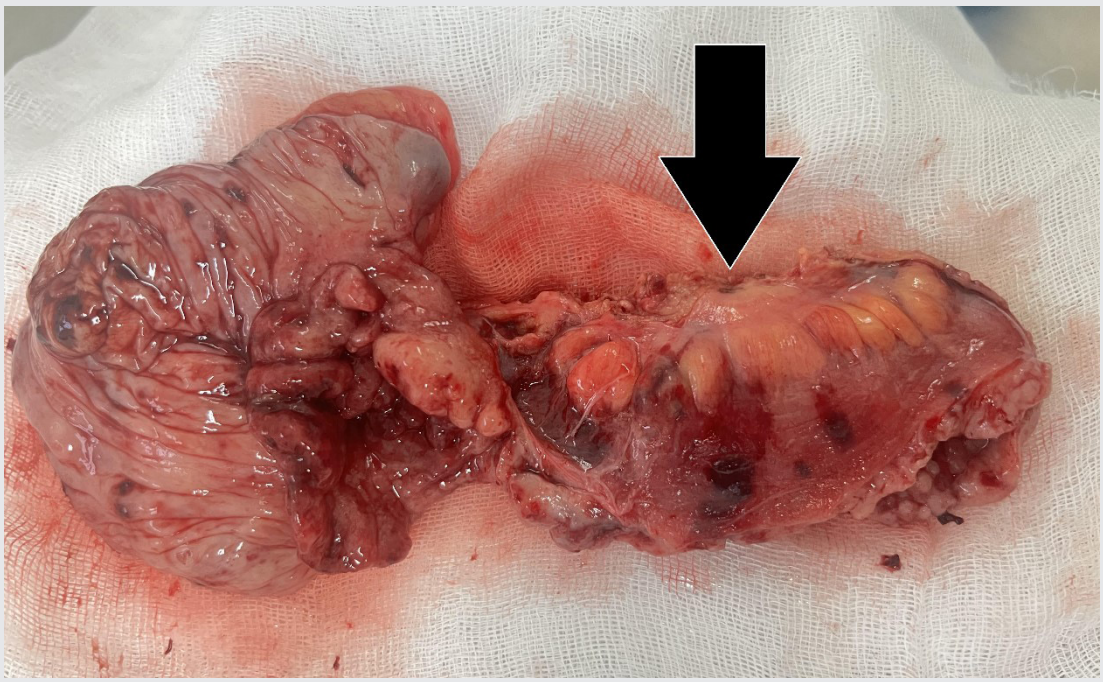

Рис. 3а. Макропрепарат (стрелка указывает на инвагинат подвздошной кишки в слепую кишку)

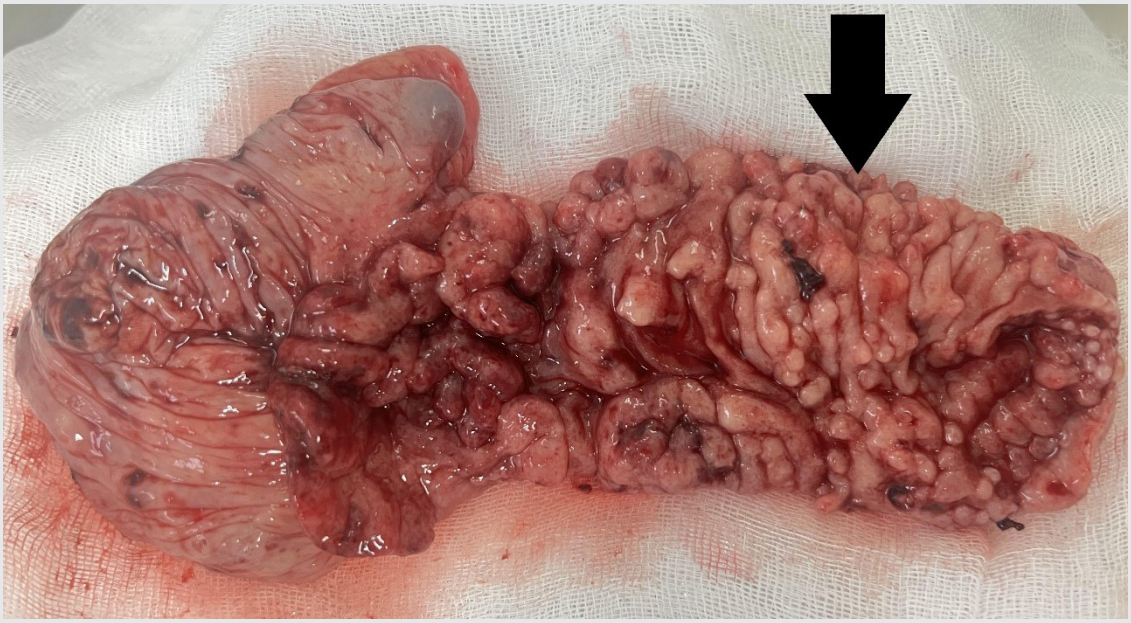

Рис. 3б. Макропрепарат (стрелка указывает на измененную слизистую резецированного участка тонкой кишки)

ческое отделение, где ей проводилось консервативное лечение, включающее установку назогастрального зонда, инфузионно-спазмолитическую терапию и очистительную клизму. Однако, несмотря на проводимое консервативное лечение, состояние пациентки ухудшилось: усилились боли в животе, сохранялась тошнота, а через зонд выделялось застойное содержимое. Учитывая отрицательную динамику клинической и инструментальной картины заболевания, через 6 часов после поступления была выполнена экстренная видеолапароскопия.

Интраоперационная картина: в малом тазу обнаружено небольшое количество серозного выпота. В области илеоцекального угла выявлен инвагинат, сформированный куполом слепой кишки и терминальным отделом подвздошной кишки. Принято решение о проведении резекции илеоцекального угла. Выполнена лапароскопически ассистированная аппаратная резекция илеоцекального угла с формированием анастомоза. Резекция илеоцекального угла с наложением тонко-толстокишечного анастомоза представлена на рисунке 2.

Резецированный участок слепой кишки с инвагинатом подвздошной кишки (20 см) отправлен на гистологическое исследование. На рисунках 3а и 3б макропрепарат резецированной кишки. Гистологическое заключение: лимфопролиферативное заболевание (препарат отправлен на иммуногистохимическое исследование).

Больная выписана на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога онкологического диспансера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвагинация может развиваться в любой части кишечника, однако чаще всего она возникает в зоне между свободноподвижным сегментом и сегментом, фиксированным спайками или расположенным забрюшинно. Этиологические факторы могут включать патологические процессы, такие как карцинома, а также ятрогенные причины, например наличие спаек, образовавшихся вследствие ранее перенесенных хирургических вмешательств.

Представленный случай подчеркивает значимость определения этиологии болей в животе у взрослых пациентов. Наряду с гинекологическими причинами болей в нижнем квадранте живота у женщин, врачам неотложной помощи необходимо проводить дифференциальную диагностику для исключения таких состояний, как инвагинация кишечника, особенно учитывая симптомы, которые могут указывать на кишечную непроходимость.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El Bakouri A., El Wassi A., Eddaoudi Y., Bouali M., El Hattabi K., Bensardi F., Fadil A. Early discovery of small bowel adenocarcinoma in a patient admitted for 4 acute intestinal Intussusception. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 82: 104776, https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104776.

2. Romanini S. G., Ardengh J. C. Adult jejunojejunal intussusception caused by small bowel leiomyoma. *Cureus* 2024; 16(7): e63587, https://doi.org/10.7759/cureus.63587.

3. Thomas E. A., Harris A. S. Peritoneal invagination hernia in the virgin abdomen. *J Surg Case Rep* 2024; 2024(10): rjae666, https://doi.org/10.1093/jscr/rjae666.

4. Tan J. S., Teah K. M., Hoe V. C., Khairuddin A., Sellapan H., Hayati F., Ab Rani N. H. Jejunojejunal intussusception secondary to inflammatory fibroid polyp: a rare cause of small bowel obstruction. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 59: 251–253, https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.009.

5. Morais S. M., Santos Costa C., Mourato M. B., Mogne T., Santos G. Intestinal intussusception: a shocking diagnosis. *Cureus* 2022; 14(5): e25368, https://doi.org/10.7759/cureus.25368.

6. Reschke P., Le Hong Q. A., Gruenewald L. D., Gotta J., Koch V., Höhne E., Mahmoudi S., Juergens L. J., Hescheler D. A., Bucher A. M., Biciusca T., Schreckenbach T., Martin S. S., Booz C., Hammerstingl R., Yel I., Mader C., Scholtz J. E., Pinto Dos Santos D., Eichler K., Vogl T. J., Gruber-Rouh T. Malignancy predictors and treatment strategies for adult intestinal intussusception. *Rofo* 2024, https://doi.org/10.1055/a-2434–7932.

7. Hadjidekov G., Neykov D. Ileocolic neoplastic intussusception-imaging role and surgical management: a case report. *Acta Radiol Open* 2023; 12(2): 20584601231157031, https://doi.org/10.1177/20584601231157031.

8. Moniakis A.A., Flamourakis M.E., Gkionis I.G., Giakoumakis M.I., Tsagkataki E.S., Kazamias G.M., Spiridakis K.G., Christodoulakis M.S. Ileocolic intussusception in a woman: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2021; 22: e933341, https://doi.org/10.12659/AJCR.933341.

9. Bodson C., Geurde B., Jourdan J.L., Leonard M., Seydel B. Ileo-colic intussusception in adult secondary to a large neoplasia of the lower caecal fundus. *Rev Med Liege* 2024; 79(3): 129–130.

10. Marion O.L.H., Abidine L., Esperence O.A.J., Bannar B., Badr B., Meriem O.I., Cherif Idrissi El Ganouni N. Small bowel obstruction on acute intestinal invagination induced by lipoma. *SAS Journal of Medicine* 2023; 9(3): 211–213, https://doi.org/10.36347/sasjm.2023.v09i03.013.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Э.С. Аль-Канани, к.м.н., хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.С. Мухин, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.К. Разумовский, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Д.С. Павлов, зав. I хирургическим отделением ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», Нижний Новгород;

М.А. Мингалев, хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», Нижний Новгород;

И.А. Захарова, хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», Нижний Новгород;

Д.М. Сидоров, хирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40», Нижний Новгород.

Для контактов: Аль-Канани Эдрис Сабах,
e-mail: Edrees060510@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ

УДК 616.36–089
3.1.9 — хирургия
Поступила 05.02.2025

А. Н. Кудрявцева[1], А. В. Базаев[1], С. В. Акуленко[2], А. А. Малов[1], Д. М. Кучин[1], Е. А. Кузьменко[2], А. Р. Кокобелян[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

В статье описаны клинические случаи лечения осложнений гемангиом печени, таких как подкапсульный спонтанный разрыв опухоли, разрыв гемангиомы с внутрибрюшным кровотечением и инфицирование гемангиомы. Данные наблюдения показывают необходимость своевременного лечения этих опухолей, несмотря на их доброкачественность. Современные альтернативные методы лечения включают малоинвазивные подходы, которые также использовались при лечении указанных осложнений. В частности, метод рентгенэндоваскулярной окклюзии артерии, питающей опухоль, показал свою эффективность в клинической практике.

Ключевые слова: гемангиома печени; осложнения гемангиом печени; разрыв гемангиомы печени; инфицирование гемангиомы печени; эндоваскулярная эмболизация; эндоваскулярная окклюзия питающей опухоль артерии.

CLINICAL CASES OF TREATMENT OF LIVER HEMANGIOMAS COMPLICATIONS

A.N. Kudryavtseva[1], A.V. Bazaev[1], S.V. Akulenko[2], A.A. Malov[1], D.M. Kuchin[1], E.A. Kuzmenko[2], A.R. Kokobelyan[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

[2]Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

The article describes clinical cases of treatment of liver hemangiomas complications, such as subcapsular spontaneous tumor rupture, hemangioma rupture with intra-abdominal bleeding and hemangioma infection. These observations show the need for timely treatment of these tumors, despite their benign nature. Modern alternative treatment methods include minimally invasive approaches, which were also used in the treatment of these complications. In particular, the method of X-ray endovascular occlusion of the tumor-feeding artery has shown its effectiveness in clinical practice.

Key words: liver hemangioma; complications of liver hemangiomas; ruptures of liver hemangioma; infection of liver hemangioma; endovascular embolization; endovascular occlusion of the artery feeding the tumor.

Гемангиома — доброкачественное новообразование гемопоэтической ткани. Гемангиомы составляют 84,6% среди всех доброкачественных опухолей печени [1].

Тактика лечения гемангиом печени на сегодняшний день не определена, так как сложно решить, что весомее — риск осложнений или операционный риск [2]. Многие авторы считают, что гемангиомы печени не нуждаются в лечении при отсутствии клинической симптоматики, риска малигнизации и при уверенности в диагнозе [3].

В настоящий момент отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с гемангиомами печени. В 2021 году было проведено исследование, в котором сравнивались клинические рекомендации по лечению доброкачественных опухолей печени (American College of Gastroenterology (ACG), 2014; Brazilian Society of Hepatology (SBH), 2015; European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016). Единогласного мнения о необходимости лечения гемангиом печени достигнуто не было. Таким образом, ACG рекомендовал использование хирургических методов лечения гемангиом >10 см, тогда как SBH и EASL предлагали лечить только симптоматические гемангиомы [4].

На сегодняшний день, с появлением и активным использованием малоинвазивных вмешательств, авторы активно пересматривают подходы к лечению гемангиом печени [5–7]. Все активнее проводятся исследования по эффективности малоинвазивных методов лечения, включающих радиочастотную термоабляцию, микроволновую абляцию, эндоваскулярную эмболизацию, а также химиоэмболизацию [7–15].

Самым тяжелым осложнением гемангиом печени является внутреннее кровотечение. Несмотря на то что данное осложнение встречается нечасто (1–4%), летальность при его возникновении составляет от 60 до 83% [16–18]. В 2011 году была опубликована работа, в которой авторы провели

анализ данных литературы до 2010 года и выявили все публикации о разрывах гемангиом печени. Всего было обнаружено 97 публикаций. Все 97 разрывов гемангиом были разделены на травматичные (51) и спонтанные (46). В группе пациентов с травматичным разрывом гемангиомы печени также было 3 пациента, получающих антикоагулянтную терапию, 3 больных, получающих терапию эстрогенами, а также 10 пациенток были беременны. Оставшиеся 46 больных имели спонтанный разрыв опухоли [19]. Нами проведен анализ литературы базы PubMed, где с 2010 по 2024 год была найдена информация еще о 23 случаях разрывов.

Мы приводим клинические случаи лечения осложнений гемангиом печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка К., 70 лет, госпитализирована в 1-е хирургическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» 24.08.2023 в экстренном порядке. Со слов пациентки, 23.08.2023 перенесла травму — упала с высоты собственного роста. За медицинской помощью в первые сутки не обращалась. 24.08.2023 стала отмечать появление болей внизу живота. При осмотре: состояние тяжелое. Живот при пальпации болезненный, перитонеальные симптомы сомнительны. HGB — 80 g/l, АСТ — 557,2 ед/л, АЛТ — 821,2 ед/л.

Выполнена МСКТ органов брюшной полости, выявлены признаки многочисленных гиподенсных участков по наружному контуру правой доли печени, сливного характера (вероятно, разрыв правой доли печени). Объемное образование правой доли печени. Жидкость по контуру печени и селезенки (с высокобелковым содержимым), распространяющаяся по обоим флангам брюшной полости в малый таз. На рисунке 1 представлены результаты МСКТ органов брюшной полости пациентки К., на которых выявлена гемангиома правой доли печени с разрывом (отмечено стрелкой).

В связи с подозрением на внутрибрюшное кровотечение была выполнена экстренная лапаротомия. В брюшной полости обнаружено до 1500 мл крови. При ревизии печени выявлено, что гемангиома занимает 7-й и 8-й сегменты, с дефектом в области гемангиомы размером до 8 см, имеющим

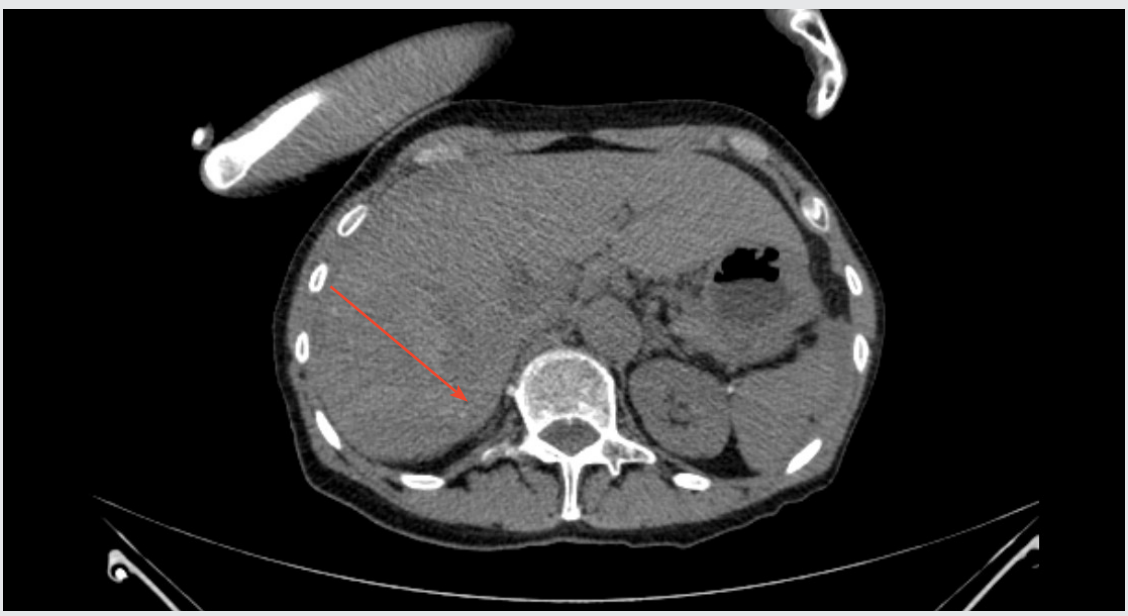

Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости пациентки К.

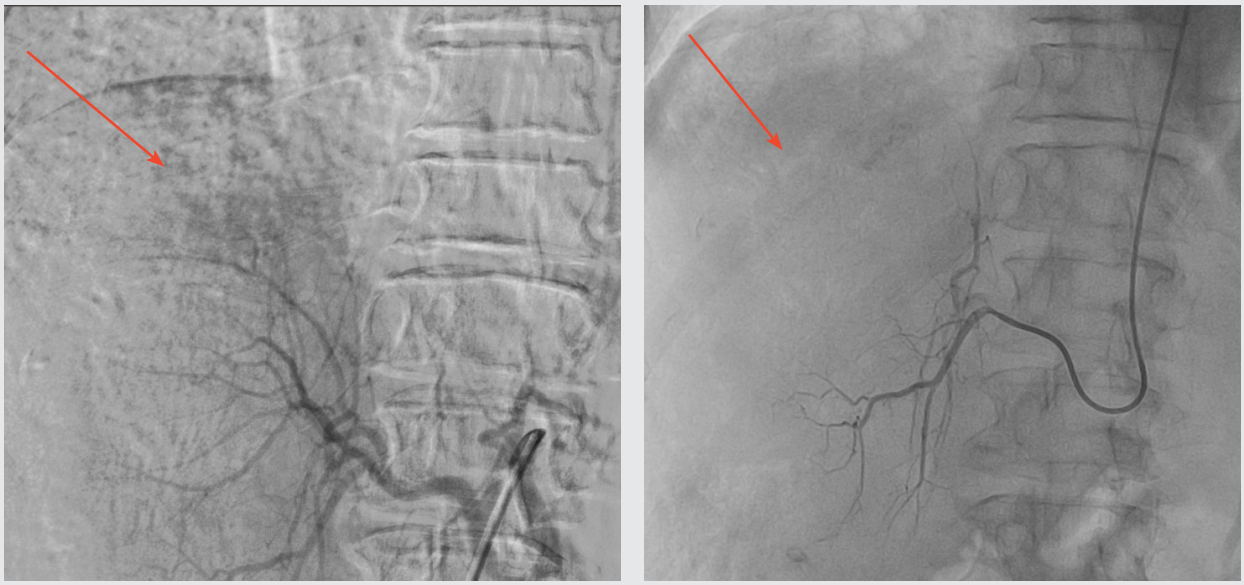

Рис. 2. Целиакография пациентки К. до (слева) и после (справа) рентгенэндоваскулярной эмболизации питающей опухоль артерии

сгустки в центре и подтекание крови. Принято решение о выполнении тампонады печени и дренировании брюшной полости.

25 августа 2023 года проведена ангиография артерий печени, в ходе которой выявлено контрастирование сосудистых каверн гемангиомы. Выполнена рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий печени, кровоснабжающих гемангиому, с использованием Contour Embolization Particles размером 500–710 микрон (1 флакон). По результатам процедуры наблюдается стагнация кровотока в артериях, питающих гемангиому (рис. 2).

06.09.2023 у пациентки развилась клиническая картина вялотекущего перитонита, в связи с чем была выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, санация, дренирование брюшной полости и замена тампона.

Пациентка находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с 24.08.2023 по 08.09.2023, где ей проводилась комплексная терапия, включающая антибиотикотерапию, обезболивающие препараты, гемостатики, гепатопротекторы, ингибиторы протонной помпы, дезагреганты. Также проводились профилактика тромбоэмболии легочной артерии, ритмоурежающая терапия, комплексная гипотензивная терапия и регулярный клинико-лабораторный контроль.

На фоне проведенного лечения состояние пациентки значительно улучшилось, заживление раны произошло вторичным натяжением. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение 12.10.2023.

Для оценки динамики состояния пациентке была выполнена МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 27.01.2024. На рисунке 3 контрольный снимок МСКТ пациентки К. демонстрирует остаточную ткань гемангиомы, локализованную на границе сегментов S7 и S8 (указано стрелкой).

Контуры печени неровные на границе сегментов S7, S8 (послеоперационный дефект). Отмечается остаточная ткань гемангиомы правой доли печени.

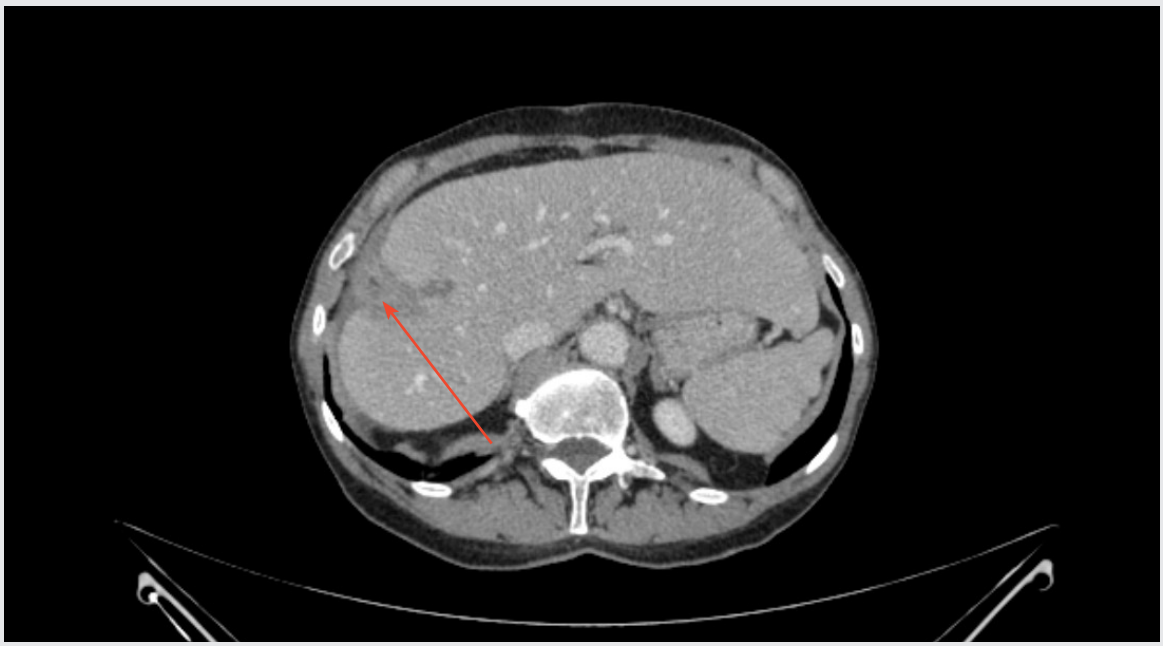

Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием пациентки К. после лечения в динамике через 3 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Больной У., 33 лет, был госпитализирован во 2-е хирургическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» 10.12.2020 с жалобами на выраженные ноющие, тянущие боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, слабость, тошноту.

При осмотре дежурным хирургом состояние больного средней степени тяжести, сознание ясное. Живот обычной формы, не вздут, при пальпации умеренно напряжен и значительно болезненный в эпигастральной и мезогастральной областях. Перитонеальных симптомов нет. Внешних повреждений не обнаружено. Пациент отрицает падения и ушибы.

Данные лабораторно-инструментальных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин 105 г/л (понижен), эритроциты $3{,}92\times10^{12}$/л (в пределах нижней границы нормы), тромбоциты 513×10^{9}/л (повышены), лейкоциты 8.92×10^{9}/л (в пределах нормы). Биохимический анализ крови: глюкоза — 8,1 ммоль/л (повышена, возможна гипергликемия), мочевина — 4,5 ммоль/л (в пределах нормы), общий белок — 80,4 г/л (в норме), билирубин общий — 24,3 мкмоль/л (на верхней границе нормы), аспартатаминотрансфераза — 151 Ед/л (значительно повышена, возможное повреждение тканей печени), аланинаминотрансфераза — 98 Ед/л (повышена, указывает на поражение печени), амилаза мочи — 36710 Ед/л (значительно повышена, возможное поражение поджелудочной железы). УЗИ органов брюшной полости от 10.12.2020: эхоструктура паренхимы печени неоднородная. В левой доле выявлено гетерогенное образование размером 124×71 мм, с участками повышенной эхогенности и анэхогенными включениями до 43 мм. В результате дообследования был поставлен диагноз: очаговое образование левой доли печени. Подозрение на внутрипеченочную гематому.

Проведенное лечение. 14.12.2020 выполнено

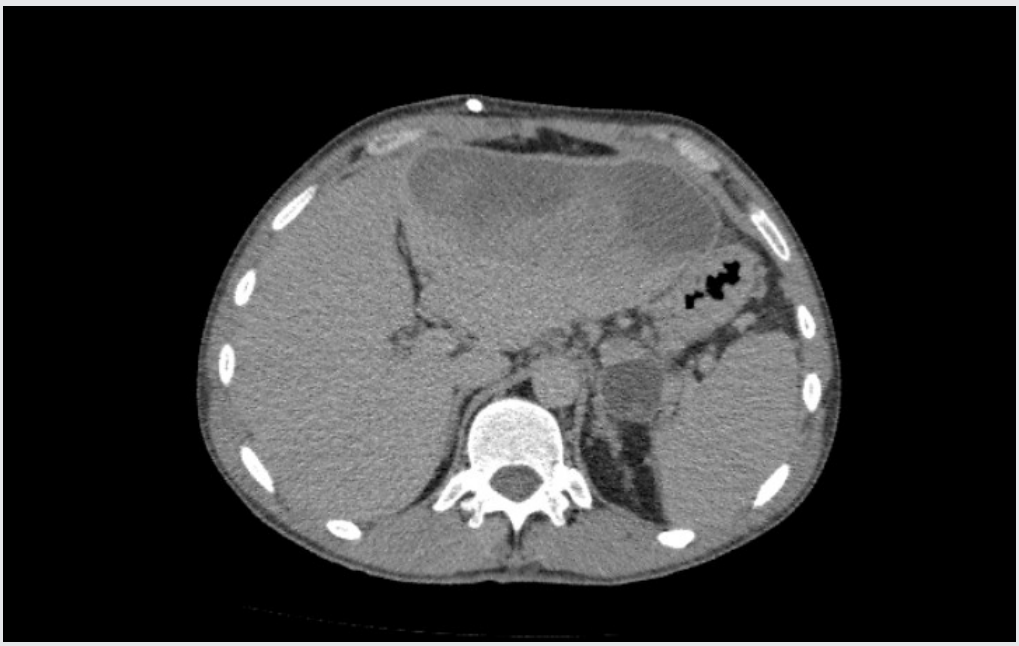

Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием у пациента У.

чрескожное наружное катетерное дренирование жидкостного компонента образования под контролем ультразвукового сканирования. Получено 200 мл лизированной крови, что подтверждено цитологическим исследованием.

План дальнейшего обследования: для уточнения диагноза пациенту рекомендовано дальнейшее обследование, включая уточняющие методы визуализации и лабораторные тесты.

МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 17.12.2020 — картина жидкостного объемного образования левой доли печени с содержимым, равным по плотности крови. На рисунке 4 наличие солидного компонента, накапливающего контраст, по периферии образования позволяет судить о присутствии опухолевой ткани (гемангиомы). Пациенту установлен диагноз: подкапсульный разрыв гемангиомы левой доли печени.

Больному была проведена пункционная биопсия для подтверждения диагноза, в результате которой выявлена цитологическая картина, соответствующая гемангиоме. Обнаружены элементы сосудистого эндотелия, лизированная кровь, тромбы и соединительная ткань. Для лечения проводилась санация остаточной полости гематомы антисептическими растворами, антибиотикотерапия (цефтриаксон, метрагил, ципрофлоксацин), инфузионная терапия, гемотрансфузии и введение гемостатиков (транексамовая кислота, этамзилат).

Несмотря на предпринятые меры, отмечался эпизод рецидива кровотечения 17.12.2020. В связи с этим было принято решение о проведении эндоваскулярной эмболизации питающей артерии гемангиомы с целью остановки кровотечения.

18 декабря 2020 года пациенту была выполнена целиакография с селективной катетеризацией общей печеночной артерии. В ходе исследования выявлена экстравазация контрастного вещества из артерий II и III сегментов печени в полость па-

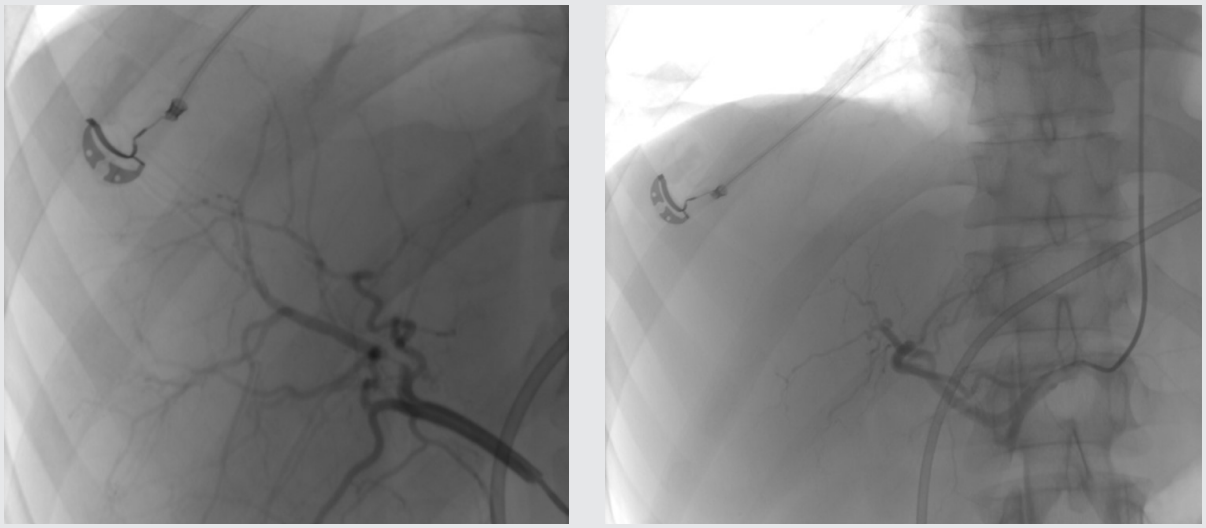

Рис. 5. Целиакография пациента У. до (слева) и после (справа) рентгенэндоваскулярной окклюзии питающей опухоль артерии

Рис. 6. МСКТ органов брюшной полости пациента У. после целиакографии

тологического образования. На основании полученных данных было принято решение о проведении рентгенэндоваскулярной окклюзии (РЭО) артерий II и III сегментов. В указанные сосуды селективно введены эмбосферы Biosphere Medical Embosphere размером 500–700 нм в объеме 2 мл. На рисунке 5 представлена целиакография пациента до и после эмболизации.

С целью подтверждения достигнутого эмболизирующего и гемостатического эффекта были проведены контрольные обследования. Выполнена МСКТ органов брюшной полости 30.12.2020. На рисунке 6 состояние после целиакографии, РЭО ветвей печеночной артерии, дренирования образования печени; картина кистоподобного опухолевидного образования левой доли печени с включением плотности крови, размерами 60×51×81,5 мм.

Далее больному была продолжена чрескатетерная санация остаточной полости гематомы до полного исчезновения жидкостного компонента. Катетер удален 12 января 2021 года. При контрольном УЗИ от 12.02.2021 остаточная полость гематомы не определяется. Солидный компонент гемангиомы размерами 54×15 мм с признаками фиброзного процесса. Больной выписан 13 января с клиническим выздоровлением.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Больной К., 67 лет, переведен во 2-е хирургическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» из ЦРБ 02.03.2023 с диагнозом: разрыв кавернозной гемангиомы правой доли печени, осложненный кровотечением в брюшную полость и гемобилией. Состояние после лапаротомии, тампонирования печени, холецистэктомии, дренирования холедоха от 19.01.2023. Гнойный свищ передней брюшной стенки.

Выполнена МСКТ печени с внутривенным

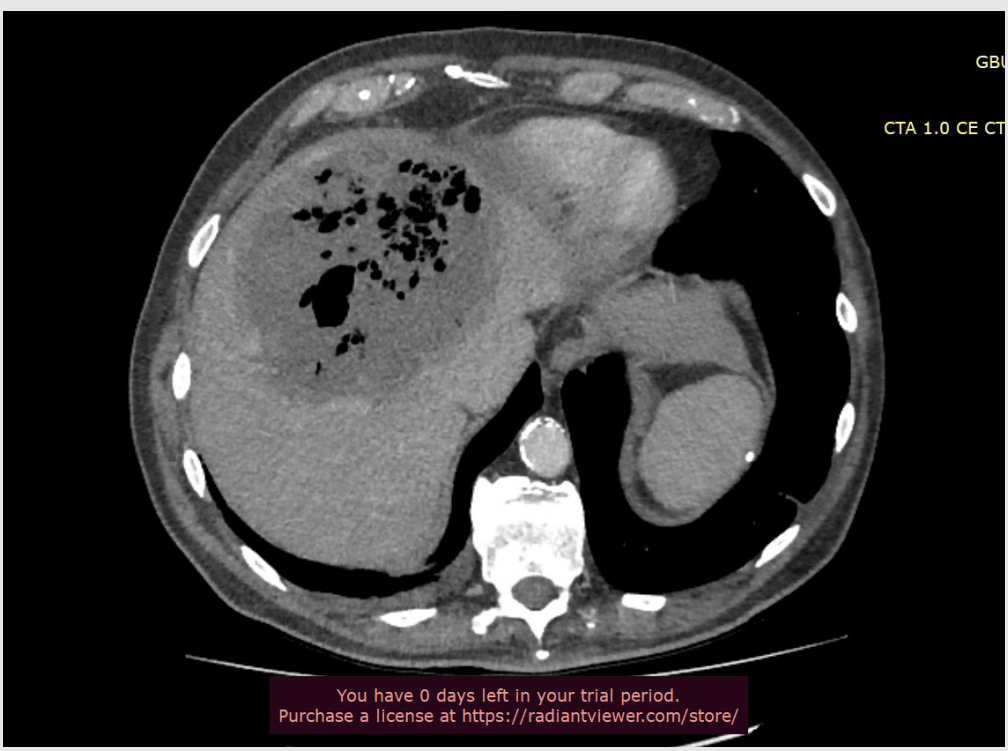

Рис. 7. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием пациента К.

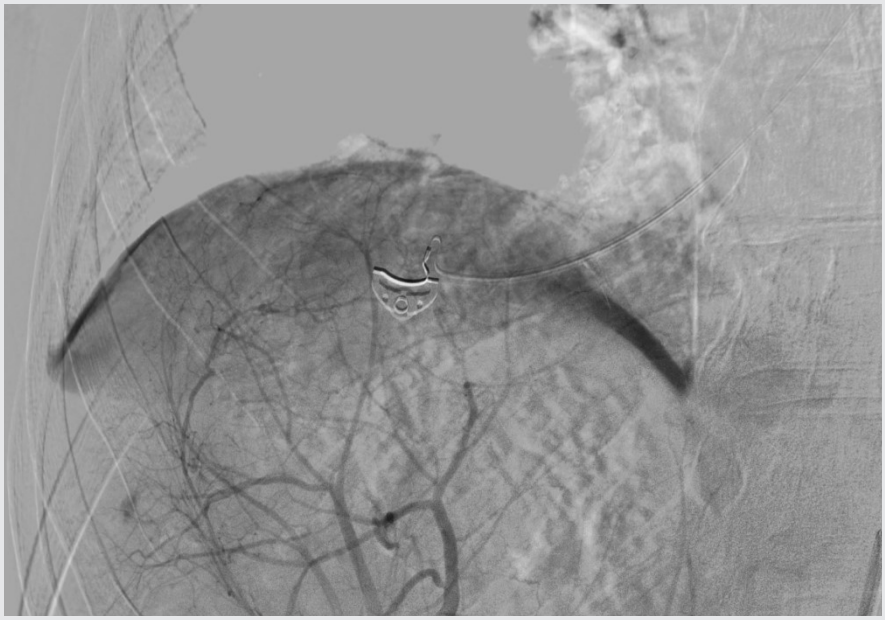

Рис. 8. Целиакография пациента К.

контрастированием 05.03.2023. В паренхиме печени, в сегментах S4, S5, S7 и S8, выявлено объемное образование значительных размеров (132×129×114 мм), которое тесно прилежит к сегменту S3. Образование характеризуется умеренным накоплением контрастного вещества по периферии, наличием жидкостного компонента в центральной части и присутствием множественных разнокалиберных пузырьков воздуха. Кровоснабжение образования осуществляется от правой печеночной артерии и ее ветвей (рис. 7).

В рамках предоперационной подготовки 09.03.2023 пациенту была выполнена целиакография: в правой доле печени, в проекции 8-го сегмента, выявлено объемное образование, которое частично накапливает контрастное вещество, что соответствует гемангиоме. Проведена эмболизация артерий, питающих опухоль (рис. 8).

14.03.2023 больной повторно оперирован — планировалось радикальное лечение в объеме резекции печени с гемангиомой. В связи с тяжелой сопутствующей патологией (ИБС: постинфарктный кардиосклероз, 2019), выраженным спаечным процессом, нагноением образования печени, от радикального хирургического лечения было решено воздержаться. Была выполнена лапаротомия, дренирование нагноившейся гемангиомы печени. Через неделю после проведенного хирургического вмешательства выделений по дренажу не наблюдалось, дренаж был удален. Состояние пациента стабилизировалось, он был выписан для продолжения амбулаторного лечения. Принято решение воздержаться от проведения радикального оперативного вмешательства ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии у пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Пациентка С., 45 лет, обратилась к хирургу поликлиники НОКБ им. Н.А. Семашко 15.05.2024 с жалобами на практически ежедневную лихорадку до 39°С с 29.03.2024. Диагноз «гигантская ге-

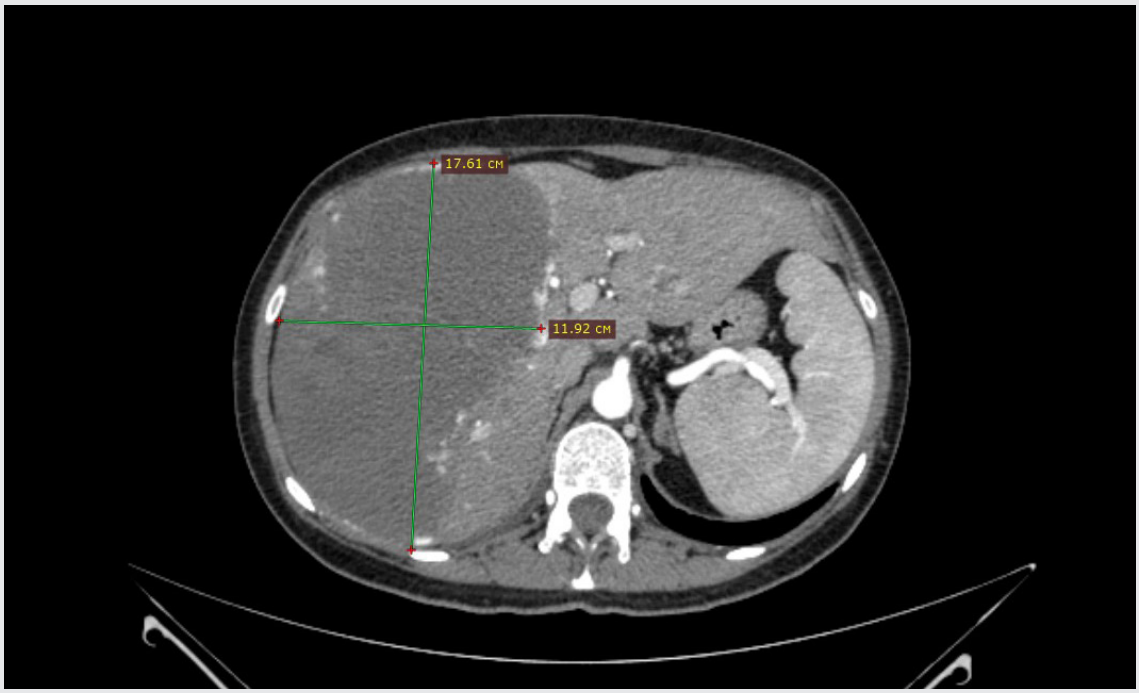

Рис. 9. МСКТ органов брюшной полости пациентки С.

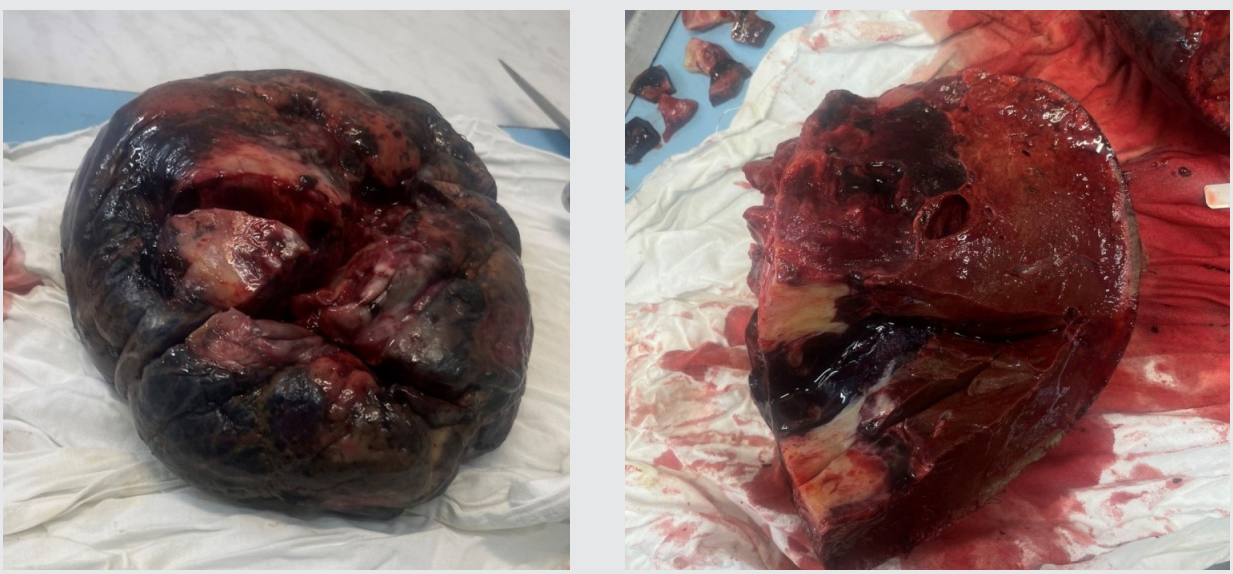

Рис. 10. Операционный препарат пациентки С. – гигантская гемангиома печени размером 18 см

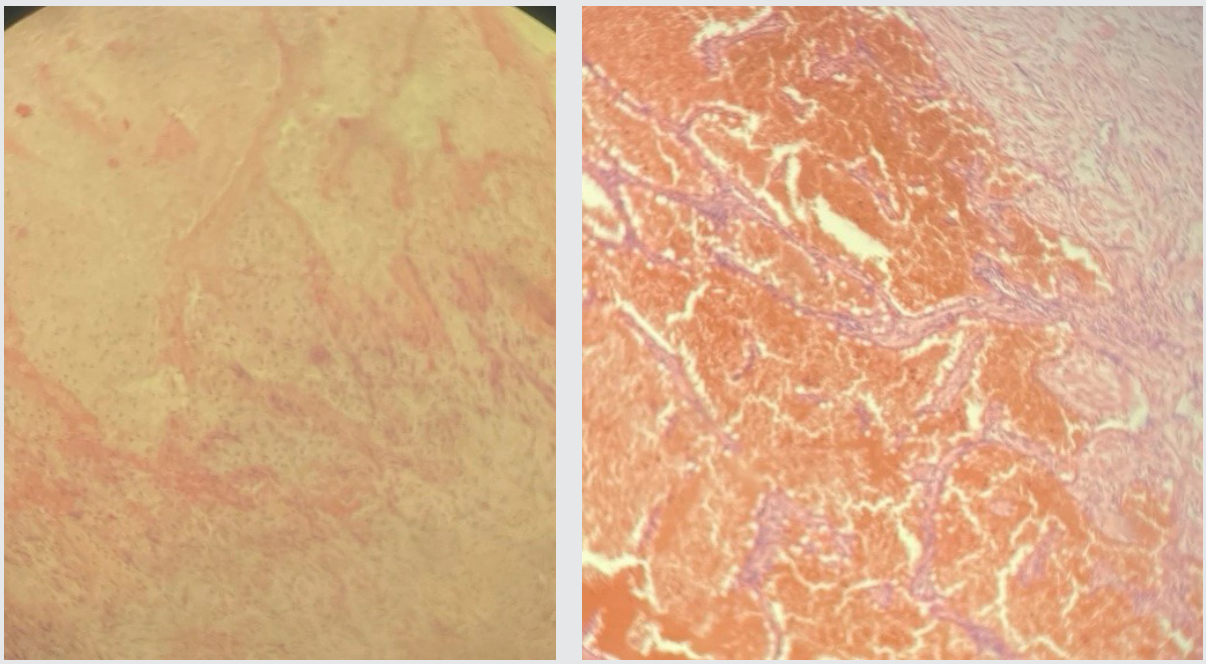

Рис. 11. Гистологический препарат гемангиомы, окрашенный гематоксилином и эозином, увеличение ×10

мангиома правой доли печени» (размером 18,8 см) был установлен в 2018 году. Пациентка отказалась от предложенного оперативного лечения. В 2024 году пациентка была госпитализирована в первое хирургическое отделение по экстренным показаниям с подозрением на абсцедирование гемангиомы.

18 мая 2024 года выполнена МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. По результатам исследования выявлено объемное образование правой доли печени, предположительно гигантская кавернозная гемангиома. Также обнаружены мелкие гемангиомы обеих долей печени, гепатомегалия, жировой гепатоз, спленомегалия, добавочная долька селезенки, единичные простые кисты паренхимы обеих почек, небольшое скопление жидкости в брюшной полости и лимфаденопатия. На рисунке 9 определяется объемное образование правой доли печени размером 17,61×11,92 см. 30.05.2024 пациентка оперирована — выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия. Диагноз гемангиомы подтвержден гистологически (см. рис. 10, 11). Операционный препарат — гемангиома правой доли печени диаметром 188 мм — представлен на рисунке 10.

На рисунке 11 гистологический препарат гемангиомы с некрозом: слева наблюдаются безъядерные клетки, справа визуализируются капсула гемангиомы и сосудистые каверны.

Пациентка выписана из стационара 11 июня 2024 года в удовлетворительном состоянии с улучшением. Симптомы лихорадки и болевой синдром были успешно купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на доброкачественный характер гемангиом печени, около трети из них склонны к прогрессирующему росту, что может привести к значительным размерам опухолей и развитию серьез-

ных осложнений. Хотя осложнения гемангиом печени встречаются редко, уровень летальности при их возникновении достигает 83%. В связи с этим динамическое наблюдение за опухолью при ее активном росте представляется нецелесообразным.

Приведенные клинические примеры подчеркивают важность своевременного лечения гемангиом печени для предотвращения тяжелых осложнений. Также они демонстрируют эффективность комбинированного подхода, включающего минимально инвазивные методы лечения, такие как чрескожные катетерные вмешательства и рентгенэндоваскулярная окклюзия артерий, питающих гемангиому.

Широкое внедрение минимально инвазивных вмешательств расширяет показания к лечению данных новообразований благодаря их низкой травматичности и высокой результативности. Применение этих методов на ранних стадиях роста опухоли позволяет достичь значительных успехов в лечении и избежать развития тяжелых осложнений в дальнейшем. Кроме того, использование малоинвазивных технологий при лечении осложнений самих опухолей, а также осложнений после резекционных вмешательств, выполненных по поводу гемангиом, способствует снижению хирургической агрессии и улучшению исходов лечения у данной категории пациентов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gao J., Xu L., Yang M.M., Ke S., Ding X.M., Wang S.H., Sun W.B. A severe complication of myocardial dysfunction post radiofrequency ablation treatment of huge hepatic hemangioma: a case report and literature review. *Open Med (Wars)* 2019; 14: 398–402.

2. Гранов А.М., Полысалов В.Н. *Гемангиомы печени*. СПб: Гиппократ; 1999. Granov A.M., Polysalov V.N. *Gemangiomy pecheni* [Gemangiomy pecheni]. Saint Petersburg: Gippokrat; 1999.

3. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга. *Анналы хирургической гепатологии* 2012; 17(1): 86–93. Chardarov N.K., Ganiev F.A., Bagmet N.N., Skipenko O.G. Gemangiomy pecheni: vzglyad khirurga. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* 2012; 17(1): 86–93.

4. Haring M.P.D., Cuperus F.J.C., Duiker E.W., de Haas R.J., de Meijer V.E. Scoping review of clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8(1): 1–14, https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020–000592.

5. Zhang Z.H., Jiang C., Li J.X. Reconsideration of the clinical management of hepatic hemangioma. *World J Gastrointest Surg* 2024; 16(11): 3623–3628, https://doi.org/ 10.4240/wjgs.v16.i11.3623.

6. Zhou C.M., Cao J., Chen S.K., Tuxun T., Apaer S., Wu J., Zhao J.M., Wen H. Retrospective analysis based on a clinical grading system for patients with hepatic hemangioma: a single center experience. *World J Gastrointest Surg* 2024; 16(7): 2047–2053, https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i7.2047.

7. Evans J., Willyard C.E., Sabih D.E. Cavernous hepatic hemangioma. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

8. Bi Y., Ren J., Han X. Pingyangmycin-loaded drug-eluting beads transarterial embolisation for giant cavernous haemangioma of the liver: a case report. *Heliyon* 2024; 10(16): 1–6, https://doi.org/10.1016/j.heliyon.

9. Tonpe S., Warbhe H., Banode P., Gaddam N. A case report: giant liver hemangioma treated with transcatheter embolization. *Cureus* 2024; 16(8): 1–7, https://doi.org/10.7759/cureus.65927.

10. Torkian P., Li J., Kaufman J.A., Jahangiri Y. Effectiveness of transarterial embolization in treatment of Symptomatic Hepatic Hemangiomas: Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 40(1): 80–91, https://doi.org/10.1007/s00270–020–02611–5.

11. Li J., Zhang S., Ning C., Li G., Guo S. Efficacy of radiofrequency ablation vs. transcatheter arterial embolization for hepatic hemangiomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36(6): 750–757, https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002724.

12. Zhao D., Xie L., Makamure J., Liu Z., Zhang L., Li Q., Zhang X., Zhao Y., Zheng C., Shi L., Liang B. Transcatheter ar-

terial embolization with bleomycin-lipiodol of hepatic hemangiomas: safety, efficacy and predictors of response. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2024; 47(7): 931–942, https://doi.org/10.1007/s00270–024–03690–4.

13. Kurniawan J., Teressa M., Budiman R.A., Matondang S.B.R.E. Transarterial embolization with bleomycin-lipiodol emulsion: a successful minimal invasive approach for giant liver hemangioma. *Clin J Gastroenterol* 2024; 17(3): 511–514, https://doi.org/10.1007/s12328–024–01948–5.

14. Kacała A., Dorochowicz M., Korbecki A., Sobański M., Puła M., Patrzałek D., Janczak D., Guziński M. Transarterial bleomycin-lipiodol chemoembolization for the treatment of giant hepatic hemangiomas: an assessment of effectiveness. *Cancers (Basel)* 2024; 16(2): 380, https://doi.org/10.3390/cancers16020380.

15. Cai Q., Qian T.G., Zhao Q.Y., Feng S.Y., Yang Q., Luo Y.C., Dai Y.Q., Liang P., Yu X.L., Liu F.Y., Han Z.Y., Du Q.W., Li X., Yu J. Percutaneous microwave ablation versus sclerotherapy for large hepatic hemangioma: a multi-center cohort study. *Int J Hyperthermia* 2024; 41(1): 2285705, https://doi.org/10.1080/02656736.2023.2285705.

16. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Жемерикин Г.А., Юриченко Ю.Ю., Некрасова Т.П. Микроволновая абляция в хирургическом лечении больных гемангиомами печени. *Вестник хирургической гастроэнтерологии* 2016; 1–2: 15–21, https://doi.org/10.16931/1995–5464.2015310–16. Chernousov A.F., Musaev G.Kh., Zhemerikin G.A., Yurichenko Yu.Yu., Nekrasova T.P. Microwave ablation as a method of surgical treatment of the liver hemangiomas. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* 2016; 1–2: 15–21, https://doi.org/10.16931/1995–5464.2015310–16.

17. Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., Безалтынных А.А. Применение препарата «Полигемостат» для обеспечения гемостаза при спонтанном разрыве кавернозной гемангиомы печени (клиническое наблюдение). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2016; 14(4): 72–76. Parkhisenko Yu.A., Vorontsov A.K., Kalashnik R.S., Bezaltynnykh A.A. APplication of "Polygemostat" drug to ensure hemostasis in spontaneous rupture of cavernous liver hemangioma (clinical observation). *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2016; 14(4): 72–76.

18. Пышкин С.А., Варвашеня В.П., Ткаченко П.Б. Гемангиомы печени. *Вестник хирургии* 1995; 154(1): 38–40. Pyshkin S.A., Varvashenya V.P., Tkachenko P.B. Liver hemangiomas. *Vestnik khirurgii* 1995; 154(1): 38–40.

19. Donati M., Stavrou G.A., Donati A., Oldhafer K.J. The risk of spontaneous rupture of liver hemangiomas: a critical review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18(6): 797–805, https://doi.org/10.1007/s00534–011–0420–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.Н. Кудрявцева, аспирант кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.В. Базаев, д.м.н., зав. кафедрой общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

С.В. Акуленко, к.м.н., врач-хирург, заведующий центром мини-инвазивных оперативных вмешательств ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

А.А. Малов, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Д.М. Кучин, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.А. Кузьменко, к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

А.Р. Кокобелян, к.м.н., доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.И. Кожевникова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Кудрявцева Алина Николаевна,
e-mail: kudryavtseva.a21@yandex.ru

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.5-07
3.1.18 — внутренние болезни
Поступила 18.03.2025

Е. Н. Соловьянова[1], Л. В. Бердникова[2], И. А. Пасхина[2], Н. К. Козина[2], М. А. Лесников[1], А. С. Самодуров[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Болезнь Фабри представляет собой наследственную патологию, относящуюся к классу лизосомных болезней накопления, которая возникает вследствие снижения либо полного отсутствия активности фермента α-галактозидазы (GLA). Дефицит данного фермента препятствует полному расщеплению гликосфинголипидов, что приводит к их накоплению в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Клинические проявления заболевания отличаются значительным разнообразием и вариабельностью, что существенно затрудняет процесс диагностики. Основным методом лечения болезни Фабри является заместительная терапия с использованием фермента α-галактозидазы.

В статье рассматривается клинический случай пациента с классической формой болезни Фабри, характеризующейся наличием ангиокератом, нейропатической боли, гипертрофической кардиомиопатии и нефропатии. Подробно описывается динамика развития симптомов заболевания, процесс диагностического поиска и тактика клинического ведения пациента.

Ключевые слова: болезнь Фабри; гипертрофическая кардиомиопатия; альфа-галактозидаза А; нефропатия; ангиокератомы; заместительная ферментная терапия.

FABRY DISEASE: A CLINICAL CASE

E.N. Solovyanova[1], L.V. Berdnikova[2], I.A. Paskhina[2], M.A. Lesnikov[1], S.A. Samodurov[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2] Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

Fabry disease is an inherited lysosomal storage disorder caused by reduced or absence of activity of the enzyme α-galactosidase A (GLA). Enzyme deficiency prevents complete degradation of glycosphingolipids, leading to their accumulation within lysosomes of multiple organs — including the heart, kidneys, nervous system and vascular endothelium. The clinical picture is highly heterogeneous and variable, which makes diagnosis challenging. Enzyme-replacement therapy with recombinant α-galactosidase A is the mainstay of treatment.

This article presents a clinical case of a patient with the classic form of Fabry disease, manifesting with angiokeratomas, neuropathic pain, hypertrophic cardiomyopathy and nephropathy. The step-by-step evolution of symptoms, the diagnostic work-up and the management strategy are described in detail.

Key words: Fabry disease; hypertrophic cardiomyopathy; α-galactosidase A; nephropathy; angiokeratomas; enzyme-replacement therapy.

Болезнь Фабри (БФ), также известная как болезнь Андерсона–Фабри, представляет собой наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Основной причиной патологии является снижение или полное отсутствие активности фермента α-галактозидазы (GLA). Дефицит данного фермента приводит к нарушению процессов расщепления гликосфинголипидов, что способствует их накоплению в лизосомах клеток различных органов и тканей, включая сердце, почки, нервную систему и сосудистый эндотелий [1].

Впервые болезнь была описана в 1898 году немецким врачом Иоганном Фабри и английским дерматологом Уильямом Андерсоном, которые независимо друг от друга наблюдали кожные изменения в сочетании с поражением внутренних органов у двух пациентов мужского пола: мальчика и взрослого мужчины [2, 3]. Впоследствии заболевание получило название «болезнь Фабри» или «болезнь Андерсона–Фабри».

В 1967 году R. Brady и его коллеги выявили первичный биохимический дефект, лежащий в основе патологии, а именно недостаточность фермента GLA. Позже, в 1989 году, был секвенирован ген *GLA*, что позволило с помощью методов генной инженерии синтезировать данный фермент *in vitro*. Это открытие стало основой для разработки препаратов ферментозаместительной терапии, которые используются для лечения данного заболевания [4, 5].

БФ относится к редким наследственным заболеваниям. Частота встречаемости данной патологии в различных странах существенно варьирует и составляет от 1 случая на 117 000 до 1 на 476 000

живых новорожденных [1, 4]. Эти различия обусловлены сложностями диагностики и различной распространенностью заболевания в разных популяциях.

Развитие БФ связано с абсолютным или относительным дефицитом фермента GLA, что является следствием мутации гена, расположенного на длинном плече Х-хромосомы. На сегодняшний день выявлено более 1000 различных вариантов мутаций в этом гене, которые изменяют его свойства и стабильность. Большинство из этих мутаций являются уникальными для каждой семьи. Наследование заболевания происходит по Х-сцепленному типу [1, 4, 5].

У мужчин с данным заболеванием мутантная Х-хромосома передается всем дочерям. Хотя дочери, как правило, остаются клинически здоровыми, они могут передавать поврежденную хромосому и, соответственно, патологический аллель половине своих потомков. Однако женщины-носительницы также могут проявлять клинические симптомы болезни, которые в некоторых случаях могут быть столь же тяжелыми, как и у мужчин с этим заболеванием [1, 4].

Дефицит фермента GLA приводит к нарушениям липидного обмена, что сопровождается накоплением промежуточных продуктов метаболизма, таких как гликосфинголипиды, в лизосомах различных клеток. Основным субстратом, который накапливается в результате данного процесса, является глоботриаозилцерамид (Gb3) [4, 6]. Накопление Gb3 может наблюдаться в нервной ткани, эндотелиальных клетках сосудов, кардиомиоцитах, подоцитах, а также клетках почечных канальцев. Повреждение лизосом вследствие накопления Gb3 запускает каскад внутриклеточных реакций, которые способствуют развитию необратимого фиброза жизненно важных органов. Эти патологические изменения в конечном итоге приводят к тяжелым осложнениям, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также почечную недостаточность, что может стать причиной летального исхода [7–9].

Наиболее частым клиническим проявлением данного заболевания является поражение центральной нервной системы (ЦНС), обусловленное нарушением функции нейронов. Это происходит вследствие прямого отложения гликосфинголипида Gb3 в нейронах, а также в шванновских клетках и эндотелиоцитах сосудов нервов. Поражение ЦНС, как правило, проявляется в виде транзиторных ишемических атак, ишемических или геморрагических инсультов. У большинства пациентов инсульт развивается в возрасте от 20 до 50 лет, причем у каждого пятого из них — до 30 лет. В двух третях случаев инсульт возникает на фоне атипичного течения заболевания с изолированным поражением сосудов головного мозга. У 50% пациентов с БФ заболевание может начинаться с мозгового инсульта. В связи с этим данное заболевание следует рассматривать как возможный диагноз у всех пациентов с ранним развитием инсульта, даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска [10].

Кроме того, хроническая ишемия головного мозга может приводить к развитию сосудистой деменции, которая характеризуется снижением памяти и изменением поведения [4, 5, 10, 11]. У большинства пациентов с БФ наблюдаются выраженные хронические нейропатические боли, которые проявляются в виде трех типов болевых синдромов: болезненной жгучей полинейропатии, акропарестезии и болевых кризов Фабри [1, 4, 5].

Для болезненной жгучей полинейропатии характерны длительные стреляющие боли в дистальных отделах конечностей (кисти, стопы) с иррадиацией в проксимальные отделы. Также наблюдаются гиперпатия — чрезмерная болевая реакция на болевой стимул, и аллодиния — возникновение боли в ответ на прикосновение кисточкой, тканью или при воздействии температурных изменений окружающей среды.

Акропарестезия проявляется спонтанными ощущениями, такими как покалывание или ощущение ползания мурашек в области кистей и стоп. У некоторых пациентов отмечается леденящая

боль в области ладоней при воздействии низких температур.

Болевые кризы, характерные для болезни Фабри, часто провоцируются изменением погодных условий, повышением температуры тела (лихорадкой), физической нагрузкой, стрессом или употреблением алкоголя. Эти эпизоды могут возникать у пациентов обоего пола, начиная с двухлетнего возраста. Во время болевого криза боль становится особенно интенсивной, может распространяться из дистальных отделов конечностей в проксимальные и продолжаться от нескольких секунд до нескольких недель, при этом не купируется опиоидными анальгетиками. Часто боль сопровождается повышением температуры тела до фебрильных значений [1, 11].

Снижение слуха, классифицируемое как нейросенсорная тугоухость, а также эпизоды головокружения объясняются вовлечением VIII пары черепномозговых нервов [1, 4, 5, 12]. Гипогидроз и диспептические расстройства желудочно-кишечного тракта связываются с поражением вегетативных нервных волокон [11, 12].

Кожные проявления характеризуются появлением ангиокератом — мягких темно-красных папул, которые преимущественно локализуются в околопупочной области, на бедрах, в паховой зоне и на ягодицах. Кожа становится сухой, отмечается снижение потоотделения [1, 4, 5, 13].

При поражении почек в первую очередь страдают подоциты, однако со временем патологический процесс охватывает также мезангиальные и эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки артерий, интерстиций и клетки канальцев [4, 5, 14]. Первым признаком почечной дисфункции чаще всего является протеинурия. Однако могут наблюдаться и такие проявления, как гематурия, изостенурия и ацидоз. По мере прогрессирования заболевания развивается хроническая болезнь почек (ХБП) [15]. В литературе также описаны случаи острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с болезнью Фабри [16].

Кардиологические проявления БФ обусловлены развитием воспалительного процесса и нарушением синтеза АТФ в митохондриях, что является реакцией на отложение гликосфинголипида Gb3 в кардиомиоцитах и повреждение сосудов. Эти процессы приводят к ишемии миокарда и развитию фиброза. Одним из характерных признаков поражения сердца при БФ является гипертрофия левого желудочка, которая сопровождается нарушениями ритма и проводимости сердца, а также может стать причиной инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [17]. Утолщение стенок сердца при этом заболевании не может быть объяснено исключительно отложением гликосфинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, поскольку их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Таким образом, более значимым фактором является истинная гипертрофия кардиомиоцитов, которая, вероятно, индуцируется накоплением гликосфинголипидов [17, 18].

С клинической точки зрения различают две формы БФ: классическую и неклассическую. Классическая форма может проявляться в любом возрасте и характеризуется мультисистемным поражением, тогда как неклассическая форма обычно имеет позднее начало и затрагивает преимущественно одну систему органов, например головной мозг, сердце или почки [1, 4, 5].

Классическая форма болезни Фабри обусловлена выраженным дефицитом фермента (вплоть до полного отсутствия его активности), что приводит к ранней манифестации заболевания с развернутой клинической картиной. Основные проявления включают так называемые «кризы Фабри», полинейропатию, ангиокератомы, кератопатию, гипогидроз, повышенную чувствительность к высоким температурам, желудочно-кишечные расстройства, снижение слуха и лимфедему. С возрастом, обычно после 20 лет, наблюдается прогрессирующее поражение органов-мишеней. Это включает почки (острое повреждение почек или хроническую болезнь почек), сердце (гипертрофия миокарда левого желудочка, фиброз, аритмии, инфаркт миокарда) и мозг (инсульт, транзиторные ишемические атаки) [1, 12, 16, 17, 19–24].

Рис. 1. Данные ЭКГ-исследования пациента

Неклассическая форма БФ проявляется при менее выраженном дефиците фермента GLA и обычно дебютирует в более зрелом возрасте (около 40 лет). В этом случае заболевание преимущественно поражает одну систему органов, что определяет его как позднюю или неклассическую форму [1, 17, 20, 21].

Существуют принципиальные различия в верификации диагноза БФ у мужчин и женщин. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по болезни Фабри (2024 г.), критерии диагностики включают снижение активности фермента альфа-галактозидазы (GLA) в крови, повышение концентрации гликосфинголипида Gb3 в крови (определяемое методом тандемной масс-спектрометрии с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии) и выявление мутаций в гене *GLA* у мужчин. Важно учитывать, что у женщин снижение активности фермента может не достигать значений ниже референсных [1].

Лечение болезни Фабри включает патогенетическую и симптоматическую терапию. В качестве патогенетического подхода рекомендуется ферментная заместительная терапия, которая предполагает внутривенное введение аналога альфа-галактозидазы. В Российской Федерации применяются два препарата: агалсидаза альфа и агалсидаза бета. Симптоматическое лечение включает использование препаратов для купирования болевого синдрома нейропатической природы, в том числе антиконвульсантов [1, 24–26].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 35 лет.

Согласно данным анамнеза, пациент с 30-летнего возраста периодически отмечает эпизоды повышения артериального давления (АД). Однако систематического контроля уровня АД не осуществлял, а регулярную гипотензивную терапию не принимал. Вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Не связан с профессиональными вредными факторами. Занятия спортом носили нерегулярный характер. Наследственность не отягощена. Состоит в браке, воспитывает двух дочерей.

В 2024 году, в ходе очередного планового медицинского осмотра, было зафиксировано повышение АД до 150/90 мм рт. ст., а также выявлены изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), характеризующиеся депрессией сегмента ST в отведениях I, II, III, aVF, V3–V6. Эти изменения могут свидетельствовать о возможной картине острой ишемии миокарда (рис. 1).

При экстренной госпитализации признаки острой коронарной патологии не были выявлены. Однако эхокардиографическое исследование (ЭХО-КС) показало наличие гипертрофии миокар-

да левого желудочка и межпредсердной перегородки. По результатам суточного мониторирования ЭКГ была диагностирована неустойчивая желудочковая тахикардия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выявила асимметричную гипертрофию миокарда, преимущественно в апикальных отделах левого и правого желудочков, с распространением на переднюю и боковую стенки левого желудочка, при этом обструкция выводного отдела левого желудочка отсутствовала. Также была обнаружена дилатация левого предсердия и фиброз миокарда боковой и нижней стенок левого желудочка по ишемическому типу.

Лабораторные исследования показали гиперазотемию (мочевина — 12,77 ммоль/л, креатинин — 206 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI — 36 мл/мин/1,73 м²) и протеинурию (0,2 г/л). На основании полученных данных заподозрена болезнь Фабри. Для подтверждения диагноза был взят материал на скрининг-тест для определения уровня лизосфинголипидов и активности лизосомальных ферментов в пятнах высушенной крови.

Рис. 2. Ангиокератомы латеральной поверхности левого бедра

Для проведения дальнейшей диагностики пациент был направлен в нефрологическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». При поступлении пациент предъявлял жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения, повышенную утомляемость, общую слабость, а также случаи повышения АД до 160/100 мм рт. ст. При объективном осмотре: телосложение нормостеническое, рост 183 см, масса тела 70 кг. Обращали на себя внимание выступающие надбровные дуги и лобные бугры. Кожные покровы обычной влажности. На коже живота и бедер выявлены мелкие петехиальные высыпания темно-вишневого цвета, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи, не исчезающие при надавливании и безболезненные (рис. 2).

Видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 62 удара в мин, АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Отеков нет. Стул, диурез в норме. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Согласно результатам лабораторных исследований, показатели общего анализа крови находятся в пределах нормы: уровень гемоглобина составляет 151 г/л, количество лейкоцитов — 7,61×10⁹/л, тромбоцитов — 172×10⁹/л. Биохимический анализ крови: уровень креатинина составляет 219 мкмоль/л, мочевины — 10,62 ммоль/л, мочевой кислоты — 469 мкмоль/л, С-реактивного белка — 1,8 мг/л, холестерина — 3,33 ммоль/л, калия — 5,09 ммоль/л, общего кальция — 2,42 ммоль/л, общего белка — 68,8 г/л. Диспротеинемия отсутствует. Анализ мочи по Нечипоренко показал содержание эритроцитов на уровне 1×10³/мл и лейкоцитов — 2×10³/мл. Суточная экскреция белка с мочой составляет 0,64 г.

При ультразвуковом исследовании почек уста-

новлены следующие параметры: размеры правой почки составляют 102×45 мм с толщиной паренхимы 16 мм, размеры левой почки — 103×45 мм с толщиной паренхимы также 16 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты отсутствуют.

При детальном опросе пациент сообщил, что с возраста 5 лет периодически испытывал эпизоды жгучих болей в области ладоней и стоп. Эти боли усиливались в условиях жаркой погоды или при повышении температуры тела, не купировались приемом анальгетиков и самостоятельно проходили после нормализации температуры тела либо при снижении температуры окружающей среды. В зимний период пациент систематически отмечал цианоз пальцев, возникающий при переохлаждении. За медицинской помощью по поводу данных симптомов ранее не обращался.

В возрасте 17 лет у пациента были выявлены агиокератомы на коже конечностей и туловища, а также отмечалось снижение потоотделения. При плановом проведении ЭХО-КС несколько лет назад были обнаружены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, которые, по словам пациента, интерпретировались как «спортивное сердце». В процессе дообследования в НОКБ пациент был осмотрен неврологом, который диагностировал сенсорно-вегетативную полинейропатию, а также офтальмологом и генетиком. С целью уточнения диагноза, предположительно болезни Фабри, пациент был госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева МГМУ им. И.М. Сеченова.

Повторная консультация офтальмолога выявила следующие изменения: конъюнктива спокойная, ход сосудов извитой, калибр неравномерный, множественные микроаневризмы. На роговице была обнаружена вихревидная кератопатия, а в хрусталике — помутнение под задней капсулой, характерное для катаракты Фабри («спицы колеса»). Эти данные позволили уточнить клиническую картину заболевания.

По данным МРТ головного мозга выявлены единичные очаги микроангиопатии в глубоких отделах полушарий, а также множественные экстравазаты в кортикальной пластинке и субкортикальных отделах.

В динамике наблюдается повышение уровня креатинина в крови до 348 мкмоль/л. Результаты селективного лабораторного скрининга, проведенного методом энзимодиагностики на основе анализа пятен высушенной крови, указывают на выраженный дефицит активности фермента альфа-галактозидазы (0,09 мкмоль/л/ч при референсном интервале 0,8–15). Кроме того, в тесте на концентрацию гликосфинголипидов зафиксировано значительное повышение уровня лизоглоботриазилсфингозина (103,99 нг/мл при референсном интервале 0,05–3,0). Молекулярно-генетическое исследование, выполненное методом прямого автоматического секвенирования, выявило вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности в первом экзоне гена *GLA*: c.155_156delinsAA (p.Cys52*).

В результате проведенного обследования пациенту был верифицирован диагноз: болезнь Фабри (мутация гена *GLA* c.155_156delinsAA (p.Cys52*) (до 0,01 мкмоль/л/ч (норма 0,8–15) со снижением активности α-галактозидазы до 0,09 мкмоль/л/ч (норма более 1,89), повышением концентрации лизоглоботриазилсфингозина до 103,99 нг/мл (норма 0,05–3,0), поражением почек (ХБП С4 А3, СКФ 29 мл/мин/1,73м^2), органа зрения (вихревая кератопатия, катаракта Фабри), ЦНС (очаги в белом веществе), периферической нервной системы (нейропатическая боль), сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка без обструкции выходного тракта, фиброз миокарда боковой и нижней стенок левого желудочка), кожи (ангиокератомы, гипогидроз)). Вторичная артериальная гипертензия 2-й степени риск 4. Гиперурикемия.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания, консилиум специалистов рекомендовал пациенту проведение ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа в дозировке 0,2 мг/кг внутривенно один раз в две недели на протяжении всей жизни. Также предложено продолжить гипо-

тензивную и нефрокардиопротективную терапию, включающую диету с умеренным ограничением белка (до 0,8 г/кг в сутки) и соли (до 5 г в сутки), прием лозартана (25 мг дважды в сутки), дапаглифлозина (10 мг в сутки), контроль АД.

***

Для снижения уровня мочевой кислоты назначена уратснижающая терапия фебуксостатом (80 мг в сутки) под контролем уровня мочевой кислоты в крови. Для купирования нейропатической боли рекомендован прием прегабалина (25 мг в сутки) с регулярным мониторингом показателей креатинина, калия, АСТ и АЛТ крови.

Рекомендовано ежегодное выполнение ЭХО-КС, МРТ головного мозга и УЗИ органов брюшной полости. Контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, суточной экскреции белка и биохимических показателей (креатинина, мочевой кислоты, калия, липидного профиля) следует проводить каждые 3–6 месяцев. Пациенту необходимо находиться под наблюдением терапевта, невролога, нефролога, кардиолога и генетика. Также запланировано проведение генетического обследования дочерей пациента.

Данный случай демонстрирует сложность диагностики редкой наследственной патологии — болезни Фабри, которая встречается нечасто в клинической практике. На ранних стадиях заболевания, в детском и подростковом возрасте, его симптомы интерпретировались как функциональные нарушения. Со временем эти проявления стали восприниматься пациентом как привычные и не вызывали беспокойства.

Однако наличие длительных болевых эпизодов полинейропатии, нарушений потоотделения, а также кожных изменений потребовало проведения детального опроса и дополнительных исследований. Прогрессирующий характер заболевания, сопровождающийся полиорганными изменениями, был выявлен с помощью визуализирующих методов диагностики. Окончательное подтверждение диагноза стало возможным благодаря молекулярно-генетическому исследованию. Это позволило установить наличие болезни Фабри и начать жизненно важную заместительную ферментную терапию, необходимую для стабилизации состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России. *Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. 2024.* Association of Medical Geneticists; Union of Pediatricians of Russia. *Bolezn' Fabri. Klinicheskiye rekomendatsii 2024* [Fabry disease. Clinical guidelines. 2024].

2. Fabry J. Ein beitrag zur kenntniss der purpura haemorrhagica nodularis (purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Archiv Für Dermatologie Und Syphilis* 1898; 43(1): 187–200, https://doi.org/10.1007/bf01986897.

3. Andersona W. A case of "angeio-keratoma." *British Journal of Dermatology* 1898; 10(4): 113–117, https://doi.org/10.1111/j.1365–2133.

4. Germain D. P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30, https://doi.org/10.1186/1750–1172–5–30.

5. Фирсов К. В., Котов А. С. Неврологические проявления при болезни Фабри. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2016; 116(9): 98–105, https://doi.org/10.17116/jnevro20161169198–105. Firsov K. V., Kotov A. S. The neurological manifestations of Fabry disease. A review. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova* 2016; 116(9): 98–105, https://doi.org/10.17116/jnevro20161169198–105.

6. Машкунова О. В., Исабекова А. Х., Ботабекова А. Ж., Новиков П. И. Поражения при орфанных заболеваниях: ревматологические аспекты болезни Фабри. *Терапевтический архив* 2023; 95(6): 505–510, https://doi.org/10.26442/00403660.2023.06.202244. Mashkunova O. V., Isabekova A. H., Botabekova A. Z., Novikov P. I. Multisystem lesions in orphan diseases: rheumatological aspects of Fabry's disease. Case report. *Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(6): 505–510, https://doi.org/10.26442/00403660.2023.06.202244.

7. Bernardes T. P., Foresto R. D., Kirsztajn G. M. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020; 66(Suppl 1): 10–16, https://doi.org/10.1590/1806–9282.66.S1.10.

8. Tuttolomondo A., Simonetta I., Riolo R., Todaro F., Di Chiara T., Miceli S., Pinto A. Pathogenesis and molecular mechanisms of Anderson–Fabry disease and possible new molecular addressed therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2021; 22(18): 10088, https://doi.org/10.3390/ijms221810088.

9. Хидирова Л.Д., Магомедова А.Х., Василенко А.А., Дульченко В.С. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте. *Медицинский алфавит* 2020; 7: 22–27, https://doi.org/10.33667/2078–5631–2020–7–22–27. Khidirova L.D., Magomedova A.Kh., Vasilenko A.A., Dudchenko V.S. Fabry's disease in cardiological aspect. *Meditsinskiy alfavit* 2020; 7: 22–27, https://doi.org/10.33667/2078–5631–2020–7–22–27.

10. Хрулев А.Е., Григорьева В.Н., Соловьянова Е.Н., Линева Н.Ю. Факторы риска церебральных сосудистых расстройств и статегии их коррекции у больных с хронической болезнью почек. *Практическая медицина* 2017; 1(1): 60–64. Khrulev A.E., Grigoryeva V.N., Solovyanova E.N., Lineva N.Yu. Risk factors of cerebral vascular disorders and strategies for their correction in patients with chronic kidney disease. *Prakticheskaya meditsina* 2017; 1(1): 360–364.

11. Politei J.M., Bouhassira D., Germain D.P., Goizet C., Guerrero-Sola A., Hilz M.J., Hutton E.J., Karaa A., Liguori R., Üçeyler N., Zeltzer L.K., Burlina A. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22(7): 568–576.

12. Кимельфельд Е.И., Кольцова Е.А., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Поражение нервной системы при болезни Фабри. *Нервные болезни* 2020; 2: 12–22. Kimelfeld E.I., Koltsova E.A., Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V. Neurological manifestations in Fabry disease. *Nervnyye bolezni* 2020; 2: 12–22.

13. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И., Буланов Н.М., Носова Н.Р., Моисеев С.В. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в российской популяции. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29(2): 34–39. Tao E., Moiseev A., Novikov P., Bulanov N., Nosova N., Moiseev S. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29(2): 34–39.

14. Silva C.A.B.,Moura-Neto J.A.,DosReis M.A.,VieiraNeto O.M., Barreto F.C. Renal manifestations of Fabry disease: a narrative review. *Can J Kidney Health Dis* 2021; 8: 2054358120985627, https://doi.org/10.1177/2054358120985627.

15. Esposito P., Caputo C., Repetto M., Somaschini A., Pietro B., Colomba P., Zizzo C., Parodi A., Zanetti V., Canepa M., Eustachi V., Sanguineri F., Mandich P., Viazzi F. Diagnosing Fabry nephropathy: the challenge of multiple kidney disease. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 344, https://doi.org/10.1186/s12882–023–03388–8.

16. Onorato F. Fabry disease: a rare cause to remember when facing acute kidney injury in young. *European Heart Journal Supplements* 2022; 24, https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac121.659.

17. Кореннова О.Ю., Пасечная Н.А., Старинская С.Н., Науменко П.В., Булахова В.С. Поражение сердца при болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия* 2018; 3: 67–72. Korennova O.Yu., Pasechnaya N.A., Starinskaya S.N., Naumenko P.V., Bulakhova V.S. Heart damage in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2018; 3: 67–72.

18. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф., Тао Е.А., Буланов Н.М., Шоломова В.И., Кобалава Ж.Д., ПавликовА Е.П., Моисеев С.В., Фомин В.В. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и SPECKLE-TRACKING эхокардиографии. *Клиническая фармакология и терапия* 2022; 31(3): 22–29. Moiseyev A.S., Mershina Ye.A., Safarova A.F., Tao Ye.A., Bulanov N.M., Sholomova V.I., Kobalava Zh.D., Pavlikova Ye.P., Moiseyev S.V., Fomin V.V. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckletracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiyai terapiya* 2022; 31(3): 22–29.

19. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., Мершина Е.А., Исмаилова Д.М., Сафарова А.Ф., Носова Н.Р., Кучиева А.М., Шоломова В.И., Новиков П.И., Павликова Е.П., Фомин В.В. Клинические проявления и исходы болезни Клиническая фармакология и терапия Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия* 2021; 30(3): 43–51. Moiseyev S.V., Tao Ye.A., Moiseyev A.S., Bulanov N.M., Mershina Ye.A., Ismailova D.M., Safarova A.F., Nosova N.R., Kuchiyeva A.M., Sholomova V.I., Novikov P.I., Pavlikova Ye.P., Fomin V.V. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2021; 30(3): 43–51.

20. Смирнова О.Я., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С., Журкова Н.В., Рачкова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С.

Современный подход к диагностике и лечению болезни Фабри в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии* 2024; 23(1): 6–12, https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652. Smirnova O.Ya., Vashakmadze N.D., Karaseva M.S., Zhurkova N.V., Rachkova A.Yu., Namazova-Baranova L.S. Modern approach to Fabry disease diagnosis and management in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2024; 23(1): 6–12, https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652.

21. Мазанова Н.Н., Асанов А.Ю., Баканов М.И., Чебеляев И.Ю., Савостьянов К.В. Современные представления о клинике, диагностике и терапии болезни Фабри. *Медицинская генетика* 2021; 20(6): 3–13, https://doi.org/10.25557/2073–7998.2021.06.3–13. Mazanova N.N., Asanov A.Yu., Bakanov M.I., Chebelyaev I.G., Savostyanov K.V. Modern ideas about the clinic, diagnosis and therapy of Fabry disease. *Meditsinskaya genetika* 2021; 20(6): 3–13, https://doi.org/10.25557/2073–7998.2021.06.3–13.

22. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Аминева Н.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах* 2013; 6: 173–175. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Amineva N.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic disease of kidneys of patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicinskij al'manah* 2013; 6: 173–175.

23. Моисеев С.В., Кузенкова Л.М., Вашакмадзе Н.Д., Шилов Е.М., Котенко О.Н., Подклетнова Т.В., Семячкина А.Н., Харла М.С. Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия* 2022; 31(4): 65–67. Moiseyev S.V., Kuzenkova L.M., Vashakmadze N.D., Shilov YE.M., Kotenko O.N., Podkletnova T.V., Semyachkina A.N., Kharla M.S. Ditaba tša bjale tša kalafo ya pathogenetic ya bolwetši bja Fabry ka Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2022; 31(4): 65–67.

24. Яркова Н.А. Оптимизация оценки стадий хронической болезни почек у больных сахарным диабетом с помощью компьютерной программы Chronic kidney disease diagnostics. *Врач* 2018; 29(1): 45–48, https://doi.org/10.29296/25877305–2018–01–13. Yarkova N.A. Optimizing the assessment of chronic kidney disease stages in diabetic patients, by applying the computer program "Chronic kidney disease diagnostics". *Vrach* 2018; 29(1): 45–48, https://doi.org/10.29296/25877305–2018–01–13.

25. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Тао Е.А., Шоломова В.И., Исмаилова Д.М., Мершина Е.А. Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии. *Клиническая фармакология и терапия* 2023; 23(2): 27–31. Moiseyev S.V., Bulanov N.M., Moiseyev A.S., Tao YE.A., Sholomova V.I., Ismailova D.M., Mershina YE.A. Fabry disease in women: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2023; 23(2): 27–31.

26. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П. Нейропатическая боль: междисциплинарные аспекты. *Лекарственный вестник* 2021; 15(2): 56–62. Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovolenko Ye.P. Neuropathic pain: interdisciplinary aspects. *Lekarstvennyy vestnik* 2021; 15(2): 56–62.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е.Н. Соловьянова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.В. Бердникова, к.м.н., врач-нефролог ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород;

И.А. Пасхина, зав. нефро-пульмонологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

Н.К. Козина, врач-генетик консультативной поликлиники «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

М.А. Лесников, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

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

Для контактов: Соловьянова Елена Николаевна,
e-mail: elenas-nn@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОЧЕВИДНЫЕ И НЕОЧЕВИДНЫЕ ПРИЧИНЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

УДК 616.43
3.1.19 – эндокринология
Поступила 26.03.2025

З.Р. Алиметова[1], К.И. Глухачева[1], И.Р. Ахметзянова[2]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;
[2]ГАУЗ «Городская поликлиника № 21» МЗ РТ, Казань

Сахарный диабет представляет собой значимую медико-социальную проблему современного общества. Его развитие и степень тяжести обусловлены не только нарушениями углеводного обмена, но и воздействием различных внешних факторов. Уровень глюкозы в организме определяется состоянием физиологических и биохимических процессов, которые изменяются под влиянием таких факторов, как питание, физическая активность, стресс, наследственная предрасположенность, прием лекарственных препаратов, а также наличие сопутствующих заболеваний. Учет этих факторов имеет ключевое значение при выявлении гипергликемии или декомпенсации уже диагностированного сахарного диабета для выбора оптимальной и эффективной терапевтической стратегии.

Ключевые слова: декомпенсация сахарного диабета; вторичный сахарный диабет; акромегалия.

CLINICAL CASE: OBVIOUS AND LESS-OBVIOUS CAUSES OF HYPERGLYCEMIA

Z.R. Alimetova[1], K.I. Gluchacheva[1], I.R.Achmetzyanova[2]

[1]Kazan State Medical University, Kazan;

[2]Municipal Polyclinic No. 21, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Diabetes mellitus is a significant medical and social challenge in modern society. Its development and severity are influenced not only by disruptions in carbohydrate metabolism but also by various external factors. Blood-glucose levels reflect the state of physiological and biochemical processes, which change due to diet, physical activity, stress, hereditary predisposition, medication use, and comorbid conditions. Considering these factors is essential when hyperglycemia is detected — or when an already diagnosed case of diabetes mellitus becomes decompensated — in order to determine the most appropriate and effective therapeutic strategy.

Key words: decompensated diabetes mellitus; secondary diabetes mellitus; acromegaly.

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая подтверждается лабораторными исследованиями [1]. Однако данное состояние может быть не только самостоятельным заболеванием, но и симптомом других эндокринных расстройств, сопровождающихся нарушением толерантности к глюкозе и развитием вторичного сахарного диабета [2]. При этом сочетание различных факторов способно не только провоцировать манифестацию нарушений углеводного обмена, но и ухудшать течение ранее диагностированного сахарного диабета.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 52 лет, поступила с жалобами на сухость во рту, жажду, никтурию (до 2–3 раз), снижение веса на 10 кг в течение года, общую слабость, онемение и снижение чувствительности нижних конечностей. Анамнез настоящего заболевания: 8 лет назад, на фоне выраженной полидипсии, полиурии, кетонурии, снижения веса (на 19 кг за 4 месяца) выявлен сахарный диабет (СД) 1-го типа. Назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме: Биосулин Р 6–8 ЕД п/к перед едой, Биосулин Н 18 ЕД п/к в 22 ч. На фоне инсулинотерапии гликемия составляла около 6–7 ммоль/л натощак и до 8 ммоль/л постпрандиально. Однако в течение последнего года уровень гликемии начал возрастать натощак до 17 ммоль/л, в течение суток до 20 ммоль/л, что пациентка связывала с эмоциональными переживаниями. При госпитализации уровень гликированного гемоглобина HbA1c составил 14,1%.

Периодическое повышение артериального давления стала отмечать последние 5 лет, когда на фоне распирающих головных болей выявлено повышение систолического артериального давления до 165 мм рт. ст. Принимает эналаприл нерегулярно, давление в пределах 120–130/90 мм рт. ст. Также в анамнезе 10 лет назад выполнена опера-

ция по поводу миомы матки. Около 7 лет назад произведена гемитиреоидэктомия по поводу узлового зоба, функция железы не нарушена (ТТГ 3,105 мкМЕ/л (норма 0,17–4,05), свободный Т4 16,25 пмоль/л (норма 11,5–23,0)). Прием каких-либо других медикаментов пациентка отрицала.

При объективном осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Рост 166 см, вес 62 кг, ИМТ 22,5 кг/м^2. АД 130/90 мм рт. ст., пульс 76 уд/мин. Осмотр остальных органов и систем явных нарушений не выявил.

По данным общеклинического и биохимического анализа крови выявлена гиперхолестеринемия — общий холестерин 6,05 ммоль/л (норма 0–5,17), СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI, составила 102 мл/мин/1,73 м². Остальные показатели (АЛТ, АСТ, электролиты, мочевая кислота, кальций, фосфор) в пределах референсных значений. В анализе мочи патологических изменений не наблюдалось, микроальбуминурия отсутствовала. По результатам лабораторных и клинических методов исследования данных за воспалительный процесс не было.

Выставлен предварительный диагноз: сахарный диабет 1-го типа. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, дистальный тип, сенсорная форма.

Учитывая, что наиболее частой причиной гипергликемии на фоне сахарного диабета является нарушение рекомендованного питания и подсчета хлебных единиц, был проведен тщательный анализ рациона пациентки и обсуждение дневника питания. Пациентка строго придерживалась диеты и вела учет количества углеводов. Далее были проанализированы и исключены технические ошибки инъекций инсулина, проверена исправность шприц-ручек, произведена замена самого инсулина.

Поскольку только за период госпитализации для достижения целевых значений гликемии доза инсулина была значительно увеличена — с 56 до 88 единиц в сутки, как за счет инсулина быстрого (с 24 до 34 ЕД), так и за счет пролонгированного действия (с 22 до 56 ЕД), необходимо было оценить возможные вторичные причины гипергликемии.

Рак поджелудочной железы, который также может проявиться гипергликемией [3], в данном случае не рассматривался, поскольку у пациентки ранее уже был диагностирован СД 1-го типа, и в связи с этим возможность влияния на уровень гликемии была сомнительной. Кроме того, по данным инструментальных методов исследования органов брюшной полости данных за новообразования также не было выявлено.

Глюкагонома ввиду повышенной секреции глюкагона стимулирует глюконеогенез и липолиз. Клиника характеризуется некролитической мигрирующей эритемой, потерей массы тела, глосситом, угловым хилеитом и тромбоэмболическими осложнениями [4], что отсутствовало у нашей пациентки. Кроме того, известно о нарушенной секреции глюкагона у пациентов с СД 1-го типа, со сниженной реакцией α-клеток [5]. Ввиду редкости данной патологии, а также отсутствия данных о ее возникновении на фоне уже существующего СД 1-го типа возможность развития глюкагономы у пациентки на данном этапе обследования также не рассматривалась.

Феохромоцитома, связанная с избыточным выбросом катехоламинов, может проявляться повышением артериального давления и, по некоторым данным, в 60% случаев может приводить к повышению уровня гликемии [6]. Однако значения уровня метанефринов и норметанефринов в референсных значениях данное состояние не подтвердили.

Гиперкортицизм также может проявиться гипергликемией примерно у 70% пациентов. Основными причинами возникновения гипергликемии при гиперкортицизме считают активацию ферментов глюконеогенеза в печени и усиление инсулинорезистентности вследствие нарушения передачи сигнального пути рецептора инсулина, активации

липолиза и протеолиза [7]. Несмотря на отсутствие объективных признаков гиперкортицизма, учитывая, что специфические симптомы избыточной продукции глюкортикоидов могут быть слабо выражены или отсутствовать [8, 9], у пациентки определен уровень кортизола крови в ходе супрессивного теста с 1 мг дексаметазона. Полученный результат кортизола плазмы 178,7 нмоль/л (норма 263–372), и после супрессивного теста менее 50 нмоль/л, также ставил под сомнение наличие гиперкортицизма.

Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание с избыточной продукцией гормона роста и ассоциированного с ним инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), при котором более чем у 50% пациентов может наблюдаться гипергликемия [10]. Хронический избыток гормона роста снижает чувствительность к инсулину, усиливает глюконеогенез, снижает поглощение глюкозы жировой тканью и мышцами [11, 12], при этом, несмотря на то, что ИФР-1 повышает чувствительность к инсулину, диабетогенное действие гормона роста преобладает над инсулинсенсибилизирующим действием ИФР-1 [10]. Кроме того, у половины пациентов наблюдаются подъемы артериального давления [13], часто встречаются нарушения липидного обмена и неоплазии [14, 15], что наблюдалось и у нашей пациентки. При этом нарушения углеводного обмена могут предшествовать возникновению других проявлений акромегалии [16].

Был проведен повторный детальный сбор анамнеза с наводящими вопросами, при которых пациентка «неожиданно» для себя отметила смену обуви на больший размер и прекращение ношения колец в течение последнего года, что связывала с «возрастными отеками» и не придавала этому значения.

Для исключения наличия акромегалии определены уровни соматотропного гормона (СТГ) — 2,760 нг/мл (норма 0,126–9,880), который оказался в пределах референсных значений, и ИФР-1 — 286,0 нг/мл (норма 55,0–248,0), немного превышающий референс. Есть данные, указывающие на нарушение синтеза ИФР-1 в условиях снижения секреции инсулина, поэтому при декомпенсации углеводного обмена уровень ИФР-1 ниже как у пациентов с акромегалией, так и у больных СД 1-го и 2-го типов [12], что, возможно, объясняет небольшое повышение ИФР-1 у нашей пациентки. В большинстве случаев при акромегалии уровни гормона роста и ИФР-1 совпадают, что будет указывать на активную стадию заболевания. Однако нередко уровни СТГ могут расходиться со значением ИФР-1, поскольку периферические ткани обладают повышенной чувствительностью к циркулирующему СТГ, поэтому даже «нормальная» или незначительно повышенная концентрация СТГ приводит к увеличению ИФР-1, что вероятнее всего указывает на начало заболевания [17]. На сегодняшний день показано, что однократное измерение СТГ не имеет диагностической ценности, поскольку секреция СТГ в течение дня имеет пульсовый характер как в физиологических условиях, так и при акромегалии. Кроме того, измерение СТГ сыворотки сопряжено с трудностями, обусловленными низкой воспроизводимостью при использовании разных лабораторных наборов, отсутствием стандартизации и точных контрольных показателей для иммунометрического анализа [17].

Учитывая дискордантность показателей и умеренное повышение уровня ИФР-1, был проведен анализ СТГ в динамике в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ — 75 г глюкозы *per os* с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2 часов). Нормальные показатели СТГ/ПГТТ — менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной. У нашей пациентки исходно базальная концентрация гормона роста была выше 0,4 нг/мл (4,1 нг/мл), в ходе теста минимальное его значение составило 3,3 нг/мл, что интерпретируется как отсутствие подавления. Таким образом была подтверждена избыточная продукция гормона роста. Необходимо отметить, что на момент исследования диагностика проводилась по существующим клиническим рекомендациям [18], поскольку, согласно последним

исследованиям, у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом (уровень гликированного гемоглобина более 8%) не рекомендуется проводить СТГ в динамике на фоне ПГТТ [19]. Считается, что сахарный диабет, так же как и пубертат, нервная анорексия, хронический гепатит, тиреотоксикоз, ожирение, почечная недостаточность, прием оральных контрацептивов, может приводить к отсутствию подавления СТГ в ходе ПГТТ [20]. Тем не менее на фоне значительного повышения доз инсулина у нашей пациентки удалось снизить уровни гликемии, приблизив их к целевым, и значит, возможно было считать интерпретацию ПГТТ верной.

Приблизительно у 40% пациентов с акромегалией может выявляться гиперпролактинемия, причиной которой может быть смешанный характер секреции аденомы гипофиза или сдавление опухолью ножки гипофиза [20]. Для исключения смешанной опухоли у нашей пациентки определены пролактин — 9,1 нг/мл (норма 2,77–14,4) и ТТГ — 3,7 мкМЕ/л (норма 0,17–4,05).

Следующим этапом стала топическая диагностика с проведением магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы. По данным МРТ: в полости увеличенного турецкого седла определяется образование размерами 19×22×20 мм, с супра- и параселлярным (вправо) распространением, однородной структуры, с активным гомогенным накоплением контраста. Воронка гипофиза оттеснена кзади. Верхний контур образования прилежит к хиазме, несколько оттесняя ее кверху. Заключение: МРТ-признаки аденомы гипофиза с супра- и параселлярным (вправо) ростом.

Наличие макроаденомы при акромегалии у нашей пациентки также согласуется с данными статистики, в соответствии с которыми распространенность аденом свыше 10 мм составляет 75–82% [17].

По результатам МРТ гипофиза произведено обследование полей зрения — выявлено незначительное сужение.

Таким образом, пациентке был выставлен окончательный диагноз: макроаденома гипофиза (соматотропинома), синдром акромегалии, активная фаза. Сахарный диабет 1-го типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c менее 7,0%. Симптоматическая артериальная гипертензия 2-й степени, риск 3. Дислипидемия. Состояние после левосторонней гемитиреоидэктомии, эутиреоз.

Осмотрена нейрохирургом — рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке.

С целью подготовки к оперативному лечению и улучшения гормональных показателей назначен препарат — аналог соматостатина [21] (Октреотид-депо по 20 мг, в/м, 1 раз в 28 дней) с последующим контролем уровней СТГ, ИФР-1 через 3 месяца с последующей коррекцией дозы. На момент выписки получала инсулины гларгин 56 ЕД/сут и аспарт 32 ЕД/сут; комбинированную гипотензивную терапию — лозартан 100 мг, амлодипин 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, а также аторвастатин 10 мг.

При проведении исследований ИФР-1 в динамике наблюдалось увеличение до 777 нг/мл (норма 55,0–248,0), по данным МРТ гипофиза через 6 мес размеры образования стабильны — 19×20×20 мм.

Учитывая размеры образования, а также отсутствие компенсации на медикаментозной терапии проведено эндоскопическое эндоназальное удаление аденомы гипофиза. По данным биопсии установлен доброкачественный характер новообразования, что составляет 98% случаев всех акромегалий [18].

Через 3 месяца при плановой госпитализации взяты контрольные анализы: СТГ 1,1 нг/мл (норма 0,126–9,880), ИФР-1 193,2 нг/мл (норма 55,0–248,0), ТТГ 3,54 мкЕД/л (норма 0,4–4), АКТГ 14 пг/мл (норма 0–46), кортизол 201 нмоль/л (норма 101,2–535,7). По данным заключения МРТ гипофиза: МРТ-признаки остаточной ткани гипофиза в левых отделах турецкого седла на фоне его постоперационных изменений. Достигнуты индивидуальные промежуточные целевые значения гликемии: гликемия натощак 5–6 ммоль/л, после еды

до 7–8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина HbA1c 9,6%. Доза получаемых инсулинов снизилась в сравнении с рекомендованными после операции: Ринглар (инсулин гларгин) с 32 до 18 ЕД в 22:00, Фиасп (инсулин аспарт) с 8–10 до 6–8 ЕД перед едой. АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст., принимает лозартан 50 мг в сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога по месту жительства. В динамике через 3 мес уровень гликированного гемоглобина HbA1c составил 7,8%, самочувствие пациентки хорошее, головные боли, подъемы артериального давления отсутствуют, показатели гликемии стабильно в целевых значениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие эндокринные заболевания сопровождаются патологическими изменениями уровня гликемии, нарушением толерантности к глюкозе и развитием вторичного сахарного диабета. Нарушения углеводного обмена при акромегалии регистрируются более чем в 50% случаев, преимущественно у женщин старшей возрастной группы с высоким индексом массы тела, артериальной гипертензией и наследственной предрасположенностью к сахарному диабету. Наиболее часто при акромегалии диагностируется сахарный диабет 2-го типа.

Следует отметить, что наличие нейроэндокринных заболеваний усугубляет течение и сахарного диабета 1-го типа. При проведении активного скрининга фактическая распространенность акромегалии оказывается в 15–20 раз выше расчетных значений, что указывает на значительное количество недиагностированных случаев. Это связано с постепенным развитием симптоматики, медленным прогрессированием заболевания и смещением клинической картины в сторону более легких форм фенотипа.

В свою очередь, сахарный диабет увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность среди пациентов с акромегалией. Взаимное влияние и отягощение этих факторов подчеркивают необходимость тщательной диагностики и исключения нейроэндокринных причин декомпенсации углеводного обмена.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Викулова О.К., Волеводз Н.Н., Галстян Г.Р., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова Е.А., Ярек-Мартынова И.Я., Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет* 2023; 26(2S): 1–157, https://doi.org/10.14341/DM13042. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepkina O., Peterkova V., Artemova E., Bardiugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodz N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptev D., Lipatov D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilin O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynowa I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th edition. *Sakharnyy diabet* 2023; 26(2S): 1–157, https://doi.org/10.14341/DM13042.

2. Триголосова И.В., Виноградова А.В., Круглякова М.В. Сахарный диабет при нейроэндокринных заболеваниях. *Альманах клинической медицины* 2014; 32: 89–96. Trigolosova I.V., Vinogradova A.V., Kruglyakova M.V. Diabetes mellitus in neuroendocrine diseases. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2014; 32: 89–96.

3. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Румер В.Б. Сахарный диабет и рак поджелудочной же-

лезы: обзор литературы. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение* 2023; 12(4): 55–62, https://doi.org/10.33029/2304–9529–2023–12–4–55–62. Ametov A. S., Pashkova E.Yu., Antsiferova D. M., Rumer V. B. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: a literature review. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye* 2023; 12(4): 55–62, https://doi.org/10.33029/2304–9529–2023–12–4–55–62.

4. Zhan S. P. Necrolytic migratory erythema caused by pancreatic hyperglycemia with emphasis on therapeutic and prognosis: a case report. *World J Clin Cases* 2024; 12(23): 5404–5409, https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i23.5404.

5. Panzer J. K., Caicedo A. Targeting the pancreatic α-Cell to prevent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2021; 70(12): 2721–2732, https://doi.org/10.2337/dbi20–0048.

6. Derrou S., Bouziane T., Salhi H., El Ouahabi H. Pheochromocytoma and glucoregulation disorders. *Ann Afr Med* 2021; 20(1): 42–45, https://doi.org/10.4103/aam.aam_13_20.

7. Дзеранова Л. К., Бибик Е. Е., Пигарова Е. А., Паневин Т. С., Григорьев А. Ю. Дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета на фоне болезни Иценко-Кушинга. *Ожирение и метаболизм* 2017; 14(2): 53–58, https://doi.org/10.14341/omet2017253–58. Dzeranova L. K., Bibik E. E., Pigarova E. A., Panevin T. S., Grigor'ev A. Yu. Differential diagnosis and treatment of diabetes mellitus associated with Cushig's disease. *Ozhireniye i metabolizm* 2017; 14(2): 53–58, https://doi.org/10.14341/omet2017253–58.

8. Zheng X., Wang H., Zhang W., Feng S., Liu Y., Li S., Bao X., Lu L., Zhu H., Feng M., Wang R. Diagnosis, Manifestations, laboratory investigations, and prognosis in pediatric and adult Cushing's disease in a large center in China. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 749246, https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749246.

9. Hakami O. A., Ahmed S., Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021; 35(1): 101521, https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101521.

10. Иловайская И. А., Галстян Г. Р. Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению. *Альманах клинической медицины* 2023; 51(6): 344–354, https://doi.org/10.18786/2072–0505–2023–51–037. Ilovayskaya I. A., Galstyan G. R. Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence, pathophysiological particulars and treatment strategies. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2023; 51(6): 344–354, https://doi.org/10.18786/2072–0505–2023–51–037.

11. Ferraù F., Albani A., Ciresi A., Giordano C., Cannavò S. Diabetes secondary to acromegaly: physiopathology, clinical features and effects of treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 358, https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00358.

12. Esposito D., Boguszewski C. L., Colao A., Fleseriu M., Gatto F., Jørgensen J. O. L., Ragnarsson O., Ferone D., Johannsson G. Diabetes mellitus in patients with acromegaly: pathophysiology, clinical challenges and management. *Nat Rev Endocrinol* 2024; 20(9): 541–552, https://doi.org/10.1038/s41574–024–00993-x.

13. Cadena-Obando D. A., Remba-Shapiro I., Abreu-Rosario C. G., Mercado M. Acromegalia y sus implicaciones cardiovasculares. Acromegaly and it's cardiovascular implications. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2021; 59(1): 73–80, https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M21000054.

14. Park K. H., Lee E. J., Seo G. H., Ku C. R. Risk for acromegaly-related comorbidities by sex in Korean acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgz317, https://doi.org/10.1210/clinem/dgz317.

15. Xiao Z. H., Wang C., Wang Y., Yuan S. K., Huang C., Chen R. F., Li Y. Cancer risk and its association with diabetes mellitus in patients with acromegaly: a two center-based study. *Endocr Pract* 2023; 29(9): 699–704, https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.005.

16. Dal J., Feldt-Rasmussen U., Andersen M., Kristensen L. Ø., Laurberg P., Pedersen L., Dekkers O. M., Sørensen H. T., Jørgensen J. O. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(3): 181–190, https://doi.org/10.1530/EJE-16–0117.

17. Пржиялковская Е. Г., Мокрышева Н. Г., Трошина Е. А., Мельниченко Г. А., Дедов И. И., Анциферов М. Б., Астафьева Л. И., Бардымова Т. П., Белая Ж. Е., Вагапова Г. Р., Воротникова С. Ю., Григорьев А. Ю., Гринева Е. Н., Дзеранова Л. К., Иловайская И. А., Калинин П. Л., Лапшина А. М., Луценко А. С., Мамедова Е. О., Марова Е. И., Перепелова М. А., Пигарова Е. А., Пронин В. С., Рожинская Л. Я., Трунин Ю. Ю., Шутова А. С. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). *Ожирение и метаболизм* 2024; 21(2): 215–249, https://doi.org/10.14341/omet13153. Przhiyalkovskaya E. G.,

Mokrysheva N.G., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Dedov I.I., Antsiferov M.B., Astafieva L.I., Bardymova T.P., Belaya Zh.E., Vagapova G.R., Vorotnikova S.Yu., Grigoriev A.Yu., Grineva E.N., Dzeranova L.K., Ilovaiskaya I.A., Kalinin P.L., Lapshina A.M., Lutsenko A.S., Mamedova E.O., Marova E.I., Perepelova M.A., Pigarova E.A., Pronin V.S., Rozhinskaya L.Ya., Trunin Yu.Yu., Shutova A.S. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Ozhireniye i metabolizm* 2024; 21(2): 215–249, https://doi.org/10.14341/omet13153.

18. Российская Ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения*. М: 2014; 37 с. Russian Association of Endocrinologists. *Klinicheskiye rekomendatsii. Akromegaliya: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya* [Clinical guidelines. Acromegaly: clinical presentation, diagnostics, differential diagnostics, treatment methods]. Moscow: 2024; 37 p.

19. De Pablos-Velasco P., Venegas E.M., Álvarez Escolá C., Fajardo C., de Miguel P., González N., Bernabéu I., Valdés N., Paja M., Díez J.J., Biagetti B. Diagnosis, treatment and follow-up of patients with acromegaly in a clinical practice setting in Spain: the ACROPRAXIS program Delphi survey. *Pituitary* 2020; 23(2): 129–139, https://doi.org/10.1007/s11102–019–01012–3.

20. Dehghani M., Davoodi Z., Bidari F., Moghaddam A.M., Khalili D., Bahrami-Motlagh H., Jamali E., Alamdari S., Hosseinpanah F., Hedayati M., Valizadeh M. Association of different pathologic subtypes of growth hormone producing pituitary adenoma and remission in acromegaly patients: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2021; 21(1): 186, https://doi.org/10.1186/S12902–021–00850–2.

21. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Андреева А.В. Современные подходы к диагностике и лечению акромегалии. *Фарматека* 2019; 26(4): 100–104, https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.100–104. Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Andreeva A.V. Current approaches to the diagnostics and treatment of acromegaly. *Farmateka* 2019; 26(4): 100–104, https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.100–104.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

К.И. Глухачева, студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

И.Р. Ахметзянова, врач ГАУЗ «Городская поликлиника № 21» МЗ РТ, Казань.

Для контактов: Алиметова Зульфия Раисовна,
e-mail: alzurg@mail.ru

ОБУЧЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УСЛОВИЯХ DRYLAB И WETLAB: «ОТ ПРОСТОГО К СЛОЖНОМУ»

УДК 617-089
3.1.9 – хирургия
Поступила 30.04.2025

А.В. Власов, Л.А. Отдельнов
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Лапароскопические хирургические вмешательства требуют тщательной подготовки, которая осуществляется в специализированных симуляционных центрах. Однако на данный момент невозможно полностью воспроизвести лапароскопические операции на тренажерах с учетом всех биологических особенностей человека. В связи с этим обучение в центрах WetLab играет ключевую роль, являясь важным этапом между симуляцией и реальным хирургическим вмешательством у пациента.

Материалы и методы. На базе научно-образовательного центра экспериментальной хирургии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России проводились практические занятия для клинических ординаторов и врачей. Программа подготовки состояла из двух этапов. Первый этап содержал симуляционный тренинг, направленный на формирование базовых и продвинутых навыков лапароскопии, который включал выполнение 24 различных упражнений. Второй этап предполагал работу с биологическими объектами («живыми тканями»), в частности со свиньями. На этом этапе обучающиеся выполняли 8 структурированных заданий.

Результаты. В условиях DryLab были успешно освоены навыки навигации лапароскопом, бимануальной работы, диссекции тканей и наложения интракорпорального шва. Оценка результатов проводилась автоматически при использовании виртуального симулятора и ментором при выполнении упражнений в тренировочных боксах.

В условиях WetLab первое задание включало изучение общих вопросов лапароскопии. Последующие задания (2–8) были структурированы по этапам: 1 — установка троакаров в зависимости от вида вмешательства; 2 — создание оптимального положения животного на операционном столе для удобной экспозиции; 3 — выполнение оперативного приема; 4 — завершение операции (удаление препарата, установка дренажей). Среди выполняемых операций были холецистэктомия, аппендэктомия, ушивание перфораций желудка и мочевого пузыря, нефрэктомия, диссекция и шов брюшины (элементы герниологии), а также формирование межкишечных анастомозов.

В ходе выполнения заданий обучающиеся работали в составе команды, включающей оператора, камермэна и второго ассистента (при необходимости). Участники сменяли друг друга по кругу, что позволило каждому освоить роли оператора, камермэна и ассистента, а также развить навыки командной работы.

Заключение. Разработанная система подготовки к лапароскопической хирургии обеспечивает поэтапное освоение технических приемов, что способствует значительному повышению уровня квалификации хирургов и, как следствие, улучшению безопасности пациентов.

Ключевые слова: лапароскопия; эндохирургия; тренинг; DryLab; WetLab; свиньи.

TRAINING IN LAPAROSCOPIC SURGERY UNDER DRY-LAB AND WET-LAB CONDITIONS: “FROM SIMPLE TO COMPLEX”

A.V. Vlasov, L.A. Otdelnov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Laparoscopic procedures require meticulous preparation that is carried out in dedicated simulation centers. Yet the current simulators cannot fully replicate laparoscopic operations with all the biological features of the human body. Consequently, training in Wet-Lab settings plays a pivotal role, forming the essential bridge between simulation and real-life surgery on a patient.

Materials and methods. Practical classes for clinical residents and practising surgeons were held at the Research and Education Centre for Experimental Surgery of Privolzhsky Research Medical University. The curriculum comprised two stages.

Dry-Lab stage (simulation training). Participants developed basic and advanced laparoscopic skills by completing 24 distinct exercises.

Wet-Lab stage (live-tissue training). Trainees worked with biological specimens — specifically pigs — performing eight structured tasks.

Results. Dry-Lab. Participants successfully mastered laparoscope navigation, bimanual manipulation, tissue dissection and intracorporeal suturing. The performance was evaluated automatically on a virtual simulator and by a mentor during box-trainer exercises.

Wet-Lab. Task 1: general principles of laparoscopy.

Tasks 2–8 followed a step-wise structure: trocar placement tailored to the planned procedure; optimal patient (animal) positioning for exposure; execution of the operative manoeuvre; operation completion (specimen removal, drain placement).

Operations performed included cholecystectomy, appendectomy, closure of gastric and bladder perforations, nephrectomy, peritoneal dissection and suturing (hernia-repair elements), and construction of entero-enteric anastomoses.

During each exercise trainees worked in teams comprising an operator, a camera holder and a second assistant (when required). Rotating roles ensured that every participant gained experience as operator, camera holder and assistant, while also honing team-working skills.

Conclusion. The stepwise training system developed for laparoscopic surgery enables progressive acquisition of technical techniques, markedly raises surgeons’ competence levels and, in turn, enhances patient safety.

Key words: laparoscopy; endoscopic surgery; training; Dry-Lab; Wet-Lab; pigs.

ВВЕДЕНИЕ

Лапароскопические вмешательства требуют от хирурга специальной подготовки, которая осуществляется в симуляционных центрах с использованием специализированного оборудования. Основными критериями оценки подготовки являются качество и скорость выполнения различных упражнений. Как правило, после прохождения симуляционного обучения под руководством опытного хирурга врач начинает осваивать первые технические приемы лапароскопии непосредственно в операционной. Однако в данном случае существуют определенные ограничения: невозможность многократного повторения действий, отсутствие права на ошибку, а также наличие моральных и юридических аспектов [1].

Воссоздание биологических особенностей лапароскопических операций на муляжах и в виртуальной реальности на сегодняшний день остается невозможным. В связи с этим операции, проводимые в центрах WetLab, играют ключевую роль в переходе от начального практического опыта, полученного в симуляционных центрах, к выполнению реальных хирургических вмешательств на пациентах.

Целью данной работы является представление опыта организации этапной подготовки к лапароскопической хирургии, основанной на симуляционном тренинге и проведении вмешательств на «живых тканях».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе научно-образовательного центра экспериментальной хирургии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России проводились практические занятия с клиническими ординаторами и врачами хирургических специальностей.

Первый этап подготовки — это симуляционный тренинг на оборудовании двух типов: коробочном тренажере и виртуальном симуляторе. Обучение было разделено на формирование базовых и продвинутых навыков в лапароскопии. Базовые навыки включали в себя 3 блока с общим количеством упражнений — 13.

Навигация лапароскопом. Отрабатывались следующие навыки: 1) навигация лапароскопом с прямой и скошенной оптикой; 2) умение удерживать горизонт; 3) пространственно-визуальная ориентация в двухмерном пространстве; 4) компенсация эффекта рычага; 5) эргономичное положение оператора; 6) одновременная и скоординированная навигация лапароскопом и инструментом.

Бимануальная координация включала: 1) скоординированную работу правой и левой рук; 2) работу с ротационным колесом инструментов; 3) развитие чувства плотности ткани через инструмент.

Диссекция и соединение тканей. Формировались навыки: 1) работа с L-образным электродом; 2) использование педали коагулятора; 3) работа с биполярным диссектором; 4) работа с эндоножницами правой и левой рукой; 5) прием «тракция — противотракция»; 6) работа с клипатором; 7) формирование и наложение эндопетли Редера.

Продвинутые навыки формировались на основе освоения техники интракорпорального шва и подразделялись на четыре блока с общим числом упражнений — 11. На лапароскопическом тренажере последовательно отрабатывались: 1) формирование петель; 2) завязывание узлов; 3) работа с иглой (захват иглы в брюшной полости, разворот иглы в инструменте для ее правильного позиционирования, позиционирование иглы под заданным углом и проведение ее в различных плоскостях); 4) прошивание ткани (муляжа), отработка скользящего и абердиниева узлов.

Второй этап подготовки — это работа на «живых тканях». В качестве объектов для учебных операций использовались свиньи. К занятиям в WetLab обучающиеся допускались после практической подготовки в симуляционном центре (первый этап).

Слушателями выполнялся ряд структурированных заданий — наиболее частые стандартные процедуры и элементы операций в общей хирургической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе в условиях DryLab под руководством опытного преподавателя формировались навыки по выполнению 24 упражнений. Проверка проводилась автоматически в случае использования виртуального симулятора и ментором при работе в боксах. На сегодняшний день в информационном пространстве представлено множество обучающих видео для отработки различных навыков. Однако не всегда соблюдается принцип «от простого к сложному», логическая последовательность выполнения заданий. Главное, без наставника существует риск неправильного воспроизведения и заучивания технических приемов до автоматизма.

Главные преимущества коробочного тренажера: максимальная схожесть с реальными ощущениями при работе с инструментом, низкая стоимость и доступность. Недостатки: сложность объективной оценки выполнения упражнений, ограниченные возможности имитации пространства реальной брюшной полости и этапов конкретной операции. У виртуального симулятора все наоборот. Поэтому мы использовали как коробочные тренажеры, так и виртуальные симуляторы, сочетая их преимущества и компенсируя недостатки.

Первый стартовый навык — это навигация лапароскопом. С практической точки зрения выполняется лапароскопическая ревизия брюшной полости. Задание усложнялось добавлением инструмента в правую руку. В этом случае для манипуляций правой рукой необходимо иметь на мониторе общее изображение операционного поля, а также четко выстроенный «горизонт». Такая многозадачность позволяла отработать, с одной стороны, взаимодействие, а с другой — автономность правой и левой руки.

Для отработки бимануальности важным упражнением является перенос призм по штырькам, который способствует развитию чувства плотности ткани через инструмент. Кроме того, это упражнение используется как разминка перед выполнением более сложных техник.

Упражнение с вырезанием фигур включается в большинство программ обучения основам лапароскопии. Задача обучающегося — вырезать круг между двумя контурами, не касаясь их, а критерий оценки — время выполнения. Мы считаем, что при работе с ножницами точность важнее времени, поэтому рекомендуем вырезать фигуру строго по контуру.

Формирование интракорпорального шва — один из самых сложных навыков в лапароскопии, требующий многократных повторений и упорства. Разделение процесса на последовательные элементы упрощает освоение данного технического приема [2].

Таким образом, подготовка к лапароскопии на первом этапе в условиях DryLab включала комплекс упражнений с условным разделением на базовые и продвинутые навыки. По нашему мнению, это является целесообразным и оптимальным с точки зрения теоретического и практического наполнения, а следование концепции «от простого к сложному» позволяет постепенно освоить необходимые технические приемы в лапароскопии. Конечная цель симуляционного тренинга — это четкое выполнение всех заданий, доведенное до автоматизма, и развитие так называемой «мышечной памяти». Упражнения DryLab и QR-коды для скачивания представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Упражнения DryLab и QR-коды для скачивания

На втором этапе в условиях WetLab воспроизводились реальные операции и технические приемы на «живых тканях», врачи получали столь ценный собственный опыт. Обучающиеся выполняли восемь структурированных заданий, сложность которых постепенно увеличивалась.

Задание № 1. Общие вопросы лапароскопии. До начала работы, под контролем преподавателя, обучающиеся проверяли все блоки лапароскопической стойки: 1) работоспособность монитора, камеры и осветителя; 2) инсуффлятор (наличие газа, величину давления и скорость подачи газа); 3) энергетический блок (правильность расположения «пассивного электрода» на пациенте, виды и режимы коагуляции, работоспособность педали). На практике это продиктовано как безопасностью пациента, так и возможной задержкой операции или ее этапов из-за технической неисправности. Также слушатели знакомились с видами троакаров (с силиконовыми и механическими клапанами), переходников, самостоятельно собирали и разбирали лапароскопический инструментарий.

Начало работы — наложение карбоксиперитонеума, взаимодействие с анестезиологом для обеспечения адекватной релаксации брюшной стенки. Совместно с преподавателем осуществлялся доступ в брюшную полость (закрытым или открытым способом) согласно правилам безопасности первого входа. Изучалось устройство иглы Вересса, проводились пробы: аспирационный тест, тест Палмера, феномены исчезновения печеночной тупости — появление тимпанита и «зыбления брюшной стенки».

Далее демонстрировалась техника введения первого троакара. Лапароскопом контролировалось отсутствие ятрогенных повреждений при введении троакара, на которые может указывать кровь или кишечное содержимое непосредственно у точки вкола. Последующие троакары вводились строго под контролем лапароскопа.

Навигация в брюшной полости осуществлялась в соответствии с правилами, которые были отработаны на первом этапе подготовки: удержание «горизонта», своевременное приближение и удаление от объекта вмешательства (обзор), а также позиционирование рабочих инструментов хирурга в центре изображения.

С целью профилактики троакарных грыж освещались правила ушивания ран, демонстрировалась техника использования двух зажимов. Отрабатывались две методики постановки дренажей: введение через троакар при соответствии диаметра дренажа и захват инструментом из брюшной полости, выведенным через прокол в брюшной стенке.

В рамках первого задания и последующих уделялось внимание правилам электрохирургической безопасности в лапароскопии, пренебрежение которыми может привести к тяжелым и подчас фатальным последствиям. Разбирались побочные эффекты монополярной коагуляции: ожоги, связанные с пассивным электродом, эффект туннелирования, альтернативная электрическая цепь (дефект изоляции инструмента, точечный контакт органа-мишени с другой тканью, распространение тока по жидкости при работе в «сыром» операционном поле, замыкание цепи без прямого контакта, например на клипсу). При использовании биполярной коагуляции обсуждалось боковое распространение тепла в примыкающих к зоне воздействия тканях. Слушателям наглядно демонстрировались возможные электрохирургические осложнения, которые являются полностью ятрогенными.

Все последующие задания (2–8) были разбиты на этапы: 1) расстановка троакаров в зависимости от вида вмешательства; 2) создание положения животного на столе для более удобной экспозиции; 3) собственно оперативный прием; 4) завершение операции (удаление препарата, постановка дренажей, удаление портов и контроль ран со стороны брюшной полости).

Задание № 2. Лапароскопическая холецистэктомия. Частая операция общехирургического стационара, большинство хирургов начинают с данного вмешательства освоение лапароско-

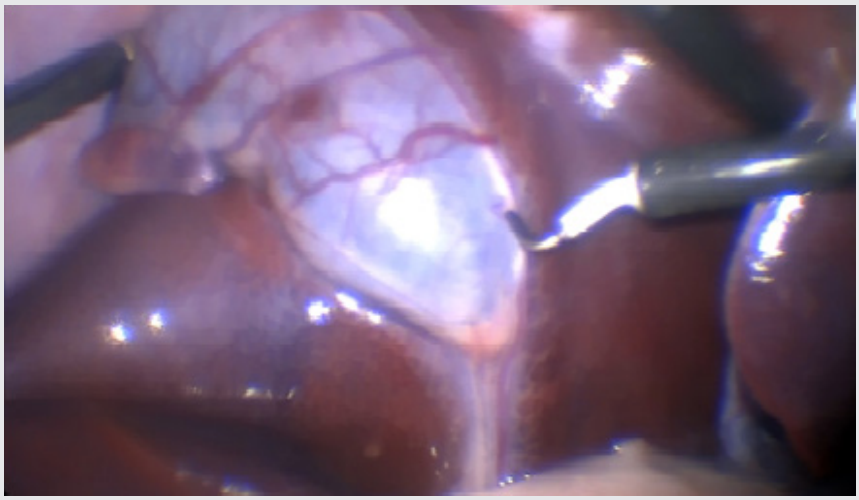

Рис. 2. «Цефалическая тракция» желчного пузыря

пии. Здесь развиваются первые тактильные ощущения и понимание принципов работы с тканями: рассечение тканей с помощью электрокрючка, необходимая тракция и контртракция, бимануальность, диссекция, наложение клипс. Все участники обучающего курса отмечали, что вмешательства на живых тканях значительно отличаются от симуляторов, что лишний раз подтверждает высокую реалистичность лаборатории WetLab.

В операции участвовали три врача: оператор, камермэн и второй ассистент для «цефалической тракции». С помощью диссектора и монополярного L-образного крючка бимануально выполнялось рассечение брюшины вокруг шейки, а также по медиальному и латеральному краям желчного пузыря. Освещались правила работы с крючком: 1) объем захватываемой ткани должен быть на «просвет крючка»; 2) во время коагуляции движение крючка должно быть «на себя»; 3) во время и после коагуляции необходимы полный контроль и визуализация крючка в поле зрения хирургом (категорически не допускалось неконтролируемое «соскакивание» крючка в любых направлениях).

К сожалению, у свиньи печень и желчевыводящие протоки не соответствуют строению у человека [3]. В области шейки желчного пузыря нет жировой ткани, пузырный проток и артерия не выражены, визуализируются в виде единой структуры. Тем не менее диссекция в этой зоне с выделением пузырной артерии и пузырного протока (вместе или раздельно) формировала навык выделения «трубчатых структур». Также отрабатывались практические основы концепции «критический взгляд на безопасность» для профилактики повреждения внепеченочных желчных протоков и крупных сосудов.

Выполнялось клипирование артерии и пузырного протока, пересечение ножницами. Правильное наложение клипс предполагало визуальный контроль дальней бранши клипатора. Далее производилась мобилизация желчного пузыря с помощью монополярного крючка классическим приемом — тракция за шейку в направлении печени по и против часовой стрелки.

В процессе выполнения холецистэктомии обучающиеся менялись «по кругу» — второй ассистент становился камермэном, который в свою очередь переходил в операторы и т.д. Таким образом, отрабатывалась командная работа и четкое понимание технических действий всеми участниками операции — правильное удержание камеры,

знание хода операции, умение предвидеть дальнейшие действия оператора и оптимизировать изображение в соответствии с этим, достаточная «цефалическая тракция» (рис. 2) [4].

Задание № 3. Лапароскопическая аппендэктомия. В упражнении обучающимися впервые применялась биполярная коагуляция в сочетании с работой ножницами. Также курсанты отрабатывали навык формирования и наложения петель Редера.

Моделью для отработки лапароскопической аппендэктомии являлась маточная труба свиньи. После захвата и выведения маточной трубы под рабочий инструмент с помощью диссектора и биполярного инструмента выполнялась поэтапная коагуляция и пересечение условной брыжейки (связки маточной трубы). Выполнялось наложение петель Редера на условное основание и одной петли на уходящую часть трубы, пересечение. Последующие задания были направлены на главный и самый сложный навык — интракорпоральный шов. Стартовыми операциями были ушивания перфораций (желудка и мочевого пузыря). Отрабатывались навыки позиционирования иглы под заданным углом с прошиванием, правильное формирование и затягивание узлов. При санации брюшной полости нарабатывался опыт работы ирригатором и аспиратором, что имеет определенные нюансы в практической деятельности: потеря объема брюшной полости, «присасывание» органов, «подводный контроль» гемостаза и герметичности. Все участники так же менялись «по кругу», поочередно работая камермэном и оператором.

Задание № 4. Лапароскопическое ушивание перфорации желудка — первое задание с интракорпоральным швом, на практике соответствует ушиванию перфоративной язвы. Отрабатывалось введение шовного материала в брюшную полость через троакар двумя способами: 1) иглодержателем с редуктором нить захватывалась в 1,5–2 см от иглы и вводилась в брюшную полость; 2) иглодержателем с редуктором игла захватывалась за острие (при этом ее кривизна огибала иглодержатель) и в таком виде вводилась в брюшную полость. В случаях, когда размер иглы превышал диаметр троакара, она вводилась в брюшную полость через троакарный канал брюшной стенки, после чего троакар по оси иглодержателя возвращался на место.

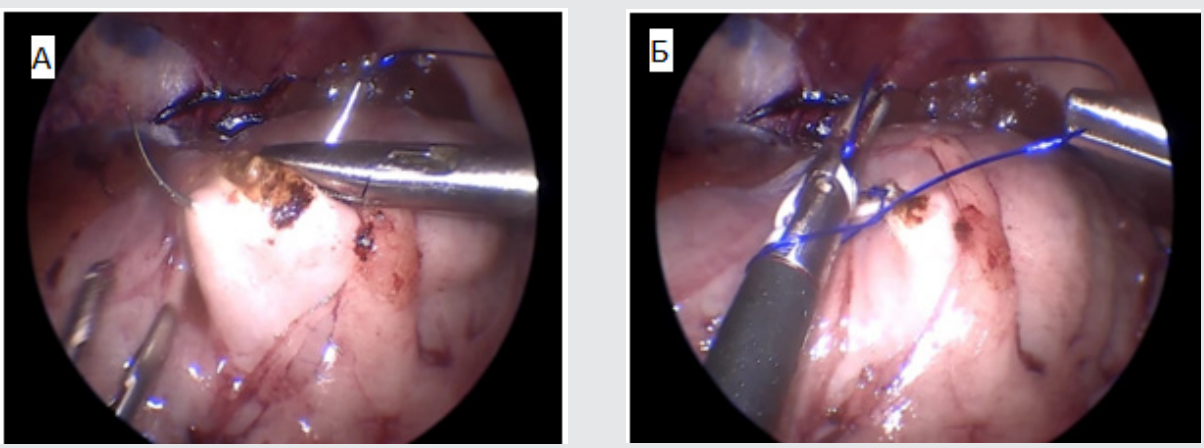

Рис. 3а и 3б. Ушивание перфорации желудка узловым швом

Под контролем преподавателя выполнялось ушивание дефекта желудка. На рисунках 3а и 3б демонстрируется ушивание перфорации желудка узловым швом. Принципиально уделяли внимание формированию узлов — петли не должны быть перекрученными. Вначале двойная петля — хирургический узел, чтобы не распускался. Формировали необходимое количество петель (не менее 3–4 для плетеной нити и 5–6 для монофиламентной). Использовали один из приемов формирования петли — захват нити за иглу кривизной книзу (игла «улыбалась в камеру»).

Задание № 5. Лапароскопическое ушивание мочевого пузыря. С помощью монополярного крючка создавалось отверстие в мочевом пузыре, эвакуировалась моча из просвета пузыря с помощью электроотсоса. Стремились к минимальному поступлению мочи в брюшную полость (навык работы с электроотсосом). Интракорпоральным швом выполнялось ушивание дефекта стенки мочевого пузыря с соблюдением всех правил.

Задание № 6. Лапароскопическая нефрэктомия формировала навыки работы на крупных сосудах — аккуратную диссекцию и прецизионную работу, интракорпоральную перевязку или клипирование. Ввиду высоких рисков фатальных кровотечений создавались условия для эмоционального и физического напряжения обучающихся и одновременно комфортная и спокойная обстановка под руководством наставника. Почка выделялась из забрюшинного пространства с помощью коагуляции (моно- и биполярной). В воротах мобилизовались почечная артерия, вена и мочеточник (рис. 4). Структуры лигировались интракорпорально, и при пересечении проверялось качество узлов.

Задание № 7. Лапароскопическая диссекция и шов брюшины (элементы трансабдоминальной преперитонеальной пластики). В рамках задания обучающиеся знакомились с анатомией передней брюшной стенки (слои, «сосудистые ориентиры» — подвздошные и эпигастральные сосуды), осваивали навыки диссекции, позиционирования протеза и непрерывного интракорпорального шва. Возможна отработка и таких современных операций, как доступ и диссекция в экстрапе-

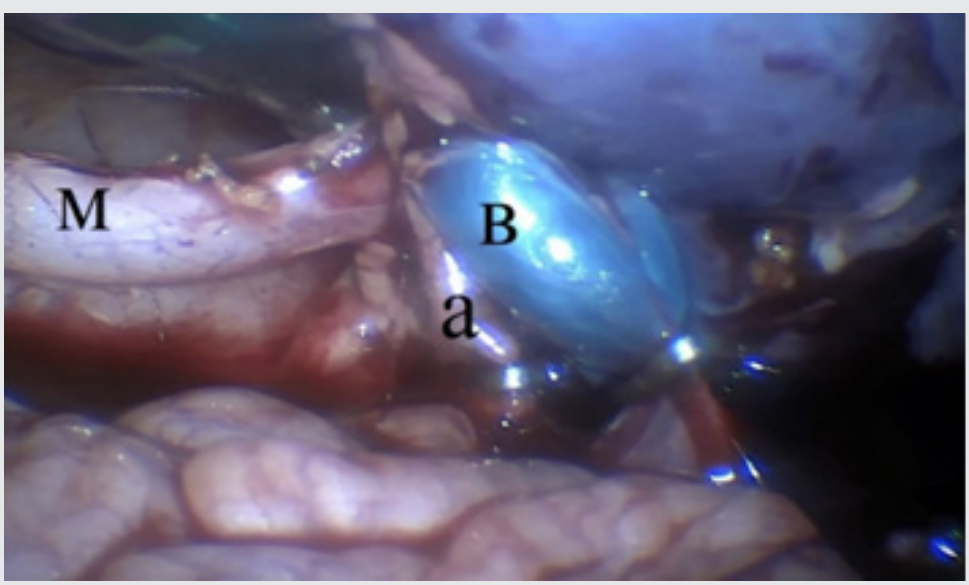

Рис. 4. Элементы ворот почки: а – почечная артерия, в – почечная вена, м – мочеточник

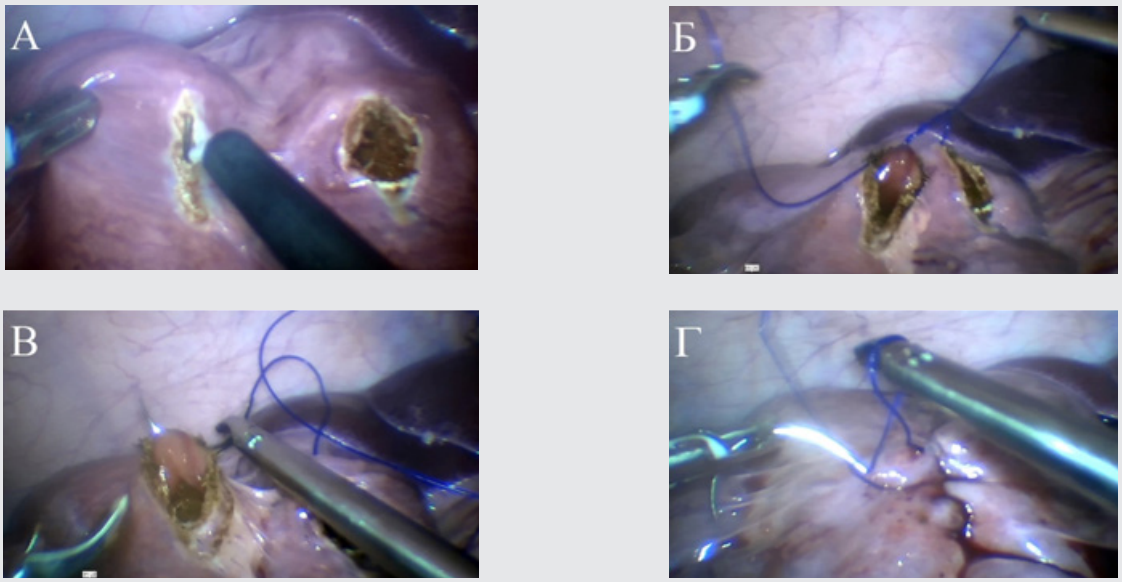

Рис. 5. Этапы формирования межкишечного анастомоза: А – вскрытие просвета кишки, Б – фиксация первого стежка непрерывного шва, В – формирование задней губы анастомоза, Г – завершение формирования передней губы анастомоза

ритонеальном пространстве, выполнение «задней сепарации» компонентов брюшной стенки. Выполнялось рассечение брюшины и мобилизация от брюшной стенки с помощью крючка или ножниц, оценивалась работа в «правильном слое» брюшной стенки. Устанавливался протез (аналог) в созданное пространство при мобилизации. При этом протез должен был плотно прилегать к брюшной стенке, соответствовать размерам зоны диссекции, не смещаться и не подворачиваться при сведении двух листков брюшины. Выполнялся интракорпоральный непрерывный шов брюшины. Качество процедуры заключалось в надежном укрытии протеза от свободной брюшной полости.

Задание № 8. Лапароскопическое формирование межкишечного анастомоза. Количество и варианты анастомозов в условиях WetLab не ограничены, что позволяет отрабатывать данный навык многократно и эффективно. Лишь корректировали расстановку троакаров для соблюдения ряда технических условий: 1) комфортный манипуляционный угол и угол подъема — оба должны быть близки к 60°; 2) ось иглодержателя должна быть примерно параллельна оси ушиваемой раны (условия актуальны для любой лапароскопии). Просвет кишки вскрывали на двух петлях с помощью коагуляции (крючка). Формировали анастомозы непрерывным швом (одно-, двухрядным), отдельными швами. При выходе из эксперимента проверяли герметичность анастомозов (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная система подготовки к лапароскопической хирургии на основе симуляционного тренинга и вмешательств на «живых тканях» позволяет поэтапно отработать и охватить все основные технические приемы в лапароскопии. Принципиально считаем, что обучение лапароскопии должно проводиться в два этапа, которые имеют между собой четкую преемственность, — каждый навык в симуляции должен соответствовать техническому приему в реальной операции на жи-

вых животных (соответственно, у пациентов в перспективе). Количество и характер заданий можно менять под конкретные, более узкие задачи по направлениям хирургии. Работа на «живых тканях» в условиях спокойной обстановки, многократных повторений и под руководством опытных наставников позволяет значительно повысить уровень подготовки хирургов, а значит, и безопасность пациентов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кубышкин В.А., Свистунов А.А., Горшков М.Д. *Симуляционный тренинг по малоинвазивной хирургии*. М: РОСОМЕД; 2017. Kubyshkin V.A., Svistunov A.A., Gorshkov M.D. *Simulyatsionnyy trening po maloinvazivnoy khirurgii* [Simulation training in minimally invasive surgery]. Moscow: ROSOMED; 2017.

2. Пучков К.В., Родиченко Д.С. *Ручной шов в эндоскопической хирургии*. М: ИД МЕДПАКТИКА-М; 2004. Puchkov K.V., Rodichenko D.S. *Ruchnoy shov v endoskopicheskoy khirurgii* [Hand suture in endoscopic surgery]. Moscow: ID MEDPAKTIKA-M; 2004.

3. Шубина Т.П., Чопорова Н.В. *Анатомические особенности строения внутренних органов домашних животных. Учебное пособие*. Персиановский: Донской ГАУ; 2021. Shubina T.P., Choporova N.V. *Anatomicheskiye osobennosti stroyeniya vnutrennikh organov domashnikh zhivotnykh. Uchebnoye posobiye* [Anatomical features of the structure of internal organs of domestic animals. Study guide]. Persianovsky: Donskoy GAU; 2021.

4. Горшков М.Д. *Специалист медицинского симуляционного обучения.* М: РОСОМЕД, 2021. Gorshkov M.D. *Spetsialist meditsinskogo simulyatsionnogo obucheniya* [Medical simulation training specialist]. Moscow: ROSOMED; 2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.В. Власов, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.А. Отдельнов, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, специалист мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Власов Александр Викторович,
e-mail: vlasovalexv@mail.ru

ТРОМБОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ВЕН

УДК 616-005.6
3.1.9 – хирургия
Поступила 14.02.2025

Л.А. Отдельнов[1,2], В.П. Веселова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района», Нижний Новгород

Тромбоз мезентериальных вен (ТМВ) представляет собой редкое заболевание с высокой летальностью, достигающей 60–80% в случае несвоевременной диагностики. Заболевание характеризуется отсутствием специфических симптомов, что затрудняет постановку диагноза до развития осложнений, таких как некроз кишечника и перитонит. На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению как острой, так и хронической фаз ТМВ, что делает данное заболевание одной из актуальных нерешенных проблем современной хирургии.

Целью проведенного исследования являлось изучение особенностей клинической картины, методов диагностики, лечебных подходов и прогноза при ТМВ, а также выделение ключевых факторов, влияющих на исход заболевания. Для анализа использовались данные литературы за период с 2004 по 2024 год, представленные в базах данных E-library и PubMed.

В обзоре продемонстрирована эффективность различных методов диагностики, включая компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, ультразвуковое исследование и лабораторные тесты. Основным диагностическим методом является КТ, которая позволяет с высокой точностью выявлять наличие тромбов и ишемические изменения в кишечнике. В лечении ТМВ ключевую роль играет антикоагулянтная терапия, которая снижает потребность в хирургическом вмешательстве, способствует реканализации брыжеечных вен и повышает выживаемость пациентов.

Приведены результаты применения антикоагулянтов и хирургических методов лечения. Показано, что своевременное начало антикоагулянтной терапии существенно улучшает прогноз заболевания, минимизируя риск осложнений и летальных исходов. Таким образом, ранняя диагностика и правильный выбор лечебной тактики являются определяющими факторами в успешном лечении тромбоза мезентериальных вен.

Ключевые слова: мезентериальный тромбоз; венозный тромбоз; мезентериальная ишемия; портальная гипертензия.

MESENTERIC VEIN THROMBOSIS

L.A. Otdelnov[1,2], V.P. Veselova[1]

[1] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky District, Nizhny Novgorod

Mesenteric vein thrombosis (MVT) is a rare condition with a high mortality rate, reaching 60–80% in cases of delayed diagnosis. The disease is characterized by the absence of specific symptoms, which complicates diagnosis until complications such as bowel necrosis and peritonitis develop. Currently, there is no unified approach to the treatment of either the acute or chronic phases of MVT, making it one of the pressing unresolved problems in modern surgery.

The aim of this study was to examine the clinical features, diagnostic methods, treatment approaches, and prognosis of MVT, as well as to identify key factors influencing disease outcomes. The analysis was based on literature data from 2004 to 2024 obtained from the E-library and PubMed databases.

The review demonstrates the effectiveness of various diagnostic methods, including contrast-enhanced computed tomography (CT), ultrasound, and laboratory tests. CT is the primary diagnostic tool, allowing for accurate detection of thrombosis and ischemic changes in the intestines. Anticoagulant therapy plays a central role in the treatment of MVT by reducing the need for surgical intervention, promoting recanalization of mesenteric veins, and improving patient survival.

The review presents results related to the use of anticoagulants and surgical treatment methods. Timely initiation of anticoagulant therapy is shown to improve the prognosis of the disease by minimizing the risk of complications and mortality significantly. Thus, early diagnosis and the correct choice of treatment strategy are critical factors in the successful management of mesenteric vein thrombosis.

Key words: mesenteric thrombosis; venous thrombosis; mesenteric ischemia; portal hypertension.

Острые нарушения мезентериального кровоснабжения можно считать одной из самых серьезных проблем в неотложной хирургии, так как смертность при таких заболеваниях достигает 60–80% [1]. Причинами острой мезентериальной ишемии являются эмболии и тромбозы брыжеечных артерий, неокклюзионные формы нарушения мезентериального кровоснабжения и тромбозы мезентериальных вен (ТМВ). В структуре острой мезентериальной ишемии доля указанных случаев составляет примерно 5–15%. Заболеваемость ТМВ оценивается в 2,7 случая на 100 тысяч человек в год. Данный патологический процесс составляет 0,01% от всех экстренных обращений к хирургам и встречается реже, чем 1 случай на 1000 лапаротомий у пациентов с клиникой острого живота [2, 3]. Летальность при тромбозе мезентериальных вен, хотя и значительно ниже, чем при артериальной ишемии, остается крайне высокой, достигая 19–44% [4, 5]. Это обусловлено поздней диагностикой, связанной с неспецифичностью клинических проявлений, а также отсутствием единых подходов к терапии [6, 7]. На сегодняшний день ТМВ остается недостаточно изученной клинической проблемой, а данные о его исходах ограничены [8].

ПРИЧИНЫ

Более чем в 90% случаев ТМВ возникает в верхней брыжеечной вене и чаще диагностируется у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет [4, 6]. В патогенезе данного состояния выделяют три основные группы причин: 1) прямое повреждение стенки вен вследствие воспалительных процессов, локализованных вблизи брыжеечных вен (например, при остром панкреатите или воспалительных заболеваниях кишечника), а также вследствие механической или хирургической травмы; 2) застой крови в системе воротной вены, обусловленный циррозом печени либо тяжелой сердечной недостаточностью; 3) тромбофилические состояния, связанные с онкологическими заболеваниями (например, рак поджелудочной железы), миелопролиферативными патологиями, приемом оральных контрацептивов или врожденными аномалиями [2, 6]. К последним относят мутации фактора V Лейдена, гипергомоцистеинемию в сочетании с мутацией гена метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*, дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C, а также мутацию гена протромбина *G20210A* [4, 8, 9]. Установлено, что тромбоз крупных мезентериальных вен и воротной вены чаще развивается на фоне цирроза печени и воспалительных заболеваний органов брюшной полости, в то время как тромбоз мелких вен преимущественно наблюдается у пациентов с тромбофилиями [6]. В 21–49% случаев причина тромбоза мезентериальных вен остается невыясненной, что позволяет классифицировать его как идиопатический, или первичный, тромбоз [5, 6, 10].

ДИАГНОСТИКА

В клиническом течении ТМВ выделяют острую, подострую и хроническую фазы [11]. В отличие от острой артериальной ишемии, венозный тромбоз обычно развивается с задержкой [12]. Острая фаза характеризуется абдоминальным болевым синдромом, который проявляется через 24–72 часа. Боли имеют разлитой характер, усиливаются после приема пищи и сопровождаются тошнотой и рвотой. При прогрессировании мезентериальной ишемии и развитии инфаркта кишечника наблюдаются лихорадка и перитонеальные симптомы [2]. Подострая и хроническая фазы отличаются длительным течением (до нескольких недель и более), в их клинической картине преобладают признаки портальной гипертензии. В некоторых случаях эти фазы протекают субклинически, а тромбоз выявляется случайно при КТ [10, 12]. Таким образом, клиническая картина ТМВ неспецифична и варьирует от бессимптомного течения до признаков перитонита и сепсиса [6].

На сегодняшний день отсутствуют специфические лабораторные маркеры с высокой диагностической ценностью [2]. Повышенные уровни D-димера могут быть связаны с ТМВ, однако данный

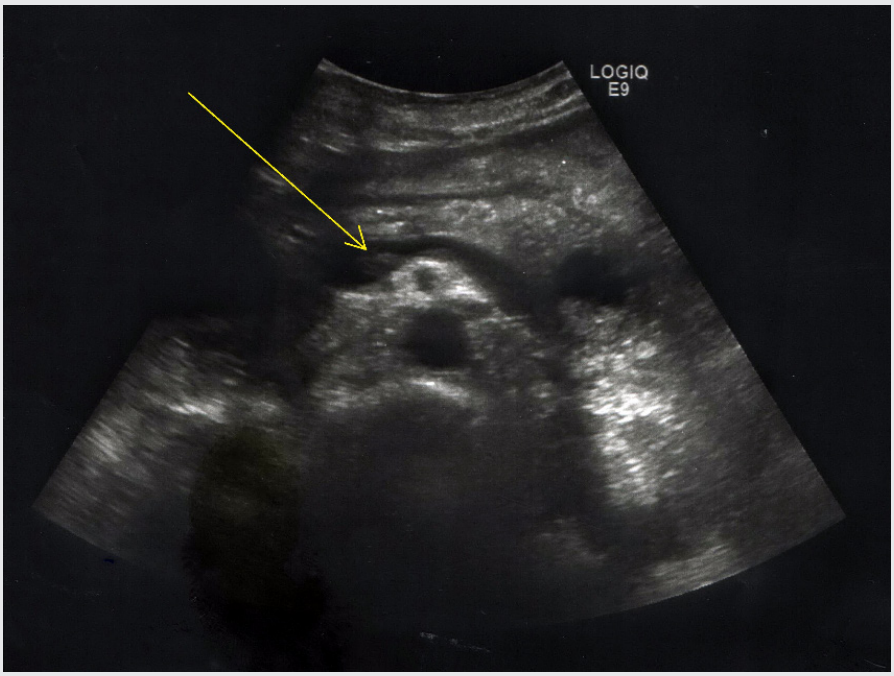

Рис. 1. УЗИ: эхогенное включение (тромб) в устье верхней брыжеечной вены (стрелка)

показатель неспецифичен, и его диагностическая роль остается недостаточно изученной [11]. У пациентов с тяжелой ишемией кишечника могут наблюдаться повышенные уровни D- и L-лактата, а также лактатдегидрогеназы, что свидетельствует об анаэробном гликолизе, но эти показатели не обладают высокой точностью. Метаболический ацидоз выявляется не во всех случаях: на ранних стадиях заболевания у пациентов с многократной рвотой могут наблюдаться признаки метаболического алкалоза [13]. Лабораторные маркеры, такие как лейкоцитоз, трансаминазы, щелочная фосфатаза и альфа-амилаза, имеют еще меньшую диагностическую ценность из-за их низкой специфичности [1]. Исследования показывают более высокую диагностическую ценность определения кишечного белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), однако его широкое внедрение в клиническую практику затруднено, и требуется дальнейшее изучение его роли в диагностике [13]. У половины пациентов с ТМВ определяется положительный тест на скрытую кровь в кале [9].

Ультразвуковое исследование с использованием доплерографии сосудов брюшной полости представляет собой диагностический метод, позволяющий выявлять тромбоз в крупных венах (рис. 1) с чувствительностью 73–80%. Однако визуализация тромбоза мелких вен данным методом невозможна [14, 15]. Информативность исследования снижается при состояниях, сопровождающихся метеоризмом, а также из-за зависимости метода от характеристик оборудования и опыта оператора. В связи с этим ультразвуковое исследование не рассматривается как самостоятельный и достаточный метод диагностики ТМВ [2]. При проведении скринингового ультразвукового исследования наличие асцита может служить признаком, вызывающим подозрение на острую мезентериальную ишемию [11].

Ключевым методом диагностики ТМВ является

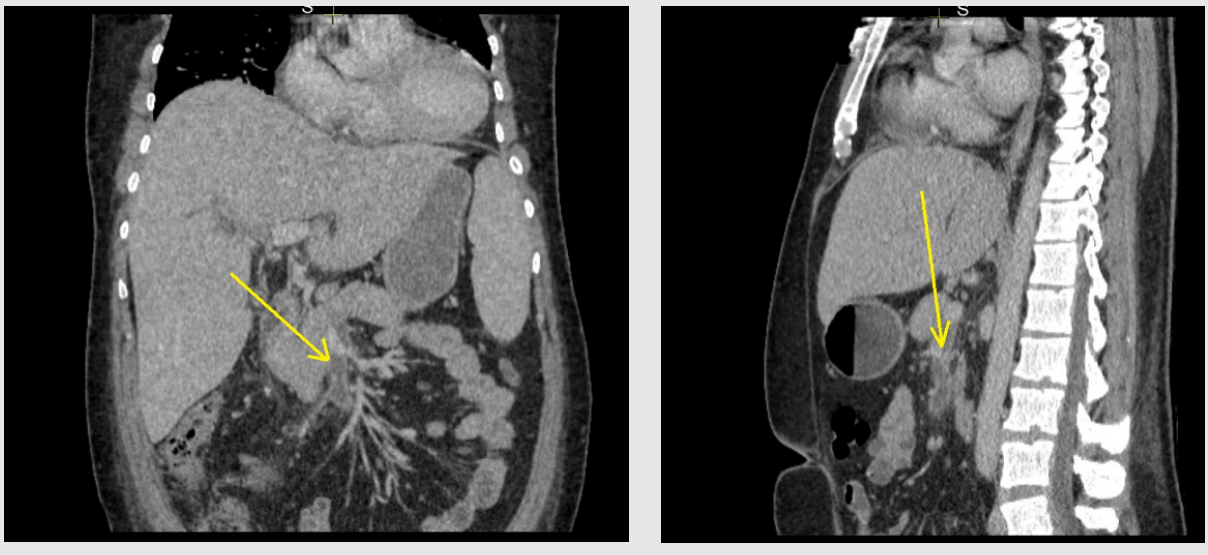

Рис. 2. КТ с внутривенным контрастированием, венозная фаза. На корональном срезе (слева) и сагитальном срезе (справа) в просвете верхней брыжеечной вены определяется протяженный тромб (указан стрелками)

компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием (рис. 2). Этот метод обладает высокой чувствительностью и позволяет диагностировать тромбы в мезентериальных венах в 90% случаев [2, 14, 15]. Широкое внедрение КТ в медицинскую практику существенно повысило частоту выявления ТМВ, включая начальные стадии заболевания [4, 6, 10]. Помимо визуализации тромбов, их локализации и протяженности, КТ предоставляет возможность обнаружения признаков ишемии кишечника, таких как утолщение стенки кишечника более 3 мм и наличие асцита, что отмечается более чем у половины пациентов с ТМВ. Реже фиксируются локальные воспалительные изменения жировой ткани брыжейки [16, 17]. При развитии некроза кишечника наблюдается пневматоз его стенок, появление газа в системе воротной вены, а при перфорации — свободный газ в брюшной полости [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ТМВ направлено на предотвращение инфаркта кишечника и снижение риска повторного тромбоза в будущем [18]. Антикоагулянтная терапия рассматривается как базисное лечение пациентов при отсутствии признаков некроза кишки [11]. Антикоагулянтная терапия способствует снижению риска ишемии кишечника, уменьшает необходимость хирургического вмешательства, повышает выживаемость пациентов и обеспечивает реканализацию тромбированной вены в 80% случаев [7, 19].

Согласно ретроспективному анализу J.Zang, среди 19 пациентов без признаков перитонита, получавших антикоагулянтное лечение, у всех отмечена его эффективность без необходимости оперативного вмешательства [10]. В систематическом обзоре с метаанализом, включавшем 6005 пациентов с тромбозом воротной вены, установлено, что полная реканализация достигнута в 44% случаев, частичная — в 56% [19]. Также в метаанализе M. Candeloro (2022), охватывающем 1635 наблюдений тромбозов воротной, селезеночной и брыжеечных вен, выявлено снижение частоты

рецидивов и летальности у пациентов, получавших антикоагулянты, по сравнению с теми, кто их не получал [20].

Низкомолекулярные гепарины рассматриваются как препараты выбора [21]. Однако при высоком риске хирургического вмешательства или кровотечений, а также у пациентов с почечной недостаточностью предпочтителен нефракционированный гепарин. После стабилизации состояния возможно применение оральных антикоагулянтов с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0–3,0 [6]. Сравнение антагонистов витамина К и прямых пероральных антикоагулянтов не выявило значительных различий в их эффективности и безопасности [22]. Однако прямые пероральные антикоагулянты предпочтительны из-за отсутствия необходимости строгого мониторинга и влияния пищи на их действие [9]. Продолжительность антикоагулянтной терапии варьируется, но большинство специалистов рекомендуют проводить ее не менее 6 месяцев, а при тромбофилии или протромботических состояниях — пожизненно [7, 18, 23, 24].

Среди осложнений антикоагулянтной терапии выделяют риск желудочно-кишечных кровотечений, включая отслойку некротизированной слизистой кишечника [7]. При хронических формах ТМВ с портальной гипертензией рекомендуется профилактическое применение бета-блокаторов для предотвращения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода [25, 26].

Большинство пациентов (около 95%) положительно реагируют на консервативное лечение. Однако у некоторых развивается ишемия кишечника, требующая хирургического вмешательства. В исследовании E.Andraska (2020), включавшем 121 пациента с ТМВ, резекция кишечника потребовалась у 15,7% больных. Основными предикторами этого исхода названы лактацидоз и наследственная тромбофилия [8].

В рамках проспективного многоцентрового исследования были выявлены статистически значимые преимущества интервенционных методов лечения, таких как трансъюгулярная фрагментация тромба и селективный тромболизис, при остром тромбозе воротной вены по сравнению с медикаментозной терапией [27]. Согласно данным рандомизированного исследования, комбинация антикоагулянтной терапии с селективным тромболизисом продемонстрировала высокую эффективность: восстановление мезентериального венозного кровотока наблюдалось у 89% пациентов. При этом необходимость в резекции кишечника возникла лишь у одного из 18 пациентов, получавших комбинированное лечение, тогда как в группе с изолированным применением антикоагулянтов резекция была выполнена у 5 из 14 пациентов.

В долгосрочной перспективе портальная гипертензия развилась у 11% пациентов, получивших тромболизис, тогда как среди больных, которым данная процедура не проводилась, этот показатель составил 50% [13]. Таким образом, интервенционные методы лечения в сочетании с антикоагулянтной терапией демонстрируют значительные преимущества в лечении острого тромбоза воротной вены, способствуя снижению риска осложнений и улучшению клинических исходов.

Катетер-управляемый тромболизис противопоказан при внутричерепных кровотечениях, анамнезе геморрагического инсульта, недавних травмах или операциях, а также при инфаркте кишки [28]. Существует доказанная эффективность применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) в лечении пациентов с ТМВ. Данная методика, обеспечивая снижение давления в портомезентериальной венозной системе, способствует быстрому устранению симптомов заболевания, значительному улучшению состояния пациентов и реканализации тромбированной вены в 83% случаев [9].

Клинические проявления перитонита и/или данные компьютерной томографии, указывающие на некроз кишечника, являются показаниями для проведения лапаротомии [26]. Во время ревизии

Рис. 3. Протяженный инфаркт тонкой кишки на фоне тромбоза мезентериальных вен у больного с врожденной тромбофилией

брюшной полости морфологическая оценка ишемизированного участка кишечника (рис. 3) может вызывать определенные трудности. В подобных ситуациях тактические подходы включают резекцию «в пределах здоровых тканей» или более обширную резекцию с наложением первичного анастомоза либо без него. В последнем случае может быть запланировано повторное вмешательство («second look») через 24–36 часов для уточнения жизнеспособности кишечника. Одним из вариантов проведения лапаротомии является выполнение тромбэктомии [7, 11].

Таким образом, лечение пациентов с ТМВ представляет собой сложную междисциплинарную задачу, которая требует участия специалистов различных медицинских профилей, включая хирургов, рентгеноэндоваскулярных хирургов, анестезиологов-реаниматологов. Кроме того, данная проблема нуждается в дальнейшем углубленном изучении и исследовании [6, 20].

ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗЫ

Прогноз заболевания напрямую зависит от возраста пациентов, наличия сопутствующих патологий и своевременности проведения диагностики. При раннем выявлении заболевания уровень летальности составляет около 10%, тогда как при поздней диагностике этот показатель возрастает до 60%. В среднем острый тромбоз мезентериальных вен (ТМВ) характеризуется 30-дневной летальностью, превышающей 32% [25]. Согласно данным A. Blaser, основанным на лечении 73 пациентов с ТМВ, 90-дневная летальность составила 16,4% [15].

К основным причинам летального исхода относятся некроз кишечника и транслокация микроорганизмов через стенку кишечника, что приводит к развитию сепсиса [6]. Среди различных форм острого нарушения мезентериального кровообращения венозный тромбоз характеризуется наименьшей частотой возникновения инфар-

кта кишечника. По данным крупных исследований, некроз кишечника, требующий резекции, наблюдается в 24–29% случаев [10, 15]. Риск развития некроза возрастает пропорционально скорости и степени нарушения венозного оттока. Примечательно, что тромбоз брыжеечных вен чаще и быстрее приводит к некрозу кишечника по сравнению с сочетанным тромбозом брыжеечных вен и воротной вены [4].

Рефлекторный спазм брыжеечных артерий значительно усугубляет ишемические процессы. Описаны случаи развития некроза кишечника в отдаленные сроки после венозного тромбоза: по данным исследования D.W. Orr с соавт. (2007), из 60 пациентов с хронической формой ТМВ у трех больных некроз кишечника возник в период от 2 до 34 месяцев с момента начала заболевания. Важно отметить, что ни один из этих пациентов не получал антикоагулянтной терапии [29].

На стадии хронического тромбоза основным риском для пациентов является развитие портальной гипертензии и связанных с ней осложнений. Согласно данным D.W. Orr с соавт., наблюдение за 60 пациентами с хроническим ТМВ показало, что у 91% из них выявлено варикозное расширение вен пищевода, а у 76% отмечались эпизоды желудочно-кишечных кровотечений. В то же время пятилетняя выживаемость составила 82% [29].

Установлено, что пациенты с хроническим ТМВ имеют повышенную предрасположенность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта. В частности, у них чаще развиваются клинически значимые стриктуры тонкой кишки и желчевыводящих путей, что может привести к кишечной непроходимости и холангиту [11].

Особое внимание следует уделить пациентам с неизвестной этиологией ТМВ. Для них рекомендуется проведение генетического тестирования с целью выявления наследственной тромбофилии. Этот фактор ассоциируется с повышенным риском рецидивов тромбоза, развитием тромбозов в других сосудистых бассейнах и увеличением уровня смертности [5, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тромбоз мезентериальных вен представляет собой одну из причин острого нарушения мезентериального кровообращения, которое может возникать у пациентов с врожденными тромбофилиями или развиваться вторично на фоне воспалительных заболеваний органов брюшной полости и опухолевых процессов. У приблизительно четверти пациентов с ТМВ развивается тяжелая ишемия кишечника, приводящая к инфаркту и требующая выполнения резекции пораженного участка.

Своевременная диагностика, основным методом которой является компьютерная томография с внутривенным контрастированием, позволяет начать антикоагулянтную терапию, которая в большинстве случаев оказывается эффективной. Однако более чем у половины пациентов, перенесших острый тромбоз мезентериальных вен, впоследствии развивается синдром портальной гипертензии, что значительно увеличивает риск кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода.

Проблема тромбоза мезентериальных вен требует дальнейшего изучения с целью определения предикторов риска инфаркта кишечника, разработки эффективной тактики лечения и мер профилактики.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uludag S. S., Erginoz E., Gures N., Oral G., Sanli A. N., Askar A., Sirolu S., Kepil N., Ozcelik M. F. Is there a faster and easier method for assessing the severity of acute mesenteric ischemia? *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(22): e38365, https://doi.org/10.1097/md.0000000000038365.

2. Acosta S., Salim S. Management of acute mesenteric venous thrombosis: a systematic review of contemporary studies. *Scand J Surg* 2021; 110(2): 123–129, https://doi.org/10.1177/1457496920969084.

3. Giannos A., Stavrou S., Goumalatsos N., Fragkoulidis G.,

Chra E., Argiropoulos D., Loutradis D., Drakakis P. Mesenteric cysts and mesenteric venous thrombosis leading to intestinal necrosis in pregnancy managed with laparotomy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2017; 11(1): 184, https://doi.org/10.1186/s13256–017–1320–5.

4. Singal A.K., Kamath P.S., Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(3): 285–294, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.012.

5. Fisher L., Amital H., Goitein O. Superior mesenteric vein thrombosis in an adult patient. *Isr Med Assoc J* 2022; 24(11): 773–774.

6. Sulger E., Dhaliwal H.S., Oropallo A., Gonzalez L. Mesenteric Venous Thrombosis. In: *StatPearls. Treasure island (FL)*: StatPearls Publishing; 2024.

7. Bergqvist D., Svensson P.J. Treatment of mesenteric vein thrombosis. *Semin Vasc Surg* 2010; 23(1): 65–68, https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.12.008.

8. Andraska E., Haga L., Reitz K., Li X., Ramos R., Avgerinos E., Singh M., Eslami M., Makaroun M., Chaer R. Acute superior mesenteric venous thrombosis results in high rates of readmission and morbidity. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8(5): 748–755, https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.01.007.

9. Болдин Б.В., Пономарь С.А. Мезентериальный венозный тромбоз. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2017; 7: 65–68, https://doi.org/10.17116/hirurgia2017765–68. Boldin B.V., Ponomar S.A. Mesenteric venous thrombosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2017; 7: 65–68, https://doi.org/10.17116/hirurgia2017765–68.

10. Zhang J., Duan Z.Q., Song Q.B., Luo Y.W., Xin S.J., Zhang Q. Acute mesenteric venous thrombosis: a better outcome achieved through improved imaging techniques and a changed policy of clinical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28(3): 329–334, https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.06.001.

11. Stancu B., Chira A., Coman H.F., Mihaileanu F.V., Ciocan R., Gherman C.D., Andercou O.A. Intestinal obstruction as initial presentation of idiopathic portal and mesenteric venous thrombosis: diagnosis, management, and literature review. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(3): 304, https://doi.org/10.3390/diagnostics14030304.

12. Lim S., Halandras P.M., Bechara C., Aulivola B., Crisostomo P. Contemporary management of acute mesenteric ischemia in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg* 2019; 53(1): 42–50, https://doi.org/10.1177/1538574418805228.

13. Carver T.W., Vora R.S., Taneja A. Mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 2016; 32(2): 155–171, https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.001.

14. Kunychka M., Váňa J., Žáček M., Chromčiková M. Acute mesenteric ischemia — a persistent problem. *Rozhl Chir* 2023; 102(6): 228–235, https://doi.org/10.33699/pis.2023.102.6.228–235.

15. Reintam Blaser A., Mändul M., Björck M., Acosta S., Bala M., Bodnar Z., Casian D., Demetrashvili Z., D'Oria M., Durán Muñoz-Cruzado V., Forbes A., Fuglseth H., Hellerman Itzhaki M., Hess B., Kase K., Kirov M., Lein K., Lindner M., Loudet C.I., Mole D.J., Murruste M., Nuzzo A., Saar S., Scheiterle M., Starkopf J., Talving P., Voomets A.L., Voon K.K.T., Yunus M.A., Tamme K.; AMESI Investigators (Collaborators). Incidence, diagnosis, management and outcome of acute mesenteric ischaemia: a prospective, multicentre observational study (AMESI study). *Crit Care* 2024; 28(1): 32, https://doi.org/10.1186/s13054–024–04807–4.

16. Li B., Wu Z., Wang J. The target sign: a significant CT sign for predicting small-bowel ischemia and necrosis. *Radiol Med* 2024; 129(3): 368–379, https://doi.org/10.1007/s11547–024–01793-z.

17. Käser R., Bettinger D., Neeff H., Wengenmayer T., Supady A. Non-occlusive mesenteric ischemia: the wolf in sheep's clothing. *Intensive Care Med* 2024; 50(6): 1010–1012, https://doi.org/10.1007/s00134–024–07432–5.

18. Acosta S., Alhadad A., Svensson P., Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95(10): 1245–1251, https://doi.org/10.1002/bjs.6319.

19. Dong S., Qi H., Li Y., Men P., Alifu M., Zhang Y., Li Y., Zhao R. A systematic review and meta-analysis of anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: to treat or not to treat? *Hepatol Int* 2021; 15(6): 1356–1375, https://doi.org/10.1007/s12072–021–10233–3.

20. Candeloro M., Valeriani E., Monreal M., Ageno W., Riva N., Lopez-Reyes R., Peris M.L., Beyer Westendorf J., Schulman S., Rosa V., López-Núñez J.J., Garcia-Pagan J.C., Magaz M., Senzolo M., De Gottardi A., Di Nisio M. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. *Blood Adv* 2022; 6(15): 4516–4523, https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007961.

21. Caiano L.M., Riva N., Carrier M., Gatt A., Ageno W.

Treatment of portal vein thrombosis: an updated narrative review. *Minerva Med* 2021; 112(6): 713–725, https://doi.org/10.23736/s0026–4806.21.07526–1.

22. Kim Y.H., Kim H.J., Park S., Hwang D., Kim H.K., Huh S., Yun W.S. Comparing clinical outcomes of vitamin K antagonists vs non-vitamin K antagonists in anticoagulant therapy for mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2024; 12(5): 101903, https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101903.

23. Yusibova M. Superior mesenteric vein thrombosis secondary to acute appendicitis in a young male: a case report. *Radiol Case Rep* 2024; 19(10): 4322–4326, https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.07.026.

24. Priyanka P., Kupec J., Krafft M.R., Shah N., Reynolds G. Newer oral anticoagulants in the treatment of acute portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Int J Hepatol* 2018; 2018: 8432781, https://doi.org/10.1155/2018/8432781.

25. Russell C.E., Wadhera R.K., Piazza G. Mesenteric venous thrombosis. *Circulation* 2015; 131(18): 1599–1603, https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.012871.

26. Rabuffi P., Vagnarelli S., Bruni A., Antonuccio G., Ambrogi C. Percutaneous pharmaco-mechanical thrombectomy of acute symptomatic superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(1): 46–54, https://doi.org/10.1007/s00270–019–02354-y.

27. Violi F., Corazza G., Caldwell S., Talerico G., Romiti G.F., Napoleone L., Perticone F., Bolondi L., Pietrangelo A., Vestri A.R., Raparelli V., Basili S.; PRO-LIVER Collaborative Group. Incidence and recurrence of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Thromb Haemost* 2019; 119(03): 496–499, https://doi.org/10.1055/s-0038–1676981.

28. Gao Z., Yin L., Pan Y., Chen B. Treatment of superior mesenteric vein thrombus by catheter-directed thrombolysis. *Ann Vasc Surg* 2020; 65: 286.e9–286.e13, https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.11.021.

29. Orr D.W., Harrison P.M., Devlin J., Karani J.B., Kane P.A., Heaton N.D., O'Grady J.G., Heneghan M.A. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(1): 80–86, https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.030.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

В.П. Веселова, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Леонид Александрович Отдельнов, e-mail: leonotdelnov@yandex.ru