

ISSN 1997-7689

№3(84)
2025

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



СОЦИОНЕНТ



№ 3 (84) 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

Редактора — **Н.А. Лебедева**

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

©  2025

Заказ № 297

Дата выхода в свет 03.10.2025
Усл. печ. л. 19,06. Тираж 370 экз.

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**

www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Баврина А.П., к.б.н., зав. кафедрой информационных технологий, руководитель Центра биомедицинской статистики, организаций 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 фармакогенеза ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Карпова И.Ю., д.м.н., зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалышена 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., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Шлиник 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 РАН, 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)

Илларионшин 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 Евразийской 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 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. Вагриала 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)

Хлыниова 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)

№ 3 (84) 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**

Editors – **N.A. Lebedeva**

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. 297

Publication date: 03.10.2025
Conv. printer's sheets is 19,06
Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal



EDITOR-IN-CHIEF

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

ADVISORY BOARD

Antipenko E.A., MD, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Information Technology, 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, Head of the 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, Head of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Shlivko I.L., MD, Head of the 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. Ostromurov, 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)
Ilarioshkin 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 Production and 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)
Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Tamrazova O.B., DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helminkaya 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)
Sikharin 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

Особенности течения и подходы к терапии

- артериальной гипертензии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (обзор) 6
А.Д. Постникова, О.Ю. Смородова, Н.Ю. Григорьева

Reviews

Features of the course and approaches to therapy

- of hypertension in gastroesophageal reflux disease 6
A.D. Postnikova, O.Yu. Smorodova, N.Yu. Grigorieva

Оригинальные исследования

- Взаимосвязь причины обструкции при врожденном гидронефрозе с площадью просвета лоханочно-мочеточникового соустья 20
А.В. Конова, А.В. Писклаков, И.Ю. Карпова

Original research

- Relationship between the cause of obstruction in congenital hydronephrosis and the cross-sectional area of the ureteropelvic junction (UPJ) lumen 20
A.V. Konova, A.V. Pisklakov, I.Yu. Karpova

- Оценка влияния баллонирования верхнечелюстной пазухи на регенерацию костных структур после нанесения хирургической травмы в эксперименте 29
Э.К. Ахинян, С.А. Епифанов, К.Г. Апостолиди, Е.А. Дурново, Е.А. Шомин, Е.А. Спиридонова

- Evaluation of the effect of maxillary sinus ballooning on bone structure regeneration after surgical trauma in an experiment 29
E.K. Akhinyan, S.A. Epifanov, K.G. Apostolidi, E.A. Durnovo, E.A. Shomin, E.A. Spiridonova

- Вторичный кардиоренальный синдром у пациентов с желчнокаменной болезнью 37
М.Д. Матвеев, З.Д. Михайлова

Современные методы диагностики и лечения

- Прогностическое значение скрининговых методов диагностики периферической нейропатии и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа 51
Н.М. Сазанова, К.Г. Корнева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин

Modern diagnostic and treatment methods

- Prognostic value of screening methods for diagnosing peripheral neuropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes 51
N.M. Sazanova, K.G. Korneva, I.G. Pochinka, L.G. Strongin

- Хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза у пациента, находящегося на заместительной почечной терапии 63
И.В. Макаров, Р.А. Галкин, Е.А. Панарин, В.Д. Тархова

- Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients undergoing renal replacement therapy 63
I.V. Makarov, R.A. Galkin, E.A. Panarin, V.D. Tarkhova

- Влияние медикаментозного лечения на переносимость физической нагрузки при реабилитации после ишемического инсульта 71
Е.В. Жарикова, Е.Б. Шахов, В.А. Антонова

- Influence of cardiological treatment on exercise tolerance in rehabilitation of patients after ischemic stroke 71
E.V. Zharikova, E.B. Shakhov, V.A. Antonova

Парапроктит у детей: распространенность, современные аспекты диагностики и лечения.....83
И.Ю. Карпова, Д.С. Стриженок, С.Г. Рукевич, Е.Д. Пятова

Paraproctitis in children: prevalence, modern aspects of diagnosis and treatment.....83
I.Yu. Karpova, D.S. Strizhenok, S.G. Rukевич, E.D. Pyatova

Социальные проблемы здоровья

Совершенствование системы помощи детям с пороками развития на этапах диспансеризации.....93
Ю.С. Рогожина, С.И. Блохина, Е.С. Бимбас

Social health issues

Improving the system of specialized care for children with concomitant developmental malformations at the stages of their medical examination.....93
Yu.S. Rogozhina, S.I. Blokhina, E.S. Bimbas

Динамика контаминации воды *Astrovirus* в Российской Федерации.....117
Г.Г. Бадамшина, Г.М. Трухина, Е.А. Попцова, Л.Ф. Гафарова, А.А. Самотоина, Г.А. Тимербулатова, Л.М. Фатхутдинова

The dynamics of contamination *Astrovirus* waters in the Russian Federation117
G.G. Badamshina, G.M. Trukhina, E.A. Poptsova, L.F. Gafarova, A.A. Samotoina, G.A. Timerbulatova, L.M. Fatkhutdinova

Характеристика микрофлоры, выделенной от пациентов урологического стационара.....126
Е.В. Беляева, Д.В. Кряжев, Г.Б. Ермолина, И.С. Шкуркина, О.С. Стрельцова

Characteristics of microflora isolated from urological hospital patients126
E.V. Belyaeva, D.V. Kryazhev, G.B. Ermolina, I.S. Shkurkina, O.S. Streltsova

Пакеты языка R для анализа, моделирования и прогнозирования заболеваемости (обзор).....138
Н.В. Саперкин

R packages for morbidity analysis, modeling and forecasting in epidemiology (review).....138
N.V. Saperkin

Случай из практики

Эссенциальный тремор с трансформацией в болезнь Паркинсона (клиническое наблюдение)148
В.Н. Григорьева, Е.В. Гузанова, К.М. Чекунова

Case study

Essential tremor that evolved into Parkinson's disease. clinical observation.148
V.N. Grigoryeva, E.V. Guzanova, K.M. Chekunova

Случай поздней диагностики тяжелой гиперкальциемии157
З.Д. Михайлова, А.А. Воротылов, Ю.В. Омарова, Ю.В. Халтурина

A case of late diagnosis of severe hypercalcemia157
Z.D. Mikhailova, A.A. Vorotylov, Yu.V. Omarova, Yu.V. Khalturina

ОБЗОРЫ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР)

УДК 616.12-008.331.1:616.33-002

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 05.08.2025

А.Д. Постникова^{1,2}, О.Ю. Смородова¹, Н.Ю. Григорьева¹

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района», Нижний Новгород

В настоящее время наблюдается усиление научного интереса к изучению взаимосвязи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и патологией сердечно-сосудистой системы. Особенно значимым является наличие артериальной гипертензии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Их комбинация обусловлена единством нервной регуляции пищевода и сердца, а также наличием схожих факторов риска для развития обеих патологий и способностью ряда гипотензивных средств (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и прочие) снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера. В обзоре представлены последние дискутабельные данные по этой проблеме.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; артериальная гипертензия; коморбидность; антигипертензивная терапия.

FEATURES OF THE COURSE AND APPROACHES TO THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A.D. Postnikova^{1,2}, O.Yu. Smorodova¹, N.Yu. Grigorieva¹

¹National Research Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod;

²Municipal Clinical Hospital No.12, Nizhny Novgorod

There is currently increasing scientific interest in studying the relationship between gastroesophageal reflux disease and cardiovascular disease. The presence of hypertension in gastroesophageal reflux disease is particularly significant. This association is due to the shared nervous system regulation of the esophagus and heart, as well as the presence of similar risk factors for the development of both conditions and the ability of certain antihypertensive medications (beta-blockers, calcium channel blockers, and others) to reduce the tone of the lower esophageal sphincter. This review presents the latest controversial data on this topic.

Key words: gastroesophageal reflux disease; hypertension; comorbidity; antihypertensive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия представляет собой значимое коморбидное состояние и фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являясь одной из ведущих причин смертности от кардиоваскулярной патологии [1]. По данным исследований, приблизительно треть взрослого населения планеты страдает от повышенного артериального давления, при этом распространенность данного заболевания продолжает возрастать ежегодно, особенно это касается лиц с сопутствующей патологией [2]. Профилактика и терапия артериальной гипертензии стали приоритетной задачей общественного здравоохранения. Несмотря на активные усилия пациентов по коррекции образа жизни и медикаментозное лечение, доля больных с адекватно контролируемой артериальной гипертензией остается недостаточной, особенно это касается пациентов, имеющих в анамнезе сопутствующую хроническую патологию. Данная ситуация обусловлена сложностью механизмов регуляции артериального давления при коморбидной патологии, причем полное понимание этиологии гипертонии при различных сопутствующих состояниях у коморбидных пациентов до сих пор остается недостижимым в рамках современных научных знаний.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным гастроэнтэрологическим заболеванием, возникающим вследствие заброса желудочного содержимого в пищевод и проявляющимся преимущественно изжогой и регургитацией [3]. Помимо типичных гастроинтестинальных симптомов, ГЭРБ клинически ассоциирована с множественными внепищеводными проявлениями и заболеваниями. Исследования демонстрируют тесную взаимосвязь между ГЭРБ и прогрессированием артериальной гипертензии, что позволяет рассматривать рефлюксную болезнь как потенциальный значимый фактор риска развития артериальной гипертензии [4].

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

H.B. El-Serag и A.P. Thrift установили, что частота развития гипертензии у пациентов с ГЭРБ существенно превышала аналогичный показатель в группе без рефлюксной болезни. После проведения антисекреторной терапии омепразолом заболеваемость артериальной гипертензией значительно снижалась, что указывает на способность ингибиторов протонной помпы (ИПП) способствовать нормализации артериального давления у гипертоников. Дополнительно авторы установили, что антацидные препараты достоверно уменьшали уровень артериального давления у больных эссенциальной гипертензией, предполагая, что лечение ГЭРБ может содействовать нормализации давления у гипертензивных пациентов. Тем не менее другое исследование не выявило корреляции между артериальной гипертензией и ГЭРБ [5]. Следовательно, взаимосвязь между ГЭРБ и повышением давления остается дискуссионной.

В Российской Федерации артериальная гипертензия достигла масштабов эпидемии, поражая около 40% взрослого населения страны [6]. В свою очередь, ГЭРБ занимает лидирующие позиции среди заболеваний пищеварительной системы. В популяции взрослых граждан Российской Федерации данная патология диагностируется у 20–30% обследуемых [6]. Частота выявления ГЭРБ демонстрирует устойчивую тенденцию к росту. Параллельно наблюдается увеличение числа внепищеводных манифестаций ГЭРБ, существенно ухудшающих жизненный статус пациентов, а также прогрессирование серьезных осложнений: метаплазии Барретта и злокачественных новообразований пищевода [7].

Как известно, артериальная гипертензия — это хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся стойким повышением артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. Патогенез артериальной гипертензии включает нарушение регуляции сосудистого тонуса, актива-

цию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцию эндотелия и изменения в микроциркуляторном русле. Хроническое повышение артериального давления приводит к структурным изменениям в сосудистой стенке, развитию атеросклероза и нарушению органного кровообращения [8].

Известно, что ГЭРБ характеризуется патологическим забросом желудочного содержимого в пищевод вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Основными механизмами ее развития являются снижение тонуса кардиального сфинктера, нарушение моторики пищевода, замедление эвакуации желудочного содержимого и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода к кислотно-пептическому воздействию. Клинически ГЭРБ проявляется изжогой, регургитацией, болью за грудиной и диспептическими расстройствами [9].

В ходе масштабного проспективного когортного исследования, проведенного J.Chen и соавт., выявлена связь заболеваний желудочно-кишечного тракта с повышенным риском развития сердечно-сосудистых патологий, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний периферических артерий. Эти результаты подтверждают необходимость усиления вторичной профилактики сердечно-сосудистых патологий у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями [7].

Коморбидность ГЭРБ и сердечно-сосудистых заболеваний имеет выраженные возрастные особенности. У пациентов до 60 лет преобладает сочетание ГЭРБ с патологиями гепатопанкреатодуоденальной области, тогда как после 60 лет доминирует коморбидность с артериальной гипертензией и ИБС [10]. Распространенность сочетания артериальной гипертензии с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта достигает 50% в популяции.

Коморбидная патология в виде сочетания артериальной гипертензии и ГЭРБ также характери-

зуется учащением нарушений сердечного ритма в форме единичных желудочковых экстрасистол, приступов наджелудочковой тахикардии и мерцательной аритмии по сравнению с изолированными формами заболеваний [11]. Во многих исследованиях подтверждается, что ГЭРБ оказывает причинно-следственное влияние на фибрилляцию предсердий [12, 13].

Проблематика данной сочетанной патологии приобретает особую актуальность в контексте преждевременной утраты трудоспособности, снижения функциональных возможностей и ухудшения качества жизни данной категории пациентов [14]. Это связано с недостаточностью диагностических мероприятий и фокусировкой терапевтических усилий на сопутствующей патологии, низкой результативностью лечебных мероприятий, избыточной медикаментозной нагрузкой. В связи с этим возрастает важность создания инновационных медицинских технологий для диагностики, терапии и реабилитации больных с коморбидной патологией — артериальной гипертензией в сочетании с ГЭРБ.

Взаимосвязь между артериальной гипертензией и ГЭРБ носит двунаправленный характер. Гастроэзофагеальный рефлюкс способен провоцировать повышение артериального давления через несколько механизмов. Активация блуждающего нерва при раздражении пищевода кислым содержимым приводит к рефлекторному спазму коронарных артерий и повышению периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, болевой синдром при ГЭРБ активирует симпатическую нервную систему, что сопровождается выбросом катехоламинов и последующим повышением артериального давления [15].

Обратное влияние артериальной гипертензии на течение ГЭРБ реализуется через несколько патофизиологических механизмов. Хроническое повышение артериального давления нарушает микроциркуляцию в стенке пищевода, что снижает его защитные свойства и замедляет процессы reparации поврежденной слизистой оболочки. На-

рушение кровоснабжения пищеводной стенки при артериальной гипертензии приводит к ухудшению трофики тканей и снижению резистентности к кислотно-пептическому воздействию [16]. Коморбидное течение артериальной гипертензии и ГЭРБ отличается специфическими клинико-функциональными характеристиками, которые оказывают взаимно усугубляющее воздействие. При сочетанном развитии артериальной гипертензии и ГЭРБ обнаруживаются определенные особенности структурно-функциональной перестройки миокарда по сравнению с моноформой артериальной гипертензии. У больных с данной комбинацией фиксируется более выраженная степень гипертрофических изменений левого желудочка независимо от стадии гипертонической болезни и величины артериального давления, что свидетельствует о повышенном кумулятивном кардиоваскулярном риске [6].

Современные научные исследования связывают развитие ГЭРБ с метаболическими нарушениями и кардиальной патологией. При этом у пациентов с метаболическим синдромом отмечается более выраженная симптоматика ГЭРБ [17]. Метаболический синдром ассоциируется с дисфункцией автономной нервной системы, приводя к нарушению гастроэзофагеальной моторики и развитию рефлюксной болезни. Кроме того, метаболический синдром рассматривается как состояние хронического воспаления, характеризующееся повышением концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа, ядерного фактора каппа-би, что может обусловливать постоянную стимуляцию нижнего пищеводного сфинктера, ухудшение его сократительной способности и формирование ГЭРБ [15].

В исследовании [18] A.G. Miranda и соавт. предполагают, что артериальная гипертензия может действовать как усилитель воспаления пищевода, потенциально усугубляя повреждение его слизистой оболочки у пациентов, которые совместно страдают ГЭРБ и гипертензией, независимо от их индекса массы тела (ИМТ). Акцентируется внимание

на важности воспаления в развитии и течении этих заболеваний [19].

При исследовании фенотипов, связанных с ожирением, в отношении ГЭРБ установлено, что центральное ожирение, измеряемое по соотношению талии и бедер, а не общее ожирение, измеряемое по ИМТ, показало причинно-следственную связь с повышенным риском ГЭРБ [20, 21]. Хотя исследование S.Yuan с соавт. подтвердило положительную связь между центральным ожирением, измеряемым по окружности талии, и ГЭРБ, эта связь ослабла после поправки на ИМТ. Данные этого исследования подтвердили более сильное влияние общего ожирения, измеряемого по ИМТ (по сравнению с центральным ожирением), на ГЭРБ [6].

Несколько основных механизмов могут объяснить связь между ожирением и ГЭРБ, включая нарушения моторики пищевода, патологии низкого сфинктера пищевода, повышенное внутрибрюшное и внутрижелудочное давление, повышенную частоту временного расслабления сфинктера и воспаление пищевода [22].

У данной категории больных часто диагностируется сопутствующий сахарный диабет, который связан с повреждением автономных нервных волокон, затрагивающим блуждающий нерв, что приводит к дисфункции нижнего пищеводного сфинктера и развитию ГЭРБ. Избыточная масса тела и ожирение способствуют возникновению рефлюксной болезни посредством увеличения внутрибрюшного давления жировой ткани, что вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и учащение эпизодов рефлюкса. Пищевые привычки, характерные для ожирения, включая повышенное потребление жиров, также стимулируют развитие рефлюкса [23].

В исследовании X.Sun и соавт. подтверждается корреляция ГЭРБ с повышенным риском ИБС, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, гипертонической болезни, сердечной недостаточности, стенокардии, ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии. Данный факт позволяет предположить, что лечение ГЭРБ мо-

жет быть потенциальной целью вмешательства для предотвращения распространенных сердечно-сосудистых событий [4].

Известно, что ГЭРБ связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ИБС через активацию провоспалительных цитокинов, и это приводит к эндотелиальной дисфункции и повышению симпатического тонуса, вызывая автономный дисбаланс. В результате снижается количество метаболитов оксида азота (NO), уменьшается резистентность тканей пищевода и развивается дисфункция, ведущая к ГЭРБ [24].

Популяционное когортное исследование показало, что вероятность развития ИБС у пациентов с ГЭРБ увеличилась в 1,49 раза [25]. В недавнем исследовании также выявлена связь между ГЭРБ и ИБС, особенно в отношении вазоспастической стенокардии [26]. Показано, что у 20% пациентов с вазоспастической стенокардией в анамнезе была ГЭРБ. Это позволяет предположить наличие вазоспастической стенокардии у пациентов с болью в груди и ГЭРБ в анамнезе.

J.H. Song и соавт. в своем исследовании, в которое было включено 16 616 пациентов, в период с 2003 по 2017 год оценивали результаты эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также компьютерной томографии сердца в течение одного года. Авторы выявили взаимосвязь между ГЭРБ и коронарным атеросклерозом, а также провели оценку факторов риска развития коронарного атеросклероза у пациентов с ГЭРБ. Путем оценки степени коронарного атеросклероза по индексу кальция в коронарных артериях (Coronary Artery Calcium Score, CACS) исследователи попытались найти его особенности при ГЭРБ. Тяжесть ГЭРБ оценивалась на основании результатов эндоскопического исследования с использованием Лос-Анджелесской классификации. По результатам исследования доля пациентов с высоким значением CACS была значительно выше среди участников с тяжелой ГЭРБ. Возраст, мужской пол, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия были факторами риска высокого значения

CACS (≥ 100) у пациентов с ГЭРБ. Авторы приходят к выводу, что может быть полезным проводить тест на коронарный атеросклероз с использованием CACS у пациентов с ГЭРБ и множественными факторами кардиоваскулярного риска [27].

В научной литературе также описывается взаимосвязь между ГЭРБ и цереброваскулярными нарушениями. Так, в своей работе C.S. Chang и соавт. подчеркивают недостаточную специфичность в определении ГЭРБ и изжоги и утверждают, что отсутствие эндоскопической диагностики для подтверждения диагноза приводит к неправильной классификации пациентов. Зачастую у больных имеются дополнительные коморбидные состояния, и они получают медикаментозную терапию, влияющую на течение ГЭРБ в рамках данных исследований. Если эти факторы не учитывать при анализе, можно получить ложные результаты [28].

Некоторые авторы подчеркивают, что артериальная гипертензия связана с отношением шансов 1,5 для риска развития ГЭРБ [29]. Механизм предполагаемого снижения артериального давления у пациентов с ГЭРБ основан на ослаблении симпатической функции при рефлюксной болезни, что приводит к притуплению реакций артериального давления на стрессовые факторы. Современные исследования изучают роль NO и пониженного артериального давления, утверждая, что NO вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера. У пациентов с ГЭРБ наблюдаются повышенные уровни NO в крови, что приводит к снижению тонуса покоя пищеводного сфинктера, тем самым усиливая рефлюкс и, в свою очередь, снижая артериальное давление [30].

В проспективном исследовании Z.-T. Li и соавт. классифицировали пациентов с ГЭРБ на основании импедансометрии пищевода и pH-мониторинга. У 75% больных отмечался как минимум один эпизод повышения артериального давления, связанный с симптомами кислотного рефлюкса. После проведения антацидной терапии в течение 14 дней у данной популяции наблюдалось статистически значимое снижение показателей артериаль-

ного давления. Однако хроническое применение ИПП может вызывать повышение артериального давления путем нарушения путей, обеспечивающих продукцию и биодоступность NO. ИПП снижают активность NO-синтазы в эндотелии и эндотелий-зависимую вазодилатацию [31]. Они также уменьшают доступность протонов в желудочном соке, тем самым сокращая образование NO из нитратов. Таким образом, это уменьшает снижение артериального давления от поступающих нитратов путем нарушения пути нитрат–нитрит–NO. Симптомы ГЭРБ часто проявляются болью и дискомфортом в грудной клетке. Это может вызывать нейтральный рефлюкс, приводящий к усилению симпатической активности, что может индуцировать артериальную гипертензию [32].

В своем исследовании N. Wei и соавт. описывают плейотропию в первоначальном анализе, предполагающую слабую связь между воздействием ГЭРБ и эссенциальной артериальной гипертензией (отношение шансов 1,46), что потребовало изменения данных по гипертензии. Окончательное отношение шансов после корректировки данных составляет 1,002 между ГЭРБ и эссенциальной гипертензией. Авторы также отмечают, что они обнаружили гетерогенность и горизонтальную плейотропию между ГЭРБ и диастолическим артериальным давлением. Это указывает на отсутствие сильной причинно-следственной связи между рефлюксной болезнью и диастолическим давлением. Однако авторы не исключают, что ГЭРБ может провоцировать аритмии и брадикардические эпизоды, приводящие к повышению артериального давления [33], а также описывают связь между ГЭРБ и хронической болезнью почек.

Описывается снижение риска развития пищевода Барретта при артериальной гипертензии и ГЭРБ. В литературе представлено небольшое количество исследований, изучающих повышенный риск развития пищевода Барретта у пациентов с метаболическим синдромом при отсутствии ГЭРБ. Однако наличие ГЭРБ, рефлюкс-эзофагита и влияние смешивающихся факторов, включая пол,

дают противоречивые результаты в этих исследованиях по сравнению с контрольными группами [34].

Сочетание артериальной гипертензии и ГЭРБ характеризуется более тяжелым течением обеих нозологий. При наличии артериальной гипертензии у пациентов с ГЭРБ чаще развиваются эрозивные формы эзофагита, пищевод Барретта и другие осложнения. Это связано с нарушением процессов заживления слизистой оболочки пищевода на фоне хронической гипоксии тканей при артериальной гипертензии [35].

Клинические проявления ГЭРБ при сопутствующей артериальной гипертензии способны маскироваться под кардиальную патологию, что затрудняет диагностику. Загрудинная боль при рефлюкс-эзофагите может имитировать стенокардию, особенно у пациентов с ИБС на фоне артериальной гипертензии. Дифференциальная диагностика требует комплексного обследования с использованием эндоскопических методов и суточного мониторирования pH пищевода [36].

Изучение взаимосвязи скрытого гастроэзофагеального рефлюкса с артериальной гипертензией представляет особый интерес. Так, исследование S. Yuan и S.C. Larsson [6] рассматривает распространенность и предикторы скрытого гастроэзофагеального рефлюкса у лиц с артериальной гипертензией. Основные выводы этого исследования заключаются в том, что у больных артериальной гипертензией отмечается высокая частота встречаемости ГЭРБ, в особенности ее латентных форм.

Три фактора риска, включающие висцеральное ожирение, контролируемую гипертензию и частично контролируемую гипертензию, связаны с возникновением скрытой ГЭРБ у гипертензивных пациентов [37]. Таким образом, отмечается высокая распространенность латентной ГЭРБ среди больных с повышенным артериальным давлением [37]. На сегодняшний день не проводилось исследований, направленных на изучение потенциальных факторов риска возникновения скрытой ГЭРБ у гипертензивных больных. Обнаружены лишь работы,

в которых исследовали лиц, проходящих профилактические медицинские осмотры, или пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ [38].

Исследование [25] показало, что мужской пол и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы являлись положительными факторами риска для латентной ГЭРБ, в то время как активная инфекция *Helicobacter pylori* была отрицательно связана с развитием бессимптомной ГЭРБ [25]. Мужской пол, ИМТ выше 25, курение и/или употребление алкоголя также рассматривались как положительные или отрицательные факторы возникновения асимптомного эзофагита в работе A. Mari и соавт. [39].

Таким образом, взаимосвязь между ГЭРБ и артериальной гипертензией представляет собой сложное взаимодействие патогенетических механизмов, влияния назначаемых для коррекции артериального давления лекарственных препаратов, а также особенностей образа жизни конкретных пациентов и наличия у них факторов кардиоваскулярного риска. Основными составляющими этого процесса выступают дисфункция автономной нервной системы, хроническое воспаление и окислительный стресс [36]. Активность блуждающего нерва, вызванная ГЭРБ, может оказывать влияние на регуляцию артериального давления, в то время как воспалительные процессы, обусловленные цитокинами, такими как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции — пускового механизма развития артериальной гипертензии. Оксидательный стресс, возникающий вследствие постоянного повреждения тканей при рефлюксе, дополнительно нарушает сосудистую функцию [40].

При ГЭРБ отмечено снижение парасимпатической активности и повышение симпатической активности со смещением вегетативного баланса в сторону симпатической системы. Некоторые исследователи считают, что клинические опросники и неинвазивное измерение вариабельности сердечного ритма могут быть полезны для выявления вегетативной дисфункции у пациентов с ГЭРБ. Восстановление активности парасимпатической

системы (в основном нейромодуляция) с последующим улучшением парасимпатической активности уменьшит выраженность вегетативных симптомов и ГЭРБ, улучшая качество жизни [41].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В исследовании J.S. Jacob и соавт. отмечается, что пациенты с артериальной гипертензией и ГЭРБ часто принимают бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов [42]. Авторы установили, что атенолол усиливал сокращения пищеводного тела, в то время как нифедипин кратковременно их ослаблял. Блокаторы кальциевых каналов способны снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера и уменьшать пищеводный клиренс, что способствует развитию ГЭРБ. Следовательно, у пациентов может наблюдаться усиление симптомов ГЭРБ на фоне приема данных препаратов [43].

В некоторых исследованиях показано, что лечение ГЭРБ улучшило контроль артериальной гипертензии у пациентов. В ретроспективном исследовании Z.Hu и соавт. отражено, что у 40% больных с ГЭРБ, перенесших фундопликацию по Ниссену или Тупе, отмечались либо снижение дозы, либо полная отмена антигипертензивных препаратов после операции. Кроме того, наблюдалось статистически значимое уменьшение среднего артериального давления [44].

Зачастую исследования, направленные на изучение взаимосвязи между ГЭРБ и артериальной гипертензией, не учитывают применение антигипертензивных препаратов или ИПП у пациентов. Результаты таких исследований часто не корректируются с учетом различных смешивающихся факторов, что приводит к вариабельности полученных данных. Например, W.Hu и соавт. в своем исследовании акцентируют внимание на том, что врачам следует всесторонне оценивать сопутствующие заболевания и осложнения у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС, а также разрабатывать индивидуальные планы лечения вме-

сто рутинного использования ИПП для профилактики желудочно-кишечных кровотечений [45].

Помимо этого, лекарственные средства, такие как ИПП, несмотря на их эффективность в лечении симптомов ГЭРБ, могут иметь кардиоваскулярные последствия, включая снижение биодоступности NO и ухудшение состояния эндотелия, что требует осторожного применения у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском [46].

Кроме того, пациенты как с артериальной гипертензией, так и с ГЭРБ имеют общие факторы кардиоваскулярного риска, включая избыточную массу тела. Ожирение повышает внутрибрюшное давление, усугубляя течение ГЭРБ и усиливая воспалительные процессы, тогда как высокое потребление натрия и продукты, провоцирующие ГЭРБ, могут ухудшать течение обеих патологий [47]. Эти взаимосвязанные механизмы подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований, чтобы правильно осуществлять подбор терапии заболеваний в клинической практике. Длительное применение ИПП приводит к эндотелиальной дисфункции, которая увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. ИПП ингибируют лизосомальную закисленность, нарушают гомеостаз белков, сокращают длину теломер и приводят к эндотелиальной дисфункции и старению эндотелиальных клеток [48].

Некоторые исследования показали, что ИПП приводят к дисфункции генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, таких как *CTNNB1*, *HNRNPA1*, *SRSF4*, *TRA2A*, *SFPQ*, *RBM5* и т.д. [49], и ослабляют внутриклеточную сигнализацию Ca²⁺, тем самым снижая выработку эндотелиального релаксирующего фактора [49]. ИПП также могут предотвращать деградацию эндотелиального асимметричного диметиларгинина путем ингибирования фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH). Избыток эндотелиального асимметричного диметиларгинина, в свою очередь, приводит к снижению выработки NO и повышению окислительного стресса [50]. Эти механизмы обусловливают увеличение

частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ИБС, а также повышение риска почечной недостаточности и деменции.

Сердечно-сосудистый фермент DDAH экспрессируется в кардиомиоцитах и других типах соматических клеток в одном из двух изотипов (DDAH1 и DDAH2) для метаболизма асимметричного диметиларгинина — фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и конкурентного ингибитора синтазы NO. С.А. Smith и соавт. провели высокопроизводительный скрининг более 130 000 малых молекул для поиска ингибиторов человеческого DDAH1 и обнаружили, что ИПП напрямую ингибируют DDAH1. Были также проведены исследования молекулярного докинга для моделирования взаимодействия DDAH1 с эзомепразолом. Анализ активного центра фермента показывает, что эзомепразол взаимодействует с цистеином (Cys273) активного центра DDAH1 [51].

Особого внимания заслуживает влияние антигипертензивных препаратов на течение ГЭРБ. Установлено, что бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов могут снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя усиление рефлюкса. ИПП, применяемые для лечения ГЭРБ, также способны оказывать неоднозначное воздействие на сердечно-сосудистую систему, нарушая биодоступность NO и эндотелиальную функцию. Блокаторы кальциевых каналов, широко применяемые для лечения артериальной гипертензии, способны снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера, что усугубляет гастроэзофагеальный рефлюкс. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут вызывать сухой кашель, который повышает внутрибрюшное давление и способствует забросу желудочного содержимого в пищевод [52]. Лечение пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ГЭРБ требует индивидуального подхода с учетом взаимного влияния заболеваний. Предпочтение следует отдавать антигипертензивным препаратам, не влияющим на тонус пищеводного сфинктера, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Одновременно необходимо проводить адекватную антисекреторную терапию ИПП для контроля симптомов ГЭРБ и предотвращения развития осложнений [53].

L.Zhang и соавт. приводят данные о защитном эффекте амлодипина при ГЭРБ, подтвержденные генетическим и молекулярным анализом. Результаты свидетельствуют о возможности использования блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, для лечения ГЭРБ [54]. Это подтверждает актуальность дальнейших исследований с целью персонализации терапии.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С НАРУШЕНИЯМИ ПРОВОДИМОСТИ И РИТМА СЕРДЦА

Как отмечают в своей работе П.Н. Ахмедова и Н.У. Чамсутдинов, гастроэзофагеальный рефлюкс способен инициировать возникновение расстройств сердечного ритма и нарушений проводящей системы. Морфологические, функциональные и нейрогуморальные основы формирования аритмических состояний и блокад проводимости аналогичны механизмам развития кардиалгии. Аритмические нарушения и блокады формируются в результате воздействия рефлюкта на дистальные отделы пищевода, что приводит к активации рецепторного аппарата и запуску вагальных и пептидергических механизмов регуляции [55].

Наиболее распространенными являются суправентрикулярные экстрасистолы, в то время как опасные для жизни нарушения ритма, включая фатальные желудочковые аритмии и мерцание предсердий, встречаются значительно реже и имеют преимущественно вагус-опосредованный характер [56].

Эпизоды мерцательной аритмии развиваются преимущественно вочные часы и при условиях, способствующих усилению рефлюкса: при принятии горизонтального положения, наклонах туловища вперед, после обильного приема пищи. Характерно, что мерцанию предсердий часто предшес-

твует замедление сердечного ритма, на фоне которого возникают суправентрикулярные экстрасистолы, запускающие фибрилляцию по механизму повторного входа возбуждения. Не так часто наблюдается гиперадренергический тип мерцательной аритмии, характеризующийся развитием пароксизмов в утренние часы, при физических нагрузках и эмоциональном напряжении. Данному варианту предшествуют тахикардия или предсердные экстрасистолы [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ демонстрирует сложную и многогранную взаимосвязь между ГЭРБ и артериальной гипертензией, которая характеризуется общностью патогенетических механизмов, взаимным влиянием и значительными клиникофункциональными особенностями.

Ключевыми патогенетическими механизмами взаимосвязи ГЭРБ и артериальной гипертензии выступают нейрогуморальные нарушения, включающие единство нервной регуляции пищевода и сердца, активацию провоспалительных цитокинов, эндотелиальную дисфункцию и метаболические расстройства. Метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и другие коморбидные состояния существенно усугубляют течение обеих патологий, способствуя прогрессированию структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы.

Коморбидная патология, включающая ГЭРБ и артериальную гипертензию, характеризуется более выраженным гипертрофическими изменениями левого желудочка, повышенной частотой нарушений сердечного ритма и увеличением кардиоваскулярного риска. Скрытые формы гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с артериальной гипертензией требуют пристального внимания и комплексного диагностического подхода.

Научные исследования демонстрируют необходимость персонифицированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации больных с коморбидной патологией. Требуется разработка ин-

новационных медицинских технологий, учитывающих возрастные особенности, метаболический статус, сопутствующие заболевания и индивидуальные особенности пациентов. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются изучение тонких патогенетических механизмов взаимосвязи ГЭРБ и сердечно-сосудистых заболеваний; разработка комплексных диагностических и лечебных стратегий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска; улучшение качества жизни пациентов с коморбидной патологией.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334–1357, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
- Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(4): 223–237, <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
- Fass R., Boeckxstaens G.E., El-Serag H., Rosen R., Sifrim D., Vaezi M.F. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 55, <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00287-w>.
- Sun X., Chen L., Zheng L. A Mendelian randomization study to assess the genetic liability of gastroesophageal reflux disease for cardiovascular diseases and risk factors. *Hum Mol Genet* 2022; 31(24): 4275–4285, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac162>.
- El-Serag H.B., Thrift A.P. Obesity and gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*; 2021; p. 624–632.
- Yuan S., Larsson S.C. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* 2022; 37(7): 747–754, <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00842-z>.
- Chen J., Sun Y., Fu T., Lu S., Shi W., Zhao J., Li S., Li X., Yuan S., Larsson S.C. Risk of incident cardiovascular disease among patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective cohort study of 340,862 individuals. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2024; 10(4): 357–365, <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad059>.
- Geng X., He T., Wang L., Zhang Z., Zhao T., Sun Y., Chang J., Duan Z. Essential hypertension as an independent risk factor for erosive esophagitis: insights from a single-center retrospective cohort analysis. *J Inflamm Res* 2025; 18: 4899–4909, <https://doi.org/10.2147/JIR.S511868>.
- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 5814, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>.
- Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнотов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит* 2020; 37: 11–15, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнотов А.А. Duodenogastroesophageal reflux: current state of issue. *Medicinskij alfabvit* 2020; 37: 11–15, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>.
- Li W., Wang Q., Li W., Liu X., Li Z., Dai Q. Study of the causal relationship between gastroesophageal reflux disease and hypertension through two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1326348, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1326348>.
- Sinha T., Joshi H.M., Patel B., Stanikzai H., Hussaini H., Chaudhari S.S., Habib I., Hirani S. The association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2025; 17(2): e78356, <https://doi.org/10.7759/cureus.78356>.
- Chen X., Li A., Kuang Y., Ma Q. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a bidirectional Mendelian randomization study. *Int J Med Sci* 2024; 21(7): 1321–1328, <https://doi.org/10.7150/ijms.95518>.
- Сабитова Г.А., Абейова Б.А., Аширматова И.Б., Жиренбаева А.М. Симптом изжоги у пациентов с ГЭРБ и без ГЭРБ по результатам анкетирования GERD-HRQL. *In the World of Science and Education* 2024; 2: 124–133, <https://doi.org/10.24412/3007-8946-2024-1503-124-133>. Sabitova G.A., Abeuova B.A., Ashirmatova I.B., Zhirenbayeva A.M. Heartburn symptom in patients with and without

- out GERD based on the GERD-HRQL questionnaire. *In the World of Science and Education* 2024; 2: 124–133, <https://doi.org/10.24412/3007-8946-2024-1503-124-133>.
15. Auguet T., Bertran L., Binetti J., Aguilar C., Martínez S., Sabench F., Lopez-Dupla J.M., Porras J.A., Riesco D., Del Castillo D., Richart C. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11): 4189, <https://doi.org/10.3390/ijms21114189>.
16. Jagirdhar G.S.K., Bains Y., Surani S. Investigating causal links between gastroesophageal reflux disease and essential hypertension. *World J Clin Cases* 2024; 12(14): 2304–2307, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i14.2304>.
17. Булгакова Е.Д., Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Лифшиц Г.И., Николайчук К.М., Денисов М.Ю. Взаимосвязь гастроэзофагальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтэрология* 2024; 2: 131–140, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-131-140>. Bulgakova E.D., Shrainer E.V., Khavkin A.I., Lifshits G.I., Nikolaychuk K.M., Denisov M.Yu. The relationship between gastroesophageal pathogenic reflux and metabolic syndrome. *Èksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2024; 2: 131–140, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-131-140>.
18. Miranda A.G., Rufino A.H., Araruna L.P., Silva K.C., Gomes I.A.B., Santos R.M., Tallo F.S., Menezes-Rodrigues F.S., Souza L.P., Sousa F.B.M., Medeiros J.V.R., Souza M.H.L.P., Nicolau L.A.D. Inquiring into the collusion between two-system diseases: potential impact of hypertension over gastroesophageal reflux disease. *Medical Hypotheses* 2024; 185: 111297, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2024.111297>.
19. Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и деструктивный процесс в слизистой гастродуodenальной зоны в популяциях школьников Сибири. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021; 16(4): 359–363, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16085>. Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Gastroesophageal reflux disease and destructive process in mucosa of gastroduodenal area in ethnic populations of Siberia schoolchildren. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza* 2021; 16(4): 359–363, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16085>.
20. Green H.D., Beaumont R.N., Wood A.R., Hamilton B., Jones S.E., Goodhand J.R., Kennedy N.A., Ahmad T., Yaghoontkar H., Weedon M.N., Frayling T.M., Tyrrell J. Genetic evidence that higher central adiposity causes gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2020; 49(4): 1270–1281, <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa082>.
21. Richmond R.C., Smith G.D. Mendelian randomization: concepts and scope. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2022; 12(1): a040501, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040501>.
22. Loke S.S., Li W.C. Peptic ulcer disease associated with central obesity. *J Pers Med* 2022; 12(12): 1968, <https://doi.org/10.3390/jpm12121968>.
23. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(1): 27–56, <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
24. Wang J., Cai E., An X., Wang J. Ginaton reduces M1-polarized macrophages in hypertensive cardiac remodeling via NF-κB signaling. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1104871, <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1104871>.
25. Yao Z., Zhao C., Zhang Y., Fan X., Zhao D., Gao L. Gastroesophageal reflux disease increases the risk of essential hypertension: results from the nationwide readmission database and Mendelian randomization analysis. *Postgrad Med J* 2024; 100(1182): 242–251, <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad123>.
26. Sueda S. General internists of experience suspected variant angina as gastroesophageal reflux diseases in two cases: heart burn may be related to coronary spasm. *J Cardiol Cases* 2020; 21(3): 93–96, <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2019.10.008>.
27. Song J.H., Kim Y.S., Choi S.-Y., Yang S.Y. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary atherosclerosis. *PLoS One* 2022; 17(5): e0267053, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267053>.
28. Chang C.S., Chen H.J., Liao C.H. Patients with cerebral stroke have an increased risk of gastroesophageal reflux disease: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 27(5): 1267–1274, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.001>.

- 29.** Zhao S., Dong S., Qin Y., Wang Y., Zhang B., Liu A. Inflammation index SIRI is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2023; 9: 1066219, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1066219>.
- 30.** Cortese F., Cecere A., Cortese A.M., Andriani A., Truncellito L., Valente F., Giordano P., Matteo Ciccone M. Vascular, cardiac and renal target organ damage associated to arterial hypertension: which noninvasive tools for detection? *J Hum Hypertens* 2020; 34(6): 420–431, <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0307-7>.
- 31.** Li Z.-T., Ji F., Han X.-W., Wang L., Yue Y.-Q., Wang Z.-G. The role of gastroesophageal reflux in provoking high blood pressure episodes in patients with hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2022; 52(8): 685–690, <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000933>.
- 32.** NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population — representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304): 957–980, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1).
- 33.** Wei N., Liu M.-H., Song Y.-H. Causal associations between gastroesophageal reflux disease and essential hypertension: a bidirectional Mendelian randomization study. *World J Clin Cases* 2024; 12(5): 880–890, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i5.880>.
- 34.** Gordejuela A.G.R., Olano A.I., Chacón C.G.P., López O.G. Obesity related pathophysiological aspects favouring gastroesophageal reflux disease. *Cir Esp (Engl Ed)* 2023; 101(Suppl 4): S3–S7, <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2022.12.007>.
- 35.** Haider S.H., Kwon S., Lam R., Lee A.K., Caraher E.J., Crowley G., Zhang L., Schwartz T.M., Zeig-Owens R., Liu M., Prezant D.J., Nolan A. Predictive biomarkers of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in world trade center exposed firefighters: a 15 year longitudinal study. *Sci Rep* 2021; 8(1): 3106, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21334-9>.
- 36.** Suyu H., Liu Y., Jianyu X., Luo G., Cao L., Long X. Prevalence and predictors of silent gastroesophageal reflux disease in patients with hypertension. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 7242917, <https://doi.org/10.1155/2018/7242917>.
- 37.** Gries J.J., Chen B., Virani S.S., Virk H.U.H., Jneid H., Krittawong C. Heartburn's hidden impact: a narrative review exploring Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a cardiovascular disease risk factor. *J Clin Med* 2023; 12(23): 7400, <https://doi.org/10.3390/jcm12237400>.
- 38.** Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кроловец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 10: 57–65, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>. Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Èksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 10: 57–65, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
- 39.** Mari A., Na'amnih W., Ghantous L., Ahmad H.S., Khoury T., Muhsen K. Quality of life and severity of symptoms among patients with various degrees of reflux esophagitis: a prospective study. *Sci Rep* 2023; 13(1): 13970, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41332-w>.
- 40.** Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA* 2020; 324(24): 2536–2547, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21360>.
- 41.** Hamasaki H. Effects of diaphragmatic breathing on health: a Narrative review. *Medicines (Basel)* 2020; 7(10): 65, <https://doi.org/10.3390/medicines7100065>.
- 42.** Jacob J.S., Patel A., Gould M. S2676 Iatrogenic GERD with extraesophageal manifestations proven by impedance testing. *Am J Gastroenterol* 2023; 118(10S): S1834–S1835, <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000960344.55640.77>.
- 43.** Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив* 2019; 91(8): 135–140, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000228>. Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Osadchuk M.A. Gastroesophageal reflux disease and esophagitis associated with the use of drugs: the modern state of the problem. *Terapevticheskii arkhiv* 2019; 91(8): 135–140, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000228>.
- 44.** Hu Z., Chen M., Wu J., Song Q., Yan C., Du X., Wang Z. Improved control of hypertension following laparoscopic

- fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Front Med* 2017; 11(1): 68–73, <https://doi.org/10.1007/s11684-016-0490-7>.
45. Hu W., Luo Y., Yang X. Inappropriate use of proton pump inhibitors increases cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Int J Gen Med* 2022; 15: 8685–8691, <https://doi.org/10.2147/ijgm.s392767>.
46. Hamano H., Niimura T., Horinouchi Y., Zamami Y., Takechi K., Goda M., Imanishi M., Chuma M., Izawa-Ishizawa Y., Miyamoto L., Fukushima K., Fujino H., Tsuchiya K., Ishizawa K., Tamaki T., Ikeda Y. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* 2020; 318: 86–91, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.016>.
47. Дульнева Е.П. Особенности коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избыточной массе тела и ожирении. *Тверской медицинский журнал* 2023; 1: 123–126. Dulneva E.P. Peculiarities of gastroesophageal reflux disease comorbidity in overweight and obesity. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal* 2023; 1: 123–126.
48. Taneja G., Thanikachalam P.V., Rajput S.K. Dose and time-dependent toxicological impact of pantoprazole on vascular endothelium and renal tissue. *Toxicol Lett* 2020; 333: 97–104, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.031>.
49. Hamzeloo-Moghadam M., Rezaei Tavirani M., Jahani-Sherafat S., Rezaei Tavirani S., Esmaeili S., Ansari M., Ahmadzadeh A. Side effects of omeprazole: a system biology study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2021; 14(4): 334–341.
50. Mikolajczyk T.P., Szczepaniak P., Vidler F., Maffia P., Graham G.J., Guzik T.J. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther* 2021; 223: 107799, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107799>.
51. Smith C.A., Ebrahimpour A., Novikova L., Farina D., Bailey A.O., Russell W.K., Jain A., Saltzman A.B., Malovanaya A., Prasad B.V.V., Hu L., Ghebre Y.T. Esomeprazole covalently interacts with the cardiovascular enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase: insights into the cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2022; 1866(8): 130149, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130149>.
52. Али Д.Ф., Барышева Е.В. Артериальная гипертензия и ее влияние на органы человека. *Вестник науки* 2025; 4(5): 1912–1916. Ali D.F., Barysheva E.V. Arterial hypertension and its causes effects on human organs. *Vestnik nauki* 2025; 4(5): 1912–1916.
53. Moraes-Filho J.P.P., Domingues G., Chinzon D., Counselors B.G. Brazilian clinical guideline for the therapeutic management of Gastroesophageal Reflux Disease (Brazilian Federation of Gastroenterology, FBG). *Arq Gastroenterol* 2024; 61: e23154, <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.24612023-154>.
54. Zhang L., Chu Q., Jiang S., Shao B. Genetic evidence for amlodipine's protective role in gastroesophageal reflux disease: a focus on CACNB2. *PLoS One* 2025; 20(2): e0309805, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309805>.
55. Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У. Коморбидность ГЭРБ с заболеваниями сердечно-сосудистой систем. В кн.: Актуальные вопросы внутренней медицины. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала: Издательско-полиграфический центр ДГМУ; 2024; с. 63–67. Akhmedova P.N., Chamsutdinov N.U. Komorbidnost' GERB s zabolевaniyami serdechno-sosudistoy sistem. V kn.: Aktual'nyye voprosy vnutrenney meditsiny. Materialy II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem [Comorbidity of GERD with cardiovascular diseases. In: Current issues in internal medicine. Proceedings of the II All-Russian scientific and practical conference with international participation]. Makhachkala: Izdatel'sko-poligraficheskiy tsentr DGMU; 2024; p. 63–67.
56. Kaya H., Barutçu S. Gastroesophageal reflux disease is associated with abnormal ventricular repolarization indices. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(12): 1021–1024, <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.181008>.
57. Xu L., Zhang Y., Xie J., Liu Y., Xu L. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111(11): 874–879, <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5389/2017>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.Д. Постникова, врач-терапевт участковый, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12 Сормовского района» Нижнего Новгорода, Поликлиника № 1; аспирант кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский медицинский университет им. академика Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

тельский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

О.Ю. Смородова, ассистент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

Н.Ю. Григорьева, д. м. н., профессор, директор Института клинической медицины, зав. кафедрой внутренних

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

Для контактов: Постникова Анна Дмитриевна,
e-mail: annapostnikova98@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРИЧИНЫ ОБСТРУКЦИИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ С ПЛОЩАДЬЮ ПРОСВЕТА ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СОУСТЬЯ

УДК 616.613-06:616.613-007.63-089

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 23.05.2025

А. В. Конова¹, А. В. Писклаков², И. Ю. Карпова³

¹Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

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

Цель исследования — определить площадь просвета лоханочно-мочеточникового соустья при его врожденной структуре и при вазоуретеральном конфликте.

Материалы и методы. Проведен анализ площади поперечного сечения просветов 88 резецированных пиелоуретеральных сегментов (ПУС) детей, прооперированных с врожденным гидронефрозом, из которых 60 пациентов прооперированы со структурой ПУС и 28 — с вазоуретеральным конфликтом. Измерение площади поперечного сечения резецированных ПУС выполнено при помощи программы ImageJ. При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Полученные результаты обрабатывали с помощью корреляционно-регрессионного анализа, в расчетах применяли коэффициент корреляции Пирсона. Степень связи между сравниваемыми признаками оценивали по шкале Чеддока.

Результаты. Наиболее часто встречаемый размер площади просвета ПУС при его структуре и вазоуретеральном конфликте составил 0,1–1,0 мм². Среди пациентов, прооперированных с вазоуретеральным конфликтом, лиц с площадью просвета ПУС меньше 0,1 мм² не встречалось, при структуре ПУС доля этих больных составляет 40%. Доля пациентов с площадью просвета ПУС более 1,0 мм² составляет всего 6,67% среди прооперированных со структурой и 28,57% — с вазоуретеральным конфликтом. При проведении корреляционно-регрессионного анализа взаимосвязь возраста ребенка на момент операции с площадью просвета ПУС для пациентов, прооперированных с вазоуретеральным конфликтом, выявлена следующая взаимосвязь: при увеличении возраста ребенка на год показатель площади просвета резецированного ПУС уменьшается на 0,05 мм² (умеренная корреляция); у прооперированных со структурой ПУС взаимосвязи с возрастом не обнаружено.

Заключение. Площадь поперечного сечения просветов лоханочно-мочеточникового соустья у детей, прооперированных с врожденным гидронефрозом по причине вазоуретерального конфликта, статистически значимо больше, чем у прооперированных со структурой ПУС. Данный факт объясняет более медленное при сосудистом конфликте развитие нарушения уродинамики такого уровня, который уже является показанием к операции, чем и обусловлен статистически значимо более высокий возраст на момент операции детей с вазоуретеральным конфликтом.

Ключевые слова: гидронефроз; пиелоуретеральный сегмент; паренхима; лоханка; чашечки.

RELATIONSHIP BETWEEN THE CAUSE OF OBSTRUCTION IN CONGENITAL HYDRONEPHROSIS AND THE CROSS-SECTIONAL AREA OF THE URETEROPELVIC JUNCTION (UPJ) LUMEN

A.V. Konova¹, A.V. Pisklakov², I.Yu. Karpova³

¹Joseph S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No.20, Krasnoyarsk;

²Omsk State Medical University, Omsk;

³Privozhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Objective. To determine the lumen cross-sectional area of the ureteropelvic junction in congenital stricture and in cases of crossing vessels.

Materials and methods. An analysis was performed of the cross-sectional area of 88 resected ureteropelvic junction (UPJ) segments from children operated on for congenital hydronephrosis: 60 patients with UPJ stricture and 28 with UPJ obstruction due to crossing vessels. The cross-sectional area of the resected UPJ segments was measured using ImageJ software. For comparison of two independent nonparametric samples, the Mann–Whitney test was applied. The results were processed with correlation–regression analysis using Pearson's correlation coefficient. The strength of association between the variables was assessed according to Chaddock's scale.

Results. The most common ureteropelvic junction (UPJ) lumen cross-sectional area in both stricture and crossing-vessel cases was 0.1–1.0 mm². Among patients operated on for UPJ obstruction due to crossing vessels, no cases had a lumen area <0.1 mm², whereas in UPJ stricture such patients accounted for 40%. The proportion of patients with a lumen area >1.0 mm² was only 6.67% in the stricture group, compared with 28.57% in the crossing-vessel group. Correlation–regression analysis of the relationship between age at surgery and UPJ lumen area in patients with crossing vessels revealed the following: for each additional year of age, the cross-sectional area of the resected UPJ decreased by 0.05 mm² (moderate correlation). No age association was found in the stricture group.

Conclusion. In children operated on for congenital hydronephrosis due to crossing vessels, the UPJ lumen cross-sectional area was statistically significantly larger than in those operated on for UPJ stricture. This finding explains the slower progression of urodynamic impairment to a degree warranting surgery in vascular conflict, which accounts for the significantly higher age at the time of surgery in children with crossing vessels.

Key words: hydronephrosis; ureteropelvic segment; parenchyma; renal pelvis; calyces.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы врожденного гидронефроза обусловлена его высокой распространенностью и длительным бессимптомным периодом, в ходе которого почка может претерпевать необратимые изменения, вплоть до утраты функций органа [1]. Операции по поводу данного заболевания занимают первое место по частоте среди хирургических вмешательств, выполняемых при пороках развития верхних мочевых путей. Наиболее частые причины развития врожденного гидронефроза — это структура лоханочно-мочеточникового сегмента и вазоуретеральный конфликт (их доля суммарно составляет более 90%). При структуре области пиелоуретерального сегмента (ПУС) его просвет сужен первично, каскад патологических процессов чаще запускается еще внутриутробно. При вазоуретеральном конфликте изначально просвет ПУС может быть нормального диаметра, и только в период возникновения вазоуретерального конфликта, который может начать формироваться как внутриутробно, так и постнатально, просвет ПУС уменьшается в размере за счет сдавления сегмента снаружи нижнеполярным сосудом и последующих фиброзных процессов в стенке соустья [2–8]. Из патогенеза врожденного гидронефроза следует, что выраженность его развития зависит от силы обструкции ПУС, которая, в свою очередь, зависит от диаметра просвета ПУС и длины суженного участка [9–16]. Имеется достаточно публикаций, в которых приведено морфологическое описание стенки ПУС при различных причинах развития врожденного гидронефроза, но отсутствуют цифровые характеристики площади самого суженного просвета ПУС при разных причинах гидронефроза. С учетом того факта, что разные варианты нарушения нормальной анатомии ПУС, вызванные его первичным сужением при структуре или сдавлением со вторичным сужением при вазоуретеральном конфликте, могут неравнозначно уменьшать просвет лоханочно-мочеточникового соустья и, следова-

тельно, неодинаково влиять на развитие гидронефроза, исследование по изучению взаимосвязи площади поперечного сечения просвета ПУС с причиной его обструкции является актуальным.

Цель исследования — определить площадь просвета лоханочно-мочеточникового соустья при его структуре и при вазоуретеральном конфликте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ площади поперечного сечения просветов 88 резецированных ПУС детей, прооперированных с врожденным гидронефрозом в 2013–2025 гг. в Красноярской межрайонной клинической больнице № 20 им. И.С. Берзона и в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства. Из них 60 пациентов прооперированы со структурой ПУС и 28 — с вазоуретеральным конфлиktом. В расчеты брался наименьший из представленных на стеклах срез. Критерии включения в исследование: наличие одностороннего гидронефроза, наличие здоровой контрлатеральной почки, доношенный ребенок.

При оперативных вмешательствах у всех больных в области лоханочно-мочеточникового сегмента были обнаружены видимые на глаз изменения, создающие препятствие к оттоку мочи. При окраске морфологического материала по Ван-Гизону, а также гематоксилином и эозином выявлена различная степень выраженности фиброзных процессов и сужение просвета ПУС. Измерение площади поперечного сечения просветов мочеточников выполнено при помощи программы ImageJ (National Institutes of Health, США). Полученные показатели площади просветов ПУС — это не истинные их значения, так как весь резецированный морфологический материал подвергался фиксации формалином, под воздействием которого анатомические препараты уплотняются и сжимаются; следовательно, измеренные размеры несколько меньше реальных.

В работе мы ставили цель не сравнить размеры просветов резецированных ПУС относительно

их нормы (тем более что норм размеров мочеточников, фиксированных в формалине, не существует), а проанализировать масштабы различия размеров просветов ПУС у прооперированных со структурой ПУС и с вазоуретеральным конфликтом. Учитывая, что поперечный срез резецированных лоханочно-мочеточниковых соустьев — это очень мелкая анатомическая структура, измерения площади поперечного сечения просветов ПУС выполняли в квадратных микрометрах, но так как визуально воспринимать и сравнивать эти показатели несколько затруднительно по причине большого количества цифр, значения продублированы в квадратных миллиметрах.

В ходе работы обнаружено визуальное различие формы просветов ПУС пациентов, прооперированных со структурой и с вазоуретеральным конфликтом. В норме ПУС имеет звездчатый вид, его центральный просвет приближен к кругу. В ходе обработки морфологического материала обнаружен всего один случай сохранности конфигурации формы просвета ПУС, у остальных 87 прооперированных отмечена деформация просвета ПУС разной степени выраженности. У прооперированных с вазоуретеральным конфликтом просвет ПУС чаще имел форму вытянутого овала. Логично предположить, что длина овала просвета ПУС — это латерально-медиальный размер мочеточника, а ширина овала — вентрально-дорсальный размер, сдавленный нижнеполярным сосудом. Возраст детей на момент оперативного вмешательства со структурой ПУС составлял от 1 мес до 13 лет, среди прооперированных с вазоуретеральным конфликтом — от 1 мес до 16 лет. Исследование выполнено в период с ноября 2024 по март 2025 г. на базе Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона. Этические принципы и нормы при проведении исследования были соблюдены в полном объеме (выписка из протокола заседания локального этического комитета Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона № 23/2020 от 17.02.2020 г.).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерных программ Excel 10 и пакета SPSS Statistics 17.0 (IBM, США). Проверку на нормальность распределения количественных данных производили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку значительная часть количественных данных не подчинялась закону нормального распределения, то все они представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p < 0,05$. Полученные результаты обрабатывали с помощью корреляционно-регрессионного анализа, в расчетах использовали коэффициент корреляции Пирсона. Степень связи между сравниваемыми признаками оценивали по шкале Чеддока: слабая — при значении коэффициента корреляции от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; сильная — от 0,7 до 0,9; очень сильная — от 0,9 до 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст детей на момент операции и площадь поперечного сечения просветов их резецированных ПУС отражены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что возраст на момент операции и площадь поперечного сечения просвета ПУС пациентов, прооперированных с вазоуретеральным конфликтом, статистически значимо выше, чем у прооперированных со структурой ПУС. Медиана возраста при вазоуретеральном конфликте превышает медиану возраста при структуре ПУС в 7,4 раза. Значение Q1 возраста при структуре ПУС в 2,17 раза меньше его значения при вазоуретеральном конфликте; значение Q3 возраста при структуре ПУС в 2 раза меньше его значения при вазоуретеральном конфликте. Медиана площади просвета ПУС при сосудистом конфликте превышает медиану площади при

Таблица 1

Возраст детей на момент операции и площадь просвета пиелоуретерального сегмента, Мe [Q1; Q3]

Группа	Вид обструкции	Возраст на момент операции	Площадь просвета ПУС, мм ²	Площадь просвета ПУС, мкм ²
1	Стриктура (n=60)	6,5 мес [3,0 мес; 3,88 года]	0,20 [0,07; 0,46]	197328,77 [68887,18; 461273,86]
2	Сосуд (n=28)	4,0 года [6,5 мес; 7,75 года]	0,49 [0,23; 1,15]	485983,35 [226819,32; 1154990,55]
$p_{1-2} < 0,002$		$p_{1-2} < 0,000$		

Примечания: ПУС — пиелоуретеральный сегмент; p_{1-2} — сравнение двух групп с помощью критерия Манна–Уитни.

Таблица 2

Показатели площади просвета пиелоуретерального сегмента у детей разного возраста, мкм², Мe [Q1; Q3]

Возраст на момент операции	Площадь просвета пиелоуретерального сегмента	
	Стриктура	Вазоуретеральный конфликт
До года	297920,35 [70901,97; 467971,88]	743129,84 [263468,87; 2386732,05]
1–3 года	139728,50 [40053,35; 271444,99]	432304,86 [271685,40; 1102144,92]
4–8 лет	133421,31 [89783,11; 657025,83]	432278,75 [196385,39; 1159148,17]
>9 лет	102815,27 [50309,27; 1194511,56]	399900,06 [136952,26; 717024,99]

стриктуре ПУС в 2,45 раза. Значение Q1 площади просвета ПУС при его стриктуре в 3,29 раза меньше его значения при вазоуретеральном конфликте; значение Q3 площади просвета ПУС при его стриктуре в 2,5 раза меньше его значения при вазоуретеральном конфликте. Таким образом, данные табл. 1 показывают, что выраженностьсужения просветов ПУС у прооперированных с его стриктурой значительно выше, чем у прооперированных с вазоуретеральным конфликтом. Площадь просветов поперечного сечения ПУС детей разного возраста указана в табл. 2 (мкм²) и табл. 3 (мм²).

Из табл. 2 и 3 видно, что с увеличением возраста ребенка на момент операции имеется тенден-

ция к уменьшению значения медианы площади просветов резецированных ПУС у детей всех возрастов с обеими причинами обструкции. Видно также, что медиана площади прооперированных с вазоуретеральным конфликтом во всех возрастных группах в несколько раз превышает значение медианы площади для пациентов, прооперированных со стриктурой ПУС. Что касается показателей квартилей, у детей, прооперированных со стриктурой ПУС, с увеличением возраста ребенка значения Q1 и Q3 не имеют видимой тенденции по динамике их размеров. У прооперированных с вазоуретеральным конфликтом есть видимая глазу динамика, значение Q3 у детей до года самое высокое, а в группе самых старших детей значения

Таблица 3

Показатели площади просвета пиелоуретерального сегмента у детей разного возраста, мм², Ме [Q1; Q3]

Возраст на момент операции	Площадь просвета пиелоуретерального сегмента	
	Стриктура	Вазоуретеральный конфликт
До года	0,30 [0,07; 0,47]	0,74 [0,26; 2,39]
1–3 года	0,14 [0,04; 0,27]	0,43 [0,27; 1,10]
4–8 лет	0,13 [0,09; 0,66]	0,43 [0,20; 1,16]
>9 лет	0,10 [0,05; 1,19]	0,40 [0,14; 0,72]

Таблица 4

Доля выявления различных размеров площади просвета пиелоуретерального сегмента, n (%)

Диапазон размеров просвета ПУС, мм ²	Стриктура (n=60)	Сосуд (n=28)
<0,1	24 (40)	0
0,1–1,0	32 (53,33)	20 (71,43)
>1	4 (6,67)	8 (28,57)

Примечание: ПУС — пиелоуретеральный сегмент.

квартилей наименьшие, что говорит об уменьшении площади просвета ПУС с увеличением возраста ребенка. Из табл. 3 видно, что медианы всех возрастных групп независимо от причин обструкции ПУС находятся в диапазоне 0,10–0,74.

Проведен анализ выявляемости размеров площади просветов ПУС до 0,1 мм²; 0,1–1,0 мм² и больше 1,0 мм² (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что наиболее часто встречающийся размер площади просвета ПУС при обеих причинах его обструкции составляет 0,1–1,0 мм², также установлено, что среди прооперированных с вазоуретеральным конфликтом не было пациентов с площадью просвета ПУС меньше 0,1 мм², в то время как при стриктуре ПУС доля этих больных составляет 40%. Доля пациентов с площадью просвета ПУС более 1,0 мм² составляет всего

6,67% среди прооперированных со стриктурой и 28,57% — с вазоуретеральным конфликтом.

Проведен корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязи возраста прооперированного со стриктурой ПУС ребенка на момент операции с площадью поперечного сечения просвета резецированного ПУС. Коэффициент Пирсона составил –0,04, что говорит об отсутствии корреляции. При проведении корреляционно-регрессионного анализа взаимосвязи возраста прооперированного с вазоуретеральным конфликтом больного на момент операции с площадью поперечного сечения просвета резецированного ПУС выявлены следующие закономерности: при увеличении возраста ребенка на год показатель площади просвета резецированного ПУС уменьшается на 51 656 мкм², что соответствует 0,05 мм². Коэф-

фициент силы взаимосвязи возраста ребенка с уменьшением площади просвета ПУС составляет 0,32, что характерно для умеренной корреляционной связи по шкале Чеддока.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты вполне логичны с точки зрения патогенеза врожденного гидронефроза. При структуре ПУС его просвет сужен первично, выраженность сужения у разных пациентов сильно варьирует изначально: от едва заметной до полной облитерации просвета, поэтому показатели площади просветов резецированных ПУС не зависят от возраста ребенка на момент операции. При вазоуретеральном конфликте значимая компрессия сосуда на мочеточник не возникает одномоментно, она формируется по мере удлинения хронологического периода существования вазоуретерального конфликта и, следовательно, увеличения возраста ребенка. Таким образом, объясняма взаимосвязь между возрастом больного на момент операции и площадью просветов ПУС у детей с вазоуретеральным конфликтом: чем старше ребенок, тем меньше площадь просвета поперечного сечения ПУС. Среди прооперированных со структурой ПУС и площадью его просвета менее $0,1 \text{ mm}^2$ (после фиксации препарата в формалине) выявлено 40% наблюдений, в то время как при вазоуретеральном конфликте таких случаев не обнаружено вообще. Площадь просвета ПУС более $1,0 \text{ mm}^2$ определена только у 6,67% прооперированных со структурой ПУС, у пациентов с вазоуретеральным конфликтом доля достигает 28,57%. Эти результаты показывают, что сужение просвета ПУС при врожденной структуре чаще более выражено, чем сужение просвета ПУС вследствие компрессии добавочным нижнеполярным почечным сосудом. Показатели медиан размеров чашечек и лоханок с увеличением возраста ребенка на момент операции нарастают при обеих причинах обструкции, что обусловлено прогрессирующим расширением чашечно-лоханочной системы пораженной почки

вследствие увеличения срока давности болезни. Статистически значимых различий между размерами полостной системы больных, прооперированных с разными причинами обструкции ПУС, не выявлено, но значения медиан размеров чашечек и лоханок при вазоуретеральном конфликте во всех возрастных группах меньше значений медиан размеров чашечек и лоханок детей, прооперированных со структурой ПУС, что, по всей вероятности, также обусловлено тем, что при структуре ПУС выраженная обструкция сильнее, следовательно, и дилатация чашечно-лоханочной системы больной почки больше. К сожалению, технически невозможно измерить объем всего суженного участка для более точного анализа, так как после микротомии морфопрепарата очень затруднительно восстановить конфигурацию зоны сужения. На сегодняшний день доказано, что степень гидронефротической трансформации и тяжесть нарушения уродинамики находятся в прямой зависимости от выраженности структурных изменений ПУС. Настоящее исследование дополнительно доказывает, что важна не только морфологическая характеристика стенки ПУС, но и размер площади его просвета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Площадь поперечного сечения просветов лоханочно-мочеточникового соустья у детей, прооперированных с врожденным гидронефрозом по причине вазоуретерального конфликта, статистически значимо больше, чем у прооперированных со структурой ПУС. Данный факт объясняет более медленное при сосудистом конфликте развитие нарушения уродинамики такого уровня, который уже является показанием к операции, чем и обусловлен статистически значимо более высокий возраст на момент операции у детей, прооперированных с вазоуретеральным конфликтом.

Источники финансирования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никитина Н.А., Калашникова Е.А., Галич С.Р., Соchin-ska Т.В. Диагностика, клиника, лечение и прогноз при гидронефрозе почек. *Інтегративна антропологія* 2018; 1: 60–63. Nikitina N.A., Kalashnikova E.A., Galich S.R., Sochinska T.V. Diagnostics, clinical features, treatment and prognosis of renal hydronephrosis. *Integrativna antropologiya* 2018; 1: 60–63.
2. Menon P., Rao K.L.N. Extrinsic vessel associated with ureteropelvic junction obstruction. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2019; 24(2): 154–155, https://doi.org/10.4103/jiaps.JIAPS_176_18.
3. Wang W., LeRoy A.J., McKusick M.A., Segura J.W., Patterson D.E. Detection of crossing vessels as the cause of ureteropelvic junction obstruction: The role of antegrade pyelography prior to endopyelotomy. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 12(15): 1435–1441, <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000141346.33431.2D>.
4. Сугак А.Б., Бабатова С.И., Филиппова Е.А., Пекарева Н.А., Подуровская Ю.Л., Дегтярев Д.Н. Расширение чащечно-лоханочной системы у детей: классификации, тактика ведения. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2022; 10(3): 33–43, <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-3-33-43>. Sugak A.B., Babatova S.I., Filippova E.A., Pekareva N.A., Podurovskaya Yu.L., Degtyarev D.N. Pelvicalyceal system's dilation in children: classifications and management. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2022; 10(3): 33–43, <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-3-33-43>.
5. Kebriyaei E., Davoodi A., Kazemi S.A., Bazargani Z. Postnatal ultrasound follow-up in neonates with prenatal hydronephrosis. *Diagnosis (Berl)* 2021; 8(4): 504–509, <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0109>.
6. Козлов Ю.А., Барадиева П.Ж., Черемнов В.С., Очиров Ч.Б., Ковальков К.А., Полян С.С., Капуллер В.М., Наркевич А.Н. Результаты лапароскопической пиелопластики у детей с гидронефрозом, вызванным внешними и внутренними причинами. *Эндоскопическая хирургия* 2021; 27(5): 19–28, <https://doi.org/10.17116/endoskop20212705119>. Kozlov Yu.A., Baradieva P.Zh., Cheremnov V.S., Ochirov Ch.B., Kovalkov K.A., Polyan S.S., Kapuller V.M., Narkevich A.N. Results of laparoscopic pyeloplasty in children with hydronephrosis caused by external and internal causes. *Endoskopicheskaya khirurgiya* 2021; 27(5): 19–28, <https://doi.org/10.17116/endoskop20212705119>.
7. Коварский С.Л., Агеева Н.А., Захаров А.И., Меновщикова Л.Б., Соттаева З.З., Склярова Т.А., Текотов А.Н., Петрухина Ю.В., Струянский К.А. Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2020; 21(3): 13–22. Kovarsky S.L., Ageeva N.A., Zakharov A., Menovshchikova L.B., Sottaeva Z.Z., Sklyarova T.A., Tekotov A.N., Petrukhina Yu.V., Struyansky K.A. Vascular-ureteral conflict as a cause of hydronephrosis in children (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2020; 21(3): 13–22.
8. Graves F.T. The aberrant renal artery. *J Anat* 1956; 90(4): 553–558.
9. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей. Дис....д-ра мед. наук. М; 2009. Leonova L.V. Patologicheskaya anatomiya vrozhdennykh obstruktivnykh uropatiy u detey Dis.... dokt. med. nauk [Pathological anatomy of congenital obstructive uropathies in children. DSc Thesis]. Moscow; 2009.
10. Меновщикова Л.Б., Гуревич А.И., Севергина Э.С., Леонова Л.В., Врублевский С.Г., Николаев С.Н., Корзникова И.Н., Петрухина Ю.В. Клинико-морфологическая характеристика состояния почек у детей с гидронефрозом. *Детская хирургия* 2007; 6: 17–19. Menovshchikova L.B., Gurevich A.I., Severgina E.S., Leonova L.V., Vrublevskiy S.G., Nikolaev S.N., Korznikova I.N., Petrukhina Yu.V. Clinical and morphological characteristics of the kidneys in children with hydronephrosis. *Detskaya khirurgiya* 2007; 6: 17–19.
11. Ростовская В.В., Хватынец Н.А., Морозова О.Л., Кузовлевая Г.И., Сухоруков В.С. Морфология нарушений уродинамики при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(2): 80–87, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-80-87>. Rostovskaya V.V., Khvatynets N.A., Morozova O.L., Kuzovleva G.I., Sukhorukov V.S. Morphology of urodynamic disorders in congenital hydronephrosis in infants and young children. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2019; 98(2): 80–87, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-80-87>.
12. Шарков С.М., Русаков А.А., Семикина Е.Л., Яцык С.П., Буркин А.Г. Нарушение структуры лоханочно-мочеточникового сегмента при его обструкции. *Урология* 2015; 2: 82–87. Shar-

- kov S.M., Rusakov A.A., Semikina E.L., Jacyk S.P., Burkin A.G. Structural abnormalities of the obstructed ureterovesical junction. *Urologiia* 2015; 2: 82–87.
- 13.** Сиденко А.В., Яцык С.П., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Калашникова Ю.В., Тарзян А.О. Нефросцинтиграфия в диагностике повреждения почек при обструктивных уропатиях у детей: обзор литературы. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2019; 3: 69–77. Sidenko A.V., Iatsyk S.P., Gerasimova N.P., Komarova N.L., Kalashnikova Yu.V., Tarzian A.O. Renal scintigraphy in a diagnosis of kidney injury in childhood obstructive uropathy: literature review. *Pediatriya. Consilium Medicum* 2019; 3: 69–77.
- 14.** Ростовская В.В., Казанская И.В., Фомин Д.К., Матюшина К.М. Статическая нефросцинтиграфия в оценке функционального состояния почек у детей с гидронефрозом: модифицированный способ проведения и анализа результатов радионуклидного исследования. *Вестник российского научного центра рентгенорадиологии* 2015; 15(2): 10. Rostovskaya V.V., Kazanskaya I.V., Fomin D.K., Matyushina K.M. Static renal scintigraphy in the evaluation of renal function in children with hydronephrosis: a modified method of conducting and analyzing the results of radionuclide studies. *Vestnik rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii* 2015; 15(2): 10.
- 15.** Favorito L.A., Costa W.S., Lobo M.L.P., Gallo C.M., Sampaio F.J. Morphology of the fetal renal pelvis during the second trimester: Comparing genders. *J Pediatr Surg* 2020; 55(11): 2492–2496, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.029>.
- 16.** Бекназаров Ж.Б., Агзамходжаев С.Т., Абдуллаев З.Б., Сангинов Ш.А. Результаты хирургической коррекции врожденного гидронефроза у детей раннего возраста. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2018; 8(1): 31–35. Beknazarov Zh.B., Agzamkhodjaev S.T., Abdullaev Z.B., Sanginov Sh.A. Results of congenital hydronephrosis surgical correction in infants. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2018; 8(1): 31–35.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.В. Конова, врач — детский уролог-андролог Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск;

А.В. Писклаков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

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

Для контактов: Конова Анна Викторовна,
e-mail: konova.nyuta@gmail.com

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БАЛЛОНИРОВАНИЯ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ КОСТНЫХ СТРУКТУР ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 621.311.2

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

3.1.7 — стоматология

Поступила 23.07.2025

Э.К. Ахинян¹, С.А. Епифанов¹, К.Г. Апостолиди¹, Е.А. Дурново², Е.А. Шомин¹, Е.А. Спириidonova¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — оценить влияние баллонирования верхнечелюстной пазухи на регенерацию костных структур после хирургической травмы в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. В исследовании использовали 5 кроликов-самцов породы «шиншилла», массой тела 3200 ± 600 г. Этапы хирургического вмешательства: доступ к верхнечелюстной пазухе через П-образный разрез, моделирование стандартного костного дефекта (15×8 мм), установка баллона с контролируемым давлением (25–30 мм вод. ст.), послойное ушивание раны. Далее удаляли баллон через средний носовой ход, предварительно эвакуируя из него жидкость. Выведение животных из экспериментального исследования и динамику восстановления костной ткани оценивали на 5, 10, 14, 21 и 28-е сутки с помощью макроморфологического исследования и гистологического анализа (фиксация фрагментов тканей в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинация и изготовление срезов толщиной 7 мкм, окрашивание микропрепараторов гематоксилином и эозином).

Результаты. Выявлены три фазы регенерации: 1) ранняя (5-е сутки) — сохранение стабильной фиксации костных фрагментов баллоном, начальные признаки фиброзной организации в зоне повреждения, отсутствие послеоперационных кровотечений, что подтверждает эффективный гемостаз; 2) активная (10–14-е сутки) — переход регенеративного процесса в фазу активного ремоделирования с формированием зрелых костных структур и восстановлением нормальной гистоархитектоники; 3) поздняя (21–28-е сутки) — завершение процессов регенерации: сформирована зрелая волокнистая соединительная ткань, присутствуют четко дифференцированные прослойки жировой клетчатки, отмечается развитая сосудистая сеть (артериолы мышечного типа, венулы с тонкой стенкой, разветвленное микроциркуляторное русло).

Заключение. Методика баллонирования верхнечелюстной пазухи не нарушает процесс регенерации костной ткани, что позволяет одновременно решать вопросы не только обеспечения надежного гемостаза, но и фиксации костных фрагментов, а также создания оптимальных условий для восстановления повреждения тканей.

Ключевые слова: верхнечелюстная пазуха; баллонирование; регенерация кости; экспериментальная модель; экспериментальная травма; гистоархитектоника.

EVALUATION OF THE EFFECT OF MAXILLARY SINUS BALLOONING ON BONE STRUCTURE REGENERATION AFTER SURGICAL TRAUMA IN AN EXPERIMENT

E. K. Akhinyan¹, S. A. Epifanov¹, K. G. Apostolidi¹, E. A. Durnovo², E. A. Shomin¹, E. A. Spiridonova¹

¹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to evaluate the effect of balloon-assisted maxillary sinus floor elevation on bone regeneration after surgical trauma in an experiment on rabbits.

Materials and methods. The study involved five male Chinchilla rabbits weighing 3200 ± 600 g. The surgical procedure consisted of accessing the maxillary sinus through a U-shaped incision, creating a standard bone defect (15×8 mm), inserting a controlled-pressure balloon (25–30 mm H₂O), and suturing the wound layer by layer. The balloon was then removed through the middle nasal meatus after evacuating the fluid. Animal withdrawal and bone tissue recovery were assessed on days 5, 10, 14, 21, and 28 using macromorphological examination and histological analysis (fixation of tissue fragments in 10% neutral formalin, decalcification, and 7-μm-thick sections, staining of slides with hematoxylin and eosin).

Results. Three phases of regeneration were identified: 1) early (day 5): stable fixation of bone fragments with a balloon is maintained, initial signs of fibrous organization in the injury zone are present, and postoperative bleeding is absent, confirming effective hemostasis; 2) active (days 10–14): the regenerative process transitions to the active remodeling phase with the formation of mature bone structures and restoration of normal histoarchitecture; 3) late (days 21–28): completion of regeneration processes: mature fibrous connective tissue is formed, clearly differentiated layers of adipose tissue are present, and a well-developed vascular network is noted (muscle-type arterioles, thin-walled venules, and a branched microcirculatory bed).

Conclusion. The maxillary sinus balloon technique does not disrupt the bone regeneration process, allowing us to simultaneously address issues of not only ensuring reliable hemostasis but also fixing bone fragments and creating optimal conditions for tissue repair.

Key words: maxillary sinus; balloon surgery; bone regeneration; experimental model; experimental trauma; histoarchitecture.

ВВЕДЕНИЕ

В современной челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии особое внимание уделяется разработке малоинвазивных методов лечения повреждений околоносовых пазух, в том числе после хирургической травмы. Повреждения верхнечелюстной пазухи, особенно сопровождающиеся переломами ее стенок, представляют значительную клиническую проблему, требующую комплексного подхода к лечению. В доступной литературе недостаточно данных, объективно оценивающих методику баллонирования верхнечелюстной пазухи при ее травмах и влияние этой методики на процессы костной регенерации. В частности, остаются малоизученными следующие вопросы: оптимальные сроки баллонной тампонады, степень давления на стенки пазухи, особенности регенерации костных структур в условиях локальной компрессии.

Цель исследования — оценить влияние баллонирования верхнечелюстной пазухи на регенерацию костных структур после хирургической травмы в эксперименте на кроликах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе вивария ФГБОУ ВО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России провели экспериментальное исследование на животных. В исследовании *in vivo* использованы пять клинически здоровых половозрелых кроликов-самцов породы «шиншилла» массой тела 3200 ± 600 г. Выбор данной модели обусловлен анатомическим сходством верхнечелюстной пазухи кроликов и человека, достаточным размером пазухи для манипуляций, хорошей переносимостью хирургических вмешательств [1–4].

Исследования и эксперименты, затрагивающие животных, были выполнены в строгом соответствии с основополагающими принципами гуманного обращения с живыми существами, с опорой на Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, на тре-

бования Международного комитета по использованию в экспериментальных исследованиях лабораторных животных и нормативные предписания (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики»). Подобный подход не только соответствует современным требованиям биоэтики, но и отражает стремление научного сообщества к ответственному и осознанному взаимодействию с окружающим миром. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 08 от 31 октября 2017 года).

Исходные данные и документация, связанные с данным исследованием, а также копии протоколов были заархивированы и хранятся в архиве ФГБОУ ВО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, что обеспечивает их доступность для последующего анализа и возможной верификации.

Перед проведением хирургического вмешательства кроликам установили периферический венозный катетер.

Оборудование и инструментарий: физиодиспенсер с набором хирургических насадок; турбинный наконечник с охлаждением; дисковые фрезы диаметром 3–5 мм (для создания стандартизированного костного дефекта); хирургический набор (брюшной скальпель № 23, кровоостанавливающий зажим типа «Москит» (Surgicon, Пакистан), анатомический пинцет с алмазным напылением, распатор для скелетирования костной ткани); уретральный катетер Фолея диаметром 8 мм; биодеградируемая нить.

В качестве внутривенной анестезии использовали комбинацию тильтамина гидрохлорида и золазепама гидрохлорида (Zoletil®; Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 10 мг/кг. Далее провели предварительную подготовку операционного поля путем выбивания шерсти в лобно-носовой части головы и трехкратной обработки операционного



Рис. 1. Формирование костных пропилов с использованием дисковой фрезы



Рис. 2. Механическое смещение костного фрагмента в области ранее нанесенных пропилов: экспериментальная травма, имитирующая перелом нижней стенки глазницы



Рис. 3. Баллон, проведенный через носовой ход в верхнечелюстную пазуху кролика и выведенный через зону экспериментальной травмы

поля кожным антисептиком Cutasept F. Выполнили П-образный разрез в проекции левой верхнечелюстной пазухи с помощью брюшного скальпеля № 23. После рассечения нижележащих мягких тканей и скелетирования передней стенки левой верхнечелюстной пазухи дисковой фрезой создали костный дефект размером 15×8 мм, имитируя травматическое повреждение верхнечелюстной пазухи (рис. 1, 2). Под визуальным контролем вводили баллон через сформированное соусье, осуществляли дозированное заполнение физиологическим раствором по степени адекватного поддержания остеотомированных костных фрагментов (среднее давление 25–30 мм вод. ст.). Положение баллона контролировали методом пальпации через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи (рис. 3). Послеоперационная рана послойно ушита отдельными узловыми швами биодеградируемой нитью [3–5], приводящая трубка баллона удалена.

В дальнейшем баллон удаляли через средний носовой ход, предварительно эвакуируя из него жидкость.

После выведения кроликов из экспериментального исследования на 5, 10, 14, 21 и 28-е сутки произвели биопсию костной ткани в области ранее нанесенной экспериментальной травмы размером 5×5 мм для гистологического исследования с целью оценки стадийности регенерации костных структур после баллонной тампонады.

Гистологическую обработку проводили в три этапа. Сначала фиксировали фрагменты тканей в 10% растворе нейтрального формалина на 96 ч, затем декальцинировали в течение 1 мес и изготавливали срезы толщиной 7 мкм. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После выведения животных из эксперимента на 5, 10, 14, 21 и 28-е сутки выполняли комплексный анализ полученных данных. Были проведены макроморфологический анализ (визуальная оценка положения костных фрагментов, определение степени фиксации отломков) и гистологическое ис-

следование (стандартная обработка материала, окрашивание гематоксилином и эозином).

Кролик № 1 (выведение на 5-е сутки). Сохранена стабильная фиксация костных фрагментов баллоном. Наблюдаются начальные признаки фиброзной организации в зоне повреждения, отсутствие послеоперационных кровотечений, что подтверждает эффективный гемостаз.

По результатам гистологического исследования в зоне травматического воздействия отмечены деструкция клеточных элементов; очаговые кровоизлияния; полнокровие сосудов с неравномерным распределением; иммуноклеточная инфильтрация (лимфоциты, гранулоциты с признаками лизиса, макрофаги); активная пролиферация фибробластов между адипоцитами с формированием клеточных пластов. В наружных слоях периоста левой носовой, межчелюстной и верхнечелюстной костей установлена очаговая пролиферация фибробластов различной интенсивности. Во внутренних слоях наблюдается активная пролиферация остеогенных клеток. В областях контакта костных структур визуализируются тонкие прослойки волокнистой соединительной ткани, наличие капиллярной сети, включения жировых клеток.

Кролик № 2 (выведение на 10-е сутки). Отмечается активная фаза регенерации костной ткани, характеризующаяся формированием костных структур: на наружной и внутренней поверхностях поврежденной левой носовой кости происходит активное образование костных трабекул; межфрагментарное пространство заполняется волокнистой соединительной тканью, выполняющей роль временного каркаса для формирующихся трабекул. Основными пролиферативными зонами выступают поля остеогенных клеток и фибробластов, обеспечивающие восстановление структур носовой раковины; сохранившиеся остеогенные клетки на поверхностях костных фрагментов, трансформирующиеся в остеобласти даже в зонах с обширными некротическими изменениями. Отмечены прогрессирующая фиброзная стабилизация кост-

ных отломков, отсутствие признаков воспалительной реакции. Параллельно с регенерацией происходят утилизация поврежденных тканей остеокластами, реорганизация костной структуры через пролиферацию и дифференцировку остеогенных клеток, синтез нового органического матрикса остеобластами, формирование анастомозов между трабекулами. Определяется остеокластическая резорбция,участвующая в создании костных каналов, удалении некротизированных участков, оптимизации пространственной организации трабекул.

Таким образом, на 10-е сутки эксперимента наблюдается сложный взаимосвязанный процесс reparации, сочетающий неоостеогенез с активным ремоделированием костной ткани. Данные изменения отражают физиологический переход от начальной фиброзной стадии к активному формированию юных костных структур.

Кролик № 3 (выведение на 14-е сутки). В зоне костного сращения определяется соединительнотканый рубец, состоящий из плотно расположенных фибробластов, организованных коллагеновых волокон.

Внутренняя поверхность характеризуется активным трабекулообразованием с тенденцией к смыканию структур. Трабекулярные структуры демонстрируют четкую ориентационную организацию (преимущественно перпендикулярную к внутренней поверхности), заполненные остеобластами костные лакуны.

По сравнению с 10-ми сутками отмечаются увеличение плотности юной костной ткани на 25–30%, более выраженная ориентация коллагеновых волокон, уменьшение количества остеокластов на 15–20%. Полученные данные свидетельствуют о переходе регенеративного процесса в фазу активного ремоделирования с формированием костных структур и восстановлением нормальной гистоархитектоники.

Кролик № 4 (выведение на 21-е сутки). Наружная поверхность демонстрирует очаги пролиферации остеогенных клеток периоста, диффе-

ренцировку клеток в остеобласти. Костная архитектоника представлена крупными остеобластами в лакунах, каналами различного диаметра.

Таким образом, морфологическая картина отражает активный процесс reparативного остеогенеза с выраженной клеточной пролиферацией и формированием новых костных структур. Наблюдается четкая зональность регенеративных изменений с постепенным переходом от активных пролиферативных участков к зонам созревания костной ткани.

Кролик № 5 (выведение на 28-е сутки). Отмечается завершение процессов регенерации: сформирована зрелая волокнистая соединительная ткань, присутствуют четко дифференцированные прослойки жировой клетчатки, отмечается развитая сосудистая сеть (артериолы мышечного типа, венулы с тонкой стенкой, разветвленное микротиркуляторное русло).

Данные морфологические изменения свидетельствуют о последовательном и физиологичном характере регенеративного процесса, направленного на восстановление анатомической целостности и функциональной состоятельности верхнечелюстного комплекса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях наблюдалась стабильная фиксация костных фрагментов баллоном. При макроскопическом изучении препаратов на 5, 10, 14, 21 и 28-е сутки не отмечалось признаков смещения отломков или воспалительных изменений в области вмешательства.

Полученные данные демонстрируют стадийность восстановления костной ткани:

фаза начальной фиксации и гемостаза (5-е сутки): формирование фиброзной ткани между отломками, начальные признаки остеоидного образования;

фаза активной регенерации (10–14-е сутки): усиление фиброзной организации, появление первых трабекул новообразованной кости;

фаза окончательного восстановления (21–28-е

сутки): частичное костное сращение в зоне дефекта, начало формирования зрелой костной ткани.

По данным литературы, при использовании альтернативного метода (пластика дефекта полимерным имплантатом) сроки восстановления костной ткани начинаются на 14–33-е сутки после оперативного вмешательства, тогда как в нашем исследовании начало процесса регенерации костных структур наблюдалось уже на 10–28-е сутки [4, 6–11].

Полученные результаты позволяют сделать важные выводы:

1. Баллонирование верхнечелюстной пазухи создает оптимальные биомеханические условия, обеспечивая стабильную фиксацию отломков и минимальную травматизацию окружающих тканей.

2. Выявленная стадийность регенеративного процесса соответствует классическим представлениям о заживлении костных дефектов, но с некоторыми особенностями: раннее начало остеогенеза и ремоделирование костной ткани, менее выраженная воспалительная фаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика баллонирования верхнечелюстной пазухи не нарушает процесс регенерации костной ткани, позволяет одновременно не только обеспечивать надежный гемостаз, но и создавать оптимальные условия для восстановления тканей в виде механической поддержки остеотомированных костных структур за счет умеренного давления. Разработанная экспериментальная модель на кроликах является рациональной для изучения процессов регенерации комплекса тканей в верхнечелюстной пазухе после хирургической травмы и может быть использована для дальнейших исследований. Полученные результаты не исключают изучение влияния баллонирования в клинической практике.

Перспективы дальнейших исследований:

- 1) изучение отдаленных результатов (3–6 мес);
- 2) оптимизация параметров баллонирования (изучение создания различных режимов давления, микроциркуляции верхнечелюстной пазухи);

- 3) сравнительная оценка с другими методами фиксации;

- 4) исследование молекулярных механизмов ускоренной регенерации.

Проведенное исследование вносит существенный вклад в понимание процессов костной регенерации в условиях баллонной тампонады и открывает новые перспективы для клинического применения данного метода.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пискунов С.З., Пискунов И.С., Мезенцева О.Ю., Абраменко М.А., Левченко А.С., Пономарева М.Н. Анатомические и морфологические особенности носа и околоносовых пазух кролика. *Российская ринология* 2015; 23(3): 36–41, <https://doi.org/10.17116/rosrino201523336-41>. Piskunov S.Z., Piskunov I.S., Mezentseva O.Ju., Abramenco M.A., Levchenko A.S., Ponomareva M.N. Anatomical and morphological characteristics of the rabbit nose and paranasal sinuses. *Rossiyskaya rinologiya* 2015; 23(3): 36–41, <https://doi.org/10.17116/rosrino201523336-41>.
2. Шустова В.М. Анатомия скелета головы кролика. В кн.: *Теоретические и прикладные основы ветеринарной науки*. Новосибирск; 2024; с. 384–386. Shustova V.M. Anatomiya skeleta golovy krolika. V kn.: *Teoreticheskie i prikladnye osnovy veterinarnoy nauki* [Anatomy of the skeleton of the rabbit's head. In: Theoretical and applied foundations of veterinary science]. Novosibirsk; 2024; p. 384–386.
3. Ахинян Э.К., Епифанов С.А., Топольницкий О.З., Апостолиди К.Г., Миронюк Ю.Д. Экспериментальная модель баллонирования верхнечелюстной пазухи кролика после нанесения хирургической травмы. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2025; 25(2): 130–136, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2025-885>. Akhinyan E.K., Epifanov S.A., Topolnitsky O.Z., Apostolidi K.G., Mironyuk Yu.D. An experimental model of maxillary sinus ballooning in rabbits following surgically induced trauma. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2025; 25(2): 130–136, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2025-885>.
4. Хомутинникова Н.Е., Орлинская Н.Ю., Цыбусов С.Н.,

- Дурново Е.А., Мишина Н.В. Клинико-морфологическая оценка репартивной регенерации костной ткани глазницы при использовании полимерных имплантатов в эксперименте. *Морфологические ведомости* 2015; 1: 68–74. Khomutinnikova N.E., Orlinskaya N.Y., Tsybusov S.N., Durnovo E.A., Mishina N.V. Clinical and morphological evaluation of reparative regeneration of the bone tissue of the orbit when using polymer implants in the experiment. *Morfologicheskie vedomosti* 2015; 1: 68–74.
5. Карпов О.Э., Епифанов С.А., Балин В.Н., Апостолиди К.Г. Хирургическое лечение больных с травмой назоорбитоэтмоидального комплекса в условиях гибридной операционной. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2014; 9(2): 48–52. Karpov O.E., Epifanov S.A., Balin V.N., Apostolidi K.G. Surgical treatment of patients with injury of nazoorbitoethmoidal complex in the hybrid operating. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* 2014; 9(2): 48–52.
6. Константинов Д.И., Ерашов М.А., Денисова О.А., Полунин М.М., Солдатский Ю.Л., Поляков А.А., Горбунова Е.Д., Кононов Л.Б., Эдгем С.Р. Оптимизированный междисциплинарный подход в лечении переломов верхней стенки верхнечелюстной пазухи у детей. *Вестник оториноларингологии* 2024; 89(5): 29–34, <https://doi.org/10.17116/otorino20248905129>. Konstantinov D.I., Erashov M.A., Denisova O.A., Polunin M.M., Soldatsky Yu.L., Polyakov A.A., Gorbunova E.D., Kononov L.B., Edgem S.R. Optimized interdisciplinary approach in the treatment of maxillary sinus upper wall fractures in children. *Vestnik otorinolaringologii* 2024; 89(5): 29–34, <https://doi.org/10.17116/otorino20248905129>.
7. Schanaider A., Silva P.C. Use of animals in experimental surgery. *Acta Cir Bras* 2004; 19(4): 441–447, <https://doi.org/10.1590/S0102-86502004000400014>.
8. Kim J., Yang H.J., Kim J.H., Kim S.J. Reduction of the isolated anterior wall of the maxillary sinus fracture with double urinary balloon catheters and fibrin glue. *Arch Craniofac Surg* 2017; 18(4): 238–242, <https://doi.org/10.7181/acfs.2017.18.4.238>.
9. Malzoni C.M.A., Pichotano E.C., de Paula L.G.F., de Souza R.V., Okamoto R., Austin R., Marcantonio E.Jr., de Molon R.S., Zandim-Barcelos D. Combination of leukocyte and platelet-rich fibrin and demineralized bovine bone graft enhanced bone formation and healing after maxillary sinus augmentation: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2023; 27(9): 5071–5084, <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05167-z>.
10. Farré-Guasch E., Prins H., Overman J.R., ten Bruggenkate C.T., Schulten E., Helder M., Klein-Nulend J. Human maxillary sinus floor elevation as a model for bone regeneration enabling the application of one-step surgical procedures. *Tissue Eng Part B Rev* 2013; 19(1): 69–68, <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0404>.
11. Nizam N., Eren G., Akcalı A., Donos N. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: a split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2017; 28(11): 1360–1370, <https://doi.org/10.1111/cir.13044>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Э.К. Ахинян**, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;
- С.А. Епифанов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;
- К.Г. Апостолиди**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;
- Е.А. Дурново**, д.м.н., профессор, директор Института стоматологии, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
- Е.А. Шомин**, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва;
- Е.А. Спиридонова**, лаборант кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва.

Для контактов: Епифанов Сергей Александрович, e-mail: cmfsg@yandex.ru

ВТОРИЧНЫЙ КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

УДК 616.1+616.6

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 25.02.2025

М.Д. Матвеев, З.Д. Михайлова

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

Цель исследования — изучить особенности поражения сердца и почек у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 148 историй болезни пациентов (79 мужчин и 69 женщин, средний возраст составил $56,82 \pm 14,08$ года), страдающих ЖКБ. Выделены две группы: пациенты с бессимптомным холецистолитиазом ($n=100$); пациенты с острым калькулезным холециститом ($n=48$), госпитализированные в 2019 году в хирургическое, кардиологическое или терапевтическое отделение городского стационара. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту и данным анамнеза ($p=0,627$). В качестве конечных точек исследования рассматривались летальный исход, острое повреждение почек и/или острые сердечно-сосудистые события.

Результаты. Установлено, что острый калькулезный холецистит ассоциирован с повышенным риском развития кардиоренальных осложнений, таких как гипертонические кризы и острая почечная недостаточность: в 1,114 раза выше, чем в группе бессимптомного холецистолитиаза (95% доверительный интервал: 1,013–1,224; $p=0,008$).

У пациентов с острым калькулезным холециститом чаще диагностировались гипертоническая болезнь II стадии ($p=0,017$) и хроническая болезнь почек III–IV стадии ($p=0,020$). В данной группе наблюдались более высокие уровни следующих показателей: лейкоциты крови ($p=0,001$), скорость оседания эритроцитов ($p=0,001$), креатинин ($p=0,036$), глюкоза ($p=0,001$), общий билирубин ($p=0,019$), АсТ ($p=0,031$), АлТ ($p=0,027$), протеинурия ($p=0,014$), эритроцитурия ($p=0,046$) и лейкоцитурия ($p=0,002$). Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между острым калькулезным холециститом и величинами лейкоцитурии ($R=0,454$; $p=0,001$) и микрогематурии ($R=0,312$; $p=0,001$). В группе пациентов с острым калькулезным холециститом также отмечены увеличенные интервалы РQ ($p=0,001$) и QTc ($p=0,001$). Динамическое наблюдение показало различия в уровнях систолического артериального давления ($p=0,007$) и концентрации креатинина крови ($p=0,012$) при поступлении и выписке. Конечные точки развивались у 5 пациентов. Острая почечная недостаточность была диагностирована у 3 пациентов данной группы, включая 1 случай ее сочетания с гипертоническим кризом.

Согласно данным ROC-анализа, предикторами развития острой почечной недостаточности являются уровни лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов и общий билирубин. Кроме того, у 3 пациентов после оперативного лечения развились гипертонические кризы, осложненные гипертонической энцефалопатией. Предикторами развития гипертонических кризов (по данным ROC-анализа) выступили уровни систолического артериального давления при поступлении в стационар, лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов, общий билирубин и гамма-глутамилтранспептидаза.

Заключение. Проявления кардиоренального синдрома включали гипертонический криз и острое повреждение почек, развившиеся на фоне осложненного течения ЖКБ. Установлена статистически значимая разница между уровнями креатинина при поступлении и при выписке, что свидетельствует о транзиторном ухудшении функции почек в условиях острого калькулезного холецистита.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; холецистокардиальный синдром; кардиоренальный синдром; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; острое повреждение почек; гипертонический криз; билирубиновая нефропатия.

SECONDARY CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

M.D. Matveev, Z.D. Mikhailova

Municipal clinical hospital No.38, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to investigate the characteristics of cardiac and renal damage in patients with cholelithiasis (CSD).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 148 patient records (79 men and 69 women, mean age 56.82 ± 14.08 years) with CSD was conducted. Two groups were identified: patients with asymptomatic cholecystolithiasis ($n=100$) and patients with acute calculous cholecystitis ($n=48$), hospitalized in 2019 in the surgical, cardiology, or internal medicine departments of a city hospital. Patients in the compared groups were comparable in age and medical history ($p=0.627$). The study endpoints included death, acute kidney injury, and/or acute cardiovascular events. Results: Acute calculous cholecystitis was associated with an increased risk of cardiorenal complications, such as hypertensive crises and acute renal failure: 1.114 times higher than in the asymptomatic cholecystolithiasis group (95% confidence interval: 1.013–1.224; $p=0.008$). Patients with acute calculous cholecystitis were more likely to be diagnosed with stage II hypertension ($p=0.017$) and stages III–IV chronic kidney disease ($p=0.020$). In this group, higher levels of the following parameters were observed: blood white blood cells ($p=0.001$), erythrocyte sedimentation rate ($p=0.001$), creatinine ($p=0.036$), glucose ($p=0.001$), total bilirubin ($p=0.019$), AST ($p=0.031$), ALT ($p=0.027$), proteinuria ($p=0.014$), erythrocyturia ($p=0.046$) and leukocyturia ($p=0.002$). Statistically significant direct correlations were revealed between acute calculous cholecystitis and the values of leukocyturia ($R=0.454$; $p=0.001$) and microhematuria ($R=0.312$; $p=0.001$). In the group of patients with acute calculous cholecystitis, increased PQ ($p=0.001$) and QTc ($p=0.001$) intervals were also observed. Follow-up revealed differences in systolic blood pressure ($p=0.007$) and serum creatinine ($p=0.012$) levels at admission and discharge. Endpoints developed in 5 patients. Acute renal failure was diagnosed in 3 patients in this group, including one case concurrent with a hypertensive crisis. According to ROC analysis, white blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, and total bilirubin are predictors of acute renal failure. Furthermore, three patients developed hypertensive crises complicated by hypertensive encephalopathy after surgery. Predictors of hypertensive crisis development (according to ROC analysis) included systolic blood pressure upon hospital admission, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, total bilirubin, and gamma-glutamyl transpeptidase.

Conclusion. Manifestations of cardiorenal syndrome included hypertensive crisis and acute kidney injury, which developed against the background of complicated cholelithiasis. A statistically significant difference was found between creatinine levels upon admission and discharge, indicating a transient deterioration in renal function in the setting of acute calculous cholecystitis.

Key words: cholelithiasis; cholecystocardial syndrome; cardiorenal syndrome; chronic kidney disease; chronic heart failure; acute kidney injury; hypertensive crisis; bilirubin nephropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — дистрофически-дисметаболическое заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина и характеризующееся образованием конкрементов в желчных путях [1]. Регистрируется достаточно высокая распространенность ЖКБ в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия) — 10–20%. В Африке, странах Азии и Японии распространенность ЖКБ ниже — 3,5–5,0%. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших 1:3 [1].

Острый холецистит служит причиной острой боли в животе в 3–10% случаев. Примерно 90–95% случаев острого холецистита патогенетически связаны с наличием желчных камней (острый калькулезный холецистит), 5–10% — без связи с ЖКБ (острый акалькулезный холецистит) [2]. В России выполняется до 250–300 тыс. холецистэктомий в год при осложненном течении ЖКБ. Удельный вес неблагоприятных исходов среди больных острым холециститом в возрастной группе старше 75 лет составляет 8–27%. В структуре послеоперационной смертности при остром холецистите у пациентов в возрасте старше 60 лет смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой и составляет более 50% [3]. Статистики развития острого повреждения почек (ОПП) при остром калькулезном холецистите нет. Однако при несердечных операциях, по данным разных авторов, частота встречаемости ОПП в послеоперационном периоде составляет 0,8–1,0%. Развитие ОПП значительно увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре, а также повышает риск смерти в 8 раз [4, 5]. Кроме того, при развитии острой дисфункции миокарда может произойти острая дисфункция почек, что называется острым кардиоренальным синдромом [6]. В 2023 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, AHA) предложено понятие кардиоваскулярно-почечно-метаболического синдрома. Экспертные

исследования демонстрируют, что комбинация метаболических факторов риска и хронической болезни почек обладает выраженной корреляцией с повышенной вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов. Следовательно, вероятность развития осложнений значительно возрастает [7, 8].

Цель исследования — изучить особенности поражения сердца и почек у пациентов с ЖКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 148 историй болезни пациентов (79 мужчин и 69 женщин, средний возраст составил $56,82 \pm 14,08$ года) с ЖКБ. Сформированы 2 группы: пациенты с бессимптомным холецистолитиазом ($n=100$); пациенты с острым калькулезным холециститом ($n=48$), госпитализированные в 2019 г. в хирургическое, кардиологическое или терапевтическое отделение городского стационара.

Верифицировали ЖКБ и ее стадии согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Принятие решения о целесообразности, срочности и объеме оперативного лечения пациентов с ЖКБ основывалось на клинической картине, данных ультразвуковых исследований, наличии и тяжести сопутствующей коморбидной патологии.

Диагноз хронической болезни почек определяли согласно национальным клиническим рекомендациям [9]; диагноз хронической сердечной недостаточности — согласно национальным клиническим рекомендациям [10]; диагноз гипертонической болезни, а также гипертонический криз — согласно национальным клиническим рекомендациям [11]; диагноз ОПП — согласно национальным клиническим рекомендациями [12].

При анализе историй болезни учитывали характер жалоб, данные анамнеза (длительность ЖКБ, наличие сопутствующей патологии) и объективного осмотра, в том числе антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), результаты лабораторного (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови: на-

трий, калий, креатинин, мочевина, АсТ, АлТ, общий билирубин, прямой билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, липидограмма, общий белок, С-реактивный белок, фибриноген, коагулограмма) и инструментального (электрокардиография, УЗИ органов брюшной полости и почек, флюорография, эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы) обследования.

Всем пациентам была выполнена электрокардиограмма в первый день госпитализации и при наличии показаний — в динамике.

Учитывали следующие конечные точки: смерть, ОПП, гипертонический криз, острые левожелудочковая недостаточность, острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака/острое нарушение мозгового кровообращения.

База данных проведенного исследования создана с помощью электронного пакета Microsoft Office Excel 2016.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS Statistics v. 27 (IBM, США) и MedCalc v. 23.1.2 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Вид распределения признака был определен с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При приближенно-нормальном распределении (гауссовом) данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, применяли непараметрические методы анализа. Для сопоставления двух групп по количественным данным при ненормальном распределении использовали U-критерий Манна–Уитни, при нормальном распределении — критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 . Если количество ожидаемых явлений было меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Если количество ожидаемых явлений находилось в интервале от 5 до 10, то применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Силу связи между признаками оценивали с помощью рангово-

го коэффициента корреляции Спирмена (R), Пирсона (r) и Tay-b Кендалла (t). Результаты представлены в виде $M \pm SD$; медианы (Me), нижнего и верхнего quartiles [Q25; Q75]; в процентах ($P \pm m$, где m — ошибка). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей для небольших выборок и крайних значений пропорций, таких как отсутствие заболевания в исследуемой группе, оценивали 95% доверительный интервал (ДИ) методом Уилсона. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W-критерий Вилкоксона.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Для расчета ОШ в рамках данного исследования использовали стандартный подход, основанный на построении таблицы со-пряженности 2×2. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% ДИ. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Для построения математической модели развития острого калькулезного холецистита применяли логистический регрессионный анализ с использованием метода пошагового исключения переменных из модели. Качество модели оценивали также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (area under the curve, AUC). Модель считалась статистически значимой при $p < 0,05$ и $AUC > 0,5$ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные анамнеза пациентов с ЖКБ исследованных групп представлены в табл. 1.

Установлено, что на фоне обострения ЖКБ у пациентов чаще диагностировали II стадию ги-

Таблица 1

Характеристика данных анамнеза пациентов с желчнокаменной болезнью

Показатели	Пациенты			p
	все (n=148)	с бессимптомным холецистолитиазом (n=100)	с острым калькулезным холециститом (n=48)	
Возраст, лет, M±SD	56,82±14,08	56,42±13,93	57,65±14,52	0,627
Анамнез				
Гипертоническая болезнь:				
I стадия	77	48	29	0,165
II стадия	53	29	24	0,017*
III стадия	10	9	1	0,168
Ишемическая болезнь сердца	35	24	11	1,000
ПИКС	9	8	1	0,272
ХСН (всего)	30	22	8	0,518
ХСН (95% ДИ: 0–7,41):				
предстадия	17	15	2	0,058
I стадия	10	4	6	0,078
II стадия	3	3	0	—
Хроническая болезнь почек	40	25	15	0,435
Хроническая болезнь почек III–IV стадии	27	13	14	0,020*
Сахарный диабет 2-го типа	15	11	4	0,774
Ожирение I–III степени	61	38	23	0,287
Нарушения ритма сердца	16	11	5	1,000
ФП/ТП	7	6	1	0,428
Желудочковая экстрасистолия	5	3	2	0,659
Суправентрикулярная экстрасистолия	4	2	2	0,596
Нарушения проводимости	20	10	10	0,079
Индекс Чарльсона, баллы, Me [Q25; Q75]	3 [1; 5]	2 [1; 4]	3,0 [2,0; 5,75]	0,100

Примечания: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; * p<0,05.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований пациентов с желчнокаменной болезнью

Показатели	Пациенты			p
	все (n=148)	с бессимптомным холецистолитиазом (n=100)	с острым калькулезным холециститом (n=48)	
Общий анализ крови				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Мe [Q25; Q75]	6,960 [5,640; 8,670]	6,36 [5,31; 7,61]	9,44 [6,94; 13,47]	0,001*
Гематокрит, %, Мe [Q25; Q75]	41,65 [39,0; 44,20]	42,05 [39,40; 44,28]	41,0 [37,98; 43,85]	0,157
СОЭ, мм/ч, Мe [Q25; Q75]	12,0 [6,0; 21,75]	10,00 [5,00; 17,75]	20,50 [14,25; 27,0]	0,001*
Биохимические показатели крови				
Креатинин, мкмоль/л, Мe [Q25; Q75]	86 [74; 98]	88,50 [74,25; 98,0]	91,0 [76,50; 105,50]	0,036*
Мочевина, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]	5,15 [4,28; 6,52]	5,10 [4,07; 6,0]	5,95 [4,16; 7,35]	0,030*
Калий, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]	4,44 [4,20; 4,72]	4,48 [4,21; 4,72]	4,40 [4,13; 4,78]	0,574
Натрий, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]	141 [139; 143]	142,0 [139,33; 143,0]	140,0 [137,25; 142,0]	0,012*
Глюкоза, ммоль/л, Мe [Q25; Q75]	5,64 [5,14; 6,39]	5,41 [5,13; 5,96]	6,33 [5,31; 7,42]	0,001*
Общий билирубин, мкмоль/л, Мe [Q25; Q75]	13,60 [9,70; 18,30]	13,65 [9,40; 16,80]	18,15 [10,33; 37,58]	0,019*
ГГТП, Ед/л, Мe [Q25; Q75]	39,98 [26,85; 73,95]	33,40 [24,89; 48,28]	60,30 [28,48; 140,75]	0,009*
АсТ, Ед/л, Мe [Q25; Q75]	23,80 [19,80; 31,10]	21,70 [19,80; 24,70]	38,36 [21,0; 60,13]	0,031*
АлТ, Ед/л, Мe [Q25; Q75]	23,80 [16,70; 39,05]	20,50 [16,60; 24,20]	36,95 [23,20; 85,75]	0,027*
Общий холестерин, Мe [Q25; Q75]	4,72 [3,91; 5,80]	4,96 [4,04; 6,35]	4,72 [3,91; 5,93]	0,703
Общий анализ мочи				
Мочевой синдром	32	13	19	0,001*
Протеинурия	14	5	9	0,014*
Микрогематурия	16	7	9	0,046*
Лейкоциты в поле зрения, Мe [Q25; Q75]	1 [0; 4]	0 [0; 2]	4 [2; 9]	0,001*
Лейкоцитурия	27	11	16	0,002*

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГГТП — гамма-глютамилтранспептидаза; АсТ — аспартатаминотрансфераза; АлТ — аланинаминотрансфераза; * p<0,05.

пертонической болезни ($p=0,017$), хроническую болезнь почек III–IV стадии ($p=0,020$). Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Пациенты в группах были сопоставимы по уровню гемоглобина ($p=0,646$) и тромбоцитов ($p=0,204$), показателям коагулограммы ($p>0,05$).

В группе острого калькулезного холецистита был выше уровень лейкоцитов крови ($p=0,001$), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($p=0,001$), креатинина крови ($p=0,036$) и мочевины ($p=0,030$), глюкозы ($p=0,001$), общего билирубина ($p=0,019$), АсТ ($p=0,031$), АлТ ($p=0,027$), гамма-глутамилтранспептидазы ($p=0,009$) и, напротив, ниже уровень натрия ($p=0,012$); выше величина протеинурии ($p=0,014$), эритроцитурии ($p=0,046$), лейкоцитурии ($p=0,002$).

Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между острым калькулезным холециститом и величиной лейкоцитурии ($R=0,454$; $p=0,001$) и микрогематурии ($R=0,312$; $p=0,001$). Данные электрокардиографического исследования представлены в табл. 3.

В группе острого калькулезного холецистита

отмечена большая длительность интервалов PQ ($p=0,001$) и QTc ($p=0,001$). Данные эхокардиографического исследования пациентов представлены в табл. 4.

В группе бессимптомного холецистолитиаза были больше толщина задней стенки левого желудочка ($p=0,030$) и его конечно-диастолический размер ($p=0,046$).

У пациентов с острым калькулезным холециститом показатели систолического артериального давления (САД) при поступлении оказались выше, чем при выписке (130 [120; 140] мм рт. ст.; 125 [120; 130] мм рт. ст. соответственно; $p=0,007$).

Выявлены различия по уровню креатинина крови при поступлении и при выписке у пациентов с острым калькулезным холециститом (91,50 [76,50; 107,50] мкмоль/л; 80 [71; 101] мкмоль/л; $p=0,012$).

В группе острого калькулезного холецистита ОПП было диагностировано у 3 пациентов (у 2 пациентов — по уровню SCr, I стадии по KDIGO¹; у 1 па-

¹ KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Таблица 3

Характеристика параметров электрокардиографии у пациентов с желчнокаменной болезнью

Показатели	Пациенты			p
	все (n=148)	с бессимптомным холецистолитиазом (n=100)	с острым калькулезным холециститом (n=48)	
ЧСС, Me [Q25; Q75]	67 [60; 75]	68,0 [61,0; 73,5]	66 [57; 78]	0,763
PQ, мс, Me [Q25; Q75]	160 [160; 180]	160 [160; 160]	180 [180; 200]	0,001*
QRS, мс, Me [Q25; Q75]	97,0 [96,25; 98,0]	97,0 [96,25; 98,0]	97 [96; 98]	0,617
QTc, мс, Me [Q25; Q75]	411 [390; 433]	411 [388; 425]	428 [420; 436]	0,001*
Ритм синусовый	140	93	47	0,438
Фибрилляция предсердий	4	3	1	1,000
Ритм ЭКС	4	4	0	—

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКС — электрокардиостимулятор; PQ, QRS, QTc — интервалы на электрокардиограмме; * $p<0,05$.

циента — по диурезу, III стадии по KDIGO), причем первый пациент имел 9 баллов по шкале клинической предикции ОПП, второй пациент — 7 баллов и третий пациент — 8 баллов [7, 8].

У 3 пациентов в группе острого калькулезного холецистита в периоперативном периоде развились гипертонические кризы, у двух из них — на 7-е и 10-е сутки после операции.

Из 148 участников исследования умер один пациент 49 лет, поступивший по неотложным показаниям. Ему выполнились эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллосфинктеротомией, открытая холецистэктомия. После эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии развился панкреонекроз, присоединились инфекционные осложнения. Пациент

умер на 14-й день после оперативного лечения. Причиной смерти стал синдром полиорганной недостаточности на фоне инфекционно-токсического шока, ОПП III стадии (анурия).

Таким образом, конечные точки в исследуемой выборке развились у 5 пациентов в стационаре.

Кроме того, выявлено, что острый калькулезный холецистит был ассоциирован с риском развития кардиоренальных осложнений (гипертонические кризы, ОПП): в 1,114 раза выше, чем в группе бессимптомного холецистолитиаза (95% ДИ: 1,013–1,224; $p=0,008$). Наличие острого калькулезного холецистита также ассоциировано с риском развития лейкоцитурии: в 5,82 раза выше, чем в группе бессимптомного холецистолитиаза (95% ДИ: 2,09–16,21; $p=0,001$); мочевого синдрома: в 6

Таблица 4

Данные эхокардиографического исследования пациентов с желчнокаменной болезнью

Показатели	Пациенты			p
	все (n=148)	с бессимптомным холецистолитиазом (n=100)	с острым калькулезным холециститом (n=48)	
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	56 [55; 58]	56 [55; 58]	56,0 [55,0; 58,50]	0,895
ИММЛЖ, г/м ² , M±SD: женщины мужчины	114,65±32,24 136,66±32,80	122,69±31,55 136,95±33,36	107,11±32,01 135,83±33,39	0,183 0,936
Толщина МЖП, см, Me [Q25; Q75]	1,20 [1,10; 1,30]	1,20 [1,10; 1,30]	1,10 [1,0; 1,30]	0,065
Толщина ЗСЛЖ, см, Me [Q25; Q75]	1,10 [1,0; 1,20]	1,10 [1,05; 1,20]	1,0 [0,90; 1,20]	0,030*
Продольный размер ЛП, см, Me [Q25; Q75]	3,80 [3,60; 4,20]	3,90 [3,70; 4,30]	3,80 [3,53; 4,0]	0,126
КСР, см, Me [Q25; Q75]	3,10 [2,80; 3,20]	3,10 [3,0; 3,20]	3,0 [2,80; 3,20]	0,109
КДР, см, Me [Q25; Q75]	4,80 [4,60; 5,20]	4,90 [4,65; 5,20]	4,70 [4,45; 5,0]	0,046*
ДД I степени	25	18	7	0,121

Примечания: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛП — левое предсердие; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; ДД — диастолическая дисфункция; * $p<0,05$.

Таблица 5

Результаты ROC-анализа уровней изучаемых маркеров для диагностики острого повреждения почек

Показатели	AUC	SE	p	95% ДИ	Точка отсечения	Se, %	Sp, %	+LR	-LR
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,960	0,03	<0,001	0,909–0,987	13,13	100	91,13	11,27	0
СОЭ, мм/ч	0,884	0,06	<0,001	0,816–0,934	21	100	75,81	4,13	0
Билирубин общий, мкмоль/л	0,934	0,02	<0,001	0,875–0,971	38,8	100	93,39	15,13	0

Примечания: AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой; SE (standart error) — стандартная ошибка; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; * p<0,05.

Таблица 6

Результаты ROC-анализа уровней изучаемых маркеров для диагностики гипертонических кризов

Показатели	AUC	SE	p	95% ДИ	Точка отсечения	Se, %	Sp, %	+LR	-LR
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,887	0,03	<0,001	0,810–0,936	11,23	100	84,68	6,53	0
СОЭ, мм/ч	0,815	0,04	<0,001	0,736–0,878	21	100	75,81	4,13	0
ГГТП, Ед/л,	0,902	0,05	<0,001	0,820–0,955	87,59	100	81,18	5,31	0
Билирубин общий, мкмоль/л	0,857	0,07	<0,001	0,783–0,913	37,9	66,67	90,91	7,33	0,37
САД при поступлении в стационар, мм рт. ст.	0,819	0,06	<0,001	0,740–0,881	135	66,6	84,68	4,35	0,40

Примечания: AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой; SE (standart error) — стандартная ошибка; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; САД — системическое артериальное давление; ГГТП — гамма-глютамилтранспептидаза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; * p<0,05.

Таблица 7

Результаты логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	p	Отношение шансов	95% ДИ
Гипертоническая болезнь	3,14	0,044*	23,14	1,08–493,78
Нарушения проводимости сердца	2,08	0,023*	8,02	1,32–48,58
Терапия иАПФ/БРА II	-3,45	0,025*	0,03	0,0015–0,6510

Примечания: 95% ДИ — 95% доверительный интервал; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II типа; * p<0,05.

раз выше, чем в группе бессимптомного холецистолитиаза (95% ДИ: 1,81–19,89; $p=0,002$).

Для оценки возможности использования уровней исследуемых лабораторных показателей в прогнозировании развития ОПП проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 5.

Таким образом, среди изученных лабораторных маркеров лейкоциты крови ($AUC=0,960$; $p\leq 0,001$), СОЭ ($AUC=0,884$; $p\leq 0,001$), общий билирубин ($AUC=0,934$; $p<0,001$) показали отличную и очень хорошую прогностическую значимость для прогнозирования развития ОПП.

Для оценки возможности использования уровней исследуемых лабораторных показателей в прогнозировании развития гипертонических кризов также проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 6.

Таким образом, САД при поступлении ($AUC=0,819$; $p\leq 0,001$) и уровни лейкоцитов крови ($AUC=0,887$; $p\leq 0,001$), СОЭ ($AUC=0,815$; $p\leq 0,001$), общий билирубин ($AUC=0,857$; $p<0,001$), гамма-глютамилтранспептидаза ($AUC=0,902$; $p\leq 0,001$) показали отличную и очень хорошую прогностическую значимость для прогнозирования развития гипертонических кризов.

В нашем исследовании мы использовали отношение правдоподобия для оценки диагностической ценности уровня исследуемых маркеров. Помимо положительное отношение правдоподобия в большей степени подтверждает исход (ОПП или гипертонический криз), чем его исключает.

Кроме того, была построена многофакторная логистическая регрессионная модель для оценки риска развития острого калькулезного холецистита, в которую были включены 20 переменных (табл. 7).

Представленная модель статистически значимая ($\chi^2=22,11$; $p=0,0047$). Тест Хосмера–Лемешоу ($\chi^2=11,60$; $p=0,170$) подтверждает адекватность модели. Значение AUC равно 0,761, что указывает на хорошую дискриминационную способность модели. По имеющимся данным можно заключить,

что острый калькулезный холецистит ассоциирован с гипертонической болезнью и нарушением проводимости сердца. При этом терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа (иАПФ/БРА II) снижает вероятность развития острого калькулезного холецистита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лейкоцитурия (при исключении неправильного сбора мочи) в основном является ключевым симптомом воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря [14]. Кроме того, в отсутствие инфекционного агента лейкоцитурия может наблюдаться при повреждении эпителиальных клеток почечных канальцев [15].

В нашем исследовании выявлено, что при остром калькулезном холецистите у 16 пациентов (33,33%) отмечалась лейкоцитурия. Получено также статистически значимое снижение уровней креатинина при выписке у пациентов в группе острого калькулезного холецистита ($p=0,012$).

Вероятная причина этого явления — лихорадка, которая сопровождает острый воспалительный процесс в желчном пузыре. Так, в первой фазе лихорадки происходят увеличение темпа дигуреза, централизация кровообращения. Во время второй фазы повышается секреция альдостерона, на фоне этого отмечаются задержка натрия и воды в тканях, снижение диуреза [16]. Ряд авторов подчеркивают, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) усиливает синтез провоспалительных и профиброгенных медиаторов, которые вызывают окислительное повреждение почек, сердца и сосудов [17, 18]. Установлено также, что при гипербилирубинемии может наблюдаться довольно редкоесложнение в виде билиарной нефропатии. А. El Chediak и соавт. на основании проанализированного материала утверждают, что билирубин вызывает окислительный стресс в почечных канальцах, и это приводит к повреждению мембран их клеток [19]. P. Fickert и A.R. Rosenkranz отмечают, что су-

ществует риск развития ОПП при билирубиновой нефропатии. В качестве лечения предлагается устраниить причину гипербилирубинемии, а также избегать назначений потенциально нефротоксичных препаратов [20]. Предположительно именно этим объясняется транзиторное ухудшение функции почек, а также развитие лейкоцитурии при остром калькулезном холецистите.

Выявлены различия по уровню САД — при поступлении и выписке ($p=0,007$).

Вероятнее всего, это обусловлено гиперсимпатикотонией, которая возникает вследствие болевого синдрома, а также страха перед возможным оперативным лечением [21, 22]. Кроме того, афферентная патологическая импульсация от нервных сплетений желчевыводящих протоков может приводить к коронароспазму и возникновению стенокардии. Описаны также нарушения ритма и проводимости сердца при холецистокардиальном синдроме [23, 24].

В нашем исследовании методом бинарной регрессии также продемонстрировано, что острый калькулезный холецистит ассоциирован с гипертонической болезнью ($p=0,044$) и нарушением проводимости сердца ($p=0,023$). При этом терапия иАПФ/БРА II снижает вероятность риска развития острого калькулезного холецистита у пациентов с ЖКБ.

Вероятно, это связано с блокадой РААС, что опосредованно влияет на нарушение синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшая системное воспаление, которое опосредуется через фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 1, интерлейкин 6 [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проявлениеми кардиоренального синдрома стали гипертонический криз и осткая почечная недостаточность, которые возникли на фоне осложненного течения ЖКБ. Кроме того, была выявлена статистически значимая разница между уровнями креатинина при поступлении и при выписке пациента, что может свидетельствовать о транзитор-

ном ухудшении функции почек в условиях острого калькулезного холецистита.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации по желчнокаменной болезни, утвержденные Минздравом Российской Федерации от 25.12.2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1. Klinicheskie rekomendatsii po zhelchnokamennoy bolezni, utverzhdennye Minzdravom Rossiyskoy Federatsii ot 25.12.2024 g. [Clinical recommendations on cholelithiasis, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on December 25, 2024]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1.
2. Клинические рекомендации по холециститу, утвержденные Минздравом Российской Федерации от 22.11.2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/819_1. Klinicheskie rekomendatsii po kholetsistitu, utverzhdennye Minzdravom Rossiyskoy Federatsii ot 22.11.2024 g. [Clinical recommendations on cholecystitis, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on November 22, 2024]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/819_1.
3. Котова Д.П., Котов С.В. Особенности послеоперационных осложнений терапевтического профиля при проведении оперативных вмешательств разной категории сложности. *Лечебное дело* 2020; 3: 52–59, <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12257>. Kotova D.P., Kotov S.V. The features of therapeutic postoperative complications after surgical interventions of various complexity. *Lechebnoe delo* 2020; 3: 52–59, <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12257>.
4. Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И., Баутин А.Е., Безденежных А.В., Гарькина С.В., Гордеев М.Л., Затейников Д.А., Иртюга О.Б., Корок Е.В., Кулагина Т.Ю., Медведева Е.А., Мензоров М.В., Напалков Д.А., Павлова Т.В., Петрунько О.В., Протасов К.В., Сибагатуллина Ю.С., Чепрапанова Н.А., Чомахидзе П.Ш., Шутов А.М. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(8): 136–208, <https://doi.org/10.17377/1063-1233-2023-28-8-136-208>.

- <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5555>. Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I., Bautin A.E., Bezdenezhnykh A.V., Garkina S.V., Gordeev M.L., Zateishchikov D.A., Irtyuga O.B., Korok E.V., Kulagina T.Yu., Medvedeva E.A., Menzorov M.V., Napalkov D.A., Pavlova T.V., Petrunko O.V., Protasov K.V., Sibagatullina Yu.S., Cherepanova N.A., Chomakhidze P.Sh., Shutov A.M. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2023; 28(8): 136–208, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5555>.
- 5.** Calvert S., Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med* 2012; 1: 6, <https://doi.org/10.1186/2047-0525-1-6>.
- 6.** Zhang Y., Jiang Y., Yang W., Shen L., He B. Chronic secondary cardiorenal syndrome: the sixth innovative subtype. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 639959, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639959>.
- 7.** Méndez Fernández A.B., Vergara Arana A., Olivella San Emeterio A., Azancot Rivero M.A., Soriano Colome T., Soler Romeo M.J. Cardiorenal syndrome and diabetes: an evil pairing. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1185707, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1185707>.
- 8.** Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2024; 23(1): 80–88, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3748>. Murashko S.S., Berns S.A., Pasechnik I.N. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2024; 23(1): 80–88, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3748>.
- 9.** Клинические рекомендации по хронической болезни почек, утвержденные Минздравом Российской Федерации от 19.11.2024 г. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. *Klinicheskie rekomendatsii po khronicheskoy bolezni pochek, utverzhdenyye Minzdravom Rossiiyskoy Federatsii ot 19.11.2024 g.* [Clinical guidelines on chronic kidney disease, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on November 19, 2024]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.
- 10.** Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, утвержденные Минздравом Российской Федерации от 07.10.2024 г. URL:

https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/156_2. *Klinicheskie rekomendatsii po khronicheskoy serdechnoy nedostatocnosti, utverzhdenyye Minzdravom Rossiiyskoy Federatsii ot 07.10.2024 g.* [Clinical guidelines on chronic heart failure, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on October 7, 2024]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/156_2.

11. Клинические рекомендации по артериальной гипертензии у взрослых, утвержденные Минздравом Российской Федерации от 03.10.2024 г. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/62_3. *Klinicheskie rekomendatsii po arterial'noy gipertenzii u vzroslykh, utverzhdenyye Minzdravom Rossiiyskoy Federatsii ot 03.10.2024 g.* [Clinical guidelines on arterial hypertension in adults, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on October 3, 2024]. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/62_3.

12. Клинические рекомендации по острому повреждению почек от 2020 г. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. *Klinicheskie rekomendatsii po ostromu povrezhdeniyu pochek ot 2020 g.* [Clinical guidelines for acute kidney injury from 2020]. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.

13. Основы статистического анализа в медицине. Учебное пособие. Под ред. Решетникова В.А. М: Медицинское информационное агентство; 2020; 176 с. *Osnovy statisticheskogo analiza v meditsine. Uchebnoe posobie* [Fundamentals of statistical analysis in medicine. A Textbook]. Reshetnikov V.A. (editor). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2020; 176 p.

14. Павлова В.Ю., Денисенко В.Е., Чеснокова Л.Д., Анешина И.И. Диагностические возможности исследования мочи (лекция). Фундаментальная и клиническая медицина 2022; 7(4): 122–135, <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>. Pavlova V.Yu., Denisenko V.E., Chesnokova L.D., Aneshina I.I. Diagnostic possibilities of urine examination (lecture). *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2022; 7(4): 122–135, <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>.

15. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The review of current knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci* 2023; 24(13): 10470, <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.

- 16.** Патофизиология. Учебник. В 2 томах. Т. 2. Под ред. Новицкого В.В., Уразовой О.И. М: ГЭОТАР-Медиа; 2020; 592 с. *Patofiziologiya. Uchebnik* [Pathophysiology. Textbook]. In 2 volumes. Vol. 2. Novitskiy V.V., Urazova O.I. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2020; 592 p.
- 17.** Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиorenальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Терапевтический архив* 2023; 95(9): 796–801, <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202367>. Bobkova I.N. The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: a review. *Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(9): 796–801, <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.09.202367>.
- 18.** Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Тедеева И.В., Гусалов А.А., Голоева В.Г. Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д). *Терапевтический архив* 2024; 96(6): 593–599, <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202727>. Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Ikoeva Z.R., Tedeeva I.V., Gusalov A.A., Goloeva V.G. End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (C1–C5D). *Terapevticheskii arkhiv* 2024; 96(6): 593–599, <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.06.202727>.
- 19.** El Chediak A., Janom K., Koubar S.H. Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. *Ren Replace Ther* 2020; 6: 15, <https://doi.org/10.1186/s41100-020-00265-0>.
- 20.** Fickert P., Rosenkranz A.R. Cholemic nephropathy reloaded. *Semin Liver Dis* 2020; 40(1): 91–100, <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698826>.
- 21.** Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертонии и методы ее коррекции. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020; 19(6): 57–66, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2693>. Safaryan A.S., Sargsyan V.D. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2020; 19(6): 57–66, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2693>.
- 22.** Сафарян А.С., Небиериձե Դ.Վ. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертонии и методы ее коррекции. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20(6): 134–143, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2845>. Safaryan A.S., Nebieridze D.V. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part II. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2021; 20(6): 134–143, <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2845>.
- 23.** Дворецкий Л.И. Скорбный лист доктора Боткина (к 190-летию со дня рождения). *Терапевтический архив* 2023; 95(7): 602–606, <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.07.202310>. Dvoretsky L.I. Dr. Sergey P. Botkin's case sheet. *Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(7): 602–606, <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.07.202310>.
- 24.** Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Давыдов Е.Л. Холецистокардиальный синдром в реальной клинической практике. *Медицинский совет* 2021; 4: 212–219, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-212-219>. Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Davydov E.L. Cholecystocardial syndrome in real clinical practice. *Meditinskij sovet* 2021; 4: 212–219, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-212-219>.
- 25.** Керчева М.А., Рябов В.В. Роль макрофагов в формировании кардиоренального синдрома при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(4): 143–148, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4309>. Kercheva M.A., Ryabov V.V. Role of macrophages in cardiorenal syndrome development in patients with myocardial infarction. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(4): 143–148, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4309>.
- 26.** Хадзегова А.Б. Функция почек при сердечной недостаточности — предиктор выбора блокаторов РААС. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2023; 7(1): 30–35, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-35>. Khadzegova A.B. Renal function in patients with heart failure — a predictor for selecting RAAS inhibitors. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* 2023; 7(1): 30–35, <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-35>.

27. Муркамилов И.Т. Двунаправленное влияние маркеров воспаления и снижения скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек. *Клиническая лабораторная диагностика* 2022; 67(1): 37–42, <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42>. Murkamilov T. The bi-directional effect of markers of inflammation and a decrease in glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2022; 67(1): 37–42, <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

З.Д. Михайлова, д.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород.

Для контактов: Матвеев Михаил Дмитриевич,
e-mail: araxes96@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК 616-037

3.1.19 — эндокринология

Поступила 03.06.2025

Н.М. Сазанова, К.Г. Корнева, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин

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

Цель исследования — определить возможность использования лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и уровня вибрационной чувствительности (ВЧ) для оценки отдаленного прогноза у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Проведено когортное исследование, в которое включали больных СД2, госпитализированных в эндокринологическое отделение. Когорту составил 71 пациент. При включении в исследование определяли биохимические показатели крови, ВЧ и ЛПИ. ВЧ оценивали с помощью градуированного камертона на основании 1 пальца и на лодыжке с обеих сторон. Для расчета ЛПИ определяли систолическое артериальное давление с регистрацией кровотока на большеберцовой и плечевой артериях с обеих сторон, используя ультразвуковую допплерографию. Медиана наблюдения составила 5,5 года.

Результаты. Всего за время наблюдения зарегистрировано 27 смертельных исходов. Значения ЛПИ и ВЧ у выживших больных были выше, чем в группе со смертельным исходом. Определены пороговые значения ЛПИ и ВЧ в отношении прогнозирования смертельного исхода: cut-off ЛПИ $\leq 0,7$ (площадь под кривой — AUC=0,74; $p<0,001$), ВЧ ≤ 4 у. е. (AUC=0,66, $p=0,021$). При многофакторном регрессионном анализе отношения шансов смертельного исхода при ВЧ ≤ 4 и ЛПИ $\leq 0,7$ оказались равными (составили 4,2), что позволило ввести балльную шкалу оценки неблагоприятного исхода. Для балльной прогностической модели AUC=0,75 (95% ДИ: 0,62–0,87); $p<0,001$.

Заключение. Выявлено прогностическое значение скрининговых методов диагностики периферического атеросклероза и периферической нейропатии в отношении риска смерти в течение 5 лет у больных СД2. Точками cut-off для оценки риска смерти следует считать ЛПИ $\leq 0,7$ и ВЧ ≤ 4 у. е. На основании определения ЛПИ и ВЧ предложена балльная шкала оценки риска смерти.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; диабетическая периферическая нейропатия; заболевание артерий нижних конечностей; риск смерти.

PROGNOSTIC VALUE OF SCREENING METHODS FOR DIAGNOSING PERIPHERAL NEUROPATHY AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

N. M. Sazanova, K. G. Korneva, I. G. Pochinka, L. G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to evaluate the feasibility of using the ankle-brachial index (ABI) and vibration sensitivity level (VS) to assess the long-term prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. A cohort study was conducted, including patients with T2DM hospitalized in the endocrinology department. The cohort consisted of 71 patients. Blood biochemistry, VS, and ABI were determined at study inclusion. VS was assessed using a graduated tuning fork at the base of one finger and on both ankles. To calculate the ABI, systolic blood pressure was determined while recording blood flow in the tibial and brachial arteries on both sides using Doppler ultrasound. The median follow-up was 5.5 years.

Results. A total of 27 deaths were recorded during the follow-up period. The ABI and HF values were higher in surviving patients than in the fatal group. Cutoff values for ABI and HF predicting mortality were determined: cut-off ABI ≤ 0.7 (area under the curve — AUC=0.74; $p<0.001$), HF ≤ 4 units (AUC=0.66, $p=0.021$). In multivariate regression analysis, the odds ratios for mortality with HF ≤ 4 and ABI ≤ 0.7 were equal (4.2), allowing the introduction of a scoring scale for assessing adverse outcomes. For the point-based prediction model, AUC=0.75 (95% CI: 0.62–0.87); $p<0.001$.

Conclusion. The prognostic value of screening methods for diagnosing peripheral atherosclerosis and peripheral neuropathy was revealed in relation to the risk of death within 5 years in patients with type 2 diabetes. Cutoff points for assessing the risk of death were considered to be ABI ≤ 0.7 and LC ≤ 4 units. Based on the determination of ABI and LC, a point-based scale for assessing the risk of death was proposed.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; lower extremity arterial disease; risk of death.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение нижних конечностей у больных сахарным диабетом является типичным проявлением заболевания. При этом наблюдаются нарушения чувствительности; развитие трофических нарушений с образованием язв, локальной инфекцией, хроническим болевым синдромом; нарушение функции конечности; развитие гангрены, что может приводить к ампутациям. Основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе патологии нижних конечностей при сахарном диабете, включают диабетическую периферическую нейропатию (ДПН) и атеросклеротическое заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК).

Диабетическая периферическая нейропатия встречается у 60% пациентов с ранее диагнистрованным и у 7–10% — с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. Согласно клиническим рекомендациям, обследование пациентов с СД2 для выявления ДПН осуществляется ежегодно и включает сбор жалоб, осмотр нижних конечностей, оценку неврологического статуса и проведение электронейромиографии [2]. Скрининговыми методами выявления ДПН у больных сахарным диабетом служат простые прикроватные пробы с применением градуированного камертонна для выявления нарушения вибрационной чувствительности (ВЧ); использование монофила-мента 10 г на подошвенной поверхности стопы для определения тактильной чувствительности; а также определение болевой и температурной чувствительности. ВЧ снижается на ранних стадиях развития ДПН, задолго до появления жалоб и выявления нарушений тактильной, болевой и температурной чувствительности [3]. Оценка ВЧ является легко воспроизводимым методом и не требует специфических компетенций и больших финансовых затрат [4, 5].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ЗАНК занимает второе место. Распространенность его у больных сахарным диабетом варьирует в пределах 20–30% [6, 7]. При диагностике ЗАНК одним из наиболее доступных методов исследова-

ния является определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Поражение артерий нижних конечностей маловероятно при ЛПИ в диапазоне 0,9–1,4. Однако показатель ЛПИ более 1,4 может свидетельствовать о кальцификации артерий нижних конечностей [8].

Роль скрининговых методов диагностики ЗАНК и ДПН для оценки отдаленного прогноза у больных СД2 требует дополнительного изучения.

Цель исследования — определить возможность использования ЛПИ и уровня ВЧ для оценки отдаленного прогноза у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное исследование, в которое включали больных СД2 ($n=71$), госпитализированных для коррекции сахароснижающей терапии в эндокринологическое отделение Городской клинической больницы № 13 г. Нижнего Новгорода в период с октября 2016 по апрель 2018 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Исследование проведено согласно стандартам надлежащей практики и принципам Хельсинкской декларации (2024). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На госпитальном этапе пациенты получали медикаментозное лечение согласно действующим клиническим рекомендациям. У всех больных при поступлении определяли уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак и пост-прандиальной гликемии; стандартное отклонение суточной гликемии (SD гликемии); концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, креатинина; а также индекс массы тела. ВЧ оценивали с помощью камертонна Rydel-Seiffer C 128 Гц (Rudolf Riester, Германия), градуированного от 0 до 8 у.е., на основании 1 пальца и на лодыжке с обеих сторон. Для расчета ЛПИ определяли систолическое артериальное давление с регистрацией кровотока на большеберцовой и плечевой артериях с обеих сторон, используя ультразвуковую допплерографию. Учитывали наи-

меньшие полученные значения ВЧ и ЛПИ. Анализ отдаленных исходов проводили в декабре 2023 года. Медиана наблюдения составила 2002 дня (5,5 года).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы StatTech v. 4.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Параметрические данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю осуществляли с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента, а если распределение отличалось от нормального — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку распределения частот проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона, анализ выживаемости выполняли методом Каплана–Мейера. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена характеристика пациентов на момент включения в исследование.

За период наблюдения смерть наступила в 27 случаях (38% наблюданной когорты). Причины смерти оказались следующими: в 23 случаях (85% всех смертельных исходов) — от болезней системы кровообращения и по 1 случаю — от СД2, коронавирусной инфекции, заболевания органов пищеварения и онкологического заболевания. Сравнительная характеристика пациентов с различным исходом представлена в табл. 2.

Результаты скрининговых тестов диагностики ЗАНК и ДПН ассоциировались с неблагоприятным прогнозом. Минимальные значения ЛПИ и ВЧ у выживших пациентов оказались статистически значимо выше, чем у пациентов со смертельным исходом (см. табл. 2). Проведен ROC-анализ для определения порогового значения ЛПИ в отношении прогнозирования смертельного исхода: cut-off ЛПИ $\leq 0,7$ (чувствительность 88%, специфичность 51%); площадь под кривой (AUC) составила 0,74; $p < 0,001$. Для ВЧ cut-off составила ≤ 4 у.е. (чувствительность 76%, специфичность 44%); AUC=0,66; $p=0,021$. Полученное значение ВЧ ≤ 4 у.е. совпадает с порогом патологического снижения ВЧ, представленным в исследовании I.S. Martina и соавт. [9].

Как наличие ЛПИ $\leq 0,7$, так и наличие ВЧ ≤ 4 у.е. сопровождается отчетливым ухудшением прогноза в течение 5-летнего наблюдения. Кривые выживаемости больных в зависимости от результатов скрининговых тестов представлены на рис. 1.

По отношению к выявленным пороговым значениям ЛПИ и ВЧ пациенты ($n=71$) были разделены на группы. У 20 пациентов (28%) при включении в исследование отмечены ЛПИ $> 0,7$ и ВЧ > 4 у.е. (группа 1). Снижение ВЧ ≤ 4 у.е. выявлено у 35 пациентов (49%), также у 35 пациентов (49%) выявлено снижение ЛПИ $\leq 0,7$. При этом у 16 из 35 больных (45%) наблюдалось изолированное снижение ВЧ ≤ 4 у.е. (группа 2), также 16 больных из 35 (45%) характеризовались изолированным снижением ЛПИ $\leq 0,7$ (группа 3). Сочетанные изменениями по исследуемым параметрам отмечены у 19 больных (27%), эти пациенты составили группу 4 (рис. 2).

При отрицательных результатах обоих скрининговых тестов (группа 1) наблюдалась относительно низкая частота неблагоприятного исхода — 1 случай смерти (5%). Наличие изолированного снижения ВЧ (группа 2) и изолированного снижения ЛПИ ниже порогового значения (группа 3) сопровождалось сходной частотой смертельных исходов — по 7 (44%) в каждой группе. Комбинированное поражение нижних конечностей (группа

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Значение
Средний возраст, лет, $M \pm SD$	65±8
Половой состав, м/ж (соотношение долей)	25/46 (35%/65%)
Длительность СД2, лет, $M \pm SD$	14±7
Регулярная инсулинотерапия, n (%)	26 (37)
Индекс массы тела, $Me [Q1; Q3]$	34 [30; 38]
HbA1c, %, $Me [Q1; Q3]$	9,1 [8,1; 10,2]
Среднесуточная гликемия, ммоль/л, $Me [Q1; Q3]$	8,5 [7,2; 9,9]
SD гликемии, ммоль/л, $Me [Q1; Q3]$	1,6 [1,2; 2,5]
ХС-ЛПНП, ммоль/л, $Me [Q1; Q3]$	3,2 [2,6; 4,2]
Триглицериды, ммоль/л, $Me [Q1; Q3]$	2,5 [1,4; 3,0]
Креатинин, ммоль/л, $Me [Q1; Q3]$	88,8 [76; 114]

Примечания: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; HbA1c — глицированный гемоглобин; SD гликемии — стандартное отклонение суточной гликемии; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

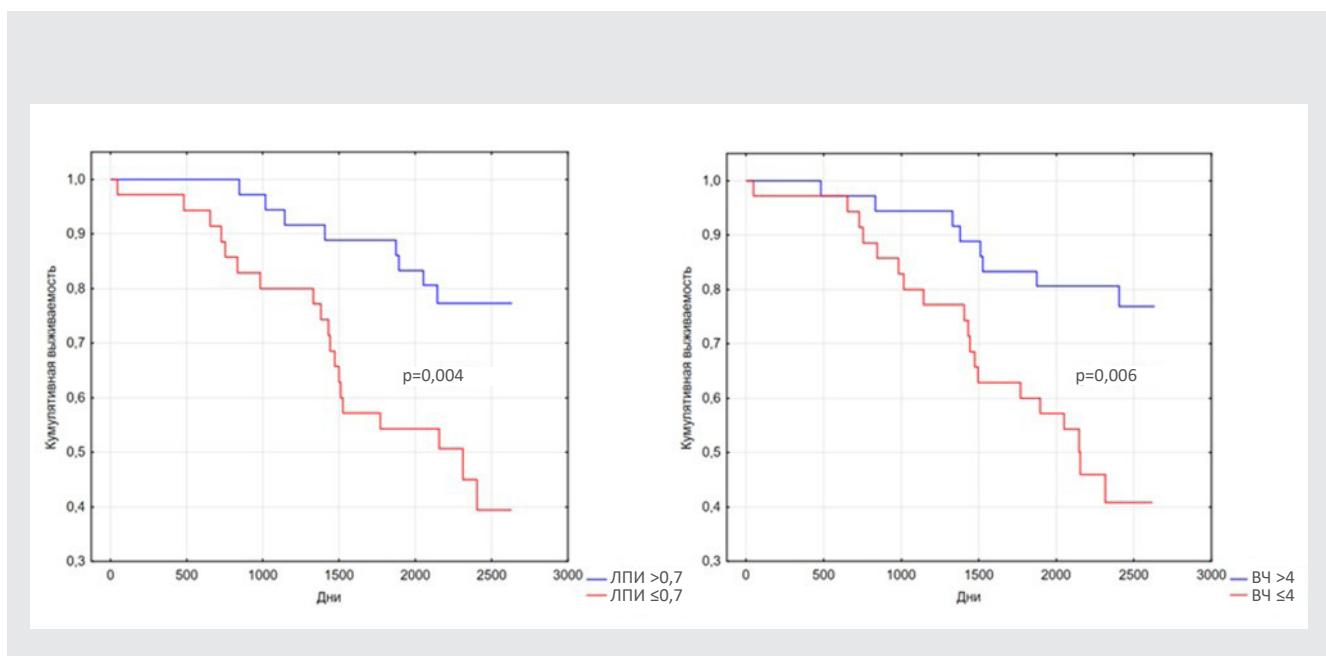


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от значений лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и вибрационной чувствительности (ВЧ)

Таблица 2

Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от исхода

Параметр	Умершие больные (n=27)	Выжившие больные (n=44)	p
Длительность СД2, лет	13 [10; 20]	12 [7; 17]	p=0,2
Мужской пол, n (%)	13 (48)	12 (28)	p=0,07
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	68 [59; 76]	65 [60; 69]	p=0,14
Минимальное значение вибрационной чувствительности на одной из конечностей, у.е., Me [Q1; Q3]	4,0 [2,8; 5,5]	5,0 [4,0; 6,0]	p<0,001
Минимальное значение ЛПИ с одной из сторон, Me [Q1; Q3]	0,5 [0,3; 0,7]	0,7 [0,5; 1,0]	p<0,001
Предшествующая ампутация, n (%)	4 (15)	2 (5)	p=0,13
Гликований гемоглобин, %, Me [Q1; Q3]	9,1 [7,9; 10,3]	9,1 [8,2; 9,7]	p=0,87
Средняя гликемия, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	8,1 [7,0; 9,9]	8,8 [7,7; 10,0]	p=0,21
SD гликемии, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,6 [1,1; 2,3]	1,7 [1,4; 2,6]	p=0,21
Индекс массы тела, Me [Q1; Q3]	31 [29; 35]	34,9 [30,0; 38,0]	p=0,17
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	3,5 [2,6; 4,2]	3,5 [2,7; 4,3]	p=0,85
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,6 [1,1; 2,7]	2,4 [1,7; 3,2]	p=0,58
pСКФ <45 мл/мин, n (%)	6 (22)	6 (14)	p=0,35
Регулярная инсулинотерапия, n (%)	12 (44)	14 (32)	p=0,28

Примечания: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; SD гликемии — стандартное отклонение суточной гликемии; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI.

4) характеризовалось наиболее неблагоприятным прогнозом — 12 случаев смерти (63%) (рис. 3).

Клинически значимые параметры (см. табл. 2) включены в многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 3.

После пошагового исключения из модели переменных, для которых $p \geq 0,05$ (см. табл. 3), получаем модель с двумя переменными — наличие ДПН и наличие ЗАНК (табл. 4).

Можно заметить, что значения отношения шансов анализируемых параметров совпадают. Введем балльную оценку предикторов неблагоприятного исхода (табл. 5) и предложим прогностическую модель, основанную на этой оценке.

Проведен ROC-анализ для балльной прогностической модели, AUC составила 0,75 (95% ДИ: 0,62–0,87; $p < 0,001$) (рис. 4). Пороговое значение балльной оценки в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1 балл. При количестве баллов ≥ 1 чувствительность модели составила 0,96, специфичность — 0,43.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь ЗАНК с повышенным риском кардиоваскулярной смерти у больных СД2 хорошо известна [10, 11] и уже не первый год является терапевтической целью. В частности, наличие ЗАНК служит основанием для определения более жестких целе-

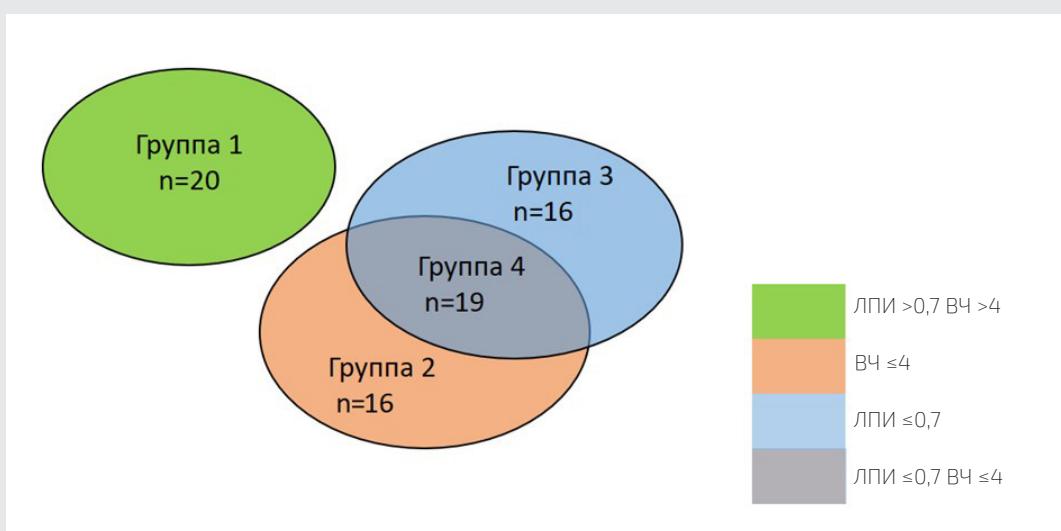


Рис. 2. Группы пациентов в зависимости от результатов скрининговых тестов диагностики диабетической периферической нейропатии и заболевания артерий нижних конечностей

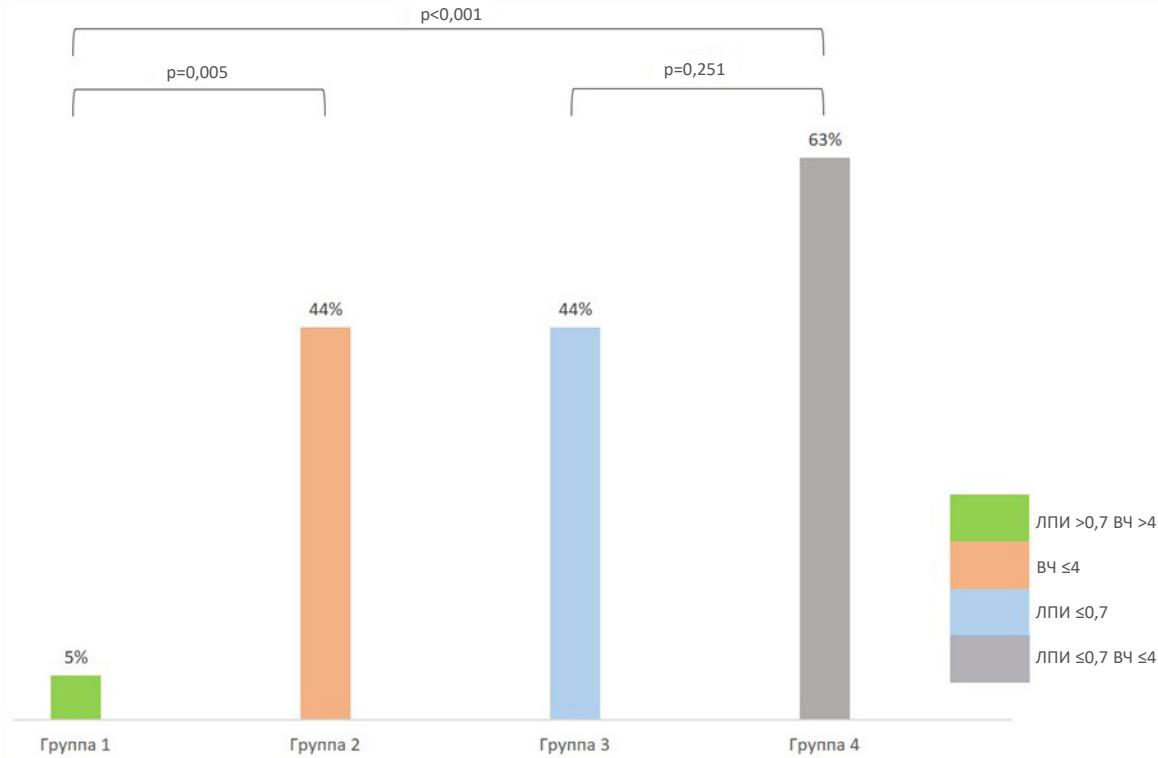


Рис. 3. Частота смертельных исходов у больных сахарным диабетом 2-го типа в группах с различными результатами скрининговых тестов диагностики диабетической периферической нейропатии и заболевания артерий нижних конечностей ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; ВЧ — вибрационная чувствительность

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа риска смертельного исхода для больных сахарным диабетом 2-го типа (логистическая регрессия, $p=0,002$)

Признак	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст, лет	1,05	0,98–1,12	0,192
Диабетическая периферическая нейропатия ($\text{ВЧ} \leq 4$), да/нет	4,27	1,29–14,12	0,015
Заболевания артерий нижних конечностей ($\text{ЛПИ} \leq 0,7$), да/нет	4,14	1,29–13,23	0,015
рСКФ , мл/мин	1,01	0,98–1,05	0,461
Регулярная терапия инсулинами, да/нет	2,35	0,64–8,65	0,192

Примечания: ВЧ — вибрационная чувствительность; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI.

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа риска смертельного исхода для больных сахарным диабетом 2-го типа (логистическая регрессия, $p<0,001$)

Признак	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Диабетическая периферическая нейропатия ($\text{ВЧ} \leq 4$), да/нет	4,2	1,4–12,9	0,012
Заболевания артерий нижних конечностей ($\text{ЛПИ} \leq 0,7$), да/нет	4,2	1,4–12,9	0,012

Примечания: ВЧ — вибрационная чувствительность; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 5

Балльная шкала прогнозирования риска смерти для больных сахарным диабетом 2-го типа в течение 5 лет

Предиктор	Баллы
Диабетическая периферическая нейропатия ($\text{ВЧ} \leq 4$)	Да — 1 Нет — 0
Заболевания артерий нижних конечностей ($\text{ЛПИ} \leq 0,7$)	Да — 1 Нет — 0

Сумма баллов находится в диапазоне [0–2]

Примечания: ВЧ — вибрационная чувствительность; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

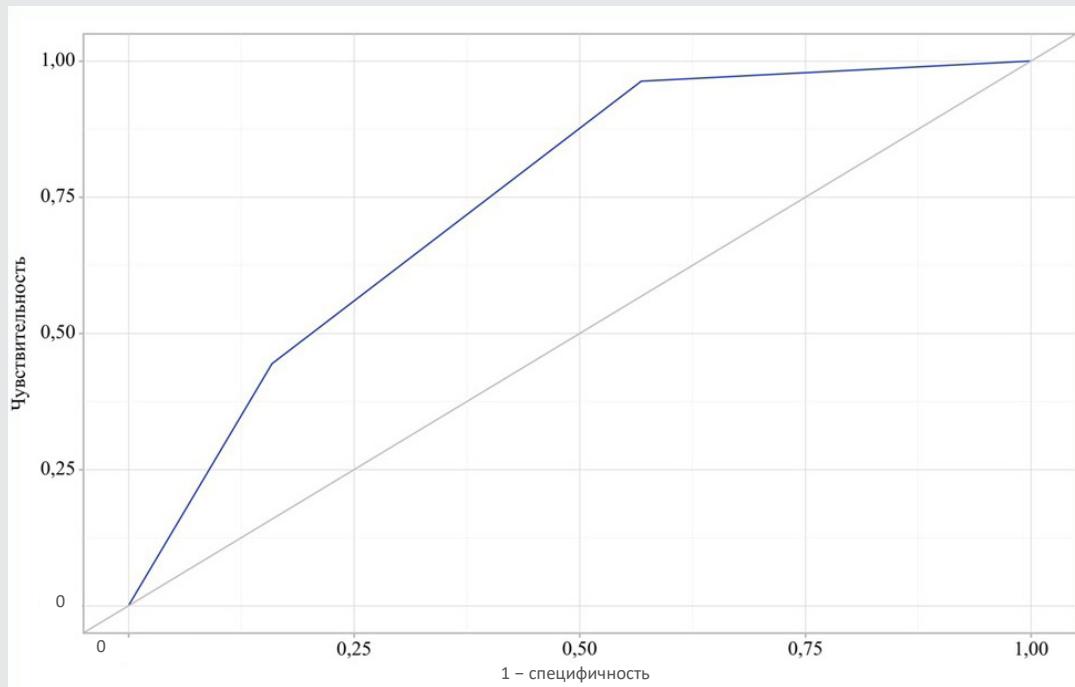


Рис. 4. ROC-анализ балльной прогностической модели

вых значений холестерина липопротеинов низкой плотности ($<1,4$ ммоль/л) и показанием для применения антитромботической терапии с целью предотвращения не только осложнений со стороны нижних конечностей, но и больших сердечно-сосудистых событий [12].

Связь ДПН нижних конечностей с кардиоваскулярными исходами менее очевидна, хотя также находила отражение в научной литературе [13–15]. ДПН может являться маркером других диабетических осложнений, определяющих прогноз заболевания. Имеются доказательства связи ДПН с диабетической нефропатией и макрососудистыми осложнениями [16]. С другой стороны, негативное влияние ДПН на исход заболевания может непосредственно реализовываться через повышенный риск развития осложненных форм синдрома диабетической стопы, приводящего к ампутациям нижних конечностей [17].

Проведенное исследование не только подчеркивает клиническое значение ДПН и атеросклеротического поражения артерий, но и демонстрирует возможность использования скрининговых тестов диагностики ЗАНК и ДПН для оценки отдаленного прогноза у больных СД2. Важным результатом настоящей работы является определение пороговых значений для ЛПИ и ВЧ в отношении частоты смертельных исходов в течение 5 лет (cut-off ЛПИ $\leq 0,7$ и ВЧ ≤ 4 у.е.). Использование данных критериев позволило представить структуру поражения нижних конечностей у больных СД2 (см. рис. 2) и показать прогностическое значение как изолированного снижения ЛПИ, так и изолированного снижения ВЧ (см. рис. 3).

Определение ЛПИ осциллометрическим методом с помощью имеющихся в настоящее время медицинских устройств наряду с определением ВЧ с помощью градуированного камертонса может

выполняться средним медицинским персоналом, требует незначительного времени и позволяет в ходе рутинного амбулаторного приема выявлять больных СД2 высокого риска. Обнаруженные отклонения должны стать поводом для проведения углубленного обследования, включающего триплексное сканирование периферических артерий и консультирование профильными специалистами. Своевременная диагностика ДНП и ЗАНК является основанием для назначения рекомендованной антитромботической и гиполипидемической терапии с целью снижения риска кардиоваскулярных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие доступные скрининговые тесты для диагностики ЗАНК и ДНП, как расчет ЛПИ и определение ВЧ, позволяют выявить больных СД2 с высоким риском смерти в течение ближайших 5 лет. Определены пороговые значения ЛПИ и ВЧ в отношении прогнозирования отдаленного исхода. Точками cut-off для оценки риска смерти следует считать $\text{ЛПИ} \leq 0,7$ и $\text{ВЧ} \leq 4$ у.е. На основании определения ЛПИ и ВЧ предложена балльная шкала оценки риска смерти.

Финансирование исследования. Работа не имела стороннего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)* 2020; 127(4): 589–624, <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
- Головачева В.А., Строков И.А. Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020; 12(4): 113–118, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-113-118>. Golovacheva V.A., Strokov I.A. Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psichosomatika* 2020; 12(4): 113–118, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-113-118>.
- Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Курумчина О.Б., Кирничкова Г.А., Киселев И.А., Дарсавелидзе О.К. Методы исследования вибрационной чувствительности у больных диабетической полиневропатией. *Функциональная диагностика* 2008; 3: 56–63. Shnayder N.A., Petrova M.M., Kurumchina O.B., Kirichkova G.A., Kiselev I.A., Darssavelidze O.K. Methods for studying vibration sensitivity in patients with diabetic polyneuropathy. *Funktional'naya diagnostika* 2008; 3: 56–63.
- Carmichael J., Fadavi H., Ishibashi F., Shore A.C., Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 671257, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671257>.
- Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чуруканов М.В., Строков И.А., Токмакова А.Ю., Кукушкин М.Л., Мартынов А.И., Шестакова М.В. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет* 2019; 22(4): 305–327, <https://doi.org/10.14341/DM9625>. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., Gurieva I.V., Churyukanov M.V., Strokov I.A., Tokmakova A.Y., Kukushkin M.L., Martynov A.I., Shestakova M. V. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Sakharni diabet* 2019; 22(4): 305–327, <https://doi.org/10.14341/DM9625>.
- Сероус Ю.В., Файбушевич А.Г., Гительзон Е.А., Максимкин Д.А., Баранович В.Ю., Гительзон Д.Г., Веретник Г.И. Заболевания артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2023; 18(2): 109–113. Serous Yu.V., Faibushevich A.G., Gitelson E.A., Maximkin D.A., Baranovich V.Yu., Gitelson D.G., Veretnik G.I. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes mellitus: literature review. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* 2023; 18(2): 109–113.
- Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроangiопатия. *Терапевтический архив* 2019; 91(10): 139–143, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Terapevticheskii arkhiv*

- 2019; 91(10): 139–143, <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
- 8.** Fitridge R., Chuter V., Mills J., Hinchliffe R., Azuma N., Behrendt C.A., Boyko E.J., Conte M.S., Humphries M., Kirksey L., McGinigle K.C., Nikol S., Nordanstig J., Rowe V., Russell D., van den Berg J.C., Venermo M., Schaper N. The international IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3686, <https://doi.org/10.1002/dmrr.3686>.
 - 9.** Martina I.S., van Koningsveld R., Schmitz P.I., van der Meché F.G., van Doorn P.A. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(5): 743–747.
 - 10.** Lin C.-C., Li C.-I., Liu C.-S., Lin C.-H., Yang S.-Y., Li T.-C. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2022; 12(1): 11053, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15346-9>.
 - 11.** Sartore G., Caprino R., Ragazzi E., Bianchi L., Lapolla A., Piarulli F. The ankle-brachial index for assessing the prevalence of peripheral artery disease and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023; 33(3): 560–567, <https://doi.org/10.1016/j.nutmech.2022.11.019>.
 - 12.** Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараши О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(5): 119–249, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Vasyuk Yu.A., Gambaryan N.G., Gendlin G.E., Golitsyn S.P., Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Yezhov M.V., Ershova A.I., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Litvin A.Yu., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Matskeplishvili S.T., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Mishina I.E., Panchenko E.P., Popova A.B., Sergienko I.V., Smirnova M.D., Smirnova M.I., Sokolova O.Yu., Starodubova A.V., Sukhareva O.Yu., Ternovoy S.K., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2023; 28(5): 119–249, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
 - 13.** Zhang C., Tang M., Lu X., Zhou Y., Zhao W., Liu Y., Liu Y., Guo X. Relationship of ankle-brachial index, vibration perception threshold, and current perception threshold to glycemic variability in type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(12): e19374, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019374>.
 - 14.** Lapin B.R., Pantalone K.M., Milinovich A., Morrison S., Schuster A., Boulos F., Johnson K., Thakore N.J. Pain in patients with type 2 diabetes-related polyneuropathy is associated with vascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(9): dgaa394, <https://doi.org/10.1210/clem/dgaa394>.
 - 15.** Hicks C.W., Wang D., Matsushita K., Windham B.G., Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021; 174(2): 167–174, <https://doi.org/10.7326/M20-1340>.
 - 16.** Nabrdalik K., Kwiendacz H., Moos J., Moos Ł., Kulpa J., Brzoza Z., Stompór T., Gumprecht J., Lip G.Y.H. Diabetic peripheral neuropathy is associated with diabetic kidney disease and cardiovascular disease: the Silesia Diabetes-Heart Project. *Cur Probl Cardiol* 2023; 48(8): 101726, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101726>.
 - 17.** Hoffstad O., Mitra N., Walsh J., Margolis D.J. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1852–1857, <https://doi.org/10.2337/dc15-0536>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

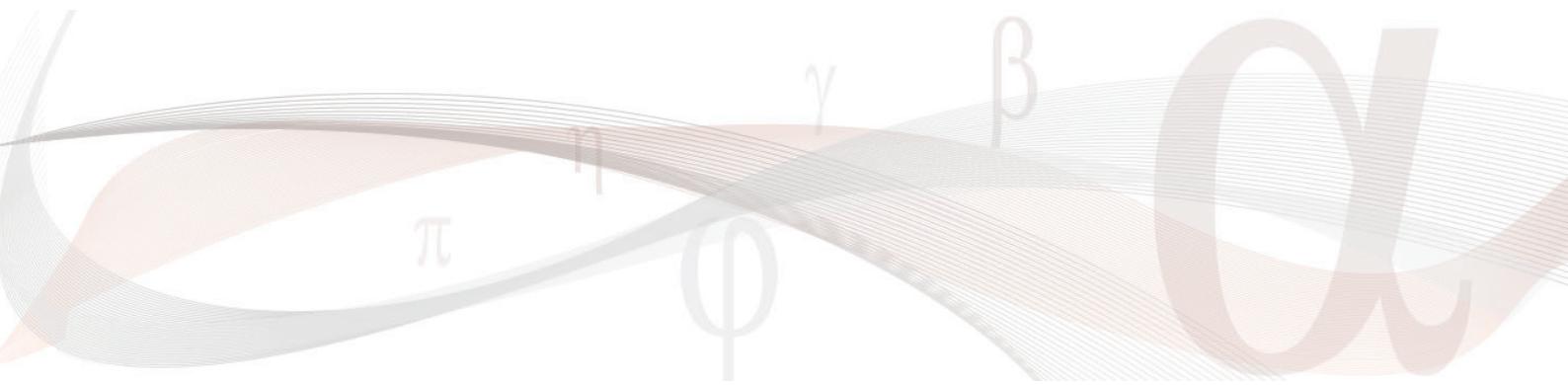
Н.М. Сазанова, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

К.Г. Корнева, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

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

Л.Г. Стронгин, д.м.н., директор Института терапии, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Сазанова Надежда Михайловна,
e-mail: dubininam@yandex.ru



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТА, НАХОДЯЩЕГОСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.61-78:616.441-089

3.1.9 — хирургия

3.1.19 — эндокринология

Поступила 13.04.2025

И. В. Макаров, Р. А. Галкин, Е. А. Панарин, В. Д. Тархова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Представлен клинический случай оперативного лечения пациента с третичным гиперпаратиреозом и хронической почечной недостаточностью стадии 5D, находящегося на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа. Пациенту на дооперационном этапе, с изначальной концентрацией паратиреоидного гормона 2393,0 пг/мл, выполнено 3D-моделирование органов шеи на основе МРТ-исследования. Во время операции, при которой были удалены 4 аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ) с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ в мышцы правого предплечья, использована интраоперационная навигация с помощью автоматизированного программного комплекса «Автоплан» («Автоплан», Россия). В дальнейшем у пациента возник рецидив гиперпаратиреоза (концентрация паратиреоидного гормона составила 2500 пг/мл через 3 года после операции) за счет разрастания ткани аутотрансплантированной ОЩЖ, что послужило показанием к выполнению двух последовательных операций на руке по удалению аутотрансплантата ОЩЖ и одной ревизионной операции на шее, при которой патологически измененных ОЩЖ найдено не было. После этих вмешательств концентрация паратиреоидного гормона стабилизировалась на уровне 297,9 пг/мл. Представленное наблюдение доказывает, что данная патология является одной из самых непростых в современной медицине, а пациенты с хронической болезнью и гиперпаратиреозом требуют своевременной диагностики, хирургического лечения и пожизненного динамического наблюдения. Представленное наблюдение также является доказательством непростого выбора лечебной тактики, служит основанием для дальнейшего накопления опыта в этом направлении и обсуждения критериев оптимального объема оперативного вмешательства, поскольку часто выбор способа паратиреоидэктомии и объема операции остается за хирургом и определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: третичный гиперпаратиреоз; топическая диагностика; оперативное лечение; аденомы околощитовидных желез; хроническая почечная недостаточность.

SURGICAL TREATMENT OF TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPY

I.V. Makarov, R.A. Galkin, E.A. Panarin, V.D. Tarkhova

Samara State Medical University, Samara

This article presents a clinical case of surgical treatment of a patient with tertiary hyperparathyroidism and stage 5D chronic renal failure, receiving renal replacement therapy with programmable hemodialysis. At the preoperative stage (with an initial parathyroid hormone concentration of 2393.0 pg/ml), the patient underwent 3D modeling of the neck organs based on MRI. During surgery, in which 4 parathyroid adenomas were removed and autotransplanted into the muscles of the right forearm, navigation was performed using the automated software package "AvtoPlan" (AvtoPlan, Russia). Subsequently, the patient developed a relapse of hyperparathyroidism (the parathyroid hormone concentration was 2500 pg/ml 3 years after surgery) due to the proliferation of the autotransplanted parathyroid gland tissue. This led to two consecutive surgeries on the arm to remove the autotransplanted parathyroid gland and one revision surgery on the neck, during which no pathologically altered parathyroid gland was found. After these interventions, the parathyroid hormone concentration stabilized at 297.9 pg/ml. This case demonstrates that this pathology is one of the most challenging in modern medicine, and patients with chronic hyperparathyroidism require timely diagnosis, surgical treatment, and lifelong follow-up. This case also demonstrates the complexity of choosing a treatment strategy and serves as a basis for further experience in this area and a discussion of criteria for the optimal extent of surgical intervention, as the choice of parathyroidectomy method and surgical extent is often left to the surgeon and determined individually for each case.

Key words: tertiary hyperparathyroidism; topical diagnostics; surgical treatment; parathyroid adenomas; chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ) — эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и характеризующееся автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ) [1–4]. При хирургическом лечении данного заболевания необходимо удалить все патологически измененные ОЩЖ, но даже при выполнении радикальной операции не всегда возможно достичь желаемого эффекта. Достаточно часто возникают истинные и ложные рецидивы заболевания, связанные с оставлением одной ОЩЖ или с нетипичным ее расположением [3–6].

Кроме того, не определен окончательно и объем хирургического вмешательства. В настоящее время применяют субтотальную резекцию ОЩЖ и тотальную паратиреоидэктомию в различных ее вариантах с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ или без нее [7, 8]. В связи с этим представляет интерес следующий клинический случай.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Д., 50 лет, 10.02.2020 поступил в хирургическое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Самара», являющегося клинической базой кафедры общей хирургии и хирургических болезней Самарского государственного медицинского университета, в плановом порядке для оперативного лечения с диагнозом: «третичный гиперпаратиреоз, аденомы околошитовидных желез; хроническая болезнь почек 5D стадии, программный гемодиализ, гипертоническая болезнь III стадии». При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, утомляемость, боль в костях и суставах, шаткость походки.

Пациент находился на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа по поводу терминальной стадии почечной недостаточности в связи с хроническим тубулонтерстициальным нефритом с 2016 г. Постепенно стала повышаться концентрация ПТГ, и на момент поступления она составила 2393,0 пг/мл; концентрации кальция и фосфора сыворотки крови были соответственно 2,53 ммоль/л (референсные значения составили 2,15–2,50 ммоль/л) и 2,49 (0,87–1,45) ммоль/л. Пациенту выполнили УЗИ и МРТ органов шеи: щитовидной железы (ЩЖ) и ОЩЖ.

При УЗИ шеи патологии со стороны ЩЖ и ОЩЖ не выявлено. Данные МРТ шеи (ЩЖ и ОЩЖ) от 21.01.2020: за нижними полюсами обеих долей ЩЖ выявлены множественные узловые образования размером до 10 мм. Для топической диагностики аденом ОЩЖ выполнено 3D-моделирование органов шеи на основе МРТ-исследования [9].

Для получения 3D-модели данные МРТ в формате DICOM-файлов загружали в специальное программное обеспечение, при этом регистрировали и приводили отдельные серии МРТ-исследований к единой системе координат, выполняли сегментацию (выделение на изображении границ анатомических структур) и строили трехмерные полигональные модели. Одна из серий МРТ принималась за основную. Каждая из оставшихся серий последовательно отображалась в полупрозрач-

ном режиме и в контрастной цветовой гамме поверх основной серии и перемещалась до совмещения анатомических ориентиров с основной серией. Для каждой модели выбирали цвет и степень прозрачности, обеспечивающие информативность трехмерной картины в целом, и получали 3D-модель анатомических структур передней поверхности шеи с обозначением трахеи, ЩЖ, пищевода, ключиц и участков патологии — аденом ОЩЖ [9, 10] (рис. 1).

11.02.2020 пациенту проведены тотальная паратиреоидэктомия и аутотрансплантация ткани ОЩЖ в мышцы правого предплечья. Во время операции для интраоперационной навигации применяли автоматизированный программный комплекс (АПК) «Автоплан» («Автоплан», Россия). При этом с помощью специальной указки выполняли «привязку» анатомических образований шеи пациента к моделированному по результатам МРТ изображению органов шеи (ЩЖ, ОЩЖ, трахеи, пищевода) [9–11]. Виртуальная модель анатомических образований шеи при этом становилась своеобразным индивидуальным шаблоном (топографической картой). Топическое расположение аденом определяли, ориентируясь этому шаблону.

После разреза кожи по Кохеру до 7 см, вскрытия подкожной клетчатки и разведения паратиреоидных мышц по средней линии шеи была обнажена ЩЖ (размеры правой и левой долей $7,0 \times 4,0 \times 3,0$ см). Далее с использованием АПК «Автоплан» были определены места расположения аденом. Слева, в области нижней трети левой доли ЩЖ, найдена и удалена нижняя аденома ОЩЖ размерами $1,8 \times 1,5 \times 1,2$ см, в области средней и верхней трети ЩЖ — верхняя аденома ОЩЖ размерами $2,2 \times 1,7 \times 1,1$ см. При этом отмечали полное совпадение виртуального расположения аденом ОЩЖ с их реальным расположением. Справа, в области нижней трети правой доли ЩЖ, симметрично аденоме слева, найдена и удалена нижняя правая аденома ОЩЖ — $2,2 \times 1,5 \times 1,0$ см, а при дальнейшей ревизии за трахеей, в проекции верхней трети доли ЩЖ, — верхняя аденома ОЩЖ раз-

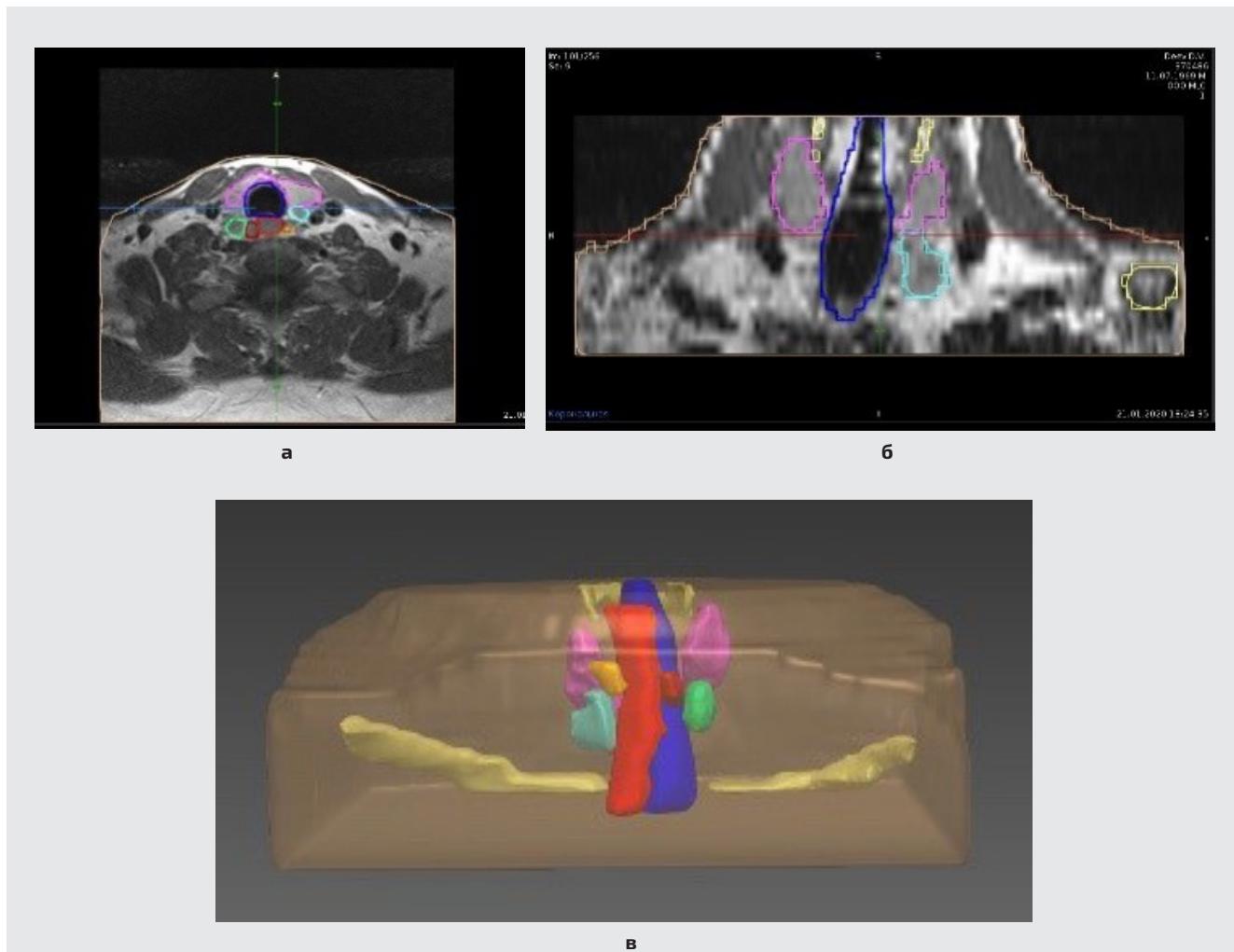


Рис. 1. МРТ шеи и предоперационное 3D-моделирование органов шеи:
а, б — МРТ органов шеи (сиреневой линией выделена щитовидная железа, зеленой — аденомы околощитовидных желез, синей — трахея); в — 3D-модель органов шеи (синим цветом выделена трахея, красным — пищевод, сиреневым — щитовидная железа, зеленым — аденомы околощитовидных желез)

мерами $2,5 \times 1,5 \times 0,7$ см. В связи с тем, что были найдены и удалены все 4 аденомы ОЩЖ, принято решение выполнить аутотрансплантацию части верхней правой аденомы ОЩЖ в мышцы правого предплечья через отдельный разрез кожи до 2 см для предотвращения возможной гипокальциемии.

На следующий день после операции концентрация Ca^{2+} составила 1,04 (1,05–1,38) ммоль/л; ПТГ — 9,90 (15,0–68,30) пг/мл. При гистологическом исследовании — аденомы ОЩЖ из главных клеток.

В течение последующих 3 лет у пациента по-

степенно увеличивалась концентрация ПТГ, составив к 2022 г. 2500 пг/мл. При этом опять возобновились постоянные болевые ощущения в костях и суставах, нарастала депрессия, отмечались панические атаки.

На УЗИ области шеи патологии не найдено. УЗИ в области аутотрансплантации ткани ОЩЖ в области правого предплечья показало образование размерами $3,5 \times 2,4 \times 1,5$ см (рис. 2).

Для выявления возможной гиперфункции аутотрансплантированной ткани ОЩЖ была выполнена сцинтиграфия ОЩЖ. При этом обнаружен

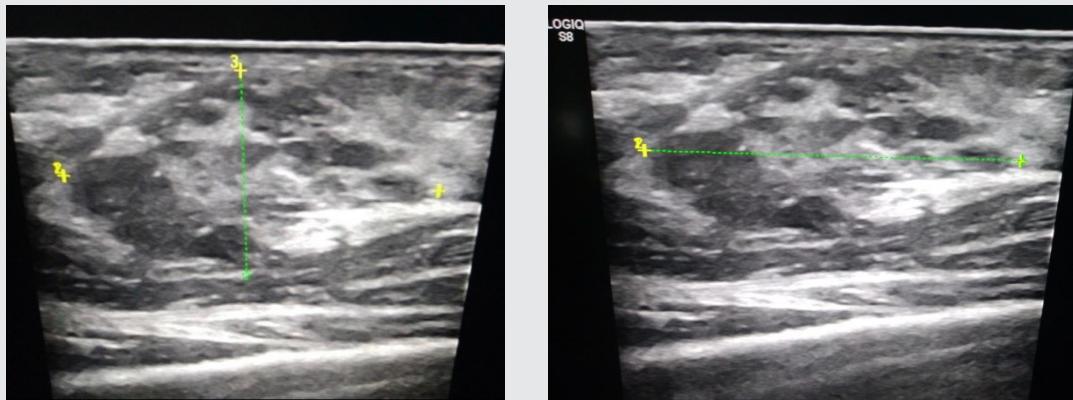


Рис. 2. Ультразвуковое исследование мышц правого предплечья в области аутотрансплантации ткани околощитовидной железы. Пунктирными линиями обозначено образование размерами 3,5×2,4×1,5 см

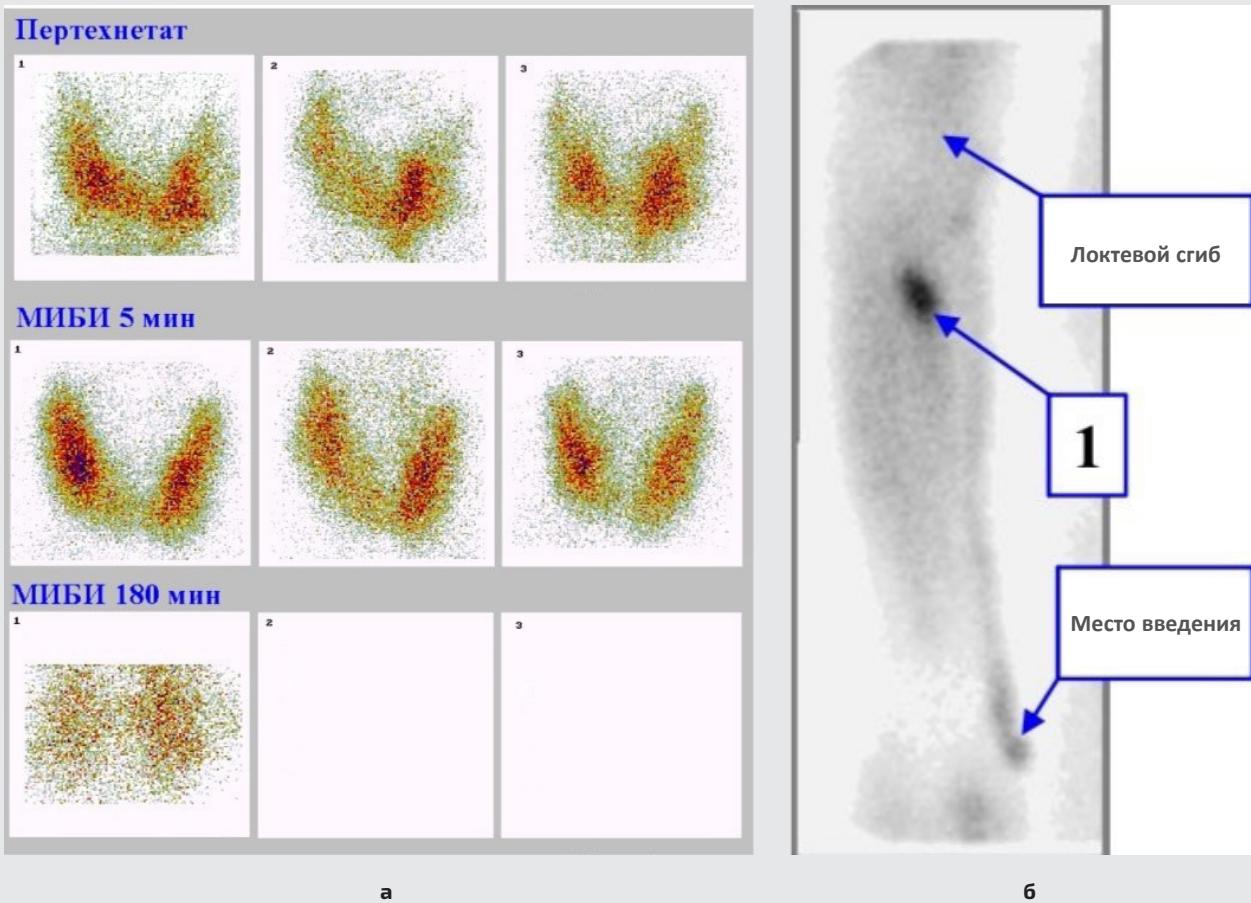


Рис. 3. Сцинтиграфическое исследование:

а — сцинтиграмма щитовидной железы с пертехнетатом (первый ряд), с МИБИ (второй и третий ряды), гиперфункционирующей паратиреоидной ткани нет; б — сцинтиграмма передней проекции правого предплечья: виден яркий очаг в верхней четверти правого предплечья — гиперфункционирующая ткань околощитовидной железы (1)

очаг гиперфиксации в области трансплантированной ткани ОЩЖ на правом предплечье. На шее патологических образований не выявлено, что послужило основанием для операции по удалению ткани ОЩЖ из мышц правого предплечья (рис. 3).

В связи с полученными результатами исследования 01.02.2023 под внутривенным обезболиванием выполнено удаление ткани ОЩЖ из мышц правого предплечья. При этом под фасцией было найдено и удалено опухолевидное образование размерами $3,0 \times 2,5 \times 2,0$ см. Образование иссечено частично с припаянными мышечными волокнами (рис. 4).

После операции на следующий день концентрация ионизированного кальция составила 1,02 (1,05–1,38) ммоль/л, ПТГ — 488,9 (15,0–68,3) пг/мл. При патологоанатомическом исследовании макропрепарата обнаружен дольчатый желтый узел размерами $3,0 \times 2,5 \times 2,0$ см с мышечной тканью по краю (ткань ОЩЖ со смешанным клеточным составом).

Однако в мае 2023 г. концентрация ПТГ вновь повысилась до 3243,78 (10,40–66,50) пг/мл. Пациент обратился в отделение эндокринной хирургии

Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета в г. Санкт-Петербурге, где с 03.05.2023 по 12.05.2023 находился на стационарном лечении. Последовательно были выполнены 2 операции: 04.05.2023 — ревизия органов шеи, резекция нижних полюсов обеих долей ЩЖ (при гистологическом исследовании — тиреоидная ткань нормофолликулярного строения), при этом снижения концентрации ПТГ не было; 10.05.2023 — повторное удаление эктопированной ткани ОЩЖ из мышц правого предплечья.

По результатам гистологического исследования в материале среди фиброзно-жировой и скелетной мышечной ткани определяются множественные фрагменты паратиреоидной ткани с признаками аденоматозной гиперплазии (до 0,6 см). В послеоперационном периоде наблюдали клинику гипокальциемии. Концентрация ионизированного кальция составила 0,77 ммоль/л.

22.06.2023 при исследовании ПТГ, кальция и фосфора сыворотки крови выявлены следующие значения: ПТГ 310,60 (15,0–68,30) пг/мл; кальций общий 1,79 (2,15–2,50) ммоль/л; фосфор 1,49



Рис. 4. Удаленная ткань околощитовидной железы размерами $3,0 \times 2,5 \times 2,0$ см (на разрезе макроскопически — аденомы околощитовидной железы от 0,3 до 0,5 см)

(0,87–1,45) ммоль/л. В ноябре 2024 г. вышеуперечисленные показатели оставались примерно на прежнем уровне: ПТГ 297,9 пг/мл, кальций общий 1,98 ммоль/л, фосфор 1,36 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое удаление патологических ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ВГПТ и ТГПТ. Основной проблемой служат обнаружение или топическая диагностика adenом OЩЖ, которые могут находиться (помимо их типичного расположения позади ЩЖ) за пищеводом, за трахеей, в области сонных артерий, в тиреотимической связке, в тимусе и в ЩЖ. При этом нет 100% методов инструментальной топической диагностики патологически измененных ОЩЖ. МРТ/КТ-исследование является одним из наиболее доступных и информативных методов инструментальной диагностики, а предоперационное 3D-моделирование и интраоперационная навигация с использованием АПК «Автоплан» значительно облегчают выполнение операции.

Следует учесть, что на сегодняшний момент не сформулированы четкие показания к операции у пациентов с ВГПТ и ТГПТ с указанием концентрации ПТГ, клинических данных, лабораторных и инструментальных методов исследований. Выбор способа паратиреоидэктомии (ПТЭ) и объема оперативного вмешательства (субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ под кожу/мышцу предплечья, тотальная ПТЭ без аутотрансплантации ОЩЖ, ревизия вилочковой железы и удаление ее верхних полюсов, резекция/удаление доли ЩЖ) остается за хирургом и определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Представленное наблюдение является доказательством непростого выбора лечебной тактики и служит основанием для дальнейшего накопления опыта в этом направлении и обсуждения критериев выбора оптимального объема оперативного вмешательства.

Источники финансирования. Работа выпол-

нена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., Бельцевич Д.Г., Кузнецова Н.С., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Дегтярев М.В., Егшатян Л.В., Румянцев П.О., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Маркина Н.В., Крюкова И.В., Каронова Т.Л., Лукьянин С.В., Слепцов И.В., Чагай Н.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Krupinova J.A., Voronkova I.A., Kim I.V., Beltsevich D.G., Kuznetzov N.S., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Degtyarev M.V., Egshatyan L.V., Rumiantsev P.A., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Markina N.V., Kryukova I.V., Karonova T.L., Lukyanov S.V., Sleptcov I.V., Chagai N.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problemy endokrinologii 2021; 67(4): 94–124, <https://doi.org/10.14341/probl12801>.
2. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В., Романчишен Ф.А., Накатис Я.А., Готовяхина Т.В., Ким И.Ю., Яковлев П.Н., Карпатский И.В., Зенкова А.В., Матвеева З.С. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. Монография. СПб: Типография Феникс; 2014; 168 с. Romanchishen A.F., Vabalayte K.V., Romanchishen F.A., Nakatis Ya.A., Gotovyakhina T.V., Kim I.Yu., Yakovlev P.N., Karpatskiy I.V., Zenkova A.V., Matveeva Z.S. Neotlozhnye sostoyaniya v tiroeidnoy i paratiroeidnoy khirurgii. Monografiya [Emergency conditions in thyroid and parathyroid surgery. Monograph]. Saint Petersburg: Tipografiya Feniks; 2014; 168 p.
3. Макаров И.В., Карпова Д.О. Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с гиперпаратиреозом и хронической болезнью почек. Таврический медико-биологический вестник 2024; 27(3): 39–44, <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2024-27-3-39-44>. Makarov I.V.,

Karpova D.O. Optimization of the tactics of surgical treatment of patients with hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2024; 27(3): 39–44, <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2024-27-3-39-44>.

4. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М: ГЭОТАР-Медиа; 2024. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Endocrinology. National guidelines]*. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2024.

5. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. *Khronicheskaya bolez' pochek. Klinicheskie rekomendatsii [Chronic kidney disease. Clinical guidelines]*. 2021.

6. Хроническая болезнь почек. Диагностика и лечение. Под ред. Яна Ц., Хэ В. М: ГЭОТАР-Медиа; 2022. *Khronicheskaya bolez' pochek. Diagnostika i lechenie [Chronic kidney disease. Diagnosis and treatment]*. Yan Ts., He W. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2022.

7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017; 7(1): 1–59.

8. Карлович Н.В., Мохорт Т.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Минск: УОБГМУ; 2021. Karlovich N.V., Mokhort T.V. *Vtorichnyy giperparatireoz pri khronicheskoy bolezni pochek [Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease]*. Minsk: UOBSMU; 2021.

9. Макаров И.В., Колсанов А.В., Жиров В.В., Чаплыгин С.С., Ахматалиев Т.Х., Болтовская В.А., Копосов И.С., Сидоров А.Ю., Хохлова Д.О. Способ топической диагностики и визуализации аденом околощитовидных желез при вторичном и третичном гиперпаратиреозе. Патент РФ 2683743.2019. Makarov I.V., Kolsanov A.V., Zhirov V.V., Chaplygin S.S., Akhmataliev T.Kh., Boltovskaya V.A., Koposov I.S., Sidorov A.Yu., Khokhlova D.O. *Method of topi-*

cal diagnosis and visualization of parathyroid adenomas in secondary and tertiary hyperparathyroidism. Patent RU 2683743.2019.

10. Макаров И.В., Жиров В.В., Колсанов А.В., Галкин Р.А., Сидоров А.Ю. 3D-моделирование как метод топической диагностики в хирургическом лечении гиперпаратиреоза. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2019; S1: 81–84. Makarov I.V., Zhirov V.V., Kolsanov A.V., Galkin R.A., Sidorov A.Y. 3D-simulation as the method of topical diagnostics in the surgical treatment of giperparatireoza. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii* 2019; S1: 81–84.

11. Кирпа Е.А., Решетов И.В., Голубцов А.К., Славнова Е.Н. Методы визуализации паращитовидных желез. *Онкохирургия* 2013; 5(1): 66–72. Kirpa E.A., Reshetov I.V., Golubtsov A.K., Slavnova E.N. Methods for visualization of parathyroid gland. *Onkokhirurgiya* 2013; 5(1): 66–72.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

И.В. Макаров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

Р.А. Галкин, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

Е.А. Панарин, ассистент кафедры общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

В.Д. Тархова, студент ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара.

Для контактов: Макаров Игорь Валерьевич,
e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

УДК 616.831-005.4-085

3.1.20 — кардиология

Поступила 21.04.2025

Е. В. Жарикова¹, Е. Б. Шахов^{1,2}, В. А. Антонова¹

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

²ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева», Нижний Новгород

Цель исследования — оценить влияние медикаментозной терапии кардиологического профиля на переносимость физических нагрузок в процессе реабилитации пациентов после ишемического инсульта (ИИ).

Материалы и методы. Проведено обследование 51 пациента с перенесенным ИИ, из них 27 мужчин (52,9%), 24 женщины (47,1%). Средний возраст обследуемых составил $62,3 \pm 12,1$ года, а время от перенесенного ИИ — $13,1 \pm 9,4$ мес. Проведен анализ терапии, исходно назначенной и корректированной во время этапа реабилитации. Всех обследуемых больных с ИИ разделили с использованием программного алгоритма на кластеры терапии кардиологического профиля, назначенной исходно и корректируемой во время реабилитации. Эффективность механотерапии оценивали по показателю разности общей дистанции нагрузки на финише и старте реабилитации ($\Delta ODН$).

Результаты. В исследуемых кластерах были выделены основные группы исходно назначенных препаратов: в Кластере 1А — только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в 9 случаях (47,4%) и бета-блокаторы (β -БЛОК) совместно с иАПФ также в 9 случаях (47,4%); в Кластере 2А — антагонисты кальциевых каналов (АНТСа) в сочетании с иАПФ в 5 случаях (33,3%), β -БЛОК в сочетании с АНТСа и иАПФ — в 7 случаях (46,7%); в Кластере 3А — только β -БЛОК в 3 случаях (17,6%), β -БЛОК в сочетании с сартанами — в 5 случаях (29,4%), β -БЛОК в сочетании с АНТСа или сартанами — в 4 случаях (23,5%). В ходе исследования было отмечено, что только в Кластере 1А исходно назначенной терапии кардиологического профиля у пациентов отмечалось достоверное улучшение показателя $\Delta ODН$. При анализе кластеров корректируемой терапии выявлены следующие особенности. В Кластере 1Б в 8 случаях (57,2%) в терапию включались только β -БЛОК, в 3 случаях (21,4%) — сартаны и также в 3 случаях (21,4%) — комбинация β -БЛОК и иАПФ. В Кластере 2Б в 7 случаях (53,8%) в терапию включались только АНТСа, в 3 случаях (23,1%) — β -БЛОК и АНТСа и также в 3 случаях (23,1%) — АНТСа и иАПФ. Установлено также, что только у пациентов Кластера 1Б наблюдается достоверное улучшение переносимости физической нагрузки.

Заключение. Исходное назначение иАПФ, в том числе в комбинации с другими препаратами, способствует достоверному улучшению переносимости физической нагрузки, выполняемой нижними и верхними конечностями в процессе механотерапии. Добавление анализируемых в нашем исследовании классов гипотензивных препаратов на этапе реабилитации (при их первоначальном отсутствии в лечении) способствует достоверно более медленному восстановлению физической активности в процессе реабилитации.

Ключевые слова: медикаментозная терапия; физическая нагрузка; реабилитация; механотерапия; ишемический инсульт.

INFLUENCE OF CARDIOLOGICAL TREATMENT ON EXERCISE TOLERANCE IN REHABILITATION OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE.

E.V. Zharikova¹, E.B. Shakhov^{1,2}, V.A. Antonova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Scientific Research Institute — Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, Nizhny Novgorod

The aim of this study was to evaluate the impact of cardiac drug therapy on exercise tolerance during rehabilitation of patients after ischemic stroke (IS).

Materials and methods. 51 patients with a history of IS were examined, including 27 men (52.9%) and 24 women (47.1%). The average age of the subjects was 62.3 ± 12.1 years, and the time since ischemic stroke was 13.1 ± 9.4 months. An analysis of the initially prescribed therapy and the therapy adjusted during the rehabilitation stage was conducted. All patients with ischemic stroke were divided using a software algorithm into clusters of cardiological therapy prescribed initially and adjusted during rehabilitation. The effectiveness of mechanotherapy was assessed by the difference in the total exercise distance at the end and start of rehabilitation (ΔTED).

Results. In the studied clusters, the main groups of initially prescribed medications were identified: in Cluster 1A — only angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) in 9 cases (47.4%) and beta-blockers (β-blockers) in combination with ACE inhibitors, also in 9 cases (47.4%); In Cluster 2A — calcium channel antagonists (CCA) in combination with ACE inhibitors in 5 cases (33.3%), β-blocker in combination with CCA and ACE inhibitors — in 7 cases (46.7%); in Cluster 3A — only β-blocker in 3 cases (17.6%), β-blocker in combination with sartans — in 5 cases (29.4%), β-blocker in combination with CCA or sartans — in 4 cases (23.5%). The study noted that only in Cluster 1A of the initially prescribed cardiac therapy did patients experience a significant improvement in the ΔRDF indicator. The analysis of the adjusted therapy clusters revealed the following features. In Cluster 1B, 8 cases (57.2%) included only β-blockers in therapy, 3 cases (21.4%) included sartans, and 3 cases (21.4%) included a combination of β-blockers and ACE inhibitors. In Cluster 2B, 7 cases (53.8%) included only ANTCa, 3 cases (23.1%) included β-blockers and ANTCa, and 3 cases (23.1%) included ANTCa and ACE inhibitors. A significant improvement in exercise tolerance was also found only in Cluster 1B patients.

Conclusion. The initial administration of ACE inhibitors including combination with other drugs, significantly improves exercise tolerance for the lower and upper extremities during mechanotherapy. The addition of the antihypertensive drug classes analyzed in our study during the rehabilitation stage (in their initial absence in treatment) significantly contributes to a slower return to physical activity during rehabilitation.

Key words: drug therapy; physical activity; rehabilitation; mechanotherapy; ischemic stroke.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания являются ведущими причинами смертности и инвалидизации населения [1–3]. В связи с этим все большую важность приобретают программы комплексной кардио- и нейрореабилитации больных после ишемического инсульта (ИИ) [4]. Пациентам после перенесенного ИИ показано проведение аэробных низкоинтенсивных циклических упражнений, которые необходимы для повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения состояния сердечно-сосудистой системы и снижения риска повторного ИИ [5]. Аэробные упражнения повышают кардиореспираторную выносливость, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и улучшают функциональное состояние миокарда у людей, перенесших ИИ [6]. Медикаментозная коррекция факторов риска повторных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в рамках терапевтического лечения пациентов кардиологического профиля — неотъемлемая часть программы реабилитации [6–8]. Однако, несмотря на разнообразие лекарственной терапии, рекомендованной пациентам в процессе реабилитационного лечения, современная доказательная база не располагает достаточным количеством данных о влиянии медикаментозного лечения пациентов кардиологического профиля на переносимость аэробных нагрузок после ИИ.

Цель исследования — оценить влияние исходной и корректируемой в процессе реабилитации лекарственной терапии кардиологического профиля на переносимость физических нагрузок у пациентов после перенесенного ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями центральной нервной системы ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России в период с 2023 по 2024 год проведено обследование 51 пациента с ранее перенесенным ИИ, из них 27 мужчин (52,9%), 24 женщины (47,1%). Средний

возраст больных составил $62,3 \pm 12,1$ года, время от перенесенного ИИ до начала реабилитационного лечения — $13,1 \pm 9,4$ мес. Наблюдение больных и анализ результатов обследования проводились на основании письменного информированного согласия пациентов на участие в исследовании. В нашем наблюдении было 11 пациентов (21,6%) с фибрилляцией предсердий (ФП) и 40 (78,4%) — с синусовым ритмом. Все пациенты исходно относились к четвертой группе реабилитационной маршрутизации и были сопоставимы по мышечной силе и тонусу. Проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска, таких как наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронической почечной недостаточности, ФП. Оценивали медикаментозную терапию кардиологического профиля для пациентов до начала реабилитации и во время нее. Акцент был сделан на анализе гипотензивной терапии как наиболее часто корректируемой в процессе госпитализации (рис. 1).

Почти у всех пациентов (50 из 51, 98,0%) исходно были назначены статины. Лишь в одном случае (2%) у наблюдавшего нами пациента не была исходно назначена гипотензивная терапия. Все больные с ФП получали антикоагулянты, а обследуемые без ФП — антитромбоцитарную терапию. В гипотензивной терапии исходно 30 пациентов (58,8%) получали бета-блокаторы (β -БЛОК), 31 больной (60,8%) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 14 наблюдаемых (27,5%) — антагонисты кальция (АНТСа), 8 обследуемых (15,7%) — сартаны. Новые классы гипотензивных препаратов добавляли 27 пациентам (52,9%). Так, β -БЛОК были добавлены к терапии в 12 случаях (44,4%), иАПФ — в 4 (14,8%), АНТСа — в 13 (48,1%), сартаны — в 10 случаях (37,0%).

В исследование были включены пациенты с перенесенным ИИ, имеющие возможность выполнения механотерапии на аппарате MOTomed muvi (RECK-Technik, Германия). Тренировки на аппарате MOTomed muvi в комплексной терапии проводились ежедневно. Результаты механотерапии оценивали в 1-й и 12-й дни госпитализации. Показате-

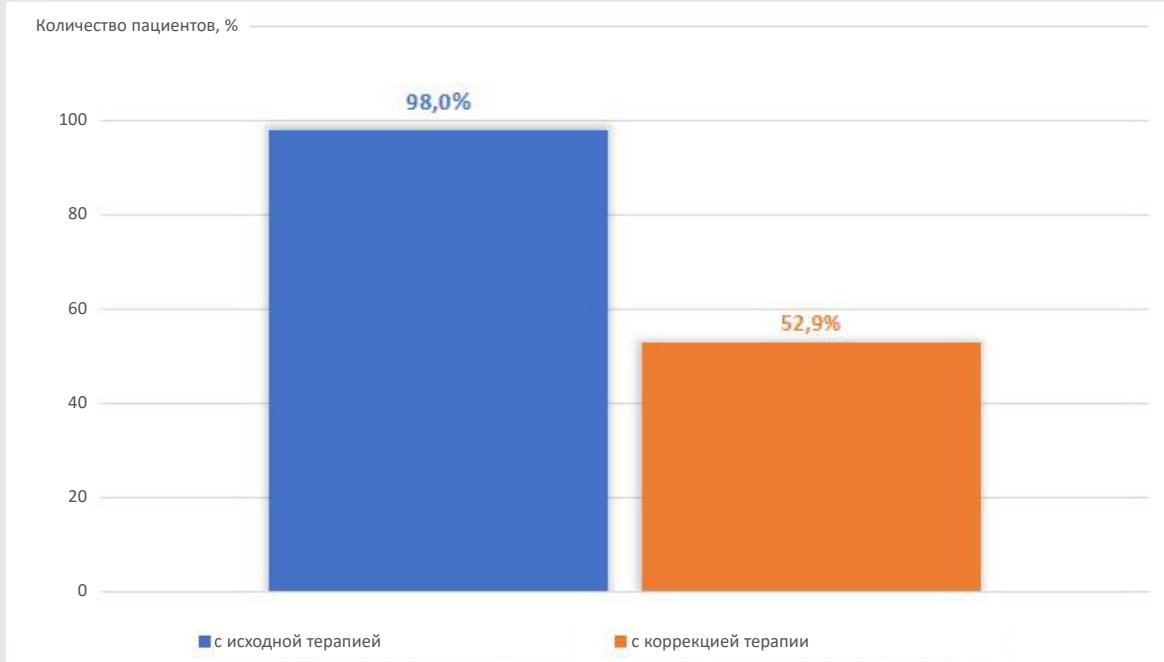


Рис. 1. Медикаментозная терапия кардиологического профиля исходно и на этапе реабилитации

ли механотерапии анализировали по следующим критериям для верхних и нижних конечностей:

- общая продолжительность нагрузки, мин;
- общая дистанция нагрузки, км;
- частота вращения, об./мин;
- мощность вращения, Вт.

Максимальное время проведения нагрузки составляло 10 мин. Во время механотерапии оценивали гемодинамику на старте, во время нагрузки и в покое, включая контроль частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления. Критериями прекращения нагрузки являлись усталость пациента, боли в конечностях, повышение артериального давления более 180/90 мм рт. ст., достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Основное внимание было уделено изучению интегрального показателя разницы значений общей дистанции нагрузки на финише и старте реабилитационного лечения ($\Delta\text{ODН}$) для верхних и нижних конечностей.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета Statistica 12.0 (StatSoft, США). Генеральная совокупность была однородной, а выборка из нее — репрезентативной. Данные представлены в виде $P \pm \sigma$ (где P — процентная доля, σ — стандартное отклонение процентной доли). Для выделения превалирующих комбинаций классов препаратов кардиологического профиля, назначенных исходно, а также корригируемых в процессе реабилитационного лечения, использовали технологию иерархической кластеризации данных методом Варда. Кластерную дендрограмму строили с опорой на результаты исходного спектрального анализа данных (с оценкой разброса значений вокруг среднего) об исходном назначении и коррекции терапевтического лечения кардиологического профиля. Выделение кластеров данных осуществляли с помощью метода К-средних. Кластеры исходной терапии маркировались литерой «А», кластеры корrigированной те-

рапии — литерой «Б». Количество случаев назначения или коррекции терапевтического лечения менее трех в каждом кластере не подвергалось статистическому анализу в связи с невозможностью проведения достоверного анализа столь малой выборки. Корреляционный кластерный анализ взаимосвязи наиболее часто назначаемых и корrigируемых классов гипотензивных препаратов с результатами ДОДН проводили с использованием метода Gamma-корреляции. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная медикаментозная терапия кардиологического профиля

В соответствии с принципами построения кластерной дендрограммы всех обследуемых больных с ИИ разделяли с помощью программного алгоритма на три главных кластера терапии кардиологического профиля, назначенной пациентам

с ранее перенесенным ИИ перед началом реабилитационного лечения ($n=51$) (рис. 2).

Кластер 1А составили 19 пациентов (37,3%), Кластер 2А — 15 (29,4%), Кластер 3А — 17 пациентов (33,3%).

В Кластере 1А выявлялись следующие наиболее часто встречающиеся исходно назначенные препараты и их комбинации: только иАПФ были назначены в 9 случаях (47,4%), β -БЛОК в сочетании с иАПФ — также в 9 случаях (47,4%) (рис. 3, а). Лишь в 1 случае (5,2%) у наблюдавшего нами пациента не была исходно назначена гипотензивная терапия.

В Кластере 2А выявлялись следующие наиболее часто встречающиеся исходно назначенные препараты и их комбинации: АНТСа в сочетании с иАПФ — в 5 случаях (33,3%); β -БЛОК в сочетании с АНТСа и иАПФ — в 7 случаях (46,7%) (рис. 3, б).

Лишь в 2 случаях (13,3%) у наблюдавших нами пациентов исходно была назначена комбинация

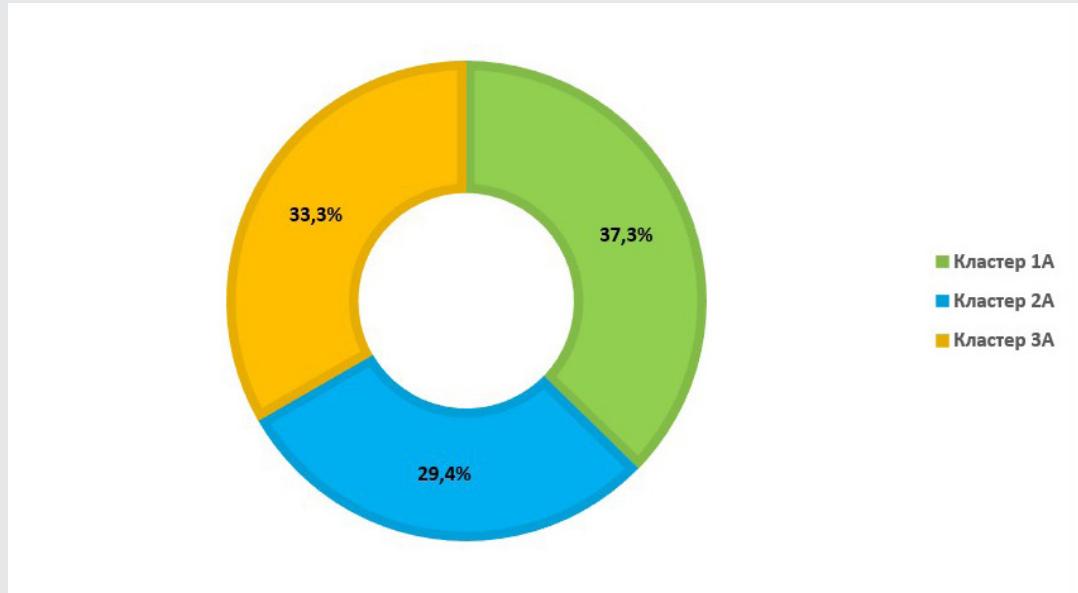


Рис. 2. Кластерное структурирование исходно назначенной терапии кардиологического профиля у больных с ишемическим инсультом

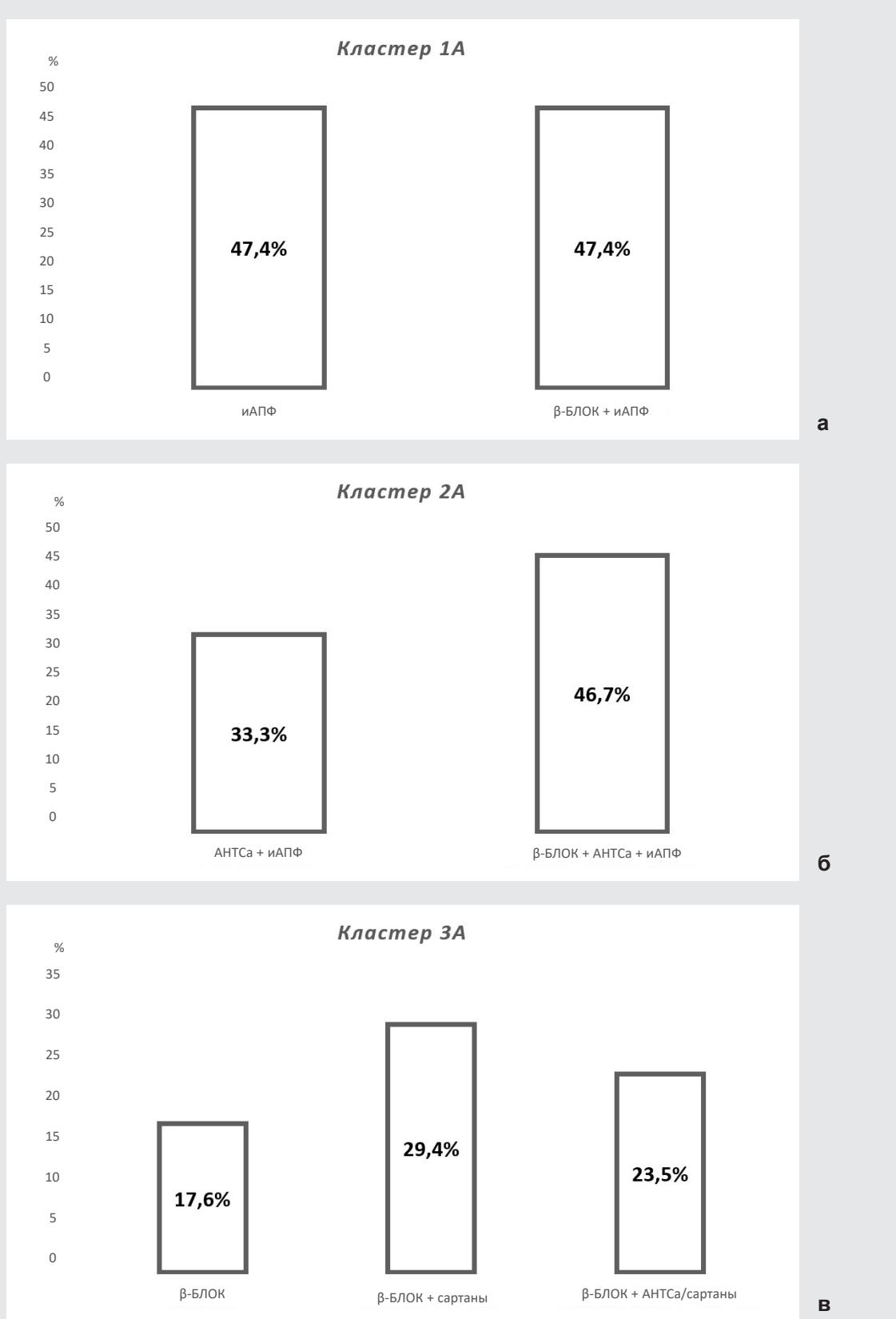


Рис. 3. Структура применяемой исходно медикаментозной терапии у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом:

а — в Кластере 1A, б — в Кластере 2A, в — в Кластере 3A

АНТСа в сочетании с иАПФ или сартанами. Кроме того, в 1 случае (6,7%) у обследуемого исходно была назначена монотерапия АНТСа.

В Кластере 3А были выявлены следующие наиболее часто встречающиеся исходно назначенные препараты и их комбинации: только β -БЛОК назначались в 3 случаях (17,6%); β -БЛОК в сочетании с сартанами — в 5 случаях (29,4%); β -БЛОК в сочетании с АНТСа или сартанами — в 4 случаях (23,5%) (рис. 3, в).

Лишь в 2 случаях (11,8%) у обследуемых исходно была назначена монотерапия сартанами, также в 2 случаях (11,8%) — комбинация β -БЛОК в сочетании с АНТСа. Только в 1 случае (5,9%) у пациента исходно была назначена комбинация АНТСа и сартанов.

У пациентов в Кластере 1А при назначении монотерапии иАПФ, а также при исходном назначении комбинации β -БЛОК и иАПФ не наблюдалось достоверной тенденции к улучшению переносимости нагрузки, выполняемой верхними конечностями

ми, но отмечалось достоверное улучшение переносимости нагрузки, выполняемой нижними конечностями (табл. 1).

У обследуемых в Кластере 2А при исходной сочетанной терапии АНТСа и иАПФ, а также при исходном назначении комбинации β -БЛОК с АНТСа и иАПФ не выявлено достоверного улучшения переносимости нагрузки, выполняемой верхними и нижними конечностями (см. табл. 1).

У наблюдаемых в Кластере 3А при исходном назначении монотерапии β -БЛОК или комбинаций β -БЛОК с сартанами, а также β -БЛОК с АНТСа или сартанами не выявлено достоверного улучшения переносимости нагрузки, выполняемой верхними конечностями (см. табл. 1).

Корrigируемая медикаментозная терапия кардиологического профиля

В соответствии с принципами построения кластерной дендрограммы все обследуемые больные с ИИ были разделены на два главных кластера

Таблица 1

Корреляционный анализ влияния наиболее часто встречающегося исходного медикаментозного лечения на переносимость физической нагрузки в разных кластерах

Анализируемые показатели	Gamma-анализ		
	Gamma	Z	P
В Кластере 1А (n=18)			
Препараты и их комбинации (иАПФ, β -БЛОК + иАПФ) / Увеличение ДОДН (верхние конечности)	0,272	1,015	0,309
Препараты и их комбинации (иАПФ, β -БЛОК + иАПФ) / Увеличение ДОДН (нижние конечности)	0,523	2,385	0,017
В Кластере 2А (n=12)			
Препараты и их комбинации (АНТСа + иАПФ, β -БЛОК + АНТСа + иАПФ) / Увеличение ДОДН (верхние конечности)	0,200	0,652	0,513
Препараты и их комбинации (АНТСа + иАПФ, β -БЛОК + АНТСа + иАПФ) / Увеличение ДОДН (нижние конечности)	-0,130	-0,575	0,565
В Кластере 3А (n=12)			
Препараты и их комбинации (β -БЛОК, β -БЛОК + сартаны, β -БЛОК + АНТСа/сартаны) / Увеличение ДОДН (верхние конечности)	-0,448	-1,77	0,076
Препараты и их комбинации (β -БЛОК, β -БЛОК + сартаны, β -БЛОК + АНТСа/сартаны) / Увеличение ДОДН (нижние конечности)	-0,389	-1,890	0,058



Рис. 4. Кластерное структурирование терапии кардиологического профиля, корригируемой на этапе реабилитации у больных с ишемическим инсультом

Таблица 2

Корреляционный анализ влияния коррекции медикаментозного лечения на переносимость физической нагрузки в разных кластерах

Анализируемые показатели	Гамма-анализ		
	Gamma	Z	P
В Кластере 1Б (n=14)			
Препараты и их комбинации (β -БЛОК, сартаны, β -БЛОК + иАПФ) / Увеличение Δ ODН (верхние конечности)	0,523	2,114	0,034
Препараты и их комбинации (β -БЛОК, сартаны, β -БЛОК + иАПФ) / Увеличение Δ ODН (нижние конечности)	0,043	0,180	0,856
В Кластере 2Б (n=13)			
Препараты и их комбинации (АНТСа, β -БЛОК + АНТСа, АНТСа + иАПФ) / Увеличение Δ ODН (верхние конечности)	-0,523	-2,114	0,034
Препараты и их комбинации (АНТСа, β -БЛОК + АНТСа, АНТСа + иАПФ) / Увеличение Δ ODН (нижние конечности)	-0,043	-0,180	0,856

корригируемой терапии кардиологического профиля (n=27) (рис. 4).

Кластер 1Б составили 14 пациентов (51,9%), Кластер 2Б — 13 больных (48,1%) из 27 обследуемых

с корригируемой в процессе реабилитации терапией. В Кластере 1Б коррекция медикаментозной терапии в 8 случаях (57,2%) включала только назначение β -БЛОК. В 3 случаях (21,4%) были назначены сарта-

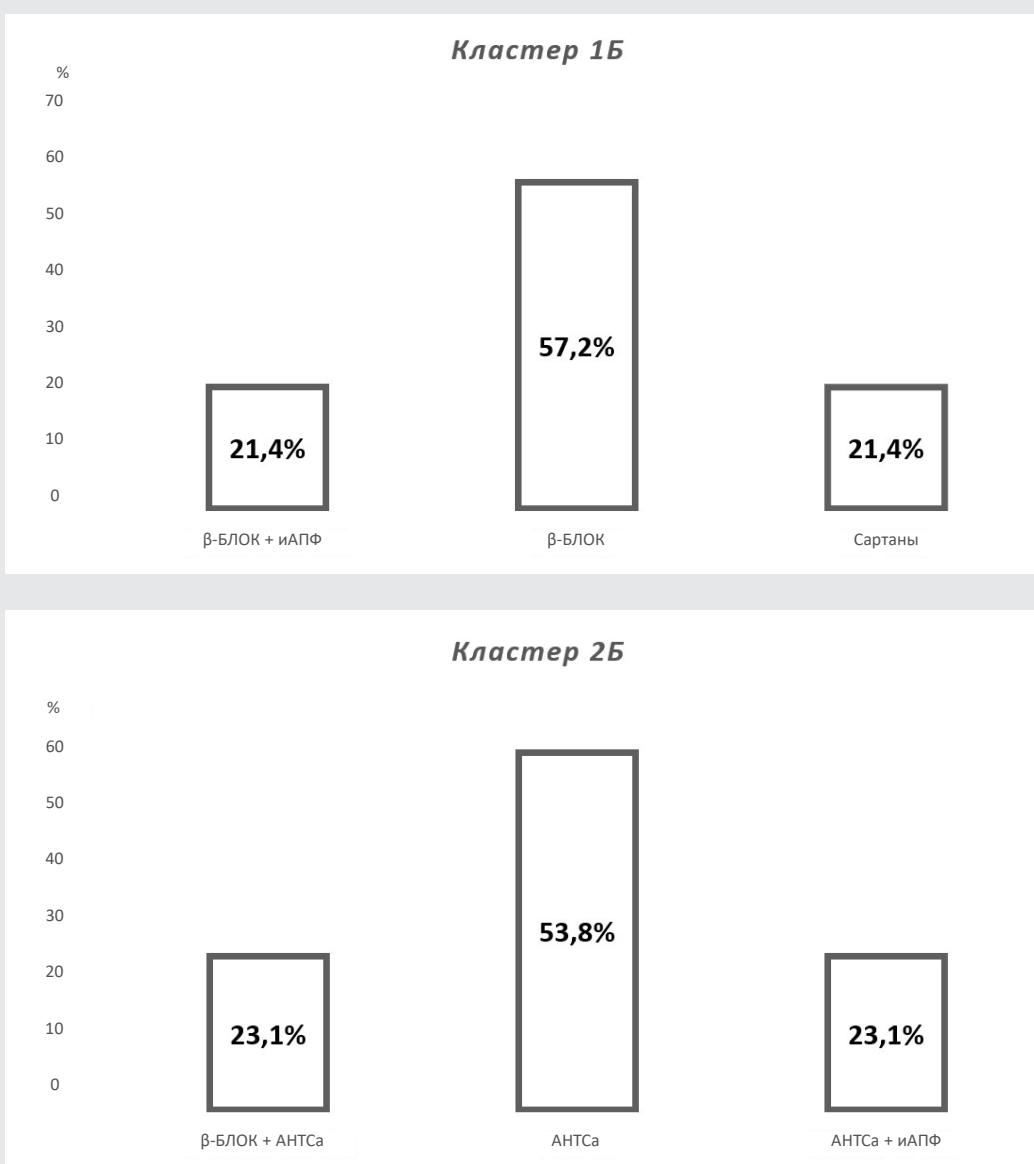


Рис. 5. Структура корректируемой в процессе реабилитационного лечения медикаментозной терапии:
а – в Кластере 1Б, б – в Кластере 2Б

ны, и также в 3 случаях (21,4%) в терапию включалась комбинация β-БЛОК и иАПФ (рис. 5, а).

В Кластере 2Б коррекция терапии в 7 случаях (53,8%) включала назначение АНТСа, в 3 случаях (23,1%) назначались β-БЛОК и АНТСа, также в 3 случаях (23,1%) были назначены АНТСа и иАПФ (рис. 5, б).

У пациентов Кластера 1Б в случае включения

в терапевтическое лечение β-БЛОК, а также сартанов или комбинации β-БЛОК с иАПФ наблюдается достоверное улучшение переносимости нагрузки, выполняемой верхними конечностями, и недостоверное влияние корректированной медикаментозной терапии на переносимость физической нагрузки, выполняемой нижними конечностями (табл. 2).

У пациентов Кластера 2Б при исходном отсут-

ствии в терапии и назначении только на этапе реабилитационного лечения препаратов класса АНТСа, а также в случае сочетанного внутригоспитального назначения β-БЛОК и АНТСа или комбинации АНТСа с иАПФ наблюдалась достоверное ухудшение переносимости физической нагрузки, выполняемой верхними конечностями (отмечена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь), и недостоверное влияние коррекции гипотензивной терапии на переносимость нагрузки, выполняемой нижними конечностями (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из результатов нашего исследования следует, что исходная медикаментозная терапия кардиологического профиля назначалась в абсолютном большинстве случаев — у 50 наблюдаемых (98,0%). Очевидно, что включение в исходное медикаментозное лечение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также β-БЛОК в сочетании с иАПФ создало оптимальные условия для достоверного улучшения переносимости нагрузки (в частности, выполняемой нижними конечностями) в процессе механотерапии. Подобное наблюдение свидетельствует о целесообразности максимально раннего назначения препаратов класса иАПФ, а также β-БЛОК в сочетании с иАПФ. Данное утверждение согласуется с мнениями H.Z. Balla и соавт. о значимой роли препаратов класса иАПФ и β-БЛОК в восстановительном лечении пациентов кардионеврологического профиля [7].

Коррекция терапевтического лечения кардиологического профиля на этапе реабилитации проводилась у 27 обследуемых (52,9%). Включение препаратов класса β-БЛОК на этапе коррекции медикаментозного лечения также способствовало достоверному улучшению переносимости нагрузки, в частности выполняемой верхними конечностями, в процессе механотерапии. При детальном анализе всех 57,2% обследуемых Кластера 1Б, получивших на этапе реабилитации β-БЛОК, было выявлено, что их исходная медикаментозная тера-

пия включала прием иАПФ, сочетанный прием комбинации иАПФ и АНТСа, комбинированный прием иАПФ или сартанов с АНТСа, а также сочетанный прием АНТСа и сартанов. Этот факт является дополнительным подтверждением важности наличия исходной оптимальной медикаментозной терапии, включающей назначение класса препаратов иАПФ. Как показало наше наблюдение, это особенно важно у той группы пациентов, которым β-БЛОК назначают только на этапе реабилитационного лечения.

Оценить степень влияния на переносимость физической нагрузки комбинации β-БЛОК и иАПФ, а также сартанов, назначенных на этапе коррекции медикаментозного лечения, представляется проблематичным из-за относительно небольшого количества случаев назначения данных лекарственных препаратов, а также разнородности исходной терапии у анализируемых нами пациентов. Очевидно, что проведение такого анализа будет являться задачей дальнейших исследований.

Важным для нас оказался тот факт, что при анализе случаев назначения медикаментозной терапии на этапе реабилитации в Кластере 2Б выявлено достоверное ухудшение переносимости физической нагрузки, выполняемой верхними конечностями, в случае включения в программу восстановительного лечения препаратов класса антагонистов кальция. Следует отметить, что терапия антагонистами кальция была назначена на этапе реабилитации абсолютному большинству пациентов в анализируемом Кластере 2Б — 53,8% обследуемых. Нами сделано предположение, что подобное отрицательное влияние антагонистов кальция на переносимость физической нагрузки связано с более поздним назначением этих препаратов. Подобное предположение может быть подтверждено исследованиями ряда авторов, включая работы J.Zhang и соавт. [8] и T.Kiyohara и T.Ago [9], демонстрирующими преимущества максимально раннего «дореабилитационного» назначения препаратов класса АНТСа и показывающими их недостаточную эффективность при включении

Таблица 3

Корреляционный анализ влияния исходного медикаментозного лечения, назначенного абсолютному большинству пациентов Кластера 2Б, на переносимость физической нагрузки

Анализируемые показатели	Gamma-анализ		
	Gamma	Z	P
Исходная медикаментозная терапия у 7 пациентов (53,8%) Кластера 2Б корrigированного лечения АНТСа / Увеличение ДОДН (верхние конечности)	1,000	2,464	0,013

в терапевтическое лечение в средние и отдаленные сроки после перенесенного ИИ [8–11]. Проведя оценку влияния исходного медикаментозного лечения у 53,8% наблюдаемых Кластера 2Б, мы выявили достоверную прямую корреляцию между преимущественным исходным назначением иАПФ, а также комбинации β-БЛОК с иАПФ и улучшением физической нагрузки, выполняемой верхними конечностями (табл. 3).

Таким образом, проведенный нами анализ не подтверждает негативное влияние АНТСа на переносимость физической нагрузки. Однако мы можем говорить о чрезвычайной важности максимально раннего назначения этого класса препаратов (при наличии показаний) у пациентов с перенесенным ИИ, а также малой эффективности включения антагонистов кальция в план лечения больных, которым уже начата программа реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходное назначение пациентам с перенесенным ИИ перед началом реабилитации монотерапии иАПФ, комбинации иАПФ и β-БЛОК, а также исходное назначение β-БЛОК и комбинации β-БЛОК с сартанами и АНТСа способствует достоверному улучшению переносимости физической нагрузки, выполняемой нижними конечностями. Добавление класса препаратов АНТСа на этапе реабилитации при их первоначальном отсутствии в исходном медикаментозном лечении может приводить к сниже-

нию переносимости физической нагрузки, выполняемой в процессе проводимого реабилитационного лечения.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Krittanawong C., Isath A., Kaplin S., Virk H.U.H., Fogg S., Wang Z., Shepanek M., Scheuring R.A., Lavie C.J. Cardiovascular disease in space: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 81: 33–41, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.07.009>.
- Goodman G.W., Do T.H., Tan C., Ritzel R.M. Drivers of chronic pathology following ischemic stroke: a descriptive review. *Cell Mol Neurobiol* 2023; 44(1): 7, <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01437-2>.
- Abdelnaby R., Charalambous D., Mohamed K.A., Ebrahim M.A., El-Din El-Agawy M.S., Wiesmann M., Schulz J.B., Nikoubashman O., Reich A., Pinho J. Factors associated with the laterality of cardio-embolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2023; 32(12): 107460, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107460>.
- Cuccurullo S.J., Fleming T.K., Petrosyan H., Hanley D.F., Raghavan P. Mechanisms and benefits of cardiac rehabilitation in individuals with stroke: emerging role of its impact on improving cardiovascular and neurovascular health. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1376616, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1376616>.
- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/814_1. lsh

emicheskiy insul't i tranzitornaya ishemicheskaya otaka u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical practice guidelines]. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1.

6. Brouwer R., Wondergem R., Otten C., Pisters M.F. Effect of aerobic training on vascular and metabolic risk factors for recurrent stroke: a meta-analysis. *Dis Rehabil* 2021; 43(15): 2084–2091, <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1692251>.

7. Balla H.Z., Cao Y., Ström J.O. Effect of beta-blockers on stroke outcome: a meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2021; 13: 225–236, <https://doi.org/10.2147/CLEP.S268105>.

8. Zhang J., Liu J., Li D., Zhang C., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2(2): CD001928, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001928.pub3>.

9. Kiyohara T., Ago T. Can calcium channel blockers prevent ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients? – the optimal choice of antihypertensive drug for subtype-specific stroke prevention. *Hypertens Res* 2022; 45(6): 1076–1078, <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00907-2>.

10. Sakakibara F., Ueda S., Uchida K., Kinjo N., Arai H., Nezu M., Morimoto T. Association between dihydropyridine calcium channel blockers and ischemic strokes in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Hypertens Res* 2022; 45(6): 1028–1036, <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00855-x>.

11. Goyal K.A., Albright J., Corriere M., Osborne N., Henke P. Beta blockers are associated with decreased 30-day post-operative stroke risk following both carotid stenting and endarterectomy in patients with hypertension. *J Vasc Surg* 2022; 75(6): e343, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.03.787>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. В. Жарикова, врач-кардиолог ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. Б. Шахов, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению (РЭДил) отделения РЭДил ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»; д.м.н., профессор кафедры РЭДил ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

В. А. Антонова, к.м.н., зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, врач-невролог ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Шахов Евгений Борисович,
e-mail: es-ngma@yandex.ru

ПАРАПРОКТИТ У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.35-053.2-07-08

3.1.11 — детская хирургия

Поступила 20.07.2025

И. Ю. Карпова^{1,2}, Д. С. Стриженок², С. Г. Рукевич^{1,2}, Е. Д. Пятова¹

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

²Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород

Парапроктит является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний у детей, особенно в возрасте до одного года. Высокая частота встречаемости (1–3% среди гнойных хирургических инфекций), риск хронизации (8–20%) и потенциальные осложнения подчеркивают значимость проблемы. Особую сложность представляют диагностика и дифференциация с другими заболеваниями, такими как болезнь Крона, что требует совершенствования подходов к лечению и профилактике рецидивов.

Цель исследования — представить опыт диагностики и лечения острых и хронических парапроктитов у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Детской городской клинической больницы № 1 г. Нижнего Новгорода с 2021 по 2025 г. Обследованы 118 пациентов с парапроктитами (31% всех гнойно-воспалительных заболеваний). Диагностика включала клинический осмотр, лабораторные анализы (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, скорость оседания эритроцитов), УЗИ параректальной клетчатки (34% случаев), бактериологические посевы (100%) и инструментальные методы (фистулография, зондирование — 6%). Для обработки данных использовали программу Excel (расчет средних значений показателей крови).

Результаты. У 57% пациентов заболевание развилось в возрасте до 1 года. Основные возбудители — *Escherichia coli* (52%), *Klebsiella pneumoniae* (16%) и *Staphylococcus aureus* (18%). Клиническая картина включала лихорадку, локальное воспаление и дизурические расстройства (15% случаев). Лечение заключалось во вскрытии абсцессов, дренировании и антибиотикотерапии. Рецидивы зафиксированы у 11% пациентов, в 6% случаев сформировались свищи, успешно устранные хирургически — методом Ленюшкина в модификации клиники.

Заключение. Парапроктит у детей требует комплексной диагностики и индивидуального подхода к лечению. Хирургическое вмешательство остается основным методом при осложненных формах, демонстрируя низкую частоту рецидивов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию консервативных и малоинвазивных способов коррекции патологии, особенно для детей раннего возраста.

Ключевые слова: парапроктит; дети; диагностика; лечение.

PARAPROCTITIS IN CHILDREN: PREVALENCE, MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

I.Yu. Karpova^{1,2}, D.S. Strizhenok², S.G. Rukovich^{1,2}, E.D. Pyatova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Children's City Clinical Hospital No.1, Nizhny Novgorod

Paraproctitis is one of the most common surgical conditions in children, especially those under one year of age. Its high incidence (1–3% of purulent surgical infections), risk of chronicity (8–20%), and potential complications highlight the importance of this problem. Diagnosis and differentiation from other conditions, such as Crohn's disease, are particularly challenging, requiring improved treatment approaches and recurrence prevention.

The aim of this study was to present experience in the diagnosis and treatment of acute and chronic paraproctitis in children.

Materials and methods. The study was conducted at Children's City Clinical Hospital No. 1 in Nizhny Novgorod from 2021 to 2025. A total of 118 patients with paraproctitis (31% of all purulent-inflammatory diseases) were examined. Diagnosis included a clinical examination, laboratory tests (hemoglobin, red blood cells, white blood cells, neutrophils, erythrocyte sedimentation rate), ultrasound of the perirectal tissue (34% of cases), bacterial cultures (100%), and instrumental methods (fistulography, probing — 6%). Excel was used to process the data (calculation of average blood values).

Results. In 57% of patients, the disease developed before the age of 1 year. The main pathogens were *Escherichia coli* (52%), *Klebsiella pneumoniae* (16%), and *Staphylococcus aureus* (18%). The clinical picture included fever, local inflammation, and dysuria (15% of cases). Treatment consisted of abscess incision, drainage, and antibiotic therapy. Recurrences were recorded in 11% of patients, and fistulas developed in 6% of cases, which were successfully treated surgically using the Lenyushkin method, as modified by the clinic.

Conclusion. Paraproctitis in children requires a comprehensive diagnosis and an individualized approach to treatment. Surgery remains the primary treatment option for complicated cases, demonstrating a low recurrence rate. Further research should be aimed at optimizing conservative and minimally invasive treatment options, especially for young children.

Key words: paraproctitis; children; diagnosis; treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дети с парапроктитами составляют от 1 до 3% стационарных больных с гнойной хирургической инфекцией. Частота парапроктитов приближается к 45% всех поражений аноректальной зоны [1–4].

Чаще болеют дети первого года жизни — до 60%, отмечается высокий риск хронизации процесса — от 8 до 20%. По данным ряда авторов, врожденные парапректальные свищи среди всех свищей аноректальной области у детей составляют около 10% [5–8].

Под маской простой инфекции парапректальной клетчатки может протекать свищевая форма болезни Крона. Перианальные изменения (10–15% всех случаев болезни Крона) — одни из наиболее серьезных ее проявлений, могут доставлять существенные неудобства пациенту, иметь торpidное течение, влиять на качество жизни [9].

По данным мировой литературы известно, что в исходе острого парапроктита в 20–85% случаев наблюдений формируется парапректальный свищ [10, 11].

Диагностика парапроктита представляет собой комплексный процесс, требующий последовательного применения различных методик для точной верификации заболевания. Современные подходы к диагностике этого состояния базируются на данных многочисленных клинических исследований, проведенных ведущими специалистами в области проктологии.

Первичная диагностика начинается с тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, что в 95–97% случаев поверхностных форм позволяет установить предварительный диагноз [12]. Е.А. Корниенко с соавт. в своей работе подчеркивают важность оценки таких клинических признаков, как локальная гиперемия, отек и флюктуация, которые встречаются в 78–85% наблюдений [13]. При этом пальцевое ректальное исследование, хотя и является высокинформативным методом (выявляет инфильтрат в 22% случаев), часто ограничивается из-за выраженной болезненности [1, 12, 14].

При подозрении на глубокие формы заболевания (3–5%) на первый план выходят инструментальные методы исследования. Трансаналитическое ультразвуковое исследование (УЗИ) демонстрирует чувствительность на уровне 85–90% при выявлении свищевых ходов. Авторы отмечают, что применение трехмерной реконструкции повышает диагностическую точность до 92% у пациентов старше 5 лет, хотя у детей младшего возраста метод менее информативен из-за анатомических особенностей [15–17]. Чрескожное УЗИ промежности остается важным скрининговым методом, эффективным в 70% случаев поверхностных процессов [18].

Магнитно-резонансная томография зарекомендовала себя как золотой стандарт диагностики пельвиоректальных абсцессов, рецидивирующих свищей и при дифференциальной диагностике с болезнью Крона [19–21].

Фистулография, несмотря на более низкую точность (60–75%), продолжает применяться в 15–20% случаев, особенно при высоких свищах. Эндоскопические методы, включая аноскопию и ректороманоскопию, находят применение в 40–50% случаев диагностики хронического парапроктита, тогда как фистулоскопию с ее 80% точностью используют при планировании оперативного вмешательства [21].

Лабораторная диагностика играет важную вспомогательную роль. А.И. Кузьмин с соавт. отмечают, что лейкоцитоз >12·10⁹/л встречается в 89% случаев острого парапроктита, а повышение скорости оседания эритроцитов >30 мм/ч — в 76% наблюдений. Бактериологические исследования выявляют спектр возбудителей: *Escherichia coli* (35–40%), *Bacteroides* spp. (25%) и *Staphylococcus aureus* (15%), что особенно важно при назначении антибактериальной терапии в 60% осложненных случаев [1].

Дифференциальная диагностика требует исключения анальной трещины, геморроя, болезни Крона, остеомиелита костей таза и эпителиального копчикового хода. Современный алго-

ритм диагностики предполагает использование клинического осмотра и УЗИ при острых формах, тогда как для хронических свищей рекомендовано применение МРТ в сочетании с фистулографией [22].

Лечение парапроктита продолжает оставаться предметом активных дискуссий в медицинском сообществе, о чем свидетельствуют исследования последних лет [21].

Консервативные методы лечения включают комплекс мероприятий, среди которых особое место занимают туалет промежности, антисептические ванночки и мазевые аппликации с антибиотиками [17]. Разработаны методики склеротерапии на основе 10% спиртового раствора йода [16, 23]. Остается дискуссионным вопрос применения антибиотиков [12, 19].

Хирургические методы занимают важное место в терапии осложненных форм. Техника фистулотомии остается золотым стандартом при поверхностных свищах, тогда как для сложных случаев М.Е. Stellingwerf и соавт. рекомендуют сегментарную проктопластику [24].

Современные биоинженерные технологии открывают новые перспективы. Применение фибринового клея, как показывают клинические испытания (2018–2022), значительно снижает болевой синдром и сохраняет функцию сфинктера. Особый интерес вызывает клеточная терапия: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток демонстрирует сопоставимую со стандартными методами эффективность (78–85%) в случае лечения свищей при болезни Крона [25].

Таким образом, актуальность проблемы парапроктита у детей обусловлена его распространностью, высоким риском осложнений и необходимостью совершенствования диагностических и лечебных алгоритмов. Индивидуальный подход с учетом возраста, этиологии и сопутствующих заболеваний позволяет улучшить результаты лечения и снизить частоту рецидивов. Дальнейшие исследования в области иммунологии, микробиома и малоинвазивных технологий

помогут оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

Цель исследования — представить опыт диагностики и лечения острых и хронических парапроктитов у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2025 г. на базе хирургического отделения ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода пролечено 384 пациента с гнойно-воспалительными заболеваниями, из них с парапроктитами наблюдали 118 больных (31%) (рис. 1).

Мальчиков было 110 (93%), девочек — 8 (7%). Возраст варьировал от первых недель жизни до 17 лет. Наличие патологии отмечено у 67 пациентов (57%) до первого года жизни, из них 49 детей (73%) первых 6 мес жизни, 18 (27%) — от 6 до 12 мес. 51 человек (43%) были старше одного года (рис. 2).

По локализации патология разделялась на подкожную и подслизистую формы.

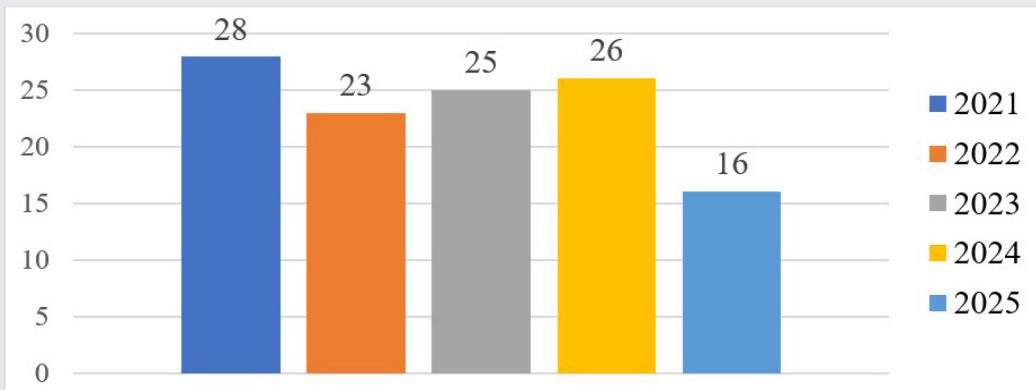
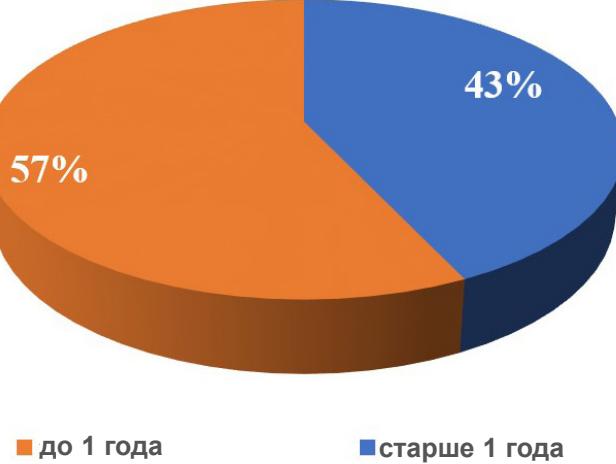
Первичную диагностику основывали на данных анамнеза и физического обследования. При госпитализации всем пациентам назначали клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

При обследовании 40 больным (34%) проводили УЗИ парапектальной клетчатки.

Бактериальный посев гнойного отделяемого при вскрытии абсцессов осуществляли в 100% случаев.

Зондирование, фистулографию и послеоперационное морфологическое исследование провели 7 пациентам (6%) со сформированными парапектальными свищами.

Статистическую обработку выполняли с помощью базовых числовых характеристик изучаемых выборок: среднее и среднеквадратическое отклонение (σ), ошибка выборочного среднего m , медиана (Me) и межквартильный размах, информация о распределении выборки (N — распределение практически нормальное, $\neq N$ — распреде-

Количество пациентов**Рис. 1. Частота встречаемости пациентов с парапроктитами****Рис. 2. Возраст пациентов с парапроктитами**

ление отлично от нормального). Для расчетов использовали приложение Excel и пакет STADIA. Для анализа распределений выборок на предмет близости к нормальному применяли метод Колмогорова, омега квадрат (ω^2), критерий Пирсона (χ^2) — из пакета STADIA. На этапе сравнения этих выборок были использованы критерии Стьюдента, Вилкоксона—Манна—Уитни и Ван-дер-Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика острого парапроктита

Клиническая картина острого парапроктита у детей характеризуется выраженной специфичностью, что подтверждается многочисленными исследованиями. Как правило, заболевание начиналось остро с повышения температуры до 38–39°C, выраженного беспокойства, потери аппетита и усиления дис-

комфорта при дефекации, рефлекторной задержки стула из-за боли (у детей старшего возраста). Местные изменения проявлялись покраснением и отеком вокруг заднего прохода (при подкожной форме). При пальпации отмечали уплотнение (инфилтрат) или флюктуацию (при формировании абсцесса), гнойные выделения (при прорыве гнойника). Локализация очага преимущественно соответствовала 3 и 9 ч условного циферблата (70%), что анатомически связано с расположением крипт Морганьи.

При локализации пораженной крипты по передней полуокружности ануса у 13 пациентов (15%) наблюдали дизурические расстройства. У детей до 1 года отмечали вялотекущее течение без выраженных проявлений интоксикации, что может быть связано с особенностями подкожно-жировой клетчатки (рис. 3).



Рис. 3. Очаг воспаления в перианальной области (указан стрелкой)

Таблица 1

Лабораторные показатели пациентов с парапроктитами

Группы	Показатели	M±σ	Ошибка выборочного среднего m	Мe (Q1–Q3)	Распределение
Дети до 1 года	Гемоглобин, г/л	92,25±2,97*	0,66	92,50 (91,0–94,0)	≠N
	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	2,90±0,75****	0,17	2,85 (2,35–3,45)	N
	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	16,01±4,26****	0,95	16,75 (13,25–19,45)	N
	Палочкоядерные, %	8,95±1,28**	0,29	9,0 (8–10)	N
	Сегментоядерные, %	15,60±2,09*	0,47	15,0 (14,0–17,0)	N
	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	18,65±2,06***	0,46	18,0 (17,25–20,0)	N
Дети старше 1 года	Гемоглобин, г/л	115,20±10,14*	2,27	116,50 (108,50–122,0)	N
	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	2,80±1,08****	0,24	2,650 (2,025–3,725)	N
	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	14,05±4,83****	1,08	13,50 (11,25–16,75)	N
	Палочкоядерные, %	11,05±2,74**	0,61	11,0 (9,25–12,75)	N
	Сегментоядерные, %	23,25±2,86*	0,64	23,0 (21,25–25,75)	N
	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20,10±2,05***	0,46	19,50 (19,0–22,0)	≠N

Примечания: * p<0,001; ** p<0,01; *** p<0,05; **** p>0,05.

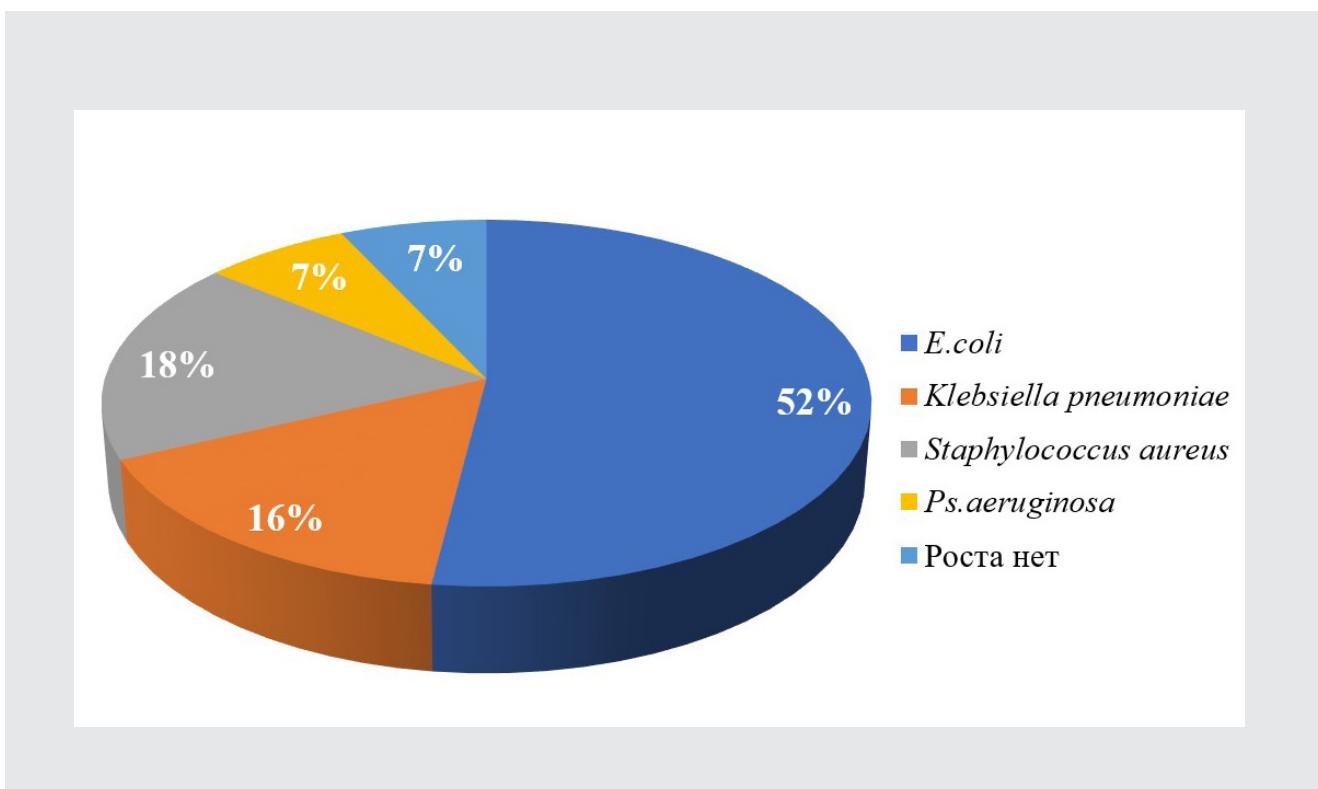


Рис. 4. Результаты бактериологического посева из гнойно-воспалительного очага

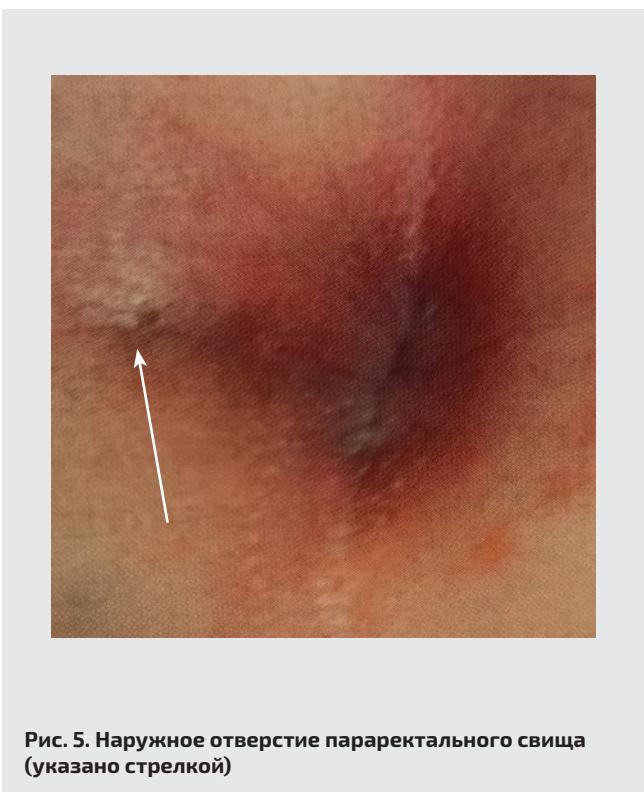


Рис. 5. Наружное отверстие парапректального свища (указано стрелкой)

Лабораторные показатели демонстрировали характерные признаки воспалительного процесса: лейкоцитоз до $(14,05 \pm 4,83) \cdot 10^9 / \text{л}$ с палочкоядерным сдвигом и ускорение скорости оседания эритроцитов до $18,65 \pm 2,06 \text{ мм/ч}$, что коррелирует с данными М.Е. Stellingwerf и соавт. [24]. У 40 пациентов (34%) отмечали гипохромную анемию легкой и средней степени тяжести, что свидетельствовало о хронизации процесса (см. таблицу).

Микробиологические исследования выявляли сложный спектр возбудителей. В посевах из очага поражения преобладали *E. coli* (52%), *Klebsiella pneumoniae* (16%), *S. aureus* (18%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%), при этом у 7% пациентов роста микрофлоры не наблюдали (рис. 4).

Лечение острого парапроктита

Лечение острого парапроктита заключалось во вскрытии гнойника — радиальной инцизии, дре-

нировании (тампоном, резиновым выпускником), назначении антибиотиков широкого спектра действия, компенсации кишечного дисбиона, симптоматической терапии, ежедневных перевязок с аппликациями антисептиков.

Через 1–3 мес в 13 случаях (11%) был констатирован рецидив заболевания, и у 7 больных (6%) сформировались транссфинктерные (4) и подкожные (3) парапректалные свищи (рис. 5).

Для подтверждения наличия последних проводили УЗИ, зондирование образования и фистулографию с контрастом.

Хирургическое лечение парапректалных свищей выполняли методом Ленюшкина в модификации клиники: отличительной особенностью было выделение свища с прошиванием, перевязкой и отсечением его у внутреннего отверстия с последующим дренированием операционной раны резиновым выпускником. На 7–10-й койко-день дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой. В ближайшем и отдаленном периодах осложнений и рецидивов не отмечали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре гнойно-воспалительных заболеваний парапректиты у детей составляют 31%, доминируют пациенты в возрасте до 1 года (57%). Анализ данных микробного пейзажа показал, что в результатах превалирует *E. coli* (52%). В процессе лечения рецидивы диагностированы в 11% случаев, из которых парапректалные свищи наблюдали у 6% больных. При развитии парапрекタルного свища операцией выбора является методика Ленюшкина в модификации клиники.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузмин А.И., Мунин А.Г., Барская М.А., Терехина М.И., Завьялкин В.А., Шифрин Г.И. Особенности диагностики и лечения парапректитов у детей. *Детская хирургия* 2020; 24(1): 29–34, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-29-34>. Kuzmin A.I., Munin A.G., Barskaya M.A., Terekhina M.I., Zavyalkin V.A., Shifrin G.I. Peculiarities of diagnostics and treatment of paraproctitis in children. *Detskaya khirurgiya* 2020; 24(1): 29–34, <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-29-34>.
2. Шангареева Р.Х., Еникеев М.Р., Неудачин А.Е., Зайнуллин Р.Р., Бацаев С.М., Солдатов П.Ю. Тактика лечения острых парапректитов у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2017; 5: 179. Shangareyeva R.Kh., Yenikeev M.R., Neudachin A.E., Zaynnullin R.R., Batsayev S.M., Soldatov P.Yu. Tactics of treatment of acute paraproctitis in children. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anestzeziologii i reanimatologii* 2017; 5: 179.
3. Орлова Л.П., Кузьминова А.М., Полякова Н.А., Минбаев Ш.Т. Ультразвуковая семиотика хронического парапректита. *Колопроктология* 2007; 1: 4–6. Orlova L.P., Kuzminova A.M., Polyakova N.A., Minbaev Sh.T. Ultrasonic semiotics of chronic paraproctitis. *Koloproktologia* 2007; 1: 4–6.
4. Пыков М.И., Галкина Я.А., Демина А.М. Ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Колопроктология* 2017; 52: 37–48. Pykov M.I., Galkina Ya.A., Demina A.M. Ultrasound criteria for the differential diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Koloproktologia* 2017; 52: 37–48.
5. Детская колопроктология. Руководство для врачей. Под ред. Гераськина А.В., Дронова А.Ф., Смирнова А.Н. М: Контент; 2012; 664 с. *Detskaya koloproktologiya. Rukovodstvo dlya vrachej* [Pediatric coloproctology: a guide for physicians. Under the general]. Geraskin A.V., Dronov A.F., Smirnov A.N. (editors). Moscow: Content; 2012; 664 p.
6. Жуков Б.Н., Исаев В.Р., Савинков А.И., Чернов А.А., Кудряшов С.К., Поликашин Н.Н., Евстигнеева Т.М. Хирургические аспекты лечения хронического парапректита. *Колопроктология* 2004; 4: 3–7. Zhukov B.N., Isayev V.R., Savinkov A.I., Chernov A.A., Kudryashov S.K., Polikashin N.N., Yevstigneyeva T.M. Surgical aspects of chronic paraproctitis treatment. *Koloproktologia* 2004; 4: 3–7.
7. Жуков Б.Н., Исаев В.Р., Чернов А.А. Основы коло-

проктологии для врача общей практики. Самара: Офорт; 2009. Zhukov B.N., Isaev V.R., Chernov A.A. *Osnovy koloproktologii dlya vracha obshchey praktiki* [Basics of coloproctology for a general practitioner]. Samara: Ofort; 2009.

8. Хирургия живота и промежности у детей. Амлас. Под ред. Гераскина А.В., Дронова А.Ф., Смирнова А.Н. М: ГЭОТАР-Медиа; 2012; 508 с. *Khirurgiya zhivota i promezhnosti u detey. Atlas* [Abdominal and perineal surgery in children. Atlas]. Geraskin A.V., Dronov A.F., Smirnov A.N. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2012; 508 р.

9. Щербакова О.В., Ионов А.Л. Комплексное лечение детей с перианальными осложнениями болезни кроhn. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии, реаниматологии* 2013; 3(4): 84–91. Shcherbakova O.V., Ionov A.L. Combined approach to treatment of children with perianal manifestations of crohn's disease. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anestesiologii i reanimatologii* 2013; 3(4): 84–91.

10. Sahnan K., Askari A., Adegbola S.O. Natural history of anorectal sepsis. *Br J Surg* 2017; 104(13): 1857–1865, <https://doi.org/10.1002/bjs.10614>.

11. Gosemann J.-H., Lacher M. Perianal abscesses and fistulas in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2020; 30(5): 386–390, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716726>.

12. Зюзько Д.Д., Щербакова О.В. Острый парапроктит и параректальные свищи у детей. Обзор литературы. *Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии* 2023; 13(3): 419–430, <https://doi.org/10.17816/psaic1296>. Zyuzko D.D., Shcherbakova O.V. Acute paraproctitis and pararectal fistulas in children. Literature review. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anestesiologii i reanimatologii* 2023; 13(3): 419–430, <https://doi.org/10.17816/psaic1296>.

13. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габрушская Т.В., Калинина Н.М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Альманах клинической медицины* 2016; 44(6): 719–733, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>. Kornienko E.A., Krupina A.N., Gabruskaya T.V., Kalinina N.M. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2016; 44(6): 719–733, <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>.

14. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. A classifica-

tion of fistula-in ano. *Br J Surg* 1976; 63(1): 1–12, <https://doi.org/10.1002/bjs.1800630102>.

15. Doerner J., Seiberth R., Jafarov S., Zirngibl H., Boenickie L. Risk factors for therapy failure after surgery for perianal abscess in children. *Front Surg* 2022; 9: 1065466, <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1065466>.

16. Boenickie L., Karsten E., Zirngibl H., Ambe P. Advancement flap for treatment of complex cryptoglandular anal fistula: prediction of therapy success or failure using anamnestic and clinical parameters. *World J Surg* 2017; 41(9): 2395–2400, <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4006-7>.

17. Детская хирургия. Национальное руководство. Под ред. Разумовского А.Ю. М: ГЭОТАР Медиа; 2021; 567 с. *Detskaya khirurgiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Pediatric surgery: a national guide]. Razumovsky A.Yu. (editor). Moscow: GEOTAR-Media; 2021; 567 p.

18. Inoue M., Sugito K., Ikeda T., Kawashima H., Hanada M., Furuya T., Ohashi K., Koshinaga T. Long-term results of seton placement for fistula-in-ano in infants. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(3): 580–583, <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2351-x>.

19. Ding W., Sun Y.-R., Wu Z.-J. Treatment of perianal abscess and fistula in infants and young children: from basic etiology to clinical features. *Am Surg* 2021; 87(6): 927–932, <https://doi.org/10.1177/0003134820954829>.

20. Banasiewicz T., Eder P., Rydzewska G., Reguła J., Dobrowolska A., Durlak M., Wallner G. Statement of the expert group on the current practice and prospects for the treatment of complex perirectal fistulas in the course of Crohn's disease. *Pol J Surg* 2019; 91(1): 38–46, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.0593>.

21. Yamana T. Japanese practice guidelines for anal disorders II. Anal fistula. *J Anus Rectum Colon* 2018; 2(3): 103–109, <https://doi.org/10.23922/jarc.2018-009>.

22. Парfenов А.И. Воспалительные заболевания прямой кишки. *Медицинский совет* 2010; 3–4: 93–98. Parfenov A.I. Inflammatory diseases of the rectum. *Meditinskiy sovet* 2010; 3–4: 93–98.

23. Никитина О.Н., Челак А.О., Огородникова Е.А. Врожденные параректальные свищи у детей. *Детская хирургия* 2004; 4: 43–45. Nikitina O.N., Chelak A.O., Ogorodnikova E.A. Congenital pararectal fistulas in children. *Detskaya khirurgiya* 2004; 4: 43–45.

24. Stellingwerf M.E., van Praag E.M., Tozer P.J., et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open* 2020; 4(1): 166–167, <https://doi.org/10.1002/bjs5.50249>.

25. Garcia-Arranz M., Garcia-Olmo D., Herreros M.D., Gracia-Solana J., Guadalajara H., de la Portilla F., Baixauli J., Garcia-Garcia J., Ramirez J.M., Sanchez-Guijo F., Prosper F.; FISPAC Collaborative Group. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med* 2020; 9(3): 295–301, <https://doi.org/10.1002/sctm.19–0271>.

медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Д. С. Стриженок, зав. хирургическим отделением Детской городской клинической больницы № 1, Нижний Новгород;

С. Г. Рукевич, врач — детский хирург Детской городской клинической больницы № 1, Нижний Новгород;

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

И.Ю. Карпова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский

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

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПОМОЩИ ДЕТАМ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НА ЭТАПАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ

УДК 616-053.2-056.7

3.1.2 — челюстно-лицевая хирургия

Поступила 26.05.2025

Ю.С. Рогожина^{1,2}, С.И. Блохина², Е.С. Бимбас²

¹ГАУЗ СО «Многопрофильный клинический медицинский центр "Бонум"», Екатеринбург;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Врожденная расщелина челюстно-лицевой области (ЧЛО) представляет собой широкий спектр аномалий, затрагивающих не только лицевой скелет, но и другие системы организма, что требует комплексного и интегративного подхода к реабилитации пациентов со множественными пороками развития.

Цель исследования — представить основные направления совершенствования системного реабилитационного комплекса для детей, родившихся с расщелиной ЧЛО, сочетанной с другими врожденными дефектами, за счет развития технологических инноваций.

Материалы и методы. Проведен многофакторный анализ медицинской документации 2475 пациентов с различными формами расщелин ЧЛО в Многопрофильном клиническом медицинском центре «Бонум» (Екатеринбург). В процессе исследования выделена группа из 823 детей (33,25%), у которых были зарегистрированы сопутствующие расщелине ЧЛО пороки развития. Анализ медицинской документации позволил оценить становление методологии медико-социальной помощи пациентам сложной категории, а также улучшить организационно-управленческие и реабилитационные процессы динамического наблюдения и восстановительного лечения.

Результаты. Установлено, что в изучаемой группе диспансеризированных (n=823) преобладают жители малых городов (74,39%) Свердловской области над сельским населением (25,61%), что соответствует общей тенденции урбанизации. Изучена структура медицинского учреждения, обеспечивающего родовспоможение и последующую маршрутзацию новорожденного. Зарегистрировано, что более высокая доля родов приходится на роддома Свердловской области (74,14%) и г. Екатеринбурга (63,14%).

Из 823 обследуемых 591 человек (71,81%) — пациенты ретроспективного наблюдения и 232 ребенка (28,19%) — пропспективного диспансерного учета. Антенатально наличие расщелины ЧЛО выявлено у 292 (35,48%) из 823 диспансеризированных, одновременно сопутствующие пороки развития диагностированы у 21 (7,19%) из 292 обследуемых, определена их структура. Проанализированы итоги диспансеризации 823 детей с сочетанными пороками развития, раскрыто понятие «ресурсно-реабилитационный потенциал» индивидуальных резервов организма ребенка и медицинского учреждения.

Представлены клинические примеры, которые продемонстрировали развитие и совершенствование специализированной помощи пациентам со сложными сочетанными пороками развития.

Заключение. Определена новая стратегия специализированной помощи пациентам с сочетанными аномалиями

развития с учетом тяжести основного и сопутствующего пороков развития в условиях «единого реабилитационного пространства».

Ключевые слова: врожденная расщелина челюстно-лицевой области; сочетанные пороки развития; новая стратегия специализированной помощи; реабилитационный потенциал; информационно-интеллектуальные поддержки алгоритмов реабилитации.

IMPROVING THE SYSTEM OF SPECIALIZED CARE FOR CHILDREN WITH CONCOMITANT DEVELOPMENTAL MALFORMATIONS AT THE STAGES OF THEIR MEDICAL EXAMINATION

Yu. S. Rogozhina^{1,2}, S. I. Blokhina², E. S. Bimbas²

¹Multiprofile Clinical Medical Center "Bonum", Yekaterinburg;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg

The aim of this study is to present the main areas for improving the systemic rehabilitation program for children born with CFR combined with other congenital defects through the development of technological innovations.

Materials and methods. A multivariate analysis of the medical records of 2,475 patients with various types of maxillofacial clefts was conducted at the Bonum Multidisciplinary Clinical Medical Center (Yekaterinburg). The study identified a group of 823 children (33.25%) with congenital malformations associated with maxillofacial clefts. An assessment was made of the development of a methodology for medical and social care for complex patients and potential for improving the organizational, managerial, and rehabilitation processes of dynamic monitoring and restorative treatment.

Results. It was found that in the study group of patients (n=823), residents of small towns (74.39%) in the Sverdlovsk region predominate over the rural population (25.61%), consistent with the general trend of urbanization. The structure of the medical facility providing obstetric care and subsequent neonatal care was examined. A higher proportion of births were observed in maternity hospitals in the Sverdlovsk region (74.14%) and Yekaterinburg (63.14%).

Improving the system of specialized care for children with concomitant developmental malformations at the stages of their medical examination

Of the 823 subjects examined, 591 (71.81%) were retrospective patients, and 232 (28.19%) were prospective patients. Antenatal clefts were detected in 292 (35.48%) of the 823 subjects examined. Concomitant malformations were diagnosed in 21 (7.19%) of the 292 subjects examined, and their structure was determined. The results of the medical examination of 823 children with multiple malformations were analyzed, revealing the concept of "resource and rehabilitation potential" of the individual reserves of the child's body and the medical institution.

Clinical examples are presented that demonstrate the development and improvement of specialized care for patients with complex multiple malformations.

Conclusion. A new strategy for specialized care for patients with combined developmental anomalies has been defined, taking into account the severity of the primary and associated developmental defects within a "unified rehabilitation space."

Key words: congenital cleft palate; combined developmental defects; new strategy for specialized care; rehabilitation potential; information and intellectual support for rehabilitation algorithms.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная челюстно-лицевая расщелина охватывает широкий спектр аномалий не только структур лицевого скелета, но и других систем организма, демонстрируя коморбидность патологии. Эффективная реабилитация пациентов со множественными пороками развития, связанными единым патогенетическим механизмом, требует системного подхода, который выходит за рамки мультидисциплинарного лечения. Это подразумевает интегративную поддержку и скоординированное управление медицинскими технологиями, а также совершенствование организационных форм специализированной помощи с учетом расширения диапазона профильных специальностей и с акцентом на синергетическое взаимодействие всех участников процесса [1–3].

Сегодня накопленный опыт в системе организации специализированной медицинской помощи детям со сложными нарушениями здоровья декларирует основные характеристики восстановительного лечения данной группы населения с позиции неотложности, этапности, комплексности, профессионализма и доступности исполнения их «дорожной карты», с учетом маршрутизации в современные высокотехнологичные медицинские учреждения, адаптированные к разрешению реабилитационных ситуаций новорожденных с множественными пороками развития [4–8].

В настоящее время, благодаря развитию методов интенатальной визуализации врожденных дефектов развития плода, появилась дополнительная возможность прогностически «формировать» систему раннего вмешательства и определять комплекс восстановительных мероприятий для сложных патологий эмбриогенеза с выходом на прогноз качества оказания медицинской помощи. Необходимы дальнейшее исследование обстоятельств коморбидности патологий и выработка мер превентивной профилактики [8–14].

Кроме того, наличие функциональной взаимосвязи расщелины челюстно-лицевой области (ЧЛО) и связанных с ней пороков развития в различных

органах и системах подчеркивает необходимость ранней детализации совмещенных патологий, переоценки способов и режима их коррекции с учетом анатомо-структурных особенностей сочетанных аномалий, определяющих «доминирующую» тактику специализированного лечения детей на этапах диспансеризации [15–18].

Увеличение профильных направлений реабилитационных процессов в системе устранения множественных пороков развития не только создает предпосылки к разработке дополнительных технологий восстановительной помощи, но и предусматривает совершенствование традиционно сложившихся лечебно-диагностических мероприятий специализированной терапии [2, 15, 19, 20].

Анализ системы организации специализированной комплексной помощи детям с врожденной расщелиной верхней губы и/или неба (ВРГН) на примере Свердловской области показывает наличие определенного опыта диагностики и устранения расщелины в типовых ситуациях, а также предусматривает необходимость изучения обстоятельств повышенной сложности при регистрации дополнительных к ВРГН пороков развития [21–23].

Данное положение значительно расширяет круг исследований комплекса патологических нарушений в организме ребенка и обуславливает необходимость детализации системных расстройств, начиная с пренатального ультразвукового (УЗ) обследования. С этих позиций научный и практический интерес представляет серия публикаций, регистрирующих новые знания о частоте рождения детей с сочетанными пороками развития, включаяющими расщелину ЧЛО, а также видовое разнообразие этих сочетаний, начиная с периода пренатальной УЗ-диагностики плода. Авторами предложены мультидисциплинарные алгоритмы и протоколы ранней диспансеризации таких пациентов с учетом особой тактики их динамического наблюдения и хирургической коррекции расщелины на фоне сопутствующей врожденной патологии [24–26].

Выявленное разнообразие патологических

поражений ЧЛО и сопряженных с ними аномалий других органов и систем вызывает интерес специалистов не только с клинической точки зрения. Необходимо изучать и организационно-управленческие вопросы, касающиеся структуры медицинского учреждения и кадрового потенциала, что позволяет в едином ключе решать разно-профильные задачи устранения комплексной патологии — от первичной диагностики до интеграции пациентов в социум.

С учетом дифференцированного подхода к планированию многопрофильных задач реабилитационного процесса у пациентов с сочетанными пороками развития интересен опыт понимания и оценки реабилитационного потенциала детей, имеющих ограничения здоровья, рассмотренный специалистами кафедры челюстно-лицевой педиатрии Казанского государственного медицинского университета С.Я. Волгиной и С.Ш. Яфаровой. Авторы характеризуют реабилитационный потенциал как комплекс биологических и психофизиологических возможностей ребенка, изученный в условиях социально-средовых факторов его жизни [27].

Несколько позже был представлен аналогичный опыт Е.М. Грицюк с соавт. [28, 29] и А.А. Ефимова с соавт. [30] по вопросам понимания «ресурсно-результативного потенциала» медицинского учреждения, обеспечивающего многофакторность процессов восстановления здоровья и социальную адаптацию пациента с сочетанными патологиями. При этом авторы предлагают учитывать восстановительный (реабилитационный) потенциал самого пациента с позиции суммированных возможностей ресурсно-реабилитационного потенциала медицинского учреждения, прогностически моделируя персонифицированные схемы и протоколы этапного процесса лечебно-восстановительных мероприятий. Это особенно важно в практике челюстно-лицевой хирургии, когда сообразно выбранной технологии подготовки и оперативного пособия первичной хейлорино- и велоуронопластики обеспечивается положительный результат

реконструкции врожденного дефекта ЧЛО повышенной сложности [15, 19, 28–30].

Необходимым звеном успешности специализированной помощи детям с сочетанными пороками развития можно считать опыт интеграции различных вариантов восстановительного лечения с формализацией их в виде алгоритмических моделей в «единое функционально-реабилитационное пространство». Это пространство обеспечивает синхронность деятельности профильных специалистов, руководителей различного уровня, разработчиков информационно-интеллектуальной поддержки комплексной терапии [31–34].

Таким образом, продемонстрированные в научной литературе некоторые аспекты развития медицинского комплекса специализированной помощи детям, рожденным с расщелиной ЧЛО, отягощенной дополнительными пороками развития, расширяют диапазон исследовательских задач по коррекции врожденной патологии и направлены на совершенствование восстановительных мероприятий в системе параллельных процессов реабилитации.

Цель исследования — представить основные направления совершенствования системного реабилитационного комплекса для детей, родившихся с расщелиной ЧЛО, сочетанной с другими врожденными дефектами, за счет развития технологических инноваций на этапах их централизованной диспансеризации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен многофакторный анализ медицинской документации 2475 пациентов с различными формами расщелин ЧЛО, находящихся на диспансерном учете в Многопрофильном клиническом медицинском центре «Бонум» (МКМЦ «Бонум», Екатеринбург), за 25 лет (1998–2022 гг.).

Из 2475 пациентов выделена группа детей, у которых имелись сопутствующие расщелине ЧЛО пороки развития других органов и систем ($n=823$; 33,25%).

Анализ медицинской документации позволил

сравнить организацию и полный спектр восстановительных мероприятий за ретроспективный (1998–2017 гг.) и проспективный (2018–2022 гг.) периоды специализированного лечения детей с сочетанными врожденными аномалиями. При этом оценивали годы становления методологии медико-социальной помощи пациентам сложной категории, регистрируя определенные инновации последних лет, позволяющие улучшать организационно-управленческие и реабилитационные процессы за счет новой тактики динамического наблюдения и восстановительного лечения, адаптированного под индивидуальные потребности пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика исследуемой когорты детей

Из 823 обследованных пациентов со сложными сочетаниями пороков развития, включающими ВРГН, 591 человек (71,81%) составил категорию больных ретроспективного наблюдения и 232 (28,19%) — проспективного диспансерного учета.

Из 823 участников реабилитационного процесса было 374 девочки (45,44%) и 449 мальчиков (54,56%), что указывает на небольшое (на 9,12%) преобладание мужского пола. Из Екатеринбурга было 236 детей (28,67%), из Свердловской области — 535 детей (65,01%), остальные 52 ребенка (6,32%) проживают в других регионах Российской Федерации.

Таким образом, в изучаемой группе преобладали жители Свердловской области. Кроме того, из 535 пациентов жителями малых городов являлись 398 человек (74,39%), остальные 137 (25,61%) — жители сельской местности. Преобладание жителей малых городов над сельским населением соответствует общей тенденции урбанизации.

При изучении структуры медицинского учреждения, обеспечивающего родовспоможение и последующую маршрутизацию новорожденного в реабилитационный центр «Бонум», нами установлено, что из 236 жителей города 87 детей (36,86%) родились в условиях перинатального центра, остальные 149 (63,14%) появились на свет в роддо-

мах. По жителям Свердловской области зарегистрированы следующие данные: из 553 человек 143 малыша (25,86%) родились в перинатальном центре, остальные 410 (74,14%) появились на свет в роддомах или в родильных отделениях больниц. При этом на диспансерный учет в центр «Бонум» большая часть — 487 (59,2%) из 823 детей — встали к 1-му месяцу жизни.

Таким образом, в Екатеринбурге результаты исследования демонстрируют более высокую долю родов в перинатальном центре, что связано с территориальной близостью учреждения в городе. Областные показатели также отражают зависимость от удаленности: большинство родов происходит в роддомах, особенно в малых городах и сельской местности.

Изучение диагностических характеристик новорожденных начиная с пренатального периода развития показало, что наличие расщелины ЧЛО у 292 (35,48%) из 823 диспансеризированных выявлено при УЗ-обследовании. Однако наличие пороков развития, совмещенных с расщелиной ЧЛО, при УЗ-диагностике плода определили только у 21 (7,19%) из 292 обследуемых, при этом у двух детей обнаружено сразу два дополнительных к расщелине порока развития. Низкий процент диагностики дополнительных к расщелине пороков развития заставляет обратить внимание на более тщательную визуализацию плода при обнаружении у него аномалии ЧЛО.

В то же время на 232 случая внутриутробной регистрации расщелины ЧЛО в ретроспективном периоде приходится лишь 13 случаев (5,60%) диагностики дополнительных пороков развития, а на 60 случаев пренатально выявленной расщелины ЧЛО в проспективном периоде приходится 8 случаев (13,33%) диагностики сопряженных пороков развития, что говорит о совершенствовании дородовой диагностики плода.

Структура дополнительных пороков развития к расщелине ЧЛО, выявленных у плода при УЗ-обследовании, представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, дополнительные пороки

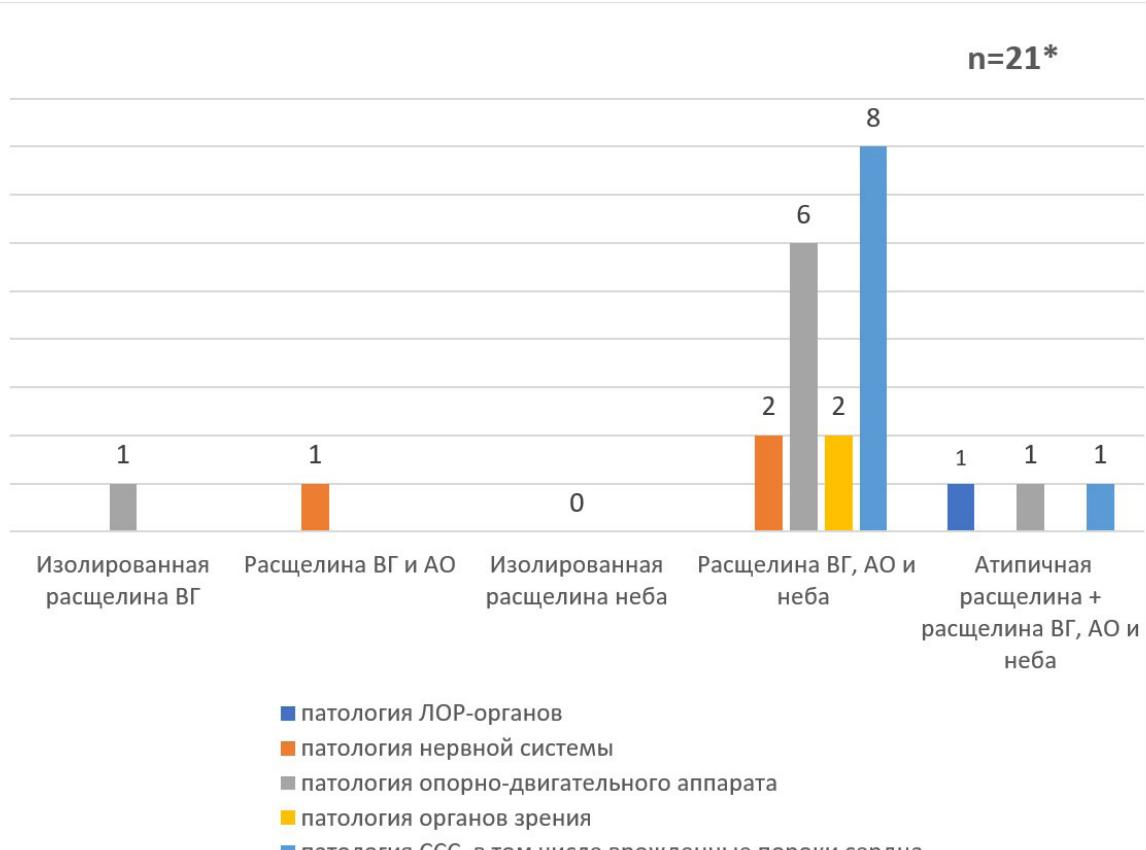


Рис. 1. Структура выявленных впренатальном периоде пороков развития, совмещенных с расщелиной ЧЛО (n=23); * у двоих детей обнаружено сразу два порока развития. ВГ — верхняя губа, АО — альвеолярный отросток, ССС — сердечно-сосудистая система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

развития регистрируются при более сложных видах расщелины ЧЛО. Так, например, при расщелине верхней губы (ВГ), альвеолярного отростка (АО) и неба внутриутробно диагностировано 18 дополнительных пороков развития, а при изолированной расщелине ВГ или при расщелине ВГ и АО — лишь по 1 пороку развития.

По результатам пренатальной УЗ-диагностики у 292 обследуемых зарегистрированы дополнительные пороки эмбриогенеза к расщелине ЧЛО преимущественно на третьем скрининге беременности: 13 пороков развития у 12 плодов (4 порока развития сердечно-сосудистой системы, 4 —

опорно-двигательного аппарата, 3 — нервной системы, 1 — органов зрения, 1 — ЛОР-органов). На втором скрининге зафиксировано 9 дополнительных пороков развития (6 — сердечно-сосудистой системы, 3 — опорно-двигательного аппарата) в 8 случаях, а в первом триместре беременности зарегистрирован 1 дополнительный к расщелине порок развития органов зрения (анофтальмия) у 1 плода из двойни. Таким образом, дополнительные пороки развития чаще фиксируются в более поздние сроки беременности.

После рождения врожденная челюстно-лицевая патология установлена у 531 ребенка

(64,52%) из 823 обследуемых; у 41 (7,72%) из 531 диагноз поставлен специалистами центра «Бонум».

При анализе клинической картины вызванных врожденной расщелиной ЧЛО поражений лица и челюстей у 823 обследуемых зарегистрировано 453 случая изолированной расщелины неба (55,04%), которую сложно визуализировать при УЗ-диагностике. При этом 439 детям из 453 (96,91%) после рождения поставлен диагноз «экссудативный отит», что связано с врожденной дисфункцией слуховой трубы, а у 20 детей из 453 (4,42%) диагностирована тугоухость различной степени.

У 104 пациентов из 823 диагноз ЧЛО сочетался с определенным синдромом (12,64%). При этом у 3 детей из 104 выявлено сочетание расщелины одновременно сразу с двумя синдромами (n=107).

При наличии синдромальной патологии у исследуемой группы пациентов с расщелиной ЧЛО (n=823) изолированная расщелина неба встречалась чаще других — в 89,72% случаев (в 96 из 107). Для сравнения, комбинированная расщелина ВГ, АО и неба регистрировалась в 6,54% случаев (в 7 из 107), а расщелина ВГ и АО была диагностирована в 2,80% случаев (в 3 из 107).

Организация медицинской помощи детям с расщелиной челюстно-лицевой области, сочетанной с другими врожденными пороками развития

В системе прогностических решений по определению комплекса специализированной помощи важна поддержка родителей в ситуации нестандартных обстоятельств вынашивания ребенка. Примером тесного сотрудничества специалистов-реабилитологов с диагностами центра медико-генетического консультирования (ГАУЗ СО Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург) может служить создание социально-психологической группы сопровождения беременных, сохраняющих плод со «сложными» патологиями, диагностируемыми внутриутробно. Данная группа функционирует за счет штатных сотрудников реабилитацион-

ного центра и предусматривает наличие следующих специалистов: челюстно-лицевого хирурга, семейного психолога и социального работника. Присутствие указанных сотрудников обязательно в режиме пренатального консилиума на всех скринингах беременности, когда решается вопрос о сохранности и вынашивании беременности с учетом последующей маршрутизации матери и новорожденного в медицинский центр «Бонум» [24].

Уточняющий диагноз дополнительной врожденной патологии, сопутствующей расщелине, и частота ее встречаемости определили необходимость разработки организационно-технологических процессов параллельных реабилитационных комплексов для особой категории новорожденных и обосновали принятие решения на уровне Министерства здравоохранения Свердловской области по открытию детских профильных реабилитационных центров на площадях медицинского клинического учреждения «Бонум». Это помогло обеспечить совместную работу специалистов в «едином реабилитационном поле» восстановительного лечения пациентов данной категории [2, 19].

Междисциплинарная работа профессионалов в системе взаимодействия областных детских реабилитационных центров начинается с ретроспективного периода диспансеризации детей с ВРГН, диагностируемой на фоне сопутствующих пороков развития. Продемонстрирован положительный эффект реабилитации, который постепенно наращивался в процессе комплексной помощи. Благоприятные результаты достигаются за счет скординированного управления организационными и медицинскими технологиями восстановительного лечения. Они полностью подтверждают целесообразность и новизну выбранной методологии специализированной терапии. При этом регламентируются этапы и специфика восстановительных мероприятий проспективного периода диспансеризации пациентов данной группы [25, 26].

Стратегический приоритет инновационной системы динамического наблюдения пациентов с сочетанными пороками развития определил особую

тактику коррекции совмещенной патологии в организме ребенка. Эта тактика реализуется через комплекс параллельных реабилитационных мероприятий и закреплена в режиме проспективного наблюдения.

Дополнительно обозначены новые схемы оперативного пособия при первичных операциях по устраниению расщелины ЧЛО с учетом характеристик сопутствующих пороков.

Схемы операций персонализированно утверждались междисциплинарным консилиумом, протокол хирургического вмешательства закреплял очередность, объемы и сроки коррекции патологии ЧЛО при условии компенсации соматического статуса ребенка. Данная схема подготовки и проведения хирургического лечения детей с ВРГН на фоне сочетанных пороков развития вошла в функционал «диспансерного регламента», определяющего порядок действия централизованной системы помощи пациентам данной категории [25, 26].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1 (ретроспективного периода динамического наблюдения и лечения). Пациент А., 10 лет 10 мес, от 3-й беременности, 3-х срочных родов. Беременность протекала на фоне бронхиальной астмы, ВИЧ-инфекции. Наблюдение по беременности и роды проходили вне территории Свердловской области, по месту проживания матери на тот период времени. Патология у ребенка диагностирована в периоде новорожденности.

На диспансерный учет в центр «Бонум» ребенок взят после переезда семьи в Екатеринбург в возрасте 8 лет с основным диагнозом «врожденная расщелина неба» и сопутствующим диагнозом: хронический бронхит, резидуальная церебральная органическая недостаточность (РЦОН), когнитивные нарушения. Ребенок обучается в коррекционной школе, имеются проблемы при общении со сверстниками.

При постановке на учет пациент консультирован несколькими специалистами в составе вра-

чебной комиссии: челюстно-лицевым хирургом, педиатром, неврологом, ортодонтом, оториноларингологом, детским психологом, логопедом.

При осмотре челюстно-лицевым хирургом объективно выявлено умеренное недоразвитие нижней челюсти (рис. 2). Status localis: открывание рта свободное, на 2,8 см; имеется сужение верхней челюсти, нарушение положения отдельных зубов на верхней и нижней челюсти, небо готическое. В области неба имеется расщелина, занимающая мягкое и заднюю треть твердого неба без расщепления АО. Ширина расщелины в области мягкого неба 1,7 см. Мышцы мягкого неба гипотрофичные, небно-глоточное кольцо широкое (рис. 3, а). При обследовании у оториноларинголога диагностирован адгезивный отит с двух сторон.

На оперативном этапе алгоритма реабилитации пациент проконсультирован анестезиологом для выбора оптимального способа проведения анестезиологического пособия с учетом анатомических особенностей и соматического статуса. Повторно осмотрен челюстно-лицевым хирургом с оформлением протокола хирургической операции и информированного согласия мамы на ее проведение. Перед оперативным лечением выполнена предоперационная подготовка — санация полости рта.

Щадящая велоуронопластика проведена под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) в возрасте 10 лет 10 мес (рис. 3, б, в).

Учитывая позднюю постановку на учет и наличие адгезивного среднего отита с двух сторон, тимпаностомию было решено не выполнять. Рекомендовано динамическое наблюдение и лечение у оториноларинголога. При неблагоприятном течении адгезивного отита и ухудшении слуха показано оперативное лечение — тимпанопластика, чего можно было бы избежать при своевременной постановке на диспансерный учет и адекватной предоперационной подготовке.

У пациента наблюдалось гладкое течение раннего послеоперационного периода. В настоящее время ему проводятся курсы речевой реабилита-



Рис. 2. Пациент А., фото до операции:
а – анфас; б – в профиль справа

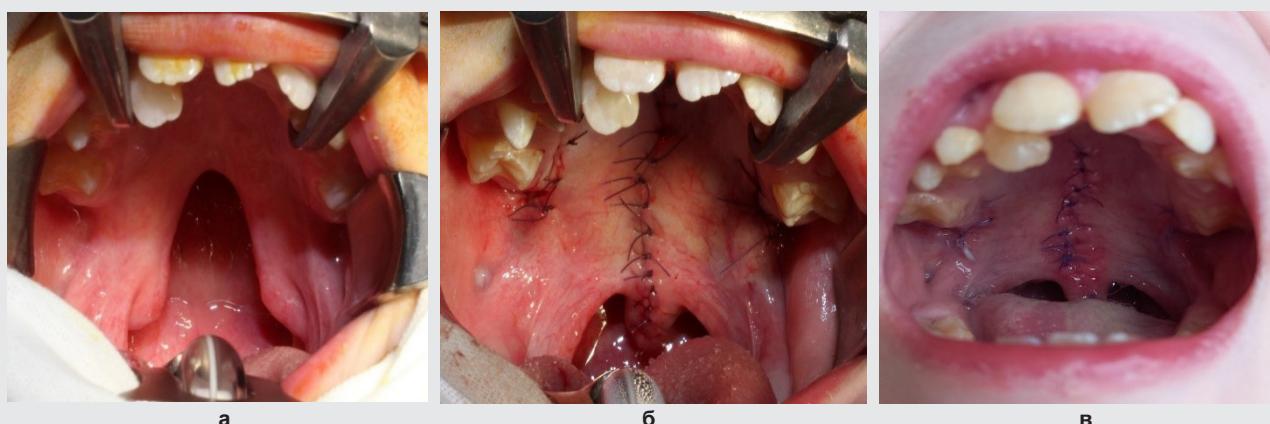


Рис. 3. Пациент А., фото неба:
а – до операции; б – сразу после операции; в – через 10 дней после операции (на момент выписки из стационара)

ции, занятия с логопедом и детским психологом. Ребенку также показано лечение у ортодонта.

Клинический пример 2 (проспективного периода динамического наблюдения и лечения). Пациентка В., 2 лет, от 4-й беременности, 2-х срочных родов в 39 нед. Беременность про-

текала на фоне манифестного сахарного диабета 1-го типа, тубэктомии справа, миопии 1-й степени, хронической гипоксии плода. Наблюдение по беременности и роды проходили в условиях перинатального центра по месту жительства (Свердловская область). Челюстно-лицевая па-

тология и сопутствующие пороки развития у ребенка диагностированы в периоде новорожденности. Для дальнейшего лечения направлена в МКМЦ «Бонум».

На диспансерный учет в центр «Бонум» встала в возрасте 1,5 мес с основным диагнозом «врожденная расщелина неба с асимметрией мягкого неба и язычков» и сопутствующим диагнозом: «синдром Гольденхара; аномалия развития правого уха: аностия, атрезия наружного слухового прохода; врожденная нейропатия лицевого нерва (VII пара) справа, легкий правосторонний прозопарез; хронический экссудативный отит слева; правосторонняя смешанная туготугоухость IV степени; левосторонняя кондуктивная туготугоухость II–III степени; РЦОН; задержка речевого развития у ребенка с нарушением слуха, ринолалия; задержка статико-моторного развития».

На подготовительном этапе (в предоперационном периоде) согласно разработанному алгоритму проведена подготовка ребенка в структуре детских реабилитационных центров МКМЦ «Бонум», включающая консультацию челюстно-лицевого хирурга, педиатра, невролога, ортодонта, оториноларинголога, ортопеда, детского психолога, обследование у сурдолога.

При осмотре челюстно-лицевым хирургом объективно выявлены асимметрия лица (рис. 4, а) за счет умеренного недоразвития правой половины лица, нейропатии лицевого нерва справа и легкого правостороннего прозопареза, а также вынужденное положение головы с наклоном вправо за счет правосторонней кривошеи. Ушная раковина и наружный слуховой проход справа отсутствуют полностью (рис. 4, б). Левая ушная раковина и наружный слуховой проход развиты нормально (рис. 4, в). Status localis: открывание рта на 2 см; в области неба имеется расщелина, занимающая мягкое и твердое небо без расщепления АО; ширина расщелины в области АО 0,7 см, в области «линии А» 1,2 см, в области мягкого неба 1,9 см; имеется асимметрия мягкого неба: язычки разные, правый короче левого на 1,0 см; небно-глоточное кольцо широкое, мышцы мягкого неба гипотрофичные (рис. 5, а).

В соответствии со спецификой патологии и тактикой хирургического лечения определена очередьность устранения порока ЧЛО и других пороков развития.

Учитывая локальные особенности расщелины неба, целостность АО и частичное ограничение открывания рта, ортодонтическую пластинку решили



Рис. 4. Пациентка В., фото до операции:
а – анфас; б – в профиль справа; в – в профиль слева

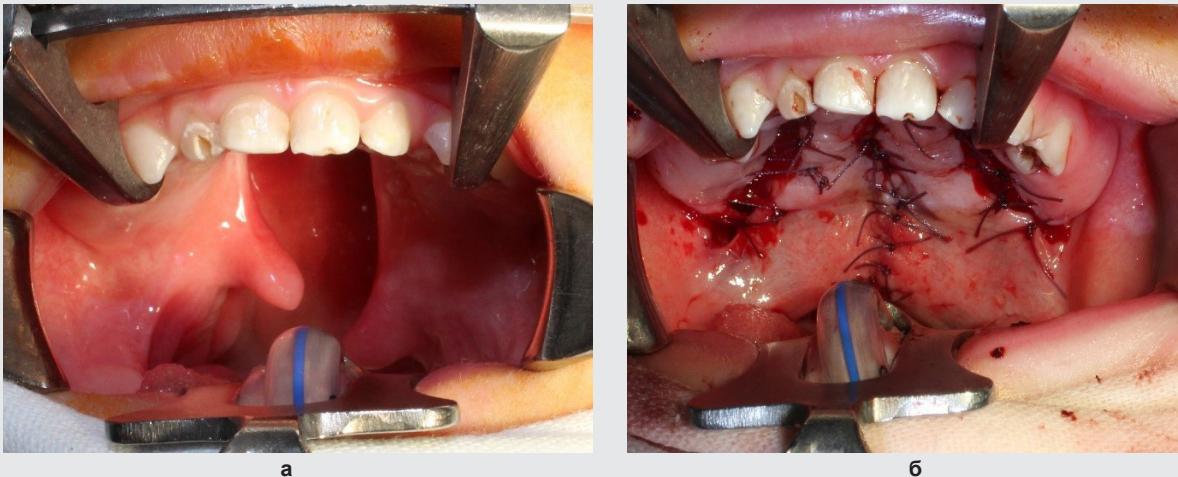


Рис. 5. Пациентка В., фото неба:
а – до операции; б – после операции

не изготавливать. После обследования у сурдолога и осмотра оториноларингологом выявлено отсутствие структур внутреннего уха справа и наличие экссудата в области среднего уха слева, поэтому рекомендовано проведение шунтирования и дренирования барабанной полости слева одновременно с велоуранопластикой. При этом сопутствующие пороки развития не препятствовали устраниению расщелины неба.

На оперативном этапе алгоритма реабилитации пациентка проконсультирована анестезиологом для выбора оптимального способа проведения анестезиологического пособия с учетом анатомических особенностей и соматического статуса. Повторно осмотрена челюстно-лицевым хирургом с оформлением протокола хирургической операции и информированного согласия мамы на проведение операции.

Щадящая велоуранопластика с устранением асимметрии мягкого неба и язычков (по авторской методике) проведена под ЭТН в возрасте 2 лет (рис. 5, б). Для лечения хронического экссудативного отита слева и профилактики прогрессирования кондуктивной тугоухости одновремен-

но с велоуранопластикой выполнена тимпаностомия слева с установкой силиконового шунта № 0,76.

В настоящее время ребенку проводятся плановые курсы речевой реабилитации, девочка занимается с логопедом и детским психологом, наблюдается неврологом, ортопедом, оториноларингологом, сурдологом. Рекомендовано динамическое наблюдение и лечение (с 3–4 лет) у ортодонта для профилактики грубых зубочелюстных деформаций. В дальнейшем (в возрасте не ранее 7–8 лет) ребенку планируется отопластика.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует этапность и специфику алгоритма специализированной помощи пациентке с врожденной челюстно-лицевой патологией на фоне дополнительных сопутствующих пороков развития в диапазоне хирургического пособия и реабилитационных мероприятий с сохранением ранних сроков оперативного лечения.

Анализ накопленного опыта устранения расщелин ВГ, АО и неба на фоне сочетанных аномалий у детей за период ретроспективного наблюдения и лечения пациентов данной категории выявил

определенные недочеты хирургического пособия при первичной хейлорино-велоуранопластике. Полученные данные позволили обосновать новые хирургические технологии коррекции врожденных дефектов ЧЛО, основанные на оптимизации реконструкции расщелин с применением дополнительных материалов и авторских оперативных методик восстановительно-эстетической хирургии лица и челюстей. Предлагаемые новые модификации оперативной техники нашли широкое применение в практике хирургического лечения детей в проспективном периоде их диспансеризации.

В проспективный период были разработаны и применяются такие способы оперативного лечения, как способ одномоментной двусторонней хейлоринопластики при асимметричной двусторонней расщелине ВГ (патент РФ № 2019129485, 2020) [35]; способ устранения асимметрии мягкого неба и язычков при велоуранопластике (патент РФ № 2713979, 2020) [36]; способ устранения мягкотканного дефекта при косой рогоглазничной расщелине лица (патент РФ № 2746885, 2021) [37]; предложено применение дополнительного материала «титановый шелк» при пластике неба [38].

Разработка и применение новых способов устранения расщелины ЧЛО позволили уменьшить число послеоперационных осложнений. Так, например, уровень остаточных деформаций ВГ и носа после первичной хейлоринопластики составил 16,16%, а послеоперационные осложнения после велоуранопластики в виде остаточных дефектов и небно-глоточной недостаточности диагностированы в 2,46% случаев.

Анализируя характеристики медико-социальной помощи пациентам с сочетанными врожденными пороками, рассмотренные в сравнительном аспекте за периоды диспансеризации, мы констатировали, что, с одной стороны, постепенно улучшалась наполняемость реабилитационной системы современными технологиями диагностики и лечебно-восстановительных процессов (в соответствии с развитием специализированной медицины детства), с другой стороны, регистрировали

повышение качества комплексной терапии с точки зрения ее завершенности в установленные сроки с учетом роста и развития ребенка, что в дальнейшем улучшало социальные характеристики подростка к его 18-летию.

С этих позиций выполнено многоплановое исследование и динамическое наблюдение после комплексного лечения 123 из 823 наблюдаемых детей, достигших 18-летия и снятых с диспансерного учета. В большинстве случаев отмечена успешность восстановительных операций средней зоны лица после устранения расщелины ЧЛО на фоне сопутствующих пороков развития в «едином реабилитационном пространстве» работы профильных специалистов. Одновременно выделены и систематизированы факторы-предикторы, снижающие положительные результаты специализированной помощи, определены условия их профилактики [39].

Клинический пример 3 (с акцентом на факторы-предикторы, ухудшающие результаты специализированной помощи). Пациент Д., проживает в сельской местности вне территории Свердловской области, впервые обратился за помощью в центр «Бонум» в возрасте 17 лет 6 мес с основным диагнозом «врожденная двусторонняя полная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба». Проконсультирован специалистами реабилитационных центров: челюстно-лицевым хирургом, стоматологом, педиатром, ортодонтом, неврологом, логопедом, детским психологом. Кроме основного, установлен сопутствующий диагноз: «расстройство вегетативной нервной системы; транзиторная синусовая тахикардия; ринолалия; общее недоразвитие речи III уровня».

Дополнительно пациент направлен на консультацию к кардиологу. При обследовании у кардиолога противопоказаний к оперативному лечению под наркозом не выявлено.

Согласно выписке из медицинской карты, пациент Д. — ребенок от 3-й беременности, 3-х родов, после родов в течение 1 мес находился в отделе-



Рис. 6. Пациент Д., фото до операции:
а – анфас; б – с приподнятым кончиком носа; в – в профиль слева



Рис. 7. Пациент Д., фото через 2 мес после операции:
а – анфас; б – с приподнятым кончиком носа; в – в профиль слева

нии патологии новорожденных областной клинической больницы по месту жительства. После выписки из стационара наблюдался педиатром по адресу проживания, не получив своевременно комплекс специализированной помощи.

При осмотре челюстно-лицевым хирургом

объективно определяется двусторонний дефект ВГ с расщеплением порога ноздри с двух сторон (рис. 6). Ширина расщелины на уровне красной каймы справа 2,0 см, слева 2,5 см, у порога ноздри справа 1,2 см, слева 1,6 см. Межчелюстная кость подвижная, в значительной протрузии, сме-



а

б

в

Рис. 8. Пациент Д., фото прикуса и неба до операции:
а — прикус в профиль слева; б, в — небо до операции



а

б

Рис. 9. Пациент Д., фото неба:
а — на этапе операции — использование титанового шелка; б — через 2 мес после операции

щена вправо. Открывание рта свободное. В области неба имеется широкая расщелина, занимающая мягкое и твердое небо с расщеплением АО с двух сторон. Ширина расщелины в области АО справа 1,5 см, слева 1,7 см, в области «линии А» 1,5 см, в области мягкого неба 2,3 см. Неб-

но-глоточное кольцо широкое, мышцы мягкого неба гипотрофичные.

Первичная двусторонняя хейлоринопластика проведена в возрасте 17 лет 9 мес после санации полости рта у стоматолога (рис. 7). Предварительная предоперационная ортодонтическая подго-

твок не проводилась в силу позднего обращения пациента.

Щадящая велоуранопластика с использованием титанового шелка выполнена под ЭТН в возрасте 18 лет 7 мес. Перед пластикой неба проведен врачебный консилиум, состоящий из челюстно-лицевого хирурга, ортодонта и педиатра. Учитывая возраст пациента на момент операции, ширину расщелины, значительную прорезию межчелюстной кости и дефицит собственных тканей, в переднем отделе неба использована особая тактика: решено оставить дефект, который запланировали закрыть следующим этапом (рис. 8, 9).

Исходя из значительной прорезии, подвижности и опущения межчелюстной кости, а также принимая во внимание пожелания пациента, закрытие дефекта переднего отдела неба было решено провести с одновременной резекцией межчелюстной кости и последующим рациональным протезированием переднего отдела верхней челюсти (рис. 10, 11).

В последующем, в возрасте 20 лет 5 мес, про-

изведена реконструктивная хейлоринопластика «раздвоенным» лоскутом.

На всех этапах реабилитации с пациентом также работали логопед и психолог, но, несмотря на успешность оперативного лечения, у него остаются нарушение речи и проблемы в общении. Для завершения реабилитации и корректного лечения сопутствующей патологии необходимы дальнейшее динамическое наблюдение и консультации профильных специалистов.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует наличие объективных и субъективных факторов-предикторов, снижающих успешность квалифицированной медицинской реабилитации, удлиняющих ее сроки, увеличивающих количество оперативных этапов и требующих сохранения консультативного режима профильных специалистов центра после 18-летия.

Анализируя итоги диспансеризации детей с сочетанными формами дефектов эмбриогенеза за 25-летний период (1998–2022 гг.) становления и развития системы специализированной помощи в аспекте ретроспективного и проспективного



Рис. 10. Пациент Д., фото через 1 год 6 мес после первичной двусторонней хейлоринопластики и после удаления межчелюстной кости и закрытия дефекта неба:
а – анфас; б – с приподнятым кончиком носа; в – в профиль слева



Рис. 11. Пациент Д., фото неба:
а – до операции закрытия дефекта переднего отдела неба; б – через 3 года после операции

периодов динамического наблюдения, мы конструктивно рассмотрели практическую значимость использования понятия «ресурсно-реабилитационный потенциал» индивидуальных резервов организма ребенка как оценочную характеристику психофизиологического состояния его здоровья и уровень потенциальных способностей к формированию личности с позиции «ребенок–подросток–юниор–взрослый». Оценочная характеристика учитывала разницу состояния пациента в ситуации до и после использования реабилитационного комплекса (алгоритма) лечебно-динамических мероприятий, реализуемых за определенный отрезок времени (этапы алгоритма реабилитации) в условиях многопрофильного медицинского учреждения, в котором используются высокие технологии.

Данные возможности рассматривались нами как «ресурсно-результативный потенциал» специализированного медицинского центра, в котором во многих аспектах и системно обеспечиваются восстановление здоровья и социальная адаптация указанной категории пациентов [28].

Наши исследования подчеркивают, что слож-

но разделить потенциал пациента и медицинского учреждения по причине не только комплексности проявления, но и взаимозависимости выявления и создания возможностей реабилитации. Так, ресурсно-результативный потенциал медицинского реабилитационного центра рассматривался с позиции потенциалов его структурно-функциональных подразделений с учетом применяемых технологий, материально-аппаратного обеспечения, медицинского и прочего персонала [28].

Характеристика ресурсно-реабилитационного потенциала пациента складывалась из оценки тяжести сочетанных пороков развития, соматического здоровья и уровня реализации этапов восстановительного лечения с расчетом положительного влияния на развитие и становление личности ребенка в отдельные периоды его жизнеустройства.

Оценочная система реабилитационного потенциала формировалась по сумме баллов на основе указанных характеристик здоровья ребенка с учетом комплаентности его родителей.

В зависимости от уровня реабилитационного потенциала прогнозировали подготовительный пери-

од по устраниению расщелины ЧЛО, очередность и способ оперативного пособия на ВГ и небе, а также устанавливали режим допустимости соматических нагрузок с учетом операционной травмы, раннего и отсроченного послеоперационного периодов.

Клинический пример 4 (уровня реабилитационного потенциала)

Пациент А., 4 лет 3 мес, от 2-й беременности, 2-х преждевременных самопроизвольных родов на сроке 35 нед. Беременность протекала на фоне отягощенного акушерского анамнеза, угрозы невынашиваемости, краевого предлежания плаценты, бактериального вагиноза, анемии II степени. Врожденная челюстно-лицевая патология диагностирована внутриутробно на сроке 24–25 нед. Наблюдение по беременности и роды проходили по месту жительства (другой регион Российской Федерации). При рождении выставлен диагноз «расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба слева». После родов мать написала заявление об отказе от ребенка.

Согласно выписке из медицинской карты, при осмотре у новорожденного в полости рта визуализированы 2 натальных зуба с признаками воспаления слизистой оболочки вокруг них. На 6-е сутки после рождения развилась клиника некротического энтероколита, диагностирована перфорация кишечника. На 9-е сутки после рождения по месту жительства проведены лапаротомия, резекция илеоцекального угла, наложена терминалная ileostoma. Установлен диагноз: «неонатальная инфекция с септическим течением — септицемия, энтероколит, перфорация слепой кишки, каловый перитонит». В возрасте 3 мес проведен второй этап оперативного лечения: релапаротомия, резекция восходящей толстой кишки, резекция дивертикула Меккеля, закрытие ileostomy, наложение ileotransversoanastomоза. Из анамнеза в послеоперационном периоде отмечалась анемия тяжелой степени, которая скорректирована гемотрансфузией.

В возрасте 4 мес ребенок передан на воспита-

ние в приемную семью в Екатеринбурге. На диспансерный учет в центр «Бонум» пациент поставлен в возрасте 5 мес с основным диагнозом: «врожденная полная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба слева» и сопутствующим диагнозом: «недоношенность 35 нед; врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта; дивертикул Меккеля; состояние после оперативного лечения; хронический двусторонний экссудативный отит; РЦОН; пирамидная недостаточность; темповая задержка моторного и речевого развития; вальгусная деформация стоп».

В возрасте 8,5 мес ребенку присвоен статус «ребенок-инвалид» по основному заболеванию.

На подготовительном этапе, согласно разработанному алгоритму, в предоперационном периоде проведена подготовка ребенка, включающая консультацию специалистов реабилитационных центров: челюстно-лицевого хирурга, педиатра, невролога, ортодонта, оториноларинголога, ортопеда, детского психолога. Учитывая возраст пациента (5 мес) на момент постановки на учет, раннее ортодонтическое лечение не проводилось. Исходя из анамнеза, дополнительно ребенок проконсультирован генетиком, данных за хромосомную патологию не выявлено. Осмотрен также детским хирургом общего профиля, при этом помимо уже имеющегося сопутствующего диагноза выявлена вентральная грыжа.

На каждом оперативном этапе алгоритма реабилитации пациент проконсультирован анестезиологом для выбора оптимального способа проведения анестезиологического пособия с учетом соматического статуса. Осмотрен также челюстно-лицевым хирургом с оформлением протокола хирургической операции и информированного согласия приемной мамы на проведение операции.

С учетом особенностей расщелины ЧЛО (рис. 12) и соматического статуса пациента первичная хейлоринопластика слева с использованием «скользящего» лоскута проведена под ЭТН в возрасте 7 мес (рис. 13). Щадящая велоуранопластика с использованием титанового шелка про-



Рис. 12. Пациент А., фото до операции:
а — анфас; б — с приподнятым кончиком носа; в — в профиль со стороны расщелины



Рис. 13. Пациент А., фото сразу после операции первичной хейлоринопластики, проведенной в возрасте 7 мес: а — анфас; б — с приподнятым кончиком носа; в — в профиль со стороны расщелины

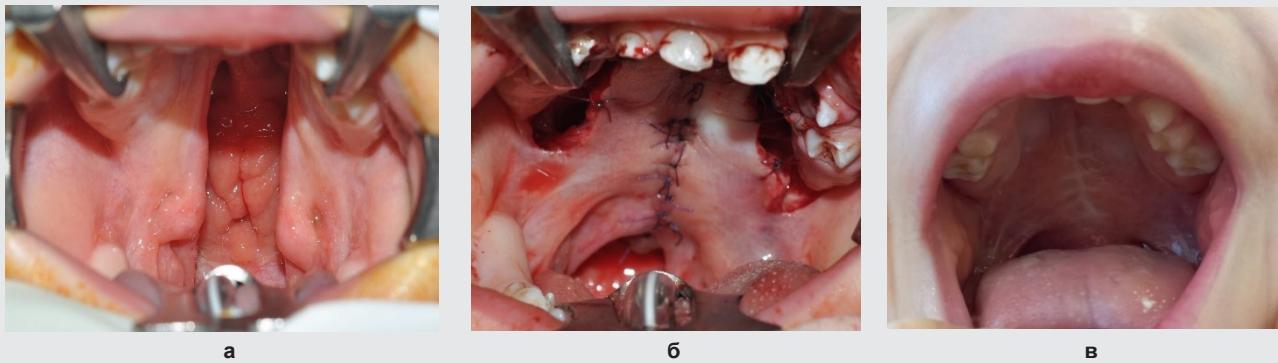


Рис. 14. Пациент А., фото неба:
а — до операции; б — сразу после операции велоуранопластики, проведенной в возрасте 1 года 8 мес; в — через 2 года 7 мес после операции велоуранопластики

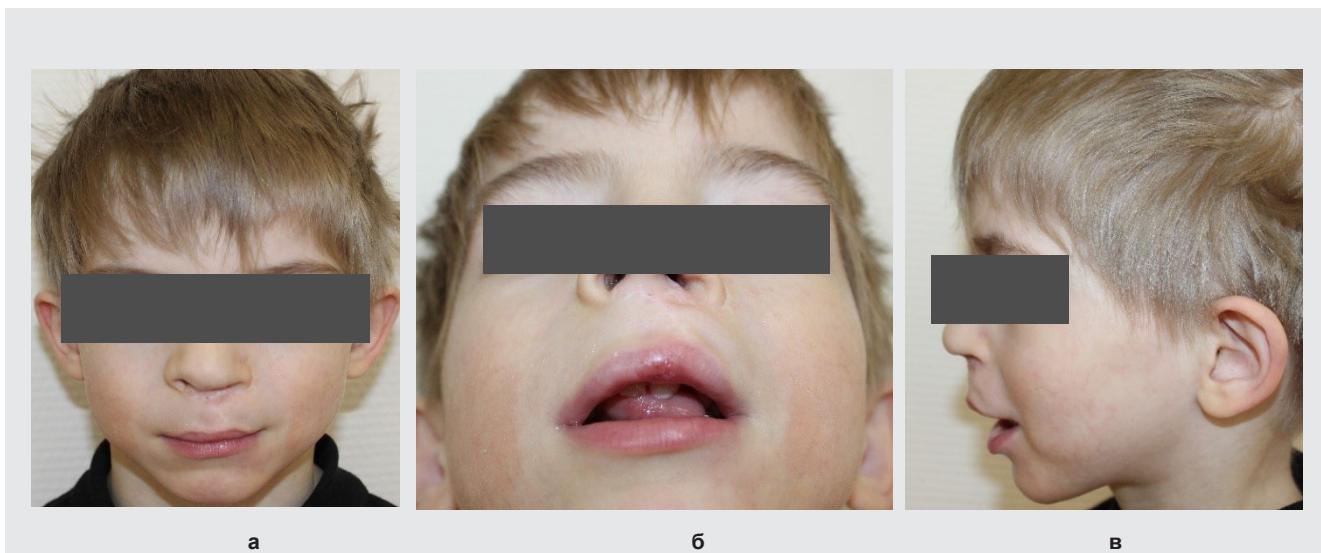


Рис. 15. Пациент А., фото через 3 года 8 мес после операции первичной хейлоринопластики:
а — анфас; б — с приподнятым кончиком носа; в — в профиль со стороны расщелины

ведена под ЭТН в возрасте 1 года 8 мес (рис. 14, 15). Для лечения хронического двустороннего экссудативного отита и профилактики прогрессирования кондуктивной тугоухости одновременно с веноуранопластикой выполнена двусторонняя тимпестомия с установкой силиконовых шунтов № 0,76.

В послеоперационном периоде ребенку проводились плановые курсы речевой реабилитации, мальчик занимается с логопедом и детским психологом, наблюдается неврологом, ортопедом, оториноларингологом, детским хирургом.

В возрасте 4 лет 3 мес по рекомендации логопеда и челюстно-лицевого хирурга проведена коррекция (пластика) уздечки языка. В настоящее время пациенту рекомендовано продолжить занятия с логопедом и речевую реабилитацию. Кроме того, ребенок наблюдается в динамике у ортодонта, а в ближайшее время планируется ортодонтическое лечение для подготовки к следующему оперативному этапу — костной пластике АО верхней челюсти слева (альвеолопластике) согласно разработанному ранее протоколу реабилитации — и для

профилактики грубых зубочелюстных деформаций с учетом реабилитационного потенциала.

Таким образом, несмотря на позднее начало динамического наблюдения в МКМЦ «Бонум» и наличие исходно сложного соматического статуса ребенка с низким реабилитационным потенциалом, сроки реабилитации укладывались в традиционные, а реабилитационные возможности наращивались за счет пошагового исполнения восстановительных процессов реабилитации основного и сопутствующих пороков развития и комплаентности приемных родителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные направления совершенствования практики специализированной помощи пациентам с сочетанными пороками развития за 25-летний период (1998–2022 гг.) в условиях высокотехнологического реабилитационного центра определили новую стратегию их динамического наблюдения и хирургического лечения, совмещенных в единый многопрофильный коррекционный процесс с учетом тяжести основного и сопутствующего пороков

развития, обеспечив в большинстве случаев успешное завершение базовых реабилитационных назначений.

Положительные результаты диспансеризации подтверждены клиническими примерами, которые продемонстрировали развитие и совершенствование специализированной помощи пациентам со сложными сочетаниями пороков развития.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Редько А.Н., Пильщикова В.В., Васильев Ю.А. Сравнительный эпидемиологический анализ спектра сопутствующих заболеваний у детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области крупного региона РФ. *Вестник новых медицинских технологий* 2018; 6: 9–15, <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16205>. Redko A.N., Pilchshikova V.V., Vasilev Yu.A. Comparative epidemiological analysis of the spectrum of comorbidities in children with congenital malformations of the maxillofacial region at a large region of the Russian federation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2018; 6: 9–15, <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16205>.
2. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С., Галеева К.В. Современная тактика динамического наблюдения и лечения пациентов с врожденной челюстно-лицевой патологией, сочетанной с аномалиями других органов и систем. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2023; 23(2): 92–103, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-606>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S., Galeeva K.V. Modern tactics of follow-up care and treatment of patients with congenital maxillofacial defects combined with other comorbid conditions. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2023; 23(2): 92–103, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-606>.
3. Чуйкин С.В., Давлетшин Н.А., Чуйкин О.С., Джумартов Н.Н., Кучук К.Н., Гринь Э.А., Муратов А.М., Гильманов М.В. Алгоритм реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба в регионе с экотоксикантами. *Проблемы стоматологии* 2019; 15(2): 89–96, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-2-89-96>. Chuykin S.V., Davletshin N.A., Chuykin O.S., Dzhumartov N.N., Kucuk K.N., Grin E.A., Muratov A.M., Gilmanov M.V. Algorithm of children's rehabilitation with cleft lip and palate in the region with ecotoxins. *Problemy stomatologii* 2019; 15(2): 89–96, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-2-89-96>.
4. Болотов Д.Д., Юдин В.Е., Турлай М.В., Стариков С.М. Система векторной оценки реабилитационного потенциала. *Доктор.Ru* 2016; 12–2: 40–43. Bolotov D.D., Yudin V.E., Turlay M.V., Starikov S.M. Vector-based assessment of rehabilitation potential. *Doctor.Ru* 2016; 12–2: 40–43.
5. Егорова М.В., Иванова Е.С., Амхадова М.А. Реализация ранней комплексной реабилитации детей с расщелиной губы и неба на примере Московской области. *Стоматология* 2020; 99(6–2): 10–14. Egorova M.V., Ivanova E.S., Amkhadova M.A. Implementation of early comprehensive rehabilitation of children with cleft lip and palate using the example of the Moscow region. *Stomatologiya* 2020; 99(6–2): 10–14, <https://doi.org/10.17116/stomat20209906210>.
6. Мамедов А.А., Волков Ю.О., Корсунский А.А., Паршикова С.А., Мазурина Л.А., Макарова Л.М., Жиркова Ю.В., Тукбаев Г.П., Ма Г., Го Х., Горлова Н.В. Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелинами губы и неба в условиях детской многопрофильной больницы. *Лечащий врач* 2021; 8: 39–44, <https://doi.org/10.51793/05.2021.24.8.006>. Mamedov A.A., Volkov Yu.O., Korsunsky A.A., Parshikova S.A., Mazurina L.A., Makarova L.M., Zirkova Yu.V., Tukabaev G.P., Ma G., Guo H., Gorlova N.V. Interdisciplinary care for newborns with cleft lip and palate in a children's multidisciplinary hospital. *Lechashy vrach* 2021; 8: 39–44, <https://doi.org/10.51793/05.2021.24.8.006>.
7. Рябых Е.В., Рябых Д.О., Удочкина Л.А., Нестеров А.А., Останин А.В. Актуальные вопросы маршрутизации пациентов с врожденными расщелинами верхней губы, неба и альвеолярного отростка верхней челюсти в Астраханской области. *Прикаспийский вестник медицины и фармации* 2024; 5(2): 52–59, <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2024-52-59>. Ryabykh E.V., Ryabykh D.O., Udochkina L.A., Nesterov A.A., Ostanin A.V. Topical issues of routing patients with congenital clefts of the upper lip, palate and alveolar process of the upper jaw in the Astrakhan region. *Prikaspijskij vestnik mediciny i farmacii* 2024; 5(2): 52–59, <https://doi.org/10.17021/2712-8164-2024-52-59>.

- 8.** Parham M.J., Simpson A.E., Moreno T.A., Maricevich R.S. Updates in cleft care. *Semin Plast Surg* 2023; 37(4): 240–252, <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776733>.
- 9.** Васильев Ю.А., Ред'ко А.Н., Гуленко О.В., Удина И.Г. Выявление врожденных расщелин губы и неба в ходе пренатального УЗИ-исследования в Краснодарском крае. *Российский стоматологический журнал* 2017; 21(4): 190–193, <https://doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-190-193>. Vasil'ev Yu.A., Red'ko A.N., Gulenko O.V., Udina I.G. Prenatal ultrasonic detection of congenital clefts of lip and palate in Krasnodarskii krai. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2017; 21(4): 190–193,
- 10.** Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Гусина А.А., Лазаревич А.А., Наумчик И.В. Пренатальная диагностика орофациальных расщелин в предупреждении детской инвалидности и смертности. *Forcipe* 2022; 5(S2): 198–199. Yershova-Pavlova A.A., Venchikova N.A., Gusina A.A., Lazarevich A.A., Naumchik I.V. Prenatal diagnosis of orofacial clefts in the prevention of childhood disability and mortality. *Forcipe* 2022; 5(S2): 198–199.
- 11.** Каттаходжаева М.Х., Муртазаев С.М., Енькова Е.В., Кудратова Д.Ш., Хасанов Ш.М. Эндогенные факторы риска развития врожденной расщелины верхней губы и неба, особенности пренатальной ультразвуковой диагностики. *Женское здоровье и репродукция* 2023; 6: 4–14, <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2023-6-1-ZhZiR>. Kattaxodjayeva M.H., Murtazaev S.M., Enkova E.V., Kudratova D.Sh., Hasanov Sh.M. Endogenous risk factors for the development of congenital cleft upper lip and palate and its prenatal ultrasound diagnosis. *Zhenskoye zdorov'ye i reproduktsiya* 2023; 6: 4–14, <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2023-6-1-ZhZiR>.
- 12.** Babai A., Irving M. Orofacial clefts: genetics of cleft lip and palate. *Genes (Basel)* 2023; 14(8): 1603, <https://doi.org/10.3390/genes14081603>.
- 13.** Mak A.S.L., Leung K.Y. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalities. *Ultrasonography* 2019; 38(1): 13–24, <https://doi.org/10.14366/usg.18031>.
- 14.** James J.N., Schlieder D.W. Prenatal counseling, ultrasound diagnosis, and the role of maternal-fetal medicine of the cleft lip and palate patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28(2): 145–51, <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.12.005>.
- 15.** Неудахин Е.В., Притыко А.Г., Балакирева Г.М., Заричанский В.А., Сулейманов А.Б. Особенности патогенеза соматической патологии у детей с врожденными расщелинами губы и неба. *Quantum satis* 2019; 2(1): 30–36. Neudakhin E.V., Prityko A.G., Balakireva G.M., Zarichansky V.A., Suleymanov A.B. Peculiarities of pathogenesis of somatic pathology in children with congenital cheilognathopalatoschisis. *Quantum satis* 2019; 2(1): 30–36.
- 16.** Aspelin E., Cornefjord M., Klintö K., Becker M. Additional diagnoses in children with cleft lip and palate up to five years of age. *J Plast Surg Hand Surg* 2023; 57(1–6): 476–482, <https://doi.org/10.1080/2000656x.2022.2164292>.
- 17.** Brăila A.D., Damian C.M., Albu C.C., Botoacă O., Dîră L.M., Albu Ş.D., Brăila M.G., Bănățeanu A.M., Poalelungi C.V., Bogdan-Andreescu C.F. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: a retrospective study. *J Clin Med* 2024; 13(16): 4804, <https://doi.org/10.3390/jcm13164804>.
- 18.** Sanchez M.L.N., Benjamin R.H., Mitchell L.E., Langlois P.H., Canfield M.A., Swartz M.D., Scheuerle A.E., Scott D.A., Northrup H., Schaaf C.P., Ray J.W., McLean S.D., Chen H., Lupo P.J., Agopian A.J. Birth defect co-occurrence patterns among infants with cleft Lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 59(4): 417–426, <https://doi.org/10.1177/10556656211010060>.
- 19.** Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. К вопросу хирургического лечения пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, сочетанной с аномалиями других органов и систем. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2023; 23(3): 281–294, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-658>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S. On the issue of surgical treatment of patients with congenital orofacial clefts combined with other organ and system comorbidities. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2023; 23(3): 281–294, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-658>.
- 20.** Aleshina O.A., Goryacheva T.P., Davydova S.I., Kapitanova A.I., Balyasnikov D.M. Analysis of the incidence of congenital malformations of the maxillofacial region in the Nizhny Novgorod region of Russia. *Opera Med Physiol* 2024; 11(1): 86–93, <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2024-1-86-93>.
- 21.** Блохина С.И. Медико-социальная реабилитация больных с врожденными расщелинами лица и неба в усло-

виях специализированного центра. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1992; 49 с. Blokhina S.I. *Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya bol'nykh s vrozhdennymi rasshchelinami litsa i neba v usloviyakh spetsializirovannogo tsentra*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Medical and social rehabilitation of patients with congenital clefts of the face and palate in a specialized center. DSc Thesis]. Moscow; 1992; 49 p.

22. Блохина С.И., Булатовская Б.Я., Козлова В.П. Медико-социальная реабилитация детей с врожденными расщелинами лица и неба. В кн.: *Вопросы организации и экономики в стоматологии. Материалы конференции*. Екатеринбург; Изд-во мединститута; 1994; с. 27–32, <http://elib.usma.ru/handle/usma/17750>. Blokhina S.I., Bulatovskaya B.Ya., Kozlova V.P. Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya detey s vrozhdennymi rasshchelinami litsa i neba. V kn.: *Voprosy organizatsii i ekonomiki v stomatologii. Materialy konferentsii* [Medical and social rehabilitation of children with congenital clefts of the face and palate. In: Issues of organization and economics in dentistry. Conference materials]. Ekaterinburg; Izd-vo medinstituta; 1994; p. 27–32, <http://elib.usma.ru/handle/usma/17750>.

23. Блохина С.И., Волкова Е.С., Дугина Е.А., Малямова Л.Н., Ткаченко Т.Я. Региональная модель комплексной помощи детям с тяжелыми нарушениями здоровья как система управления рисками, влияющими на уровень социальной безопасности. В кн.: *Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Управление рисками, влияющими на уровень социальной безопасности детства»*. Екатеринбург; 2015; с. 118–126. URL: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/32063/1/ur_2014_17.pdf. Blokhina S.I., Volkova E.S., Dugina E.A., Malyamova L.N., Tkachenko T.Y. Regional'naya model' kompleksnoy pomoshchi detyam s tyazhelyimi narusheniyami zdorov'ya kak sistema upravleniya riskami, vliyayushchimi na uroven' sotsial'noy bezopasnosti. V kn.: *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Upravlenye riskami, vliyayushchimi na uroven' sotsial'noy bezopasnosti detstva»* [Regional model of comprehensive care for children with severe health disorders as a system for managing risks affecting the level of social security. In: Collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Management

of risks affecting the level of social security of children"]. Ekaterinburg; 2015; p. 118–126. URL: https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/32063/1/ur_2014_17.pdf.

24. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С., Набойченко Е.С. Пренатальная УЗ-диагностика и социально-психологическая поддержка в комплексе реабилитационных мероприятий для пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, осложненной аномалиями других органов и систем. *Российский медицинский журнал* 2024; 30(2): 110–121, <https://doi.org/10.17816/medjrf569952>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S., Naboichenko E.S. Prenatal ultrasound diagnostics and sociopsychological support as rehabilitation measures in patients with congenital cleft palate complicated by anomalies of other organs and systems. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2024; 30(2): 110–121, <https://doi.org/10.17816/medjrf569952>.

25. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. Приоритетные направления формирования специализированной помощи детям с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, осложненной аномалиями других органов и систем. *Медицинский алфавит* 2024; 28: 83–91, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-28-83-91>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S. Priority areas for the formation of specialized care for children with congenital cleft of the maxillofacial region, complicated by anomalies of other organs and systems. *Medicinskij al'favit* 2024; 28: 83–91.

26. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. Лечение детей с расщелиной челюстно-лицевой области, отягощенной пороками развития других органов и систем. *Медицинский альманах* 2025; 1: 70–81. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S. Treatment of children with cleft craniofacial anomalies complicated by congenital malformations of other organs and systems. *Medicinskij al'manah* 2025; 1: 70–81.

27. Волгина С.Я., Яфарова С.Ш. Оценка реабилитационного потенциала детей с ограниченными возможностями. *Педиатр* 2011; 2(3): 76–79. Volgina S.Ya., Yafarova S.Sh. Assessment of potential of disabled adolescences for rehabilitation. *Pediatr* 2011; 2(3): 76–79.

28. Грицюк Е.М., Дугина Е.А., Гольдштейн С.Л., Блохина С.И. О ресурсно-результативном потенциале ме-

- дицинского учреждения. *Здоровье и образование в XXI веке* 2017; 19(4): 69–73. Gritsyuk E.M., Dugina E.A., Goldstein S.L., Blochina S.I. About the resource and productive potential of a medical institution. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* 2017; 19(4): 69–73.
- 29.** Грицюк Е.М., Дугина Е.А., Гольдштейн С.Л., Блохина С.И. Совершенствование представлений о ресурсно-результативном потенциале медицинского учреждения. *Системная интеграция в здравоохранении* 2016; 2: 40–53. Gritsyuk E.M., Dugina E.A., Goldstein S.L., Blochina S.I. Improving perceptions about the resource and productive potential of medical institutions. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhranenii* 2016; 2: 40–53.
- 30.** Ефимов А.А., Иванова Г.Е., Нигамадьянов Н.Р., Стрельников А.В. Способ определения реабилитационного потенциала. Патент РФ 2593579. 2016. Yefimov A.A., Ivanova G.E., Nigamad'yanov N.R., Strel'nikov A.V. *Method for determining rehabilitation potential*. Patent RU 2593579. 2016.
- 31.** Донцов О.Г., Гольдштейн С.Л., Грицюк Е.М., Дугина Е.А. Механизм управления деятельностию IT-специалиста медицинского учреждения: модели и их развитие. *Системная интеграция в здравоохранении* 2018; 4: 5–15. Dontsov O.G., Goldsthein S.L., Gritsyuk E.M., Dugina E.A. Mechanism for managing the activities of an IT-specialist in a medical institution: models and their development. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhranenii* 2018; 4: 5–15.
- 32.** Марчук Ю.В., Власова Е.В. Математическая модель прогноза риска развития ретинопатии недоношенных. *Системная интеграция в здравоохранении* 2010; 1: 45–52. Marchuk Y.V., Vlasova E.V. Mathematical forecasting model of risk of development retinopathy. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhranenii* 2010; 1: 45–52.
- 33.** Новоселов И.Э., Гольдштейн С.Л., Дугина Е.А., Блохина С.И., Рогожина Ю.С. Развитие системной поддержки реабилитации пациентов с ВЧЛП. Управление в организационных системах 2025; 1: 9,. Novoselov I.E., Goldshtain S.L., Dugina E.A., Blokhina S.I., Rogozhina Y.S. Development of systemic support for rehabilitation of patients with CMFP. *Upravleniye v organizatsionnykh sistemakh* 2025; 1: 9, <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.92>.
- 34.** Печеркин С.С., Гольдштейн С.Л. Старт в технологию системности при разрешении проблемных ситуаций в здравоохранении. *Системная интеграция в здравоохранении* 2022; 2: 69–76. Pecherkin S.S., Goldshtain S.L. Start in the technology of systemicity in resolving problem situations in health care. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhranenii* 2022; 2: 69–76.
- 35.** Рогожина Ю.С. Способ одновременной двусторонней хейлоринопластики при асимметричной двусторонней расщелине верхней губы. Патент РФ 2019129485. 2020. Rogozhina Yu.S. *Method of simultaneous two-sided cheilorrhinoplasty with asymmetric double-sided cleft of upper lip*. Patent RU 2019129485. 2020.
- 36.** Рогожина Ю.С. Способ устранения асимметрии мягкого неба и язычков при велоуронопластике. Патент РФ 2713979. 2020. Rogozhina Yu.S. *Method for elimination of asymmetry of soft palate and kions in velouronoplasty*. Patent RU 2713979. 2020.
- 37.** Виссарионов В.А., Мустафаев М.Ш., Тарчокова Э.М., Мустафаева С.М. Способ устранения мягкотканого дефекта при косой рото-глазничной расщелине лица. Патент РФ 2746885. 2021. Vissarionov V.A., Mustafayev M. Sh., Tarchokova E.M., Mustafayeva S.M. *Method for eliminating soft tissue defect in oblique orbital cleft of the face*. Patent RU 2746885. 2021.
- 38.** Рогожина Ю.С. Блохина С.И., Бимбас Е.С. Хирургическая тактика устранения сложных вариантов врожденной расщелины неба. Проблемы стоматологии 2020; 16(1): 121–126, <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-121-126>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S. Surgical tactics for eliminating complex variants of congenital cleft palate. *Problemy stomatologii* 2020; 16(1): 121–126,.
- 39.** Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. Факторы-предикторы, снижающие результативность реабилитационного процесса пациентов с врожденной расщелиной челюстно-лицевой области, сочетанной с аномалиями других органов и систем. Стоматология детского возраста и профилактика 2024; 24(2):139–149, <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2024-758>. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbas E.S. Predictive factors reducing the effectiveness of the rehabilitation process in patients with congenital orofacial clefts combined with malformations in other organs and systems. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2024; 24(2):139–149,

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ю. С. Рогожина, к. м. н., челюстно-лицевой и пластический хирург ГАУЗ СО «Многопрофильный клинический медицинский центр "Бонум"»; доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург;

С. И. Блохина, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Уральского государ-

ственного медицинского университета, Екатеринбург;

Е. С. Бимбас, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург.

Для контактов: Рогожина Юлия Сергеевна,
e-mail: rogozhina.u@mail.ru

ДИНАМИКА КОНТАМИНАЦИИ ВОДЫ *ASTROVIRUS* В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УДК 574.5:628.16

3.2.2 – эпидемиология

Поступила 15.06.2025

**Г.Г. Бадамшина^{1,2}, Г.М. Трухина³, Е.А. Попцова⁴, Л.Ф. Гафарова^{1,5}, А.А. Самотоина³,
Г.А. Тимербулатова^{1,2}, Л.М. Фатхутдинова²**

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» Роспотребнадзора, Казань;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

³ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи;

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл» Роспотребнадзора, Йошкар-Ола;

⁵ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

Astrovirus является значимым этиологическим фактором острого гастроэнтерита, который широко распространен во всем мире. Возникновение астровирусной инфекции может быть связано с употреблением воды, контаминированной *Astrovirus*. Исследование контаминации питьевой воды и воды различных водных сред для последующего прогнозирования рисков заражения астровирусной инфекцией на сегодняшний день имеет определенную актуальность.

Цель исследования — изучение контаминации питьевой воды и воды различных водных объектов *Astrovirus*.

Материалы и методы. В течение 2018–2023 гг. были отобраны пробы питьевой воды и воды различных водных объектов, а также сточной воды ($n=75\,113$). Исследования проб воды из систем централизованного и нецентрализованного водоснабжения, поверхностных водных объектов, сточной воды проведены в 89 субъектах Российской Федерации. Пробы были исследованы методом амплификации нуклеиновых кислот на наличие РНК *Astrovirus*. Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения R. Оценка значимости тренда к снижению (увеличению) доли положительных образцов воды выполнена с использованием метода Манна–Кендалла. Тренд считался значимым при $p<0,05$.

Результаты. Средний удельный вес проб, контаминированных *Astrovirus*, для воды из систем централизованного и нецентрализованного водоснабжения за 2018–2023 гг. составил 0,14% (69/48 057; 95% ДИ 0,11–0,18) и 0,13% (2/1547; 95% ДИ 0,02–0,47) соответственно. Средний удельный вес проб, контаминированных *Astrovirus*, для воды поверхностных водных объектов и сточной воды составил 0,36% (59/16288; 95% ДИ 0,28–0,47) и 11,50% (1060/9221; 95% ДИ 10,85–12,16) соответственно. Установлено, что показатели контаминации *Astrovirus* сточной воды были значительно выше по сравнению с таковыми для всех изученных видов воды ($p<0,001$).

Заключение. Выявление в питьевой воде и воде различных водных сред *Astrovirus* свидетельствует о циркуляции вируса в водных экосистемах и необходимости дальнейшего мониторинга для надзора за астровирусной инфекцией.

Ключевые слова: вирусы; вода питьевая; контаминация; вода поверхностных водных объектов; сточная вода; *Astrovirus*.

THE DYNAMICS OF CONTAMINATION ASTROVIRUS WATERS IN THE RUSSIAN FEDERATION

G. G. Badamshina^{1,2}, G. M. Trukhina³, E. A. Poptsova⁴, L. F. Gafarova^{1,5}, A. A. Samotoina³, G. A. Timerbulatova^{1,2}, L. M. Fatkhutdinova²

¹Hygienic and Epidemiological Center in Republic of Tatarstan (Tatarstan), Rospotrebnadzor, Kazan;

²Kazan State Medical University, Kazan;

³F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi;

⁴Center of Hygiene and Epidemiology in Republic of Mari El, Rospotrebnadzor, Yoshkar-Ola;

⁵Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Astrovirus is a significant etiologic factor in acute gastroenteritis being widespread worldwide. *Astrovirus* infection may be associated with the consumption of water contaminated with *Astrovirus*. Studying the contamination of drinking water and water from various aquatic environments to predict the risk of *astrovirus* infection is currently of particular relevance.

The aim of this study was to investigate the contamination of drinking water and water from various aquatic environments with *Astrovirus*.

Materials and methods. From 2018 to 2023, samples of drinking water, water from various aquatic environments, and wastewater ($n=75,113$) were collected. Water samples from centralized and decentralized water supply systems, surface water bodies, and wastewater were analyzed in 89 constituent entities of the Russian Federation. The samples were tested for *Astrovirus* RNA using nucleic acid amplification. Statistical processing was performed using R software. The significance of the downward (increasing) trend in the proportion of positive water samples was assessed using the Mann-Kendall test. A trend was considered significant at $p<0.05$.

Results. The average proportion of samples contaminated with *Astrovirus* for water from centralized and non-centralized water supply systems for 2018–2023 was 0.14% (69/48,057; 95% CI 0.11–0.18) and 0.13% (2/1,547; 95% CI 0.02–0.47), respectively. The average proportion of *Astrovirus*-contaminated samples for surface water and wastewater was 0.36% (59/16,288; 95% CI 0.28–0.47) and 11.50% (1,060/9,221; 95% CI 10.85–12.16), respectively. *Astrovirus* contamination rates in wastewater were significantly higher than those for all other studied water types ($p<0.001$).

Conclusion. The detection of *Astrovirus* in drinking water and various aquatic environments indicates virus circulation in aquatic ecosystems and the need for further monitoring for *Astrovirus* infection.

Key words: viruses; drinking water; contamination; surface water; wastewater; *Astrovirus*.

ВВЕДЕНИЕ

Astrovirus наряду с ротавирусом, норовирусом и аденоизирусом является значимым этиологическим фактором острого гастроэнтерита, широко распространенного во всем мире среди детей младшего возраста [1–7]. Как правило, *Astrovirus* вызывает легкие формы заболеваний (более легкие, чем ротавирус и норовирус) и является причиной спорадического гастроэнтерита у детей и лиц с ослабленным иммунитетом [3, 7, 8]. В то же время имеются данные о тяжелых случаях астровирусных инфекций, характеризующихся воспалением желудочно-кишечного тракта [1, 5, 9].

По официальным данным, предоставленным российскими исследователями в клинических рекомендациях (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным астровирусным гастроэнтеритом, этиологическая роль *Astrovirus* в структуре острых кишечных инфекций колеблется от 1,3–2,2 до 26%, причем более высокая распространенность отмечена в развивающихся странах: в Чили — до 20%, в Мексике — 26%. По данным обзора Ю.А. Шиловой и соавт. [8], в европейских странах частота выявления *Astrovirus* у пациентов с кишечными инфекциями варьирует от 0 до 6,9% и составляет в Нидерландах 2,5%, в Италии — 3%, в Германии — 5%; в странах Азии частота выявления *Astrovirus* у пациентов с кишечными инфекциями достигает 2,8%: Китай — 1,6–2,8%, Южная Корея — 1,9%, Тайвань — 2,6%; в США *Astrovirus* выявляется в 7,0% случаев при кишечных инфекциях, а в Канаде — в 9,5% случаев; в странах Африки его распространенность составляет 9,9% в Кении и Гамбии, 10,3% в Республике Конго, 14% в Египте, 19,4% в Нигерии. В России частота выявления *Astrovirus* у пациентов с кишечными инфекциями сравнительно невысока — 1,8% [8].

В последние годы иностранные исследователи в своих работах публикуют данные о новых астровирусах, которые являются возбудителями инфекций центральной нервной системы у восприимчивых лиц [9–11]. Классический *Astrovirus*, в основном вызывающий кишечные инфекции,

включает восемь генотипов (1–8). Новые разновидности *Astrovirus* включают *Astrovirus* MLB и *Astrovirus* VA/HMO [1]. Сообщения о случаях менингита и энцефалита со смертельным исходом, вызванных классическим и новым *Astrovirus*, особенно у людей с ослабленным иммунитетом, расширили спектр заболеваний, вызываемых этим вирусом [9].

По данным систематического обзора, опубликованного J. Fu и соавт., к 2022 году в мире было зарегистрировано 32 вспышки астровирусной инфекции в 15 странах мира, с преимущественной регистрацией в Китае (7 вспышек за 1978–2021 гг.), а также в Японии и Великобритании (по 4 вспышки за аналогичный период) [1].

В ходе расследования случаев вспышек, вызванных *Astrovirus*, установлено, что от 10 до 44,4% вспышек было связано с передачей инфекции через воду [1]. Причиной заболевания служило не только непосредственное употребление питьевой воды, но и использованием нестерилизованных школьных баков [1].

Распространенности *Astrovirus* в воде различных водных объектов посвящено большое количество зарубежных исследований. Имеются также отдельные данные российских ученых, показывающие контаминацию водоемов возбудителями астровирусной инфекции [12–14]. По представленным данным, доля проб воды, контаминированной *Astrovirus*, составляет от 0,5–12 до 45,4% исследованных проб [12–16].

Изучение контаминации питьевой воды и воды различных водных сред для последующего прогнозирования рисков заражения астровирусной инфекцией на сегодняшний день является одним из актуальных вопросов эпидемиологии.

Цель настоящего исследования — изучение контаминации питьевой воды и воды различных водных сред *Astrovirus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2018–2023 гг. учреждениями Роспотребнадзора в рамках контрольно-надзорных

и профилактических мероприятий были отобраны пробы питьевой воды и воды различных водных объектов, а также сточной воды — СВ ($n=75\,113$) в соответствии с МУК 4.2.2029-05 «4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Санитарно-вирусологический контроль водных объектов. Методические указания», МУК 4.2.2746-10 «4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Порядок применения молекулярно-генетических методов при исследовании очагов острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью. Методические указания». Объем исследованных проб в зависимости от видов воды представлен в табл. 1. Исследования проб воды из систем централизованного (ЦВ) и нецентрализованного водоснабжения (НЦВ), а также поверхностных водных объектов (ПВО) и СВ были проведены в 89 субъектах Российской Федерации в аккредитованных в Национальной системе аккредитации лабораториях Центров гигиены и эпидемиологии. Вода отобранных проб доставлена в лаборатории с соблюдением требований по доставке; в лабораториях проведено предварительное концентрирование вирусов в соответствии с МУК 4.2.2746-10.

Пробы воды были исследованы методом ам-

плификации нуклеиновых кислот на наличие РНК *Astrovirus*. Для проведения исследований использованы тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора). Аналитическая чувствительность теста составляет $1\cdot10^3$ геномных эквивалента на миллилитр биоматериала. Результаты исследований учтены в форме Федерального статистического наблюдения по РФ № 2-11-ф «Сведения о деятельности лабораторий промышленно-санитарного, санитарно-гигиенического, биофизического, микробиологического и паразитологического профиля Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения — центров гигиены и эпидемиологии ФМБА России». Первичные данные были собраны и получены на базе ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Обработка полученных результатов проведена с использованием Excel 2016 (Microsoft, США). Для доли положительных образцов был рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ) по методу Уилсона с использованием программного обеспечения R. Оценка значимости тренда к снижению (увеличению) доли положительных образцов воды прове-

Таблица 1
Объем исследованных проб воды различных водных объектов в РФ за 2018–2023 гг.

Годы	Централизованное водоснабжение	Нецентрализованное водоснабжение	Поверхностные водные объекты	Сточная вода
2018	6382	96	1057	644
2019	8142	456	2745	1135
2020	5765	197	1442	712
2021	8743	93	1988	896
2022	9112	207	3579	1988
2023	9913	498	5477	3846
Итого	48057	1547	16288	9221

дена методом Манна–Кендалла с применением программного обеспечения R. Тренд считался значимым при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований представлены в табл. 2. Средний удельный вес проб воды из систем ЦВ и НЦВ, контамированной *Astrovirus*, за период 2018–2023 гг. составил 0,14 и 0,13% проб соответственно.

Средний удельный вес проб воды из ПВО и СВ, контамированной *Astrovirus*, составил 0,36 и 11,50% проб соответственно.

Статистически значимых различий по показателям контаминации *Astrovirus* для воды из систем ЦВ, НЦВ и ПВО не выявлено (табл. 3). Показатели контаминации СВ *Astrovirus* были значительно выше по сравнению с таковыми для всех изученных видов водных сред (по сравнению с показателями контаминации воды из проб систем ЦВ — $\chi^2(1)=6069,4$; воды из проб систем НЦВ — $\chi^2(1)=26,2$; воды из ПВО — $\chi^2(1)=1639,7$; $p<0,001$).

Анализ динамики показателей контаминации выявил, что за 2018–2023 гг. доля проб контамини-

рованной *Astrovirus* воды из систем ЦВ и НЦВ, а также ПВО и СВ значительно не изменилась. Статистически значимых трендов к росту или снижению показателя не обнаружено.

Корреляционно-регрессионный анализ не выявил каких-либо статистически значимых зависимостей между контаминацией воды из систем ЦВ и НЦВ, а также СВ и ПВО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных данных по исследованию воды различных водных источников был представлен как зарубежными, так и отечественными учеными [6, 7, 12–19].

Значение частоты обнаружения *Astrovirus* в воде из систем ЦВ, полученное в ходе настоящего исследования (0,14%), было сопоставимо с данными по Архангельской области, где в разные годы в питьевой воде астровирусы обнаруживались в 0,5–1,0% исследованных проб (в 2012 — 1% (1/100); в 2013 — 0,8% (1/118); в 2014 — 0,5% (1/184); в 2015 — 0,7% (3/460)) [17]. В данных, представленных зарубежными исследователями, частота контаминации питьевой воды *Astrovirus* была несколь-

Показатели контаминации воды различных сред по наличию *Astrovirus* за 2018–2023 гг.

Годы	Централизованное водоснабжение		Нецентрализованное водоснабжение	
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ
2018	4 (0,06)	0,02–0,16	0	0–3,77
2019	7 (0,09)	0,03–0,18	0	0–0,81
2020	5 (0,09)	0,03–0,20	0	0–1,86
2021	28 (0,32)	0,21–0,46	2 (2,15)	0,26–7,55
2022	12 (0,13)	0,07–0,23	0	0–1,77
2023	13 (0,13)	0,07–0,22	0	0–0,74
Итого	69 (0,14)	0,11–0,18	2 (0,13)	0,02–0,47

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Показатели контаминации воды различных сред по наличию *Astrovirus* за 2018–2023 гг.

Годы	Поверхностные водные объекты		Сточная вода	
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ
2018	1 (0,10)	0,00–0,53	118 (18,32)	15,41–21,33
2019	7 (0,26)	0,10–0,52	258 (22,73)	20,32–25,28
2020	1 (0,07)	0,00–0,39	52 (7,30)	5,50–9,47
2021	1 (0,05)	0,00–0,28	199 (22,21)	19,53–25,08
2022	16 (0,45)	0,26–0,72	196 (9,86)	8,58–11,25
2023	33 (0,60)	0,42–0,84	237 (6,16)	5,42–6,97
Итого	59 (0,36)	0,28–0,47	1060 (11,50)	10,85–12,16

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

ко выше [6, 14, 17]. Так, в Словении астровирусы были обнаружены в 2,2% образцов питьевой воды (2/89) и в 1,4% образцов грунтовой воды [14]. В питьевой воде французского водоснабжения (Франция) положительными на астровирус были 12% проанализированных образцов воды (8/68) [6].

Контаминация воды ПВО в Российской Федерации в ходе данного комплексного исследования была значительно ниже, чем в работах некоторых отечественных ученых [15, 18]. Так, Р.А. Дмитриевой и соавт. показана контаминация *Astrovirus* 30% отобранных образцов (в ходе настоящего исследования — 0,36% образцов) воды рек среднеевропейских регионов Российской Федерации [15]. В поверхностных водоемах Таиланда (г. Чангмай) частота обнаружения *Astrovirus* составила 4,8% [12], что более чем в 10 раз выше по сравнению с данными, полученными по Российской Федерации. В поверхностных водоемах Иордании частота обнаружения была еще более высокой: 12% проанализированных образцов воды (8/68) были положительными на *Astrovirus* [13]. В образцах поверхностных вод Словении частота обнаружения *Astrovirus* достигала 27,0% (17/63) [14].

Удельный вес нестандартных проб СВ, контаминированной *Astrovirus*, до очистки, по данным работ [15–18], составляет 91,7–100% образцов. Исследователи из Китая обнаружили *Astrovirus* во всех исследованных пробах СВ (n=36) [17]. По данным отечественных ученых, контаминация *Astrovirus* неочищенных СВ составляла более 90% [15, 16, 18], а при очистке частота обнаружения вируса снижалась лишь до 50,1% случаев [15].

Французские ученые, опубликовавшие свою работу в 2003 г., считали, что контаминация воды *Astrovirus* связана со значительным повышением риска гастроэнтеритов (относительный риск — 1,51 (95% ДИ 1,17–1,94; p=0,002) [6]. Исследователи также считали, что астровирус является кандидатом для включения в программу эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с водным путем передачи [6], поскольку этот путь является одним из важных в следствие низкой инфицирующей дозы астровирусов [1, 7, 20]. Однако на сегодняшний день надзор за возбудителем астровирусной инфекции, несмотря на достаточную устойчивость вируса в окружающей среде, высокую генетическую изменчивость, способ-

нность нового астровируса вызывать заболевания центральной нервной системы [21–23], осуществляется не в полной мере [3]. Исследование 254 образцов кала детей с острым вялым параличом в Нигерии показало выделение астровирусов, классифицированных как *Astrovirus 4*, *Astrovirus 5*, *Astrovirus 8* и *Astrovirus MLB-3* [21]. Исследование иммунокомпрометированных пациентов с острым энцефалитом показало обнаружение нового *Astrovirus A1/HMO* [22]. Диагностика необычного и фатального случая прогрессирующего энцефалита у взрослого с ослабленным иммунитетом, у которого в начале заболевания наблюдалась двусторонняя потеря слуха, показала, что нейроинвазивная инфекция мозга была вызвана *Astrovirus VA/HMO* [23].

Astrovirus обладает высокой способностью к межвидовой передаче [10, 21]. Имеются данные о передаче вируса от домашних животных к человеку [23, 24]. Авторы полагают, что выявление астровирусов в СВ, грунтовых водах и речной воде может обуславливать возможность их потенциального распространения и межвидовой передачи [25].

Учитывая выявляемость *Astrovirus* в воде различных водных объектов, установленную в ходе настоящего исследования, а также его способность вызывать заболевания нервной системы [9–11, 21–23], особую актуальность приобретает проведение геномного надзора за астровирусной инфекцией (секвенирование генома выделенных *Astrovirus*, изучение распространенности в популяции различных сублиний *Astrovirus*, дифференцированное изучение заболеваемости астровирусными кишечными инфекциями и инфекциями нервной системы, вызванными *Astrovirus*). Все вышеуказанное требует постановки новых исследовательских задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление в питьевой воде и воде различных водных сред *Astrovirus* свидетельствует о циркуляции вируса в водных экосистемах и необходимо-

сти проведения дальнейшего мониторинга для надзора за астровирусной инфекцией. Обозначенная авторами генетическая изменчивость вируса, способность новых астровирусов вызывать заболевания центральной нервной системы требуют постановки новых исследовательских задач для эпидемиологического надзора за астровирусной инфекцией.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости проведения дезинфекции СВ, а также систематического контроля эффективности их обеззараживания перед сбросом в водоемы с целью снижения эпидемической опасности.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fu J., Yu F., Li H., Shen L., Tian Y., Jia L., Zhang D., Yang P., Wang Q., Gao Z. Acute gastroenteritis outbreaks caused by human *Astrovirus*, 1978–2021: a systematic review. *Biosaf Health* 2023; 5(2): 120–125, <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2023.02.004>.
2. Lu L., Zhong H., Xu M., Jia R., Liu P., Su L., Cao L., Zhu X., Xu J. Diversity of classic and novel human *Astrovirus* in outpatient children with acute gastroenteritis in Shanghai, China. *Front Microbiol* 2023; 14: 1265843, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1265843>.
3. Lu L., Zhong H., Xu M., Su L., Cao L., Jia R., Xu J. Molecular and epidemiological characterization of human adenovirus and classic human *Astrovirus* in children with acute diarrhea in Shanghai, 2017–2018. *BMC Infect Dis* 21(1): 713, <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06403-1>.
4. Lu L., Jia R., Zhong H., Xu M., Su L., Cao L., Dong Z., Dong N., Xu J. Molecular characterization and multiple infections of *Rotavirus*, *Norovirus*, *Sapovirus*, *Astrovirus* and *Adenovirus* in outpatients with sporadic gastroenteritis in Shanghai, China, 2010–2011. *Arch Virol* 2015; 160(5): 1229–1238, <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2387-1>.
5. Johnson C., Hargett V., Cortez V., Meliopoulos V., Schultz-Cherry S. *Astrovirus* pathogenesis. *Viruses* 2017; 9(1): 22, <https://doi.org/10.3390/v9010022>.

- 6.** Gofti-Laroche L., Gratacap-Cavallier B., Demanse D., Genuolaz O., Seigneurin J.M., Zmirou D. Are waterborne astrovirus implicated in acute digestive morbidity (E.MI.R.A. study)? *J Clin Virol* 2003; 27(1): 74–82, [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(02\)00130-0](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(02)00130-0).
- 7.** Olaimat A.N., Taybeh A.O., Al-Nabulsi A., Al-Holy M., Hatmal M.M., Alzyoud J., Aolymat I., Abughoush M.H., Shahbaz H., Alzyoud A., Osaili T., Ayyash M., Coombs K.M., Holley R. Common and potential emerging foodborne viruses: a comprehensive review. *Life (Basel)* 2024; 14(2): 190, <https://doi.org/10.3390/life14020190>.
- 8.** Шилова Ю.А., Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В., Колтунова Ю.Б., Бельская И.В. Вклад сапо- и астровирусов в заболеваемость кишечными вирусными инфекциями в Республике Беларусь. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology* 2022; 4: 14–22. Shilova Yu.A., Poklonskaya N.V., Amvrosyeva T.V., Koltunova Yu.B., Belskaya I.V. Sapovirus and astrovirus acute gastroenteritis in the Republic of Belarus. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology* 2022; 4: 14–22.
- 9.** Vu D.-L., Bosch A., Pintó R.M., Guix S. Epidemiology of classic and novel human *Astrovirus*: gastroenteritis and beyond. *Viruses* 2017; 9(2): 33, <https://doi.org/10.3390/v9020033>.
- 10.** Vu D.L., Cordey S., Brito F., Kaiser L. Novel human *Astroviruses*: novel human diseases? *J Clin Virol* 2016; 82: 56–63, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.07.004>.
- 11.** Cordey S., Vu D.-L., Schibler M., L'Huillier A., Brito F., Docquier M., Posfay-Barbe K.M., Petty T.J., Turin L., Zdobnov E.M., Kaiser L. *Astrovirus* MLB2, a new gastroenteric virus associated with meningitis and disseminated infection. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(5): 846–853, <https://doi.org/10.3201/eid2205.151807>.
- 12.** Kumthip K., Khamrin P., Ushijima H., Maneekarn N. Detection of six different human enteric viruses contaminating environmental water in Chiang Mai, Thailand. *Microbiol Spectr* 2023; 11(1): e0351222, <https://doi.org/10.1128/spectrum.03512-22>.
- 13.** Saadoun I., Ababneh Q., Jaradat Z. Genomic detection of waterborne enteric viruses as water quality indicators in Al-Zarqa River, Jordan. *J Water Health* 2021; 19(4): 604–615, <https://doi.org/10.2166/wh.2021.038>.
- 14.** Steyer A., Torkar K.G., Gutiérrez-Aguirre I., Poljšak-Prijatelj M. High prevalence of enteric viruses in untreated individual drinking water sources and surface water in Slovenia. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214(5): 392–398, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.05.006>.
- 15.** Дмитриева Р.А., Доскина Т.В., Загайнова А.В., Недачин А.Е., Абрамов И.А., Булатова К.В. Изучение циркуляции вирусов в воде поверхностных водоемов и в сточных водах. *Гигиена и санитария* 2019; 98(11): 1201–1205. Dmitrieva R.A., Doskina T.V., Zagainova A.V., Nedachin A.E., Abramov I.A., Bulatova K.V. The study of circulation of viruses in surface waters and in wastewater. *Gigiena i sanitariya* 2019; 98(11): 1201–1205.
- 16.** Недачин А.Е., Дмитриева Р.А., Доскина Т.В., Долгин В.А., Чуланов В.П., Пименов Н.Н. Сточные воды как резервуар возбудителей кишечных вирусных инфекций. *Гигиена и санитария* 2015; 94(7): 37–40. Nedachin A.E., Dmitrieva R.A., Doskina T.V., Dolgin V.A., Chulanov V.P., Pimenov N.N. Waste waters as the reservoir of intestinal enteric viral infections. *Gigiena i sanitariya* 2015; 94(7): 37–40.
- 17.** Lin X., Zou R., Liu Y., Ji F., Tao Z., Xu A. Continuous detection of norovirus and *Astrovirus* in wastewater in a coastal city of China in 2014–2016. *Lett Appl Microbiol* 2021; 73(4): 418–425, <https://doi.org/10.1111/lam.13530>.
- 18.** Загайнова А.В., Юдин С.М., Абрамов И.А., Недачин А.Е., Асланова М.М., Лукашина М.В., Савостикова О.Н., Кузь Н.В., Ракова В.М. Определение перечня потенциально патогенных и патогенных микроорганизмов бактериальной, вирусной и паразитарной природы, циркулирующих в сточных и поверхностных водах. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2021; 2: 50–63. Zagainova A.V., Yudin S.M., Abramov I.A., Nedachin A.E., Aslanova M.M., Lukashina M.V., Savostikova O.N., Kuz N.V., Rakova V.M. Determination of the list of potentially pathogenic and pathogenic microorganisms of bacterial, viral and parasitic nature circulating in wastewater and surface waters. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 2021; 2: 50–63.
- 19.** Бобун И.И., Бузинов Р.В., Шишко Л.А., Болтенков В.П., Моргунов Б.А., Гудков А.Б. Особенности вирусного загрязнения питьевой воды в Архангельской области. *Экология человека* 2016; 2: 3–7, <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-2-3-7>. Bobun I.I., Buzinov R.V., Shishko L.A., Boltenkov V.P., Morgunov B.A., Gudkov A.B. Features of viral contamination of drinking water in Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka*

2016; 2: 3–7, <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-2-3-7>.

20. Pexara A., Govaris A. Foodborne viruses and innovative non-thermal food-processing technologies. *Foods* 2020; 9(11): 1520, <https://doi.org/10.3390/foods9111520>.

21. Ijeomah I.M., Temitope F.O.C., Lander C., Sheriff A.T., Uwem G.E., Bernard O.A., Oluseyi O.A., Elijah O.I., Toluwanini A.G., Arthur O.O., Toluwanimi A.E., Bolutife P.O., Damilola O.G., Titilola O.O., Oluwadamilola G.A., Muhammad A.I., Omotosho K.I., Johnson A.A., Jelle M., Olubusuyi A.M. Classic human *Astrovirus* 4, 8, MLB-3, and likely new genotype 5 sublineage in stool samples of children in Nigeria. *J Med Virol* 2024; 96(3): e29489, <https://doi.org/10.1002/jmv.29489>.

22. Brown J.R., Morfopoulou S., Hubb J., Emmett W.A., Ip W., Shah D., Brooks T., Paine S.M., Anderson G., Virasami A., Tong C.Y., Clark D.A., Plagnol V., Jacques T.S., Qasim W., Hubank M., Breuer J. *Astrovirus VA1/HMO-C*: an increasingly recognized neurotropic pathogen in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60(6): 881–888, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu940>.

23. Naccache S.N., Peggs K.S., Mattes F.M., Phadke R., Garrison J.A., Grant P., Samayoa E., Federman S., Miller S., Lunn M.P., Gant V., Chiu C.Y. Diagnosis of neuroinvasive *Astrovirus* infection in an immunocompromised adult with encephalitis by unbiased next-generation sequencing. *Clin Infect Dis* 2015; 60(6): 919–923, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu912>.

24. Roach S.N., Langlois R.A. Intra- and cross-species transmission of *Astroviruses*. *Viruses* 2021; 13(6): 1127, <https://doi.org/10.3390/v13061127>.

25. Hata A., Kitajima M., Haramoto E., Lee S., Ihara M., Gerba C.P., Tanaka H. Next-generation amplicon sequencing identifies genetically diverse human *Astroviruses*, including recombinant strains, in environmental waters. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11837, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30217-y>.

ских исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», доцент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Г. М. Трухина, д. м. н., профессор, зав. отделом микробиологических методов исследования факторов окружающей среды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи;

Е. А. Попцова, главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл», Йошкар-Ола;

Л. Ф. Гафарова, зав. лабораторией бактериологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», аспирант кафедры микробиологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета;

А. А. Самотоина, младший научный сотрудник отдела микробиологических методов исследования факторов окружающей среды ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Мытищи;

Г. А. Тимербулатова, к. м. н., врач по общей гигиене отдела коммунальной гигиены и гигиены труда ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)»; доцент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Л. М. Фатхутдинова, д. м. н., профессор, зав. кафедрой гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г. Г. Бадамшина, д.м.н., зав. отделом микробиологиче-

ской гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан); доцент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Для контактов: Бадамшина Гульнара Галимьяновна, e-mail: ggbadamshina@yandex.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ОТ ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

УДК 616.617-003.7

3.2.2 — эпидемиология, 1.5.11 — микробиология

Поступила 06.03.2025

Е. В. Беляева¹, Д. В. Кряжев¹, Г. Б. Ермолина¹, И. С. Шкуркина¹, О. С. Стрельцова²

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — изучение микрофлоры катетеров и мочевых конкрементов у пациентов урологического стационара, определение антибиотико- и фагорезистентности и способности к формированию биопленки выделенной микрофлоры.

Материалы и методы. Проведен микробиологический анализ 24 мочевых конкрементов и 43 удаленных во время хирургического вмешательства катетеров от 63 взрослых пациентов урологического отделения стационара. У выделенной микрофлоры определяли антибиотикорезистентность и чувствительность к коммерческим препаратам бактериофагов фенотипическими методами. Степень биопленкообразования оценивали по адгезии в лунках полистиролового планшета.

Результаты. Микрофлора была выявлена в 16 из 24 проб мочевых конкрементов и в 39 из 43 проб мочевых катетеров. Всего выделена 101 культура микроорганизмов, причем в 34 пробах — бактериальные ассоциации, в 21 пробе — монокультуры. Из грамотрицательной флоры чаще всего встречались *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. В группе грамположительных бактерий доминировали *Enterococcus faecalis* и стафилококки. Из всех выделенных бактериальных культур 55% отличались полирезистентностью. Треть штаммов стафилококков были метициллин-резистентными, 57% энтеробактерий обладали бета-лактамазами расширенного спектра, 26% — карбапенемазами, из которых половина была представлена металло-бета-лактамазами. Выявленна значительная доля фагорезистентных изолятов среди основных уропатогенных бактерий. Так, лизису различными бактериофагами были подвержены только 45–64% штаммов *E. coli*, 12–69% — *K. pneumoniae*, 2 из 4 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 2 из 12 культур стафилококков и 35–80% — *E. faecalis*. Исследование способности к формированию биопленки показало, что пленкообразующие свойства более выражены у культур энтеробактерий, выделенных с катетеров, чем из мочевых камней. Степень биопленкообразования была более выражена у энтерококков и неферментирующих грамотрицательных бактерий, чем у энтеробактерий и стафилококков.

Заключение. Проведенное нами исследование показало высокую степень инфицирования мочевых конкрементов и катетеров, при этом обсеменение катетеров наблюдалось вдвое чаще, чем конкрементов. Среди выделенной микрофлоры выявлена большая доля культур, резистентных к антибиотикам и бактериофагам и способных формировать биопленки.

Ключевые слова: микрофлора мочевых катетеров и конкрементов; антибиотикорезистентность; фагочувствительность; биопленкообразование.

CHARACTERISTICS OF MICROFLORA ISOLATED FROM UROLOGICAL HOSPITAL PATIENTS

E. V. Belyaeva¹, D. V. Kryazhev¹, G. B. Ermolina¹, I. S. Shkurkina¹, O. S. Streletsova²

¹Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I. N. Blokhina, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of this study was to examine the microflora of catheters and urinary calculi in patients of a urology hospital, to determine antibiotic and phage resistance, and to assess the ability of the isolated microflora to form biofilms.

Materials and methods. Microbiological analysis was performed on 24 urinary calculi and 43 surgically removed catheters from 63 adult patients of the urology department. The isolated microflora were assessed for antibiotic resistance and sensitivity to commercial bacteriophage preparations using phenotypic methods. The degree of biofilm formation was assessed by adhesion in the wells of a polystyrene plate.

Results. Microflora was detected in 16 of 24 urinary calculi samples and in 39 of 43 urinary catheter samples. A total of 101 microbial cultures were isolated, with 34 samples containing bacterial associations and 21 samples containing monocultures. *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were the most frequently encountered gram-negative bacteria. *Enterococcus faecalis* and staphylococci dominated among gram-positive bacteria. Of all bacterial isolates, 55% were multidrug-resistant. A third of staphylococcal strains were methicillin-resistant, 57% of enterobacteria possessed extended-spectrum beta-lactamases, and 26% possessed carbapenemases, half of which were metallo-beta-lactamases. A significant proportion of phage-resistant isolates was identified among the main uropathogenic bacteria. Thus, only 45–64% of *E. coli* strains were lysed by various bacteriophages, 12–69% of *K. pneumoniae* strains, 2 of 4 *Pseudomonas aeruginosa* strains, 2 of 12 staphylococcal cultures, and 35–80% of *E. faecalis* strains. A study of biofilm formation capacity showed that enterobacteria cultures isolated from catheters exhibited more pronounced film-forming properties than those from urinary stones. Enterococci and non-fermenting gram-negative bacteria were more biofilm-forming than enterobacteria and staphylococci.

Conclusion. Our study demonstrated a high infection rate of urinary stones and catheters, with catheter contamination observed twice as often as calculi. A large proportion of isolated microflora were resistant to antibiotics and bacteriophages and capable of forming biofilms.

Key words: urinary catheter and calculus microflora; antibiotic resistance; phage sensitivity; biofilm formation.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) широко распространены в мире у лиц всех возрастных групп как женского, так и мужского пола. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год [1]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевыводящих путей имеют восходящий путь инфицирования, при этом в большинстве случаев этиопатогеном является *Escherichia coli* [2]. Кроме того, при осложненной ИМП в развитии инфекционного процесса могут участвовать *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Кишечная микробиота и микрофлора мочевыводящих путей играют важную роль в формировании почечных камней [4]. Анализ многолетней динамики микробного пейзажа мочи пациентов в крупном урологическом стационаре показал увеличение выделения бактерий родов *Enterobacter* и *Enterococcus*, остальные представители сохранили стабильные показатели. Преимущественно выявлялись *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* [5].

Основным способом лечения ИМП является антибиотикотерапия, при этом выбор препарата основывается на этиологической структуре возбудителей и данных об их резистентности. Бета-лактамные антибиотики играют ведущую роль при лечении ИМП. В последние годы отмечается тенденция к повышению устойчивости уропатогенных энтеробактерий к антибактериальным препаратам, особенно к бета-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспоринам, карбапенемам), что может приводить к неблагоприятным клиническим исходам ввиду неэффективности применяемого антибиотика [3].

Возбудители болезней в организме человека образуют микробные сообщества в форме биопленок. Эта способность микроорганизмов обеспечивает им успешную защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды и играет важнейшую роль в развитии патологического процесса [6].

Бактериальные биопленки часто связаны с трудно поддающимися лечению пиелонефритами, циститами и другими заболеваниями [7]. Образование бактериальной биопленки способствует рецидиву камнеобразования и устойчивости к противомикробным препаратам, особенно при катетер-ассоциированных ИМП [8].

В данной работе биоматериал для анализа был получен от пациентов крупного урологического стационара, в котором в среднем за год получают лечение около 3000 человек. При этом ежегодно превалирующая патология — мочекаменная болезнь (МКБ): 38,3% (1019/2658) в 2024 г., 52% (1484/2850) — в 2023 г., 48,7% (1361/2795) — в 2022 г. Особенностью лечения урологических пациентов является потребность дренирования мочевыводящих путей в до- и послеоперационном периоде, а также этапность лечения. Так, в 2024 г. повторно (от двух до шести раз) госпитализированных пациентов с мочекаменной болезнью было 19,8% (202 человека). Это пациенты, имеющие нефростомы, стенты, цистостомы, страдающие калькулезным пиелонефритом, с резидуальными камнями, с рецидивными камнями на дренажах и т.д. Кроме того, эти пациенты получали не один курс антибактериального лечения, и для них вопрос устойчивости микрофлоры к антибиотикам является особенно актуальным.

Цель исследования — изучить микрофлору катетеров и мочевых конкрементов у пациентов урологического стационара, определить антибиотико- и фагорезистентность и способность к формированию биопленки у выделенной микрофлоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 67 проб биоматериала, полученных от 63 взрослых пациентов урологического стационара (средний возраст 57 лет, медианный — 64 года), включающих 24 пробы с конкрементами и 43 пробы с удаленными во время хирургического вмешательства катетерами после операций нефролитотрипсии, удаления стента мочеточника и/или нефростомического дренажа. Исследование

проведено в соответствии с нормами международного законодательства (Хельсинская декларация 1964 г. в редакции 2024 г.) на основании информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, полученного от пациентов. Биоматериал помещали в питательный бульон, инкубировали при 37°C в течение 18–24 ч, затем проводили рассев по Голду на чашки Петри со средой Эндо и колумбийским агаром, содержащим 5% бараньей крови. Через сутки просматривали посевы и при наличии роста микрофлоры выполняли идентификацию микробов с использованием диагностических тест-систем и времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии. Антибиотикорезистентность культур определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон (согласно руководству Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST 2024)). Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) выявляли методом комбинированных дисков согласно руководству EUCAST [9]. Продукцию карбапенемаз и металло-бета-лактамаз подтверждали модифицированными методами инактивации карбапенемов mCIM и eCIM с использованием чувствительного к меропенему тест-штамма *E. coli* ATCC 25922 [10, 11].

Чувствительность бактерий к бактериофагам оценивали методом «стерильного пятна» на плотных питательных средах с использованием коммерческих препаратов производства НПО «Микроген».

Способность штаммов к биопленкообразованию определяли по модифицированному методу G.F. O'Toole и соавт. [12], оценивая интенсивность окрашивания биопленки, сформировавшейся в лунках П-образного полистиролового планшета, кристаллическим фиолетовым с последующей элюзией 96% спиртом. Оптическую плотность (ОП) элюата измеряли на фотометре при длине волны 540 нм. Степень пленкообразования определяли по коэффициенту k , рассчитанному как отношение разности суммарной ОП₅₄₀ опытных и контрольных (безмикробных) образцов к суммарной ОП₅₄₀

клеток каждого штамма, выросших в лунках планшета, до окрашивания. Способность к биопленкообразованию считали низкой в пределах k от 0,10 до 1,99; умеренной — от 2,0 до 5,0; высокой — от 5,10 до 9,99; сверхвысокой — выше 10,0.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2013. Применяли методы описательной статистики: вычисляли среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m) и критерий значимости Стьюдента (t). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p < 0,05$).

Проверку равенства дисперсий в выборках осуществляли методом F-теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиологическое исследование биоматериала от пациентов урологического стационара показало, что в 16 из 24 проб мочевых конкрементов (67%) была выявлена микрофлора, тогда как инфицирование мочевых катетеров достигало 91% (39 из 43 проб). Обсеменение мочевых камней и медицинских имплантатов описано во многих научных работах. Так, было отмечено, что у пациентов с мочекаменной болезнью при исследовании конкрементов высевались микроорганизмы в 59% случаев, в то время как колонизация мочеточниковых стентов составляла 68–90%, а уретральных катетеров — до 80% случаев [13]. В работах Ю.М. Романовой с соавт. [14] и Т.С. Перепановой с соавт. [15] инфекционные камни наблюдались у 51 и 43% пациентов после перкутанной нефролитотрипсии соответственно.

В наших исследованиях выделена 101 культура микроорганизмов, причем рост факультативно-анаэробной микрофлоры наблюдался как в монокультуре (21 проба), так и в ассоциациях (34 пробы). В работах других исследователей также отмечался большой процент ассоциаций как среди микробиоты удаленных мочевых камней — 62% [14], так и в катетер-ассоциированной группе уропатогенных бактерий — 80% [16].

Результаты анализа количественного и видового состава микрофлоры биоматериала от пациентов урологического стационара представлены в табл. 1. Следует отметить, что культуры микроорганизмов обнаруживались в пробах с катетерами практически вдвое чаще, чем в пробах с конкрементами, и их видовой состав был богаче (20 видов против 13).

В биопробах с удаленными катетерами монокультуры были обнаружены в 11 случаях, в 18 про-

бах наблюдалась ассоциации из двух штаммов патогенов, в 8 пробах — из трех, в 2 случаях — из четырех штаммов бактерий. Из 16 инфицированных конкрементов монокультуры были выявлены в 10 случаях, а в шести — отмечены ассоциации из двух штаммов патогенов.

В микробных сообществах, формирующихся как на катетерах, так и на конкрементах, среди энтеробактерий чаще всего встречались клебсиеллы (*K. pneumoniae* и *E. coli*), среди неферментиру-

Таблица 1

Количественный состав микрофлоры биоматериала от пациентов урологического стационара

Виды	Выделено из проб с катетерами (n=43)		Выделено из проб с конкрементами (n=24)	
	Число штаммов	Процент от числа исследованных проб	Число штаммов	Процент от числа исследованных проб
Грамотрицательная флора				
Всего	41	95,3	13	54,2
Энтеробактерии	35	81,4	11	45,8
<i>Escherichia coli</i>	7	16,3	4	16,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	30,2	3	12,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	4,7	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	7,0	1	4,2
<i>Citrobacter freundii</i>	3	7,0	1	4,2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4,7	2	8,3
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,3	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3	7,0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	2,3	0	0
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	6	14,0	2	8,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	7,0	1	4,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	2,3	1	4,2
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	4,7	0	0
Грамположительная флора				

Виды	Выделено из проб с катетерами (n=43)		Выделено из проб с конкрементами (n=24)	
	Число штаммов	Процент от числа исследованных проб	Число штаммов	Процент от числа исследованных проб
Всего	38	88,4	9	37,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	51,2	4	16,7
Стафилококки	8	18,6	4	16,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,3	1	4,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	9,3	1	4,2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	7,0	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	0	1	4,2
<i>Staphylococcus caprae</i>	0	0	1	4,2
Коринебактерии	4	9,3	1	4,2
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	2	4,7	0	0
<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	1	2,3	0	0
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	2,3	0	0
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	0	0	1	4,2
Грибы рода <i>Candida</i>	4	9,3	0	0

Окончание таблицы 1

ющих грамотрицательных бактерий — *P. aeruginosa*. В группе грамположительных бактерий доминировали *E. faecalis* и стафилококки.

Анализ чувствительности к антибиотикам выделенных культур бактерий показал, что, за исключением *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris* и *Acinetobacter* spp., представители остальных видов (53 штамма) отличались полирезистентностью, т.е. были устойчивы к трем и более классам антибиотиков. К таким относились все штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*, а также 3 из 4 штаммов *E. cloacae*, одна культура *Morganella morganii*, 7 из 12 штаммов стафилококков, 3 из 5 — коринебактерий и 2 штамма *E. faecalis*, один из которых показал устойчивость к линезолиду, другой — к ванкомицину. Среди стафи-

локков один штамм *Staphylococcus aureus*, один — *Staphylococcus epidermidis* и два штамма *Staphylococcus haemolyticus* оказались метициллинрезистентными.

Наибольшую эффективность против грамотрицательной флоры проявлял цефтазидим + авибактам, а также против *E. coli* и *P. mirabilis* — карбапенемы, против *P. aeruginosa* — аминогликозиды. Ставилококки были полностью чувствительны к линезолиду и нитрофурантоину, а энтерококки — к ампициллину.

Все культуры кишечных палочек, клебсиелл и энтеробактеров обладали бета-лактамазами, инактивирующими ампициллин и тикарциллин. У 26 из 46 культур энтеробактерий были обнаружены БЛРС: 9 из 11 культур *E. coli*, 12 из 16 культур *K. pneumoniae*, 3 из 4 — *E. cloacae*, 2 из 4 — *P.*

mirabilis. Эти результаты вполне согласуются с данными других исследователей. Так, среди уропатогенных *E. coli*, выделенных от больных в стационаре, 31% обладал БЛРС [16], а частота продукции БЛРС среди клинических изолятов *E. coli*, выделенных от пациентов с внебольничными инфекциями мочевых путей, составила 21,9% [17]. Ю.Л. Набока с соавт. [18] отмечали нарастание частоты обнаружения БЛРС-продуцирующих *E. coli* за 8 лет наблюдений от 55,7 до 81,1% и стабильно высокое присутствие в анализах от больных с ИМП других энтеробактерий, содержащих БЛРС (71,4–81,8%). По данным С.А. Егоровой и соавт. [19], все выделенные в стационарах штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуцирующие бета-лактамазы, характеризовались множественной устойчивостью к антимикробным препаратам других групп: аминогликозидам, фторхинолонам, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу, но более 90% штаммов сохраняли чувствительность к нитрофуранам. Нитрофураны и фосфомицин остаются препаратами первой линии терапии неосложненных циститов, вызванных уропатогенной *E. coli* [20, 21]. В нашем исследовании 7 из 9 продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* были чувствительны к нитрофурантоину, а шесть — к фосфомицину, в то время как из 16 культур *K. pneumoniae* только три показали чувствительность к нитрофурантоину и ни одна — к фосфомицину. Значимое возрастание резистентности уропатогенных *E. coli* к фосфомицину от 25,7 до 48,9% за 8 лет наблюдений отмечали также Ю.Л. Набока с соавт. [18].

До недавнего времени считалось, что карбапенемы сохраняют максимально высокую эффективность при эмпирической терапии тяжелых инфекций, но на сегодняшний день появилась и быстро распространяется устойчивость к этим антибиотикам, причем одна из серьезных угроз связана с металло-бета-лактамазой [22, 23].

Проведенная нами фенотипическая детекция карбапенемаз позволила обнаружить их у 11 штаммов *K. pneumoniae* и одного штамма *E. cloacae*, при

этом 5 культур *K. pneumoniae* и *E. cloacae* обладали металло-бета-лактамазами.

В последние годы стал возрождаться интерес к применению бактериофагов в терапии различных инфекций, в частности ИМП [24]. Нами была исследована чувствительность выделенных культур бактерий к коммерческим препаратам бактериофагов (табл. 2).

Среди энтеробактерий лизису различными бактериофагами были подвержены только 45–64% штаммов *E. coli* и 12–69% — *K. pneumoniae*, при этом протеи, морганеллы, энтеробактеры, цитробактеры и серрация бактериофагами не лизировались. Среди грамположительных бактерий резистентность к фагам проявили 10 из 12 культур стафилококков и 20–65% — *E. faecalis*. Среди неферментирующих глюкозу грамотрицательных бактерий только 2 из 4 штаммов *P. aeruginosa* лизировались бактериофагами, а другие представители — нет.

Т.С. Перепанова и соавт. [25] предложили применять пиобактериофаг поливалентный как альтернативу антибиотикотерапии для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при перкутанной нефролитотрипсии, однако авторы использовали препарат после специальной подборки из коллекции фагов, а не коммерческий. По нашим результатам, применение бактериофагов в терапии ИМП может быть весьма ограниченным и только после исследования чувствительности к ним выделенных культур бактерий.

Формирование биопленок является фундаментальным аспектом ИМП. Способность к формированию биопленки была выявлена нами у всех выделенных штаммов бактерий, однако в различной степени. В целом степень биопленкообразования была более выражена у энтерококков и неферментирующих грамотрицательных бактерий, чем у энтеробактерий и стафилококков (табл. 3).

Н.И. Игнатова с соавт. [26] при оценке пленкообразующих свойств культур, выделенных из мочевых камней, методом посева на агар с конго

Таблица 2

Фагочувствительность основных видов бактерий, выделенных от урологических больных

Вид	Всего	Препараты бактериофагов									
		Колипротейный	Пиобактериофаг комплексный	Интектибактериофаг	Стафилококковый	Бактериофаг псевдомонас аэргиноза	Секстрафаг	Пиобактериофаг поливалентный	Бактериофаг клебсиелла поливалентный	Бактериофаг клебсиелла пневмонии	
<i>Enterococcus faecalis</i>	26	0	14	10	0	0	19	9	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	0	1	0	0	1	1	0	0	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	1	1	1	1	0	0	1	0	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	0	1	1	0	0	1	0	0	0	
<i>Staphylococcus caprae</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
<i>Escherichia coli</i>	11	6	7	7	0	0	5	5	0	3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	0	2	0	0	0	7	9	11	9	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0	1	2	0	2	3	1	0	0	

Таблица 3

Степень биопленкообразования у различных групп бактерий

Бактерии	Степень биопленкообразования, коэффициент k
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,89±0,48*, **
Энтеробактерии	3,93±0,47*, *
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	7,59±1,52*, **
Стафилококки	3,93±0,49**, **

Примечания: * p<0,01; ** p<0,02.

красным отмечали высокую способность к пленкообразованию у энтерококков и подавляющего большинства исследованных энтеробактерий.

Нами было проведено сравнение способности

к биопленкообразованию всех энтеробактерий, выделенных с катетеров и из конкрементов. Согласно F-тесту, между количеством штаммов с низкой, высокой и сверхвысокой степенью биопленко-

образования в этих группах наблюдалось статистически значимое различие ($F_{\text{ЭМП}} > F_{\text{табл.}}$, $p < 0,01$). Таким образом, доля культур энтеробактерий с сильно выраженной способностью к формированию биопленки была значительно выше среди изолятов с катетерами, чем из мочевых камней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный поток больных, проходящих через урологический стационар за год; применение эндоскопических операций и манипуляций, требующих дренирования мочевыводящей системы; повторные госпитализации (этапное лечение) — все это может быть источником микробной контаминации пациентов.

Проведенное нами исследование показало высокую степень инфицирования как мочевых конкрементов, так и катетеров, причем 55% выделенных бактериальных культур отличались полирезистентностью. Треть штаммов стафилококков (4 из 12) были метициллинрезистентными, среди энтеробактерий 57% обладали БЛРС и 26% — карбапенемазами, из которых половина была представлена металло-бета-лактамазами. Тестирование штаммов на чувствительность к бактериофагам выявило значительную долю фагорезистентных изолятов среди основных уропатогенных бактерий. Исследование способности к формированию биопленки показало, что пленкообразующие свойства более выражены у культур энтеробактерий, выделенных с катетерами, чем из мочевых камней. При этом обсеменение катетеров происходило вдвое чаще, чем конкрементов. Широкое распространение культур, резистентных к антибиотикам и бактериофагам и способных формировать биопленки, подчеркивает необходимость поиска новых путей в борьбе с инфекциями мочевыделительной системы.

Финансирование исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания по теме НИР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузнецова М.В., Пospelova Ю.С., Масленникова И.Л., Старчич Э.М. Биопленкообразование *Escherichia coli* как триггер катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра* 2022; 1: 13–25, <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2022.1.2>. Kuznetsova M.V., Pospelova J.S., Maslennikova I.L., Starčić E.M. Biofilm formation of *Escherichia coli* as a trigger of catheter-associated urinary tract infections. *Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo tsentra* 2022; 1: 13–25, <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2022.1.2>.
2. Хуснудинова Т.А., Шипицына Е.В., Крысанова А.А., Савичева А.М. Профили и генетические детерминанты антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский алфавит* 2021; 18: 12–15, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-12-15>. Khusnutdinova T.A., Shipitsyna E.V., Krysanova A.A., Savicheva A.M. Profiles and genetic determinants of antimicrobial resistance in pathogens causing community-acquired urinary tract infections in reproductive-age women. *Medicinskij alfavit* 2021; 18: 12–15, <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-12-15>.
3. Котов С.В., Пульбере С.А., Алесяна Н.В., Бояркин В.С., Гуспанов Р.И., Беломытцев С.В., Котова Д.П. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. *Урология* 2021; 1: 5–12, <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.5-12>. Kotov S.V., Pulbere S.A., Alesina N.V., Boyarkin V.S., Guspanov R.I., Belomytsev S.V., Kotova D.P. The problem of antibiotic resistance of microorganisms in patients with urinary tract infections. *Urologiiia* 2021; 1: 5–12, <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.5-12>.
4. Al K.F., Joris B.R., Daisley B.A., Chmiel J.A., Bjazevic J., Reid G., Gloor G.B., Denstedt J.D., Razvi H., Burton J.P. Multi-site microbiota alteration is a hallmark of kidney stone formation. *Microbiome* 2023; 11(1): 263, <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01703-x>.
5. Стрельцова О.С., Антонян А.Э., Елагин В.В., Игнатова Н.И., Юнусова К.Э., Жиляева-Фомина Т.Р., Лазукин В.Ф., Каменский В.А. Интраоперационное применение фотодинамической терапии как метода

- инактивации уропатогенной флоры (пилотное исследование). *Урологические ведомости* 2023; 13(4): 347–357, <https://doi.org/10.17816/uuroved595870>. Streltsova O.S., Antonyan A.E., Elagin V.V., Ignatova N.I., Yunusova K.E., Zhilyaeva-Fomina T.R., Lazukin V.F., Kamensky V.A. Intraoperative application of photodynamic therapy as a method of inactivation of uropathogenic flora (pilot study). *Urologicheskiye vedomosti* 2023; 13(4): 347–357, <https://doi.org/10.17816/uuroved595870>.
6. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. *Фарматека* 2020; 6: 34–42, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.34–42>. Khryanin A.A., Knorring G.J. Modern concepts of microbial biofilms. *Farmateka* 2020; 6: 34–42, <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.34–42>.
 7. Ермоленко З.М., Слукин П.В., Фурсова Н.К. Биопленки микроорганизмов в урологии: клиническая значимость и контроль связанных с ними инфекций. *Бактериология* 2021; 6(2): 47–61, <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2021-2-47-61>. Ermolenko Z.M., Slukin P.V., Fursova N.K. Microbial biofilms in urology: clinical significance and control of associated infections. *Bakteriologiya* 2021; 6(2): 47–61, <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2021-2-47-61>.
 8. Razi A., Ghiael A., Dolatabadi F.K., Haghghi R. Unraveling the association of bacteria and urinary stones in patients with urolithiasis: an update review article. *Front Med* 2024; 11: 1401808, <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1401808>.
 9. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0. URL: www.eucast.org/resistance_mechanisms.
 10. Pierce V.M., Simner P.J., Lonsway D.R., Roe-Carpenter D.E., Johnson J.K., Brasso W.B., Boben-chik A.M., Lockett Z.C., Charnot-Katsikas A., Ferraro M.J., Thomson R.B. Jr, Jenkins S.G., Limbago B.M., Das S. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2017; 55(8): 2321–2333, <https://doi.org/10.1128/JCM.00193-17>.
 11. Sfeir M.M., Hayden J.A., Fauntleroy K.A., Mazur C., Johnson J.K., Simner P.J., Das S., Satlin M.J., Jenkins S.G., Westblade L.F. EDTA-modified carbapenem inactivation method: a phenotypic method for detecting Metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2019; 57(5): 01757–01865, <https://doi.org/10.1128/jcm.01757-18>.
 12. O'Toole G.F., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 49–79, <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.49>.
 13. Перепанова Т.С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 37: 18–27. Perepanova T.S. The value of infections with the formation of biofilms in urology. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 37: 18–27.
 14. Романова Ю.М., Мулабаев Н.С., Толордава Э.Р., Серегин А.В., Серегин И.В., Алексеева Н.В., Степанова Т.В., Левина Г.А., Бархатова О.И., Гамова Н.А., Гончарова С.А., Диденко Л.В., Раковская И.В. Микробные сообщества на мочевых камнях. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2015; 2: 20–25. Romanova Yu.M., Mulabaev N.S., Tolordava E.R., Seregin A.V., Seregin I.V., Alexeeva N.V., Stepanova T.V., Levina G.A., Barhatova O.I., Gamova N.A., Goncharova S.A., Didenko L.V., Rakovskaya I.V. Microbial communities on kidney stones. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* 2015; 2: 20–25.
 15. Перепанова Т.С., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арутамов Л.Д., Раджабов У.А. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; 4: 96–99. Perepanova T.S., Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D., Radzhabov U.A. Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2016; 4: 96–99.
 16. Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С., Демаков В.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: биологические свойства и колонизационная активность. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра* 2019; 1: 14–22, <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2019.1.1>. Kuznetsova M.V., Gisatullina Yu.S., Demakov V.A. Uropathogenic strains of *Escherichia coli*: biological properties and colonization activity. *Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo tsentra* 2019; 1: 14–22, <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2019.1.1>.

- 17.** Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология* 2020; 1: 19–31, <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.19–31>. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. The state of antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of multicenter international study «DARMIS-2018». *Urologiia* 2020; 1: 19–31, <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.19–31>.
- 18.** Набока Ю.Л., Алькина А.К., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Джалафония К.Т., Черницкая М.Л. Мониторинг микробиоты мочи и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре. *Вестник урологии* 2020; 8(3): 47–57, <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>. Naboka Yu.L., Alkina A.K., Kogan M.I., Gudima I.A., Ibishhev Kh.S., Jalagoniya K.T., Chernitskaya M.L. Monitoring of urinary microbiota and uropathogens' antibiotic resistance in one urological hospital. *Vestnik urologii* 2020; 8(3): 47–57, <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-47-57>.
- 19.** Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Липская Л.В., Коноваленко И.Б., Пясетская М.Ф., Курчикова Т.С., Ведерниковая Н.Б., Морозова О.Т., Смирнова М.В., Попенко Л.Н., Любушкина М.И., Савочкина Ю.А., Макарова М.А., Сужаева Л.В., Остапкова Ю.В., Иванова М.Н., Павелкович А.М., Наабер П., Сепп Э., Кыльялг С., Мициулявичене И., Балоде А. Инфекция и иммунитет 2013; 3(1): 29–36. Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Lipskaya L.V., Konovalenko I.B., Pyasetskaya M.F., Kurchikova T.S., Vedernikova N.B., Morozova O.T., Smirnova M.V., Popenko L.N., Lubushkina M.I., Savochkina J.A., Makarova M.A., Suzhaeva L.V., Ostankova J.V., Ivanova M.N., Pavelkovich A.M., Naaber P., Sepp E., Kljalg S., Micileviciene J., Balode A. Enterobacteriaceae, producing esbls and Metallo-β-lactamase NDM-1, isolated in hospitals of Baltic region countries. *Infektsiya i imunitet* 2013; 3(1): 29–36.
- 20.** Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 2020; 132(3): 234–250, <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>.
- 21.** Яковлев С.В., Гаджиева З.К., Суворова М.П. Антибиотическая активность нитрофуранов (нитрофурантоин, фуразидин и фуразидина калиевая соль) в отношении уропатогенной *Escherichia coli*, выделенной у пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2024; 3: 113–120, <https://doi.org/10.18565/urology.2024.3.113–120>. Yakovlev S.V., Gadzhieva Zh.K., Suvorova M.P. Antimicrobial activity of nitrofurans (nitrofuranoin, furazidine and furazidine potassium salt) against uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with lower urinary tract infections. *Urologiia* 2024; 3: 113–120, <https://doi.org/10.18565/urology.2024.3.113–120>.
- 22.** Восканян Ш.Л., Яровой С.К., Тутельян А.В., Псеунова Д.Р., Печеник А.С. Особенности циркуляции грамотрицательных карбапенемрезистентных микроорганизмов в различных отделениях многопрофильного стационара. *Санитарный врач* 2023; 5: 300–310, <https://doi.org/10.33920/med-08-2305-03>. Voskanyan Sh.L., Yarovoy S.K., Tutelyan A.V., Pseunova D.R., Pechenik A.S. Features of the circulation of gram-negative carbapenem-resistant microorganisms in various departments of a multidisciplinary hospital. *Sanitarnyy vrach* 2023; 5: 300–310, <https://doi.org/10.33920/med-08-2305-03>.
- 23.** Масягутова Л.М., Гизатуллина Л.Г., Кудакаева Р.Х. Распространенность генов антибиотикорезистентности карбопенемаз группы металло-β-лактамаз в штаммах энтеробактерий, выделенных у пациентов многопрофильного стационара в регионе с развитой нефтегазовой промышленностью. *Санитарный врач* 2024; 2: 105–112, <https://doi.org/10.33920/med-08-2402-02>. Maisyagutova L.M., Gizatullina L.G., Kudakaeva R.H. The prevalence of antibiotic resistance genes of carbopenemases of the metallo-β-lactamase group in enterobacteria strains isolated from patients of a multidisciplinary hospital in a region with a developed petrochemical industry. *Sanitarnyy vrach* 2024; 2: 105–112, <https://doi.org/10.33920/med-08-2402-02>.
- 24.** Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология* Е.В. Беляева, Д.В. Кряжев, Г.Б. Ермолина, И.С. Шкуркина, О.С. Стрельцова

и антимикробная химиотерапия 2021; 23(1): 55–54, <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.1.55–64>. Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Bacteriophage therapy: back to the future. *Kliniceskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya* 2021; 23(1): 55–54, <https://doi.org/10.36488/cmac.2021.1.55–64>.

25. Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Толордава Э.Р., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; 1: 132–138, <https://doi.org/10.29188/2222–8543–2019–11–1–132–138>. Perepanova T.S., Merinov D.S., Kazachenko A.V., Tolordava E.R., Malova Yu.A. Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotripsy using the drug pyobacteriophage. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2019; 1: 132–138, <https://doi.org/10.29188/2222–8543–2019–11–1–132–138>.

26. Игнатова Н.И., Елагин В.В., Иванова Т.С., Харитонова Т.М., Антонян А.Э., Стрельцова О.С. Оценка потенциальной патогенности микроорганизмов, ассоциированных с конкрементами мочевыделительной системы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2022; 67(6): 369–373, <https://doi.org/10.51620/0869–2084–2022–67–6–369–373>. Ignatova N.I., Elagin V.V., Ivanova T.S., Kharitonova T.M., Antoneyan A.E., Streltsova O.S. Evaluation of the

potential pathogenicity of microorganisms associated with urinary calculi. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2022; 67(6): 369–373, <https://doi.org/10.51620/0869–2084–2022–67–6–369–373>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. В. Беляева, к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

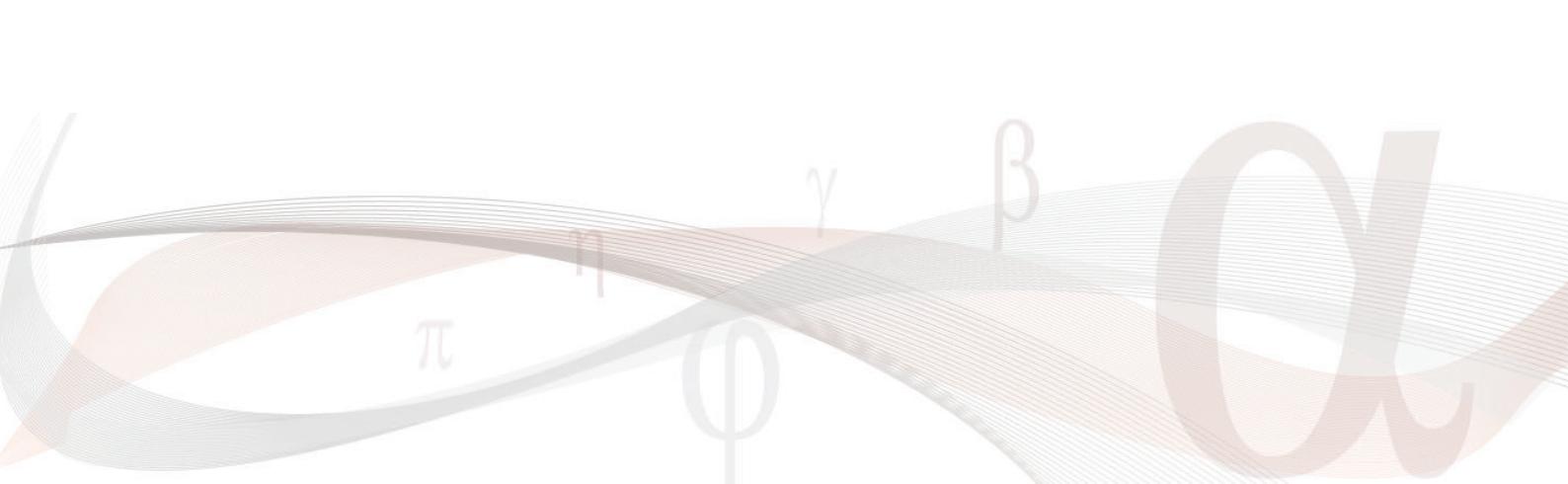
Д. В. Кряжев, д. б. н., ведущий научный сотрудник — зав. лабораторией микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

Г. Б. Ермолина, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

И. С. Шкуркина, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород;

О. С. Стрельцова, д. м. н., профессор кафедры урологии им. Е. В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Кряжев Дмитрий Валерьевич,
e-mail: micbiol2008@yandex.ru



ПАКЕТЫ ЯЗЫКА R ДЛЯ АНАЛИЗА, МОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (ОБЗОР)

УДК 519.2:614.4

3.2.2 — эпидемиология

Н.В. Саперкин

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

В сложившихся реалиях эпидемиологическая диагностика призвана не только решать традиционно имеющиеся задачи, но и уметь отвечать на новые. Неотъемлемым направлением эпидемиологической диагностики является использование математического моделирования для получения прогнозов и дальнейшего планирования ответных действий, оценки эффективности мероприятий. Решение этих задач в полном объеме возможно только с применением современного программного обеспечения.

Материалы и методы. Проведен критический анализ опубликованных пакетов для языка R согласно принципам составления систематического обзора оригинальных исследований. Обзор основан на заранее выстроенной стратегии поиска: использовали международные ресурсы CRAN и GitHub. Единицей анализа выступали руководства пользователя и виньетки к пакетам. Поиск и скрининг проведены независимо двумя авторами, с разрешением разногласий во мнениях путем консенсуса.

Результаты. Применительно к эпидемиологическому анализу нами был определен ряд особенностей языка R среди других инструментов. В анализ вошло 87 описаний пакетов, удовлетворявших критериям включения. В зависимости от тематики первые три ранговых места заняли следующие пакеты: 51,72% — для работы с временными рядами (arima2, tsibble, arfima, fracdiff и др.); 14,94% — компартментные модели (tsiR, deSolve, EpiDynamics, genSEIR и др.); 11,49% — для создания агентных моделей (ibmcraft, Covasim, NetLogoR, nlrx и др.). Особого внимания заслуживают пакеты для использования в дидактических целях, а именно shinySIR и DSAIDE.

Заключение. В настоящий момент доступны пакеты для разработки как классической модели SIR, так и ее модификаций (SEIR, SVEIR и пр.). Опубликовано несколько пакетов для конструирования агентных моделей на языке R с возможностью создания агентов и спецификации правил их поведения. Предложено большое количество пакетов для изучения временных рядов (линейных, нелинейных, персистентных или антипERSISTENTНЫХ, с или без экзогенных переменных и пр.).

Ключевые слова: моделирование; прогнозирование; язык программирования R; анализ; эпидемиология.

R PACKAGES FOR MORBIDITY ANALYSIS, MODELING AND FORECASTING IN EPIDEMIOLOGY (REVIEW)

N.V. Saperkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

In the current environment, epidemiological diagnostics is called upon not only to solve traditional problems but also to address new ones. An integral part of epidemiological diagnostics is the use of mathematical modeling to generate forecasts, plan responses, and evaluate the effectiveness of interventions. A comprehensive solution to these problems is only possible with the use of modern software.

Materials and methods. A critical analysis of published R packages was conducted according to the principles of systematic reviews of original research. The review was based on a predefined search strategy, using the international resources CRAN and GitHub. User manuals and package vignettes were used as the units of analysis. The search and screening were conducted independently by two authors, with disagreements resolved by consensus.

Results. For epidemiological analysis, we identified several features of the R language among other tools. The analysis included 87 package descriptions that met the inclusion criteria. The following packages occupied the top three rankings based on their topic: 51.72% for time series analysis (arima2, tsibble, arfima, fracdiff, etc.); 14.94% for compartmental models (tsiR, deSolve, EpiDynamics, genSEIR, etc.); and 11.49% for agent-based modeling (ibmcraft, Covasim, NetLogoR, nlrx, etc.). Packages for educational use, namely shinySIR and DSAIDE, deserve special attention.

Conclusion. Currently, packages are available for developing both the classic SIR model and its modifications (SEIR, SVEIR, etc.). Several packages for constructing agent-based models in the R language have been published, allowing for the creation of agents and the specification of their behavioral rules. A large number of packages have been proposed for studying time series (linear, nonlinear, persistent or antipersistent, with or without exogenous variables, etc.).

Key words: modeling; forecasting; R programming language; analysis; epidemiology.

ВВЕДЕНИЕ

В сложившихся реалиях эпидемиологическая диагностика призвана не только решать традиционно имеющиеся задачи, но и уметь отвечать на новые. Особое место в настоящее время отводится моделированию сценариев развития эпидемической ситуации и составлению на этой основе прогнозов различного горизонта с использованием современных программных средств [1–3].

До настоящего момента отсутствуют полноценное описание и сравнение пакетов для языка R, которые могут помочь в решении различных задач оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа не только с научными, но и с практическими целями. В публикации А.П. Цыпина и А.С. Сорокина [4] предложены классификационные признаки статистического программного обеспечения, но касаются они в основном лицензионных продуктов. Существуют и отдельные руководства по R в области прогнозирования временных рядов с подробным описанием кода, но эпидемиологические примеры в них зачастую отсутствуют или же иллюстративный материал не касается сферы здравоохранения [5–9]. Между тем язык программирования R рассматривают как основной инструмент прежде всего для нужд статистики и эпидемиологического анализа [3, 10–14].

Цель обзора — критическая оценка возможностей современного языка программирования R в виде специализированных пакетов с точки зрения проведения эпидемиологического и статистического анализа в практической деятельности и научной сфере.

В данном обзоре после рассмотрения общей характеристики языка R с учетом специфики эпидемиологии приведены собственно результаты критического обзора соответствующих пакетов: общая характеристика, описание пакетов для работы с компартментными моделями. Кроме того, рассмотрены возможности разработки агентных моделей, а также дано описание возможностей анализа временных рядов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения критического обзора опубликованных пакетов библиотек на языке программирования R был проведен на систематической основе поиск соответствующих описаний пакетов в международных ресурсах CRAN и GitHub [15, 16]. Заранее разработанная поисковая стратегия предполагала использование следующих ключевых слов и их сочетаний: model, forecast, prognosis, prediction, simulation, agent, compartmental, time series. Поиск подразумевал просмотр названий пакетов и аннотаций к ним, после чего при необходимости скринингу подвергали «руководства по использованию пакета» (reference manual) или описания от авторов пакетов в формате так называемой виньетки (vignette). Ввиду использования указанных выше международных хранилищ поиск информации производился только на английском языке. Ограничений по дате публикации установлено не было. При необходимости получения дополнительных сведений контактировали с авторами пакета посредством электронной почты.

Для пригодных пакетов фиксировали сведения следующего плана: оригинальные сокращенное и полное названия, версия, назначение, ФИО авторов, ссылку на источник пакета и DOI, дату публикации пакета, наличие и описание встроенных наборов данных. Поиск и скрининг проведены независимо двумя авторами, с разрешением разногласий во мнениях путем консенсуса. Ручной поиск (основной) также был дополнен поиском с помощью большой языковой модели DeepSeek V3, ассистент-версия 1.2.3 (Китай). Блок-схема работы с источниками построена в соответствии с рекомендациями PRISMA [17]. Под пакетом мы подразумевали совокупность функций на языке R, данных и скомпилированного программного кода в определенном формате [18]. Пакеты инсталлировали в R 4.2.2 (RStudio) [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы применительно к эпидемиологическому анализу нами были обозначе-

ны следующие основные преимущества языка R среди других подобных инструментов:

- 1) обширный набор пакетов, в том числе тех, которые пригодны для решения эпидемиологических задач (например, Epi, epiR, EpiStats и др.);
- 2) развитая база для статистического анализа (важно отметить, что язык R изначально создавался статистиками);
- 3) широкие возможности визуализации: эпидемические кривые, тепловые карты, кривые выживаемости Каплана–Мейера, диаграммы рассеяния и др.;
- 4) высокая воспроизводимость анализа: ход работы записывается в скрипты (файлы с расширением .R);
- 5) комбинирование функций из разных пакетов, создание собственных функций для специфических задач; возможность интегрировать R с другими языками (C++, Python) для ресурсоемких задач;
- 6) возможность импорта информации из различных форматов, работа с датами и текстовыми данными, что важно в эпидемиологии;

7) анализ пространственных данных, работа с shape-файлами и пр.;

8) другие особенности: открытый исходный код, отсутствие лицензионных ограничений, возможность работы на основных операционных системах, а также автоматизация отчетов (с помощью R Markdown, Quarto).

Отмеченные выше моменты целесообразно учитывать при обучении работе с языком R и при его практическом использовании. Далее представлены результаты собственно систематического обзора пакетов на языке R с учетом обозначенной сферы интересов. Поиск произведен 15.06.2025 в двух источниках: официальном репозитории пакетов CRAN и web-сервисе GitHub [15, 16]. Исходно найдено 6276 ссылок на информацию о пакетах. После удаления дублирующихся вариантов, просмотра заголовков и аннотаций в итоговый анализ вошло 87 описаний пакетов для языка программирования R по интересующей тематике (см. рисунок).



Общая характеристика найденных пакетов для языка R

Публикация инструкций по использованию пакетов проходила в 2016–2025 гг., что может говорить как о сохраняющемся интересе специалистов к разработке инструментов по моделированию, так и о неодинаковой оперативности по обновлению продукта. Суммарно пакеты, созданные и/или обновленные в 2024–2025 гг., составили 56,32%.

Отметим, что рассмотренные пакеты предназначались для различных областей знания (экономика, финансы, медико-биологические исследования и др.), включая и непосредственно нужды эпидемиологов (например, EpiDynamics, EpiModel, epitrix, IxPopDyMod, surveil и пр.). В частности, имея пакет facilityepimath, врач получает доступ к гибкой количественной основе для расчета базового репродуктивного числа R_0 в широком спектре математических моделей передачи инфекции среди пациентов, госпитализированных в медицинские организации [20].

Просмотренные пакеты были написаны как вmonoавторстве, так и коллективом исследователей (37 пакетов, или 42,53%). Примером международного сотрудничества по созданию продукта может послужить достаточно известный пакет forecast для анализа временных рядов.

Установлено, что 36 пакетов по моделированию для языка R имели встроенные наборы реальных данных, что способствует большей наглядности использования пакета и повышает удобство работы с ним.

В зависимости от применимости в эпидемиологии, тематики и по способу моделирования первые три ранговых места в порядке убывания заняли следующие пакеты: 51,72% — для работы с временным рядами (arima2, tsibble, arfima, fracdiff и др.); 14,94% — компартментные модели, в том числе 2 пакета для решения обыкновенных дифференциальных уравнений (tsiR, deSolve, EpiDynamics, genSEIR и др.); 11,49% — для создания агентных моделей (например, ibmcraftr, Covasim, NetLogoR, nlrx и др.). Пакеты отличались

не только по функционалу и тематике, но и по своему размеру и числу доступных пользователю функций. Для их создания использованы как традиционные подходы к биостатистике, так и байесовский метод. Кроме того, важно отметить неодинаковый формат написания функций и их аргументов в разных пакетах (строчные и прописные буквы, наличие иных символов), что может некоторым образом усложнять работу пользователя, особенно на первом этапе знакомства с пакетами. Одни пакеты предназначены в первую очередь непосредственно для подгонки моделей временных рядов, другие же содержат те или иные статистические тесты для оценки качества подгонки моделей и прогнозов.

Особого внимания заслуживают пакеты для использования в дидактических целях. В частности, пакет shinySIR предназначен для визуализации моделей на основе обычных дифференциальных уравнений. При этом он задуман авторами в том числе и как учебное пособие, поскольку помогает наглядно представить, как изменение различных параметров влияет на динамику модели (при наличии минимального знания программирования на языке R) [21]. Пакет DSAIDE также можно использовать в образовательном процессе при разборе имитационных моделей [22, 23]. Авторы пакета ставили цель помочь студентам в освоении эпидемиологии инфекционных заболеваний в свете динамических систем.

Характеристика пакетов для работы с компартментными моделями

Компартментным моделям, опирающимся на дифференциальные уравнения, было посвящено 14,94% всех изученных пакетов. Публикация сведений о них в международных репозиториях происходила с 2020 по 2025 г., что может отражать неснижающийся интерес к ним.

Пакет EpiDynamics 0.3.1 позволяет строить как детерминированные, так и стохастические модели, а также визуализировать результаты моделирования. Пакет tsiR 0.4.3 применяется для работы

с TSIR, моделями временного ряда SIR, с использованием различных вариантов подгонки для динамических рядов, содержащих информацию об инфекционных заболеваниях [24]. С помощью пакета genSEIR 0.1.1 проводят прогнозирование эпидемических кривых, строя обобщенную модель SEIR по [25]. Модели SIR с расширенным пространством, или state-space, состояний могут быть реализованы с помощью eSIR 0.4.2.

Пакет epichains 0.1.1 предложено использовать при проведении анализа эпидемических вспышек, в частности при определении их продолжительности и т.д. Происходит моделирование размера и длины ветвящихся процессов с произвольным распределением потомков, т.е. возможно описывать развитие популяции объектов (например, людей) на протяжении нескольких поколений или периодов времени.

Еще один подход к SIR-моделям воплощен в SIRmcmc 1.1.1. Пакет REffectivePred 1.0.1 на основе SIRS производит подгонку и прогноз числа заболевших, используя предполагаемое эффективное репродуктивное число. Пакет denim 1.2.1 позволяет работать с детерминированными дискретными моделями с разделением по времени. Интересен и пакет facilityepimath 0.1.0, созданный для анализа математических моделей передачи инфекции в медицинских организациях [20].

Отдельно обратим внимание на два пакета, которые были сконструированы непосредственно для использования в учебном процессе. Пакет shinySIR 0.1.2 позволяет интерактивно изучать различные модели или создавать свои собственные. Пакет DSAIDE 0.9.6 можно рассматривать как пособие при освоении слушателями различных аспектов, касающихся моделирования эпидемического процесса.

Характеристика пакетов для работы с агентными моделями

Пакет ABM 0.4.3 применяют для разработки непрерывных во времени агентных моделей, с числом агентов до нескольких миллионов [26].

Обработка событий происходит в хронологическом порядке, доступна процедура отслеживания контактов. Пакет epiworldR 0.8.3.0 предложен для расследования вспышек инфекций за счет построения моделей передачи возбудителя. В пакете ibmcraftr 1.0.0 имеются инструменты для инициализации синтетической популяции, состоящей из агентов. Для ускорения работы функций интегрирован код C++.

Пакет population 0.3 позволяет работать с дискретными моделями с возрастной структурой. Обнаружено, что некоторые функции из этого пакета не работают в операционной системе Windows. В пакете ibm 0.3.0 предоставлена возможность работы с некоторыми агентными моделями и создания моделей популяционной динамики (например, модели Лотки–Вольтерры с локальными взаимодействиями хищников).

Моделирование случайной эволюции гетерогенных популяций доступно в IBMPopSim 1.1.0. Можно моделировать популяцию, в которой агенты характеризуются возрастом и т.п., а популяция изменяется под воздействием различных событий (рождение, смерть, выбытие и пр.).

Необходимо отметить пакеты для работы над агентными моделями в рамках концепции программного обеспечения NetLogo®: NetLogoR 1.0.5 и nlrx 0.4.5. Первый помогает создавать и запускать пространственно явные агентные модели, используя только средства языка R, а второй производит настройку, запуск и анализ симуляций модели NetLogo в языке R.

Особое положение занимает пакет Covasim, представляющий собой агентную модель COVID-19, но запуск модели возможен через язык R с использованием дополнительных библиотек. Интересен пакет cystiSim 0.1.0, который был написан для разработки моделей распространения тениоза, а также для оценки эффективности мероприятий по контролю. Необходимо обратить внимание и на пакет abmR. В связи с его архивным статусом на момент проведения исследования он был исключен из данного ана-

лиза. Тем не менее исходно в нем предложены функции для построения моделей.

Характеристика пакетов для работы с временными рядами

Продукты для работы с временными рядами преобладали в настоящем обзоре (51,72% всех изученных). Мы их условно объединили в группы по схожести назначения и функционала.

Модели по типу авторегрессионного интегрированного скользящего среднего (ARIMA). Пакет tsibble 1.1.6 является одним из основных для работы с временными рядами. В arima2 3.4.0 подгонка модели к одномерным рядам происходит с помощью алгоритма случайного перезапуска. Пакет bimets 4.0.4 предполагает различные действия с временными рядами, robustarima 0.2.7 — подгонку модели линейной регрессии с ошибками, fable 0.4.1 — работу с различными одно- и многомерными моделями, а sarima 0.9.4 предложен для расширенных мультиплексивных сезонных моделей ARIMA.

Различные модификации ARIMA. Пакет arfima 1.8–1 моделирует ряды с длинной памятью и антиперсистентные ряды (полезно для изучения

цикличности). В дополнение отметим пакеты fracdiff 1.5–3 для работы с дробно-разностными моделями и fracARMA 0.1.0 — для дробного дифференцирования. Пакеты weakARMA 1.0.3, EXPAR 0.1.0, eemdARIMA 0.1.0, EEMDlstm 0.1.0, seriesTARMA 0.5–1 используют для нелинейных временных рядов. Экзогенные переменные в модель можно включить с помощью BayesARIMAX 0.1.1. Пакет EXPARMA 0.1.0 дает доступ к амплитудно-зависимой авторегрессии временных рядов. Пакет tsfknn 0.6.0 позволяет прогнозировать ряды с помощью регрессии k -ближайших соседей. Пакет stlARIMA 0.1.0 создан для одномерного прогнозирования с использованием гибридной модели ARIMA на основе loess-декомпозиции тренда.

Пакеты на основе нейронных сетей. Машинное обучение также было использовано при создании пакетов для временных рядов [27] (см. таблицу).

К группе «разное» нами отнесены: пакет dsa 1.0.12 для сезонной и календарной корректировки временных рядов с ежедневной частотой; bdsm 0.2.1 для работы с так называемыми панельными данными; tsfngm 0.1.0 для нелинейных моделей роста; tsutils 0.9.4 с разнообразными функциями обработки временных рядов; SimBII 0.2.2 для моде-

Краткая характеристика пакетов на основе нейронных сетей

Наименование пакета и версии	Назначение функций и объект исследования	Тип использованной нейронной сети
ARIMAANN 0.1.0	Разработка гибридной модели ARIMA-ANN, прогнозирование	Искусственные нейронные сети
TSSVM 0.1.0	Одномерные временные ряды и прогнозирование	Опорные векторы
epicasting 0.1.0	Прогнозы, в том числе с поддержкой экзогенных переменных	Ансамбль вейвлетов
AriGaMyANNSVR 0.1.0	Одна гибридная модель и две специальные модели машинного обучения	Искусственная нейросеть и опорная векторная регрессия
tsfgrnn 1.0.5	Стратегии для горизонтов прогнозирования, превышающих 1	Обобщенная нейронная сеть регрессии
echos	Быстрое автоматическое моделирование	Эхо-сети

лей «пространства состояний»; *bigtime* 0.2.3 для векторной авторегрессии. Пакет *fastTS* 1.0.2 использует метод штрафования лассо, что особенно полезно при работе с большими временными рядами, со сложной сезонностью; *hmix* 1.0.2 использует скрытые марковские модели, кластерный анализ. Пакет *tstests* 1.0.1 выбирают для суждений о качестве модели. Реализация различных моделей временных рядов и выбор лучшей — это задача пакета *tsSelect* 0.1.8. В пакете *greybox* 2.0.5 предложено использовать регрессионный анализ. Модель Грея можно построить, применяя пакет *MultiGrey* 0.1.0, что удобно для временных рядов с ограниченным количеством точек данных. Для многомерных моделей описан пакет *legion* 0.2.1. Пакет *forecast* 8.24.0 был создан для прогнозов на основе одномерных временных рядов, а пакет *forecTheta* 3.0 основан на «тета-моделях».

Специализированным можно считать пакет *healthyR.ts* 0.3.1 для временных рядов на основе данных из медицинских организаций (например, средняя продолжительность пребывания в стационаре и т.п.). Здесь же отметим пакет *surveil* 0.3.0 для моделирования динамических изменений показателей смертности или заболеваемости и пакет *tsModel* 0.6–2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прошедшие 5 лет ознаменованы широкой разработкой пакетных средств для языка R, которые можно использовать для моделирования динамических рядов инфекционной заболеваемости. В данной работе предпринята попытка на систематической основе обобщить сведения о соответствующих пакетах библиотек и впервые дана критическая оценка их возможностям для аналитической системы эпидемиологического надзора, научных исследований, а также учебного процесса в вузе.

Выявлено, что доступные на данный момент пакеты для языка R позволяют эпидемиологу не только разрабатывать классическую компартментную модель SIR, но и проводить моделирова-

ние распространения инфекции, используя более сложные версии модели (SEIR и пр.). Представленные в обзоре пакеты различаются набором функций, характеризуются разной степенью сложности, что важно учитывать при их практическом освоении.

Установлено, что для конструирования агентных моделей имеются разнообразные пакеты на языке R. При этом пользователь получает возможность создавать все их основные компоненты, определять правила поведения агентов. Команды для запуска симуляций и анализа результатов в значительной степени зависят от используемого продукта. Вместе с тем специфика решаемых в эпидемиологии инфекционных болезней задач требует существенного внимания к синтаксису, диктуемому пакетами, и отладке работоспособности всего кода.

Доступные в настоящий момент пакеты R, предназначенные для изучения временных рядов, могут помочь определить количественные детерминанты динамического ряда, направления тенденции или ее стабилизации; выявить причинные факторы на интересующих территориях и для групп населения. Специфических «эпидемиологических» пакетов обнаружено не было, в то же время отдельные продукты авторами заявлялись как инструменты для исследований в области здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы прослеживается значительное внимание к созданию пакетных продуктов для языка R, которые предназначены не только для подготовки и работы с временными рядами, но и для построения детерминированных и стохастических моделей различной степени сложности. Имеющиеся на данный момент вычислительные функции, реализованные в соответствующих пакетах для языка R, могут в значительной мере облегчать задачи математического моделирования в соответствии с его определением: формализованное описание основных характеристик

формирования эпидемического процесса в целом или отдельных его проявлений, показывающее качественные и количественные соотношения его движущих сил.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акимкин В.Г., Михеева И.В. Концепция цифровой трансформации системы эпидемиологического надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2025; 2: 16–20, <https://doi.org/10.18565/epidem.2025.15.2.16–20>. Akimkin V.G., Mikheeva I.V. Concept of digital transformation of the epidemiological surveillance system. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nyye voprosy* 2025; 2: 16–20, <https://doi.org/10.18565/epidem.2025.15.2.16–20>.
2. Bjørnstad O.N. *Epidemics: model and data using R. Use R!* Springer International Publishing; 2018.
3. Khan A.M. R-software: a newer tool in epidemiological data analysis. *Indian J Community Med* 2013; 38(1): 56–58, <https://doi.org/10.4103/0970-0218.106630>.
4. Цыплин А.П., Сорокин А.С. Статистические пакеты программ в социально-экономических исследованиях. *Азимут научных исследований: экономика и управление* 2016; 5(4): 379–384. Tsypin A.P., Sorokin A.S. Statistical software packages in socio-economic research. *Azimut nauchnykh issledovaniy: ekonomika i upravleniye* 2016; 5(4): 379–384.
5. Thomopoulos V., Tsichlas K. An agent-based model for disease epidemics in Greece. *Information* 2024; 15(3): 150, <https://doi.org/10.3390/info15030150>.
6. Алексеева В.А. Анализ временных рядов. Ульяновск: УлГТУ; 2020. Alekseeva V.A. *Analiz vremennykh ryadov* [Time series analysis]. Ulyanovsk: UlGTU; 2020.
7. Альсова О.К. Исследование временных рядов в среде R. Новосибирск: НГТУ; 2021. Alsova O.K. *Issledovaniye vremennykh ryadov v srede R* [Research into time series in R]. Novosibirsk: NGTU; 2021.
8. Мастицкий С.Э. Анализ временных рядов с помощью R; 2020. URL: <https://ranalytics.github.io/tsawithr>. Mastitskiy S.E. *Analiz vremennykh ryadov s pomoshch'yu R* [Time series analysis with R]; 2020. URL: <https://ranalytics.github.io/tsawithr>.
9. Chongsuvivatwong V. *Analysis of epidemiological data using R and EpiCalc*. Prince of Songkla University Thailand; 2011.
10. Giorgi F.M., Ceraolo C., Mercatelli D. The R language: an engine for bioinformatics and data science. *Life (Basel)* 2022; 12(5): 648, <https://doi.org/10.3390/life12050648>.
11. Femi A.F., Samuel I.O. The needs to embrace R programming language in every organizations that deals with statistical research and data analysis. *IRE Journals* 2022; 5(7): 357–365.
12. Tippmann S. Programming tools: adventures with R. *Nature* 2015; 517: 109–110, <https://doi.org/10.1038/517109a>.
13. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. *Forecasting: principles and practice*. 2nd edition. Melbourne, Australia: OTexts; 2018.
14. Hyndman R.J., Khandakar Y. Automatic time series forecasting: the forecast package for R. *J Stat Softw* 2008; 27(1): 1–22.
15. Available CRAN packages by Name. URL: https://cran.r-project.org/web/packages/available_packages_by_name.html.
16. R infrastructure. URL: <https://github.com/r-lib/>.
17. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71, <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
18. Кабаков Р.И. *R в действии*. Пер. с англ. Киселева А.Н. М: ДМУ Пресс; 2023. Kabakov R.I. *R v dejstvii* [R in action]. Kiselev A.N. (translator). Moscow: DMU Press; 2023.
19. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
20. Toth D.J.A., Khader K., Mitchell C., Samore M.H. Transmission thresholds for the spread of infections in health-care facilities. *medRxiv* 2025.02.21.25322698, <https://doi.org/10.1101/2025.02.21.25322698>.
21. shinySIR: Interactive Plotting for Mathematical Models of Infectious Disease Spread. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=shinySIR>.
22. DSAIDE package tutorial. URL: <https://cran.rstudio.com/web/packages/DSAIDE/vignettes/DSAIDE.html>.
23. Handel A. Learning infectious disease epidemiolo-

- gy in a modern framework. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(10): e1005642, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005642>.
24. Becker A.D., Grenfell B.T. tsiR: an R package for time-series susceptible-infected-recovered models of epidemics. *PLoS ONE* 2017; 12(9): e0185528, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185528>.
25. Peng, L., Yang, W., Zhang, D., Zhuge, C., Hong, L. Epidemic analysis of COVID-19 in China by dynamical modeling. *medRxiv* 2020.02.16.20023465, <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023465>.
26. Ma J. ABM R Package: agent based model simulation framework. R package version 0.4.3. 2025. URL: <https://github.com/junlingm/abm>.
27. Aggarwal C.C. *Neural networks and deep learning*. Springer; 2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Н. В. Саперкин, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Саперкин Николай Валентинович,
e-mail: saperkinnv@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

УДК 616.831

3.1.24 — неврология

Поступила 27.06.2025

В. Н. Григорьева, Е. В. Гузанова, К. М. Чекунова

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

Эссенциальный тремор (ЭТ) является распространенным неврологическим расстройством. Его диагностика основана на клинических проявлениях и в большинстве случаев не вызывает особых затруднений. Диагностические сложности возникают при фенотипе «эссенциальный тремор плюс» (ЭТ-плюс), при котором к характерному для ЭТ постуральному и кинетическому тремору присоединяется другая негрубо выраженная неврологическая симптоматика. Еще большие трудности возникают в тех редких случаях, при которых ЭТ через много лет после своего возникновения эволюционирует в болезнь Паркинсона (БП). У таких больных достаточно сложно отдифференцировать синдром ЭТ-плюс от дебюта БП, но установление правильного диагноза крайне важно для определения прогноза заболевания и стратегии ведения пациента.

Представлено собственное наблюдение клинического случая трансформации ЭТ в БП, демонстрирующее важность дифференциальной диагностики этих двух заболеваний. У мужчины 75 лет с 30 лет развился ЭТ с классическими проявлениями. В возрасте около 63 лет к постуральному и кинетическому тремору присоединился тремор покоя, и неврологом был установлен диагноз БП. На протяжении последующих 12 лет приема средних доз леводопа-содержащего препарата у пациента не отмечалось ни феномена истощения дозы, ни лекарственных дискинезий, характерных для такой терапии БП. Тремор покоя постепенно нарастал и в итоге привел к существенным ограничениям жизнедеятельности пациента. На этом этапе вновь возникла необходимость дифференциальной диагностики БП с фенотипом ЭТ-плюс, поскольку признаков для установления клинически достоверного диагноза БП в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств оказалось недостаточно. С диагностической целью была временно уменьшена доза леводопа-содержащего препарата. На протяжении последующих двух недель у пациента существенно увеличились гипокинезия, мышечная ригидность и затруднения инициации произвольных движений. Данный эффект оказался доказательством от противного правильности ранее установленного диагноза БП и необходимости продолжения терапии препаратами леводопы.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики БП у пациента, имевшего до того на протяжении нескольких десятилетий ЭТ. Диагностика БП у таких больных основана прежде всего на детальном анализе анамнеза, клинических данных и результатов неврологического осмотра. Установление правильного диагноза имеет важное значение, поскольку определяет прогноз и лечение пациента.

Ключевые слова: эссенциальный тремор; эссенциальный тремор плюс; болезнь Паркинсона; тремор покоя.

ESSENTIAL TREMOR THAT EVOLVED INTO PARKINSON'S DISEASE. CLINICAL OBSERVATION.

V.N. Grigoryeva, E.V. Guzanova, K.M. Chekunova

Privilzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Essential tremor (ET) is a common neurological disorder. The diagnosis is based on clinical manifestations and in most cases is straightforward. Diagnostic difficulties arise with the "essential tremor plus" (ET-plus) phenotype, when the postural and kinetic tremor characteristic of ET is accompanied by other mild neurological symptoms. Even greater difficulties arise in those rare cases in which ET evolves into Parkinson's disease (PD) many years after its onset. In such patients, it is quite difficult to differentiate ET-plus syndrome from the onset of PD, but establishing the correct diagnosis is crucial for determining the prognosis and patient management strategies.

This article presents a clinical case of ET transforming into PD, demonstrating the importance of differentiating between these two disorders. A 75-year-old man developed ET with classic manifestations at age 30. At approximately age 63, resting tremor developed in addition to postural and kinetic tremor leading a neurologist to diagnose PD. Over the subsequent 12 years of moderate-dose levodopa therapy, the patient experienced neither the dose-wearing phenomenon nor drug-induced dyskinesias, typical of this type of PD therapy. Resting tremor gradually worsened, ultimately leading to significant limitations in the patient's daily activities. At this point, the need for differential diagnosis of PD with the ET-plus phenotype arose again as the clinical features for establishing a definitive diagnosis of PD according to the criteria of the International Parkinson and Movement Disorder Society were insufficient. For diagnostic purposes, the dose of levodopa-containing medication was temporarily reduced. Over the next two weeks, the patient's hypokinesia, muscle rigidity, and difficulty initiating voluntary movements increased significantly. This effect served as evidence against the previously established diagnosis of PD and the need to continue levodopa therapy.

This clinical case demonstrates the challenges of diagnosing PD in a patient who had previously had ET for several decades. Diagnosis of PD in such patients is based primarily on a detailed analysis of the patient's medical history, clinical findings, and neurological examination results. Making the correct diagnosis is crucial as it determines the patient's prognosis and treatment.

Key words: essential tremor; essential tremor plus; Parkinson's disease; resting tremor.

ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальный трепет (ЭТ) является распространенным неврологическим расстройством [1, 2]. В общей популяции его распространенность составляет до 1% у лиц моложе 65 лет, а в более старшем возрасте — от 4,6 до 6,3% [1, 3, 4].

Длительно существующий ЭТ может в конечном итоге трансформироваться в болезнь Паркинсона (БП) [5]. Такое заболевание обозначается как «БП с предшествующим ЭТ» (англ. Parkinson's disease with antecedent ET) [6, 7].

Проявления ЭТ и БП на ее ранней стадии часто похожи, что определяет трудности их дифференцировки. Эти сложности возрастают в связи с выделением в настоящее время такого варианта ЭТ, как ЭТ-плюс, при котором у больного с ЭТ помимо трепетания имеется также иная (хотя и слабо выраженная) неврологическая симптоматика [2]. В то же время ранняя диагностика БП у больных с предшествовавшим ЭТ очень важна для определения прогноза заболевания и пересмотра стратегии лечения пациента.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Представлено собственное наблюдение клинического случая трансформации ЭТ в БП, демонстрирующее важность дифференциальной диагностики этих двух заболеваний.

Пациент А., 75 лет, обратился с жалобами на трепетание рук, ног и головы.

Семейный анамнез: у отца с 50 лет и до конца жизни (умер в 74-летнем возрасте) отмечалось трепетание в руках; к врачам не обращался.

Из анамнеза заболевания установлено, что впервые с 30 лет А. стал замечать трепетание в руках (больше в левой) при удержании их на весу, особенно при волнении. Со временем трепетание при удержании позы стало возникать чаще и распространялось на ноги и голову. В этот период у пациента был диагностирован ЭТ, от которого-либо лечения он отказался. Через несколько лет стал замечать также трепетание при выполнении целенаправленных движений, из-за чего был вынужден

сменить вид деятельности. Через 33 года от появления трепетания в руках при удержании позы (в возрасте 63 лет) пациент А. вновь обратился к врачам из-за того, что стал замечать трепетание рук в покое и небольшую замедленность движений. Неврологом по месту жительства со слов пациента (медицинскую документацию не представил) была диагностирована БП. На протяжении последующих 12 лет к врачам обращался редко. Принимал леводопа-содержащий препарат: сначала по 375 мг в сутки (в три приема), позднее — в суточной дозе 750 мг (в три приема), сочетая этот препарат с агонистом дофаминовых рецепторов (пирибедил) в дозе 100 мг в сутки. За эти годы не наблюдалось ни периодов «застываний» или «скованности» между приемами леводопы, ни периодически возникавших эпизодов непроизвольных движений, помимо трепета. Со слов пациента, на протяжении последних лет он периодически уменьшал или даже пропускал приемы леводопы, однако на его состоянии это существенно не сказывалось.

Пациент А. обратился на данный момент к неврологу в связи с выраженным трепетом рук и сомнением в целесообразности продолжения приема леводопа-содержащего препарата.

При осмотре в неврологическом статусе со стороны черепных нервов выявлялась легкая прерывистость плавного слежения и замедление саккалических движений глаз при произвольных перемещениях взора в разных направлениях. Нарушений обоняния не отмечено. Речь без ослабления модуляции и громкости. Выразительность мимических движений сохранена. Отмечены выраженный постуральный среднеамплитудный трепет в руках; выраженный высокоамплитудный трепет покоя при размещении конечностей на опоре — как в руках (больше в правой), так и в ногах; слабо выраженный интенционный трепет в ногах и руках при выполнении пальценоносовой и пятко-коленной проб; мелкоамплитудный трепет головы и нижней челюсти в вертикальном и горизонтальном положении. Отсутствует характерный для БП симптом

возобновления трепора, т.е. его временного исчезновения при активном поднимании рук из положения на опоре до удержания их параллельно полу. Имелась легкая ригидность мышц конечностей, выявляемая без провоцирующих приемов. Выявлялась легкая брадикинезия (в тестах на постукивание пальцами, кистевые движения, пронацию–супинацию кистей, подвижность ног). Из положения сидя пациент вставал быстро и без поддержки. Постуральной неустойчивости по результатам толчкового теста не было. При стоянии и в положении сидя имел место небольшой наклон туловища вперед. Походка изменена минимально. Повороты вокруг оси тела выполнял без затруднений.

Отклонений от нормы в общих и биохимических анализах крови не отмечено. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены очаговые изменения вещества головного мозга сосудистого характера (Fazekas 1), умеренная заместительная смешанная гидроцефалия.

На момент описываемого обращения у нас возникли сомнения в диагнозе БП в связи с длительным (с 30 лет и на протяжении последующих 45 лет) существованием у пациента постурального трепора в конечностях, отсутствием лекарственных дискинезий и феномена истощения дозы на фоне многолетнего приема леводопа-содержащего препарата и отсутствием симптома возобновления трепора, характерного для БП. Для дифференциальной диагностики ЭТ-плюс и БП пациенту уменьшили дозу препарата леводопа/карбидопа до суточной дозы 375 мг, разделенной на три приема. Через неделю после снижения дозы леводопа-содержащего препарата у пациента существенно увеличились акинезия и мышечная ригидность, что стало ограничивать его жизнедеятельность. Данный факт послужил доказательством правильности ранее установленного диагноза БП, развившейся в ходе трансформации ЭТ. Было продолжено лечение с применением агониста дофаминовых рецепторов и леводопа-содержащего препарата, с восстанов-

лением той его дозы, которую пациент получал неделю назад. Дальнейшее ведение пациента осуществляли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению БП. В частности, была обсуждена возможность проведения глубокой стимуляции мозга с целью устранения трепора, однако пациент от такого рода вмешательств отказался.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Консенсусной классификацией трепора Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств 2018 года ЭТ может расцениваться и как неврологический синдром, и как заболевание [2]. Указанная классификация содержит двухуровневую (двухосевую) систему диагностического описания трепора:

1) ось «Клинические признаки» (особенности дрожания у конкретного пациента с учетом анамнеза, характеристик трепора и (при необходимости) показателей дополнительного обследования, что позволяет квалифицировать трепор как определенный клинический синдром, т.е. специфический вариант трепора);

2) ось «Этиология» (причина имеющегося у пациента дрожания, которая обозначается как «генетическая», «приобретенная» или «идиопатическая — семейная или спорадическая») [2]. Один и тот же клинический синдром трепора может иметь несколько причин, и наоборот: одна и та же причина способна вызывать разные синдромы трепора [2].

В настоящее время ЭТ как синдром диагностируется при наличии у пациента двустороннего трепора действия (т.е. кинетического и постурального дрожания) в руках на протяжении как минимум трех предшествующих лет, сопровождающегося или не сопровождающегося дрожанием другой локализации (например, головы, голосовых связок или ног), при условии отсутствия других неврологических синдромов: дистонии, атаксии или паркинсонизма [1, 2, 5]. Из диагностических критерий ЭТ как синдрома исключен

изолированный трепет, вовлекающий только голову или голосовые связки [2].

У некоторых пациентов с ЭТ со временем к постуральному и кинетическому трепету может присоединиться и другая негрубо выраженная неврологическая симптоматика. Для обозначения таких фенотипов ЭТ используется термин «ЭТ-плюс» [1, 2].

Критерии диагностики синдрома ЭТ-плюс включают наличие трепета, который отвечает характеристикам ЭТ, но сочетается с другими неспецифическими (неопределенной значимости) клиническими признаками [2]. Такими признаками считаются неустойчивость при тандемной ходьбе, негрубо выраженная дистоническая поза, легкие нарушения памяти или другие неврологические проявления в тех случаях, когда их недостаточно для диагностики другого синдрома или заболевания. В частности, к ЭТ-плюс относится сочетание ЭТ с трепетом покоя, который, в отличие от БП, не исчезает при произвольных движениях [2, 8]. В зависимости от дополнительной симптоматики выделяют 4 варианта синдрома ЭТ-плюс:

- 1) мозжечковый (с легкой атаксией, обнаруживаемой, например, при тандемной ходьбе);
- 2) паркинсонический (с легким акинетико-ригидным синдромом или трепетом покоя);
- 3) дистонический (например, с негрубо выраженной дистонической позой тела);
- 4) когнитивный (с невыраженными нарушениями памяти) [1, 2].

Синдромы ЭТ и ЭТ-плюс исключаются в тех случаях, когда у пациента имеется:

изолированный фокальный трепет головы или голосовых связок;

ортостатический трепет с частотой более 21 Гц; трепет, возникающий только при выполнении конкретных действий или придаании конечности определенной позы (англ. task- and position-specific tremor);

внезапно начавшийся и постепенно нарастающий трепет [2, 8].

На синдромальном уровне ЭТ и ЭТ-плюс диагносируются без указания их этиологии [2]. Подчеркивается, что клинические признаки ЭТ и ЭТ-плюс со временем могут видоизменяться. При утрате их соответствия критериям соответствующего синдромального диагноза последний должен быть пересмотрен [2].

Как самостоятельное заболевание ЭТ диагностируется лишь при выяснении его этиологии. Предполагается, что такая этиология связана с нейродегенеративным поражением головного мозга, хотя природа нейродегенерации остается невыясненной [2]. На ЭТ как болезнь указывает, например, его передача в семье по аутосомно-доминантному или сцепленному с X-хромосомой типу наследования [9, 10]. В то же время до сих пор не найдено конкретных генов, мутации в которых вызывают ЭТ [8, 9]. В связи с этим, согласно классификации трепета Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств 2018 года, этиология ЭТ как заболевания может описываться термином «идиопатический семейный» [2]. В то же время вопрос о правомерности и критериях этиологического диагноза «идиопатический спорадический ЭТ» остается открытым [2].

Что касается синдрома ЭТ-плюс, то в тех случаях, когда инструментальное или медико-генетическое обследование пациента доказывает наличие БП, дистонии или наследственной атаксии, устанавливается диагноз выявленного заболевания, а ЭТ-плюс указывается в формулировке диагноза в качестве синдрома, до тех пор, пока клинические проявления соответствуют этому синдрому [2].

В последнее время все чаще описывается развитие БП у пациентов с ранее диагностированным ЭТ или ЭТ-плюс. Основные сложности возникают у пациентов с ЭТ, у которых к имевшемуся на протяжении многих лет кинетическому и постуральному трепету со временем присоединяется трепет покоя. Подобные ситуации и порождают дебаты о том, следует ли в таких случаях оставлять диагноз ЭТ, указывая фенотип ЭТ-плюс, либо переходить к диагнозу БП.

Паркинсонический вариант ЭТ-плюс рассматривается некоторыми авторами как «переход от ЭТ к БП», либо как «БП с предшествующим ЭТ», или как «БП, развившаяся на фоне ЭТ» [5, 11]. Существование паркинсонического варианта ЭТ-плюс, а также развитие БП у пациента с ЭТ предполагает наличие общих механизмов нейродегенерации при ЭТ и БП [5, 12, 13]. Одним из косвенных указаний на общность патогенеза указанных заболеваний служит присутствие телец Леви в области голубоватого пятна у некоторых больных с ЭТ («ЭТ с тельцами Леви») — по данным патоморфологического исследования головного мозга [5, 14].

Установление диагноза БП у пациента с длительным течением ЭТ или ЭТ-плюс имеет важное значение, поскольку определяет тактику дальней-

шего лечения. Однако такого рода диагностика часто представляет значительные трудности, что и подтверждает наше наблюдение.

В рутинной практике верификация БП у больного с ранее диагностированным синдромом ЭТ и дифференциация с ЭТ-плюс основываются прежде всего на клинических данных [8, 15]. Признаки, позволяющие различить ЭТ, ЭТ-плюс и БП [16–18], приведены в таблице.

Что касается анализа клинических данных, важно, что у пациента А. на протяжении 33-летнего периода наблюдались постуральный и интенционный трепор, и лишь после достижения им 63 лет к этим видам дрожания присоединились трепор покоя и легкая замедленность движений. Невролог, впервые увидевший пациента в тот момент,

Отличительные признаки эссенциального трепора, эссенциального трепора плюс и болезни Паркинсона

Признаки	Эссенциальный трепор	Эссенциальный трепор плюс	Болезнь Паркинсона
Возраст дебюта	Чаще средний	Чаще средний	Чаще пожилой
Семейный анамнез	Чаще положительный	Положительный или отрицательный	Чаще отрицательный
Тремор	Постуральный или сочетание постурального и кинетического	Постуральный или сочетание постурального и кинетического; возможен трепор покоя	Часто — трепор покоя; возможен постуральный
Симптом возобновления	Нехарактерен	Нехарактерен	Характерен
Гипокинезия	Отсутствует	Возможна	Облигатна
Мышечная ригидность	Отсутствует	Возможна	Характерна
Постуральная неустойчивость	Отсутствует	Редко	Присутствует на поздних стадиях
Нарушения ходьбы	Отсутствуют	Возможны	Присутствуют уже на ранних стадиях
Реакция на прием противопаркинсонических препаратов	Отсутствует	Отсутствует или незначительно выражена	Отчетливо выражена в начале лечения

диагностировал БП и назначил леводопа-содержащий препарат в средних дозах. Пациент принимал его в течение последующих 12 лет, иногда самостоятельно делая короткие перерывы в лечении. Тремор покоя все эти годы у пациента сохранялся, во время кратковременных «лекарственных каникул» у него не отмечалось нарастания акинезии и ригидности, и за прошедшие годы не было лекарственных дискинезий и феномена «изнашивания» дозы препаратов. Таким образом, на момент обращения пациента к нам признаков для установления клинически достоверного диагноза БП в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств было недостаточно [15]. Действительно, несмотря на наличие акинезии и мышечной ригидности (к тому же еще и слабо выраженных), имелся лишь один «поддерживающий» симптом в виде тремора покоя, а не два, как того требует достоверный диагноз. У пациента не было ни нарушения обоняния, ни леводопа-индуцированных дискинезий, а «явный и выраженный ответ на дофаминергическую терапию» задокументировать было сложно, поскольку такая терапия была начата за 12 лет до описываемого момента. Кроме того, в клинической картине отсутствовал симптом возобновления тремора, характерный для БП. Основанием для подтверждения диагноза БП в конечном итоге стало выраженное нарастание у пациента акинезии после снижения суточной дозы ранее принимавшегося им леводопа-содержащего препарата. Этот феномен послужил доказательством от противного и был расценен нами в качестве эквивалента явного ответа на терапию, что позволило окончательно убедиться в диагнозе БП.

Таким образом, БП, развившаяся у наблюдавшегося нами пациента с предшествовавшим ЭТ, имела свои особенности в виде диссоциации между резко выраженным тремором покоя и слабо выраженной ригидностью/гипокинезией, хорошей реакции на леводопа-содержащие препараты при многолетнем их применении, отсутствия лекар-

ственных дискинезий и феномена истощения дозы леводопа-содержащего препарата, отсутствия симптома «возобновления тремора». Наши данные частично расходятся с данными тех авторов, которые указывают на плохой эффект леводопы у больных с БП, трансформировавшейся из ЭТ [5].

Из инструментальных методов для дифференциальной диагностики ЭТ и БП в рутинной практике возможно использование высокопольной (3 Тл) МРТ и транскраниальной сонографии [8, 19]. На МРТ в режиме SWI при БП сигнал от черной субстанции снижен и отсутствует симптом «ласточкина хвоста», в то время как при ЭТ указанные признаки не выявляются. При анализе МРТ головного мозга пациента А. указанные признаки обнаружены не были.

Для объективизации БП также предложено использовать такие диагностические методы, как одноФотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография [20], однако применение этих технологий в повседневной неврологической практике ограничено [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что ЭТ является распространенным клиническим синдромом, который может быть признаком самостоятельного нейродегенеративного заболевания головного мозга. Его диагностика основана на клинических проявлениях и не вызывает особых трудностей до тех пор, пока в клинической картине не появляются дополнительные неврологические симптомы. В таких случаях достаточно сложно различить синдром ЭТ-плюс как вариант ЭТ и как проявление дебюта БП. Диагностика БП, развившейся из ЭТ, основана прежде всего на детальном анализе клинических данных, включая анамнез болезни и результаты неврологического осмотра. Установление правильного диагноза в таких случаях имеет важное значение, поскольку определяет тактику лечения пациента.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левин О.С., Иллариошкін С.Н., Голубев В.Л. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2022. Levin O.S., Illarioshkin S.N., Golubev V.L. *Ekstrapiramidnye sindromy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Extrapyramidal Syndromes. A guide for Physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2022.
2. Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N., Elble R.J., Hallett M., Louis E.D., Raethjen J., Stamelou M., Testa C.M., Deuschl G.; Tremor task force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and movement disorder society. *Mov Disord* 2018; 33(1): 75–87, <https://doi.org/10.1002/mds.27121>.
3. Муружева З.М., Ежов А.А., Карпенко М.Н., Фоминцева М.А., Клименко В.М., Столяров И.Д. Клинико-электрофизиологическая гетерогенность эссенциального тремора. *Медицинский академический журнал* 2018; 18(4): 64–72, <https://doi.org/10.17816/MAJ18464-72>.
4. Louis E.D. "Essential Tremor Plus": a problematic concept: implications for clinical and epidemiological studies of essential tremor. *Neuroepidemiology* 2020; 54(2): 180–184, <https://doi.org/10.1159/000502862>.
5. Кудреватых А.В., Милюхина И.В. Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 11(3): 94–98, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-94-98>. Kudrevatykh A.V., Miliukhina I.V. The features of the pathogenesis and clinical picture of parkinson's disease that has developed in essential tremor. *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psikhosomatika* 2019; 11(3): 94–98, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-94-98>.
6. Kong Y., Yao L., Xiao X., Chen A., Wang K., Yan H., Sun R., Liu R., Kong Q. Multimodal magnetic resonance findings in Parkinson's disease with "Antecedent essential tremor": a case series of a large kindred. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2025; 21: 79–92, <https://doi.org/10.2147/NDT.S498644>.
7. Thenganatt M.A., Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(Suppl 1): S162–S165, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.032>.
8. Катунина Е.А., Залялова З.А., Покhabов Д.В., Иванова М.З., Семенова А.М. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2023; 15(3): 95–103, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-95-103>. Katunina E.A., Zalyalova Z.A., Pokhabov D.V., Ivanova M.Z., Semenova A.M. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Nevrologiya, neiroopsichiatriya, psikhosomatika* 2023; 15(3): 95–103, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-95-103>.
9. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Álvarez I., Pastor P., Agúndez J.A.G. Genomic markers for essential tremor. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(6): 516, <https://doi.org/10.3390/ph14060516>.
10. Clark L.N., Louis E.D. Essential tremor. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 229–239, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4>.
11. Sepúlveda Soto M.C., Fasano A. Essential tremor: new advances. *Clin Park Relat Disord* 2019; 3: 100031, <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.100031>.
12. Gionco J.T., Hartstone W.G., Martuscello R.T., Kuo S.H., Faust P.L., Louis E.D. Essential tremor versus "ET-plus": a detailed postmortem study of cerebellar pathology. *Cerebellum* 2021; 20(6): 904–912, <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01263-6>.
13. Marsala S.Z., Pistacchi M., Gioulis M., Ferracci F., Capussi L. Clinical and imaging study of isolated and mixed rest and action tremor-essential tremor versus Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2017; 20(2): 138–141, https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_497_16.
14. Louis E.D., Honig L.S., Vonsattel J.P., Maraganore D.M., Borden S., Moskowitz C.B. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62(6): 1004–1007, <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.1004>.
15. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W., Obeso J., Marek K., Litvan I., Lang A.E., Halliday G., Goetz C.G., Gasser T., Dubois B., Chan P., Bloem B.R., Adler C.H., Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591–1601, <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.

16. Minen M.T., Louis E.D. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008; 23(11): 1602–1605, <https://doi.org/10.1002/mds.22161>.
17. Panyakaew P., Phuenpathom W., Bhidayasiri R., Hallett M. Bedside clinical assessment of patients with common upper limb tremor and algorithmic approach. *Asian Biomed (Res Rev News)* 2024; 18(2): 37–52, <https://doi.org/10.2478/abm-2024-0008>.
18. Louis E.D., Wise A., Alcalay R.N., Rao A.K., Factor-Litvak P. Essential tremor-Parkinson's disease: a double whammy. *J Neurol Sci* 2016; 366: 47–51, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.04.040>.
19. Heim B., Peball M., Hammermeister J., Djamshidian A., Krismer F., Seppi K. Differentiating Parkinson's disease from essential tremor using transcranial sonography: a systematic review and meta-analysis. *J Parkinsons Dis* 2022; 12(4): 1115–1123, <https://doi.org/10.3233/JPD-213012>.
20. Mitchell T., Lehéricy S., Chiu S.Y., Strafella A.P., Stoessl A.J., Vaillancourt D.E. Emerging neuroimaging biomarkers across disease stage in Parkinson disease: a review. *JAMA Neurol* 2021; 78(10): 1262–1272, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1312>.

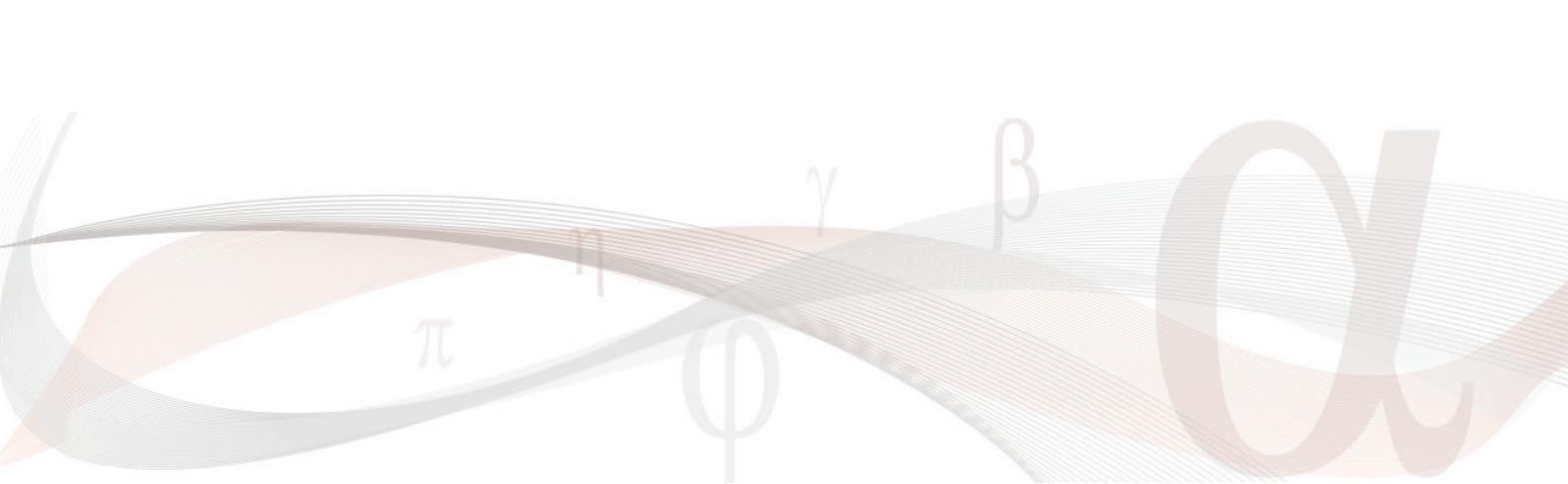
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В.Н. Григорьева, д. м. н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.В. Гузанова, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

К.М. Чекунова, ординатор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Чекунова Ксения Михайловна,
e-mail: chekunovak@internet.ru



СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

УДК 616.39-008.64

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 25.04.2025

З.Д. Михайлова¹, А.А. Воротылов¹, Ю.В. Омарова², Ю.В. Халтурина²

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Представлен клинический случай поздней диагностики тяжелой гиперкальциемии, дебют которой протекал в виде посттравматического перелома костей нижней конечности, с последующим развитием гиперкальциемического криза с полиорганной недостаточностью на фоне массивной кальцификации сосудов и органов, обусловленной основным заболеванием и его осложнениями. При аутопсии обнаружены отложения множественных депозитов солей кальция во внутренних органах в результате эктопии ткани парашитовидной железы в вилочковую железу с ее гиперплазией.

Ключевые слова: эктопические парашитовидные железы; гиперкальциемия; нефролитиаз; нефрокальциноз; острое повреждение почек; кальцификация сосудов; кальцифилаксия.

ACASE OF LATE DIAGNOSIS OF SEVERE HYPERCALCEMIA

Z.D. Mikhailova¹, A.A. Vorotylov¹, Yu.V. Omarova², Yu.V. Khalturina²

¹City Clinical Hospital No.38, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

We present a clinical case of late diagnosis of severe hypercalcemia. The onset was a posttraumatic fracture of the lower extremity, followed by the development of a hypercalcemic crisis with multiple organ failure against the background of massive vascular and organ calcification caused by the underlying disease and its complications. Autopsy revealed multiple calcium salt deposits in the internal organs due to ectopic parathyroid tissue within the thymus gland with its hyperplasia.

Key words: ectopic parathyroid glands; hypercalcemia; nephrolithiasis; nephrocalcinosis; acute kidney injury; vascular calcification; calciphylaxis.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперкальциемия — это довольно распространенное электролитное нарушение, которое возникает с частотой от 0,17 до 3,9 случаев на 100 человек и характеризуется увеличением концентрации общего кальция (Ca) в крови больше 2,8 ммоль/л или ионизированного кальция выше 1,3 ммоль/л [1].

По течению выделяют хроническую и острую гиперкальциемию (гиперкальциемический криз). По степени тяжести данная патология подразделяется на легкую (концентрация общего Ca меньше 3 ммоль/л, ионизированного — меньше 1,5 ммоль/л); умеренную (концентрация общего Ca до 3,5 ммоль/л, ионизированного — до 1,8 ммоль/л); тяжелую (концентрация общего Ca выше 3,5 ммоль/л, ионизированного — более 1,8 ммоль/л) [1, 2].

Причинами гиперкальциемии могут быть гиперпаратиреоз; злокачественное новообразование; туберкулез; саркоидоз; гистоплазмоз; длительная иммобилизация; болезнь Педжета; длительное применение лекарственных препаратов (витамин D, препараты кальция, тиазидные диуретики, теофиллин, литий); гипертиреоз; надпочечниковая недостаточность; феохромоцитома (множественный эндокринный аденоматоз II типа); болезнь Аддисона; семейная гипокальциурическая гиперкальциемия [1, 3–7]. Пандемия COVID-19 также привела к увеличению частоты и тяжести гиперкальциемии [1].

Клинические проявления гиперкальциемии разнообразны и зависят от тяжести процесса. Так, при умеренной и тяжелой степени прогрессирует мышечная слабость, иногда достигающая такой выраженности, что пациенту трудно подняться с постели. Характерны симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, абдоминальные боли, снижение аппетита, склонность к запорам.

Кардиологические симптомы представлены повышением артериального давления, тахикардией. На ЭКГ может наблю-

даться укороченный интервал QTc и удлиненный интервал PR.

Ослабление действия антидиуретического гормона на почки обуславливает появление таких симптомов, как сильная жажда, увеличение мочеотделения до 5–6 л за сутки [1].

Гиперкальциемия характеризуется широким спектром неблагоприятных последствий. Наиболее частыми осложнениями являются остеопороз (из-за усиленного выхода из костей кальциевых ионов), патологические переломы, мочекаменная болезнь. Реже возникают острый панкреатит и кишечная непроходимость.

Неотложным состоянием, развивающимся, как правило, при концентрации общего кальция более 3,5 ммоль/л и ионизированного — более 1,8 ммоль/л, является гиперкальциемический криз, при котором летальность достигает 60%. Криз характеризуется симптомами полиорганной дисфункции, включая поражение желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, неукротимая рвота с развитием дегидратации, острые боли в животе, острый панкреатит); почек (олигурия, острое повреждение почек — ОПП, почечная колика); сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости и сердечного ритма, укорочение интервала QTc, сердечная недостаточность); нервной системы (миалгии, мышечная слабость, спутанность сознания, ступор, кома до 40% случаев) [1, 8].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 49 лет, госпитализирован в хирургическое отделение Городской клинической больницы № 38 01.02.2024 с жалобами на боли в правом голеностопном и коленном суставах, невозможность полноценной опоры на правую стопу, общую слабость и утомляемость, отсутствие аппетита, жажду, частое мочеиспускание, задержку стула до 3 сут.

В декабре 2023 г. пациент получил травму на улице (подвернулся на льду правую стопу), в связи с чем обратился в травматологический пункт

по месту жительства, где были проведены иммобилизация и обезболивание; направлен в городской стационар.

Проведена рентгенография правого голеностопного сустава. Выявлены признаки «застарелого» консолидированного перелома эпифиза и метаэпифиза правой малоберцовой кости, локальный остеопороз. Установлен диагноз: «растяжение связочного аппарата правого голеностопного сустава». От предложенной госпитализации пациент отказался. Сохранился болевой синдром, купирующийся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

В динамике пациент отмечал постепенное ухудшение самочувствия в виде нарастания общей слабости, усиления болей в правом коленном суставе и правом бедре. Беспокоили задержки стула до 4 дней. Появились сухость во рту, чувство жажды, учащенное мочеиспускание. В вечернее время повышалась температура тела до субфебрильных цифр. В связи с ухудшением состояния направлен на госпитализацию в стационар.

Перенесенные заболевания: подагра, в связи с чем нерегулярно принимал аллопуринол; дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени (гепатоз); мочекаменная болезнь (камень правой почки); хронический простатит (ремиссия).

При поступлении состояние средней степени тяжести. Телосложение нормостеническое (индекс массы тела — 24,25 кг/м²). Передвигается с помощью костылей. Правый голеностопный сустав фиксирован бандажом жесткой фиксации. Активные движения в правом коленном суставе сохранены в полном объеме, при движении боль. Отмечается спастичность мышц правого бедра.

При аусcultации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 14 в минуту. Сатурация 98%.

Тоны сердца ясные, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Пульс 78 в минуту, ритмичный. Язык обложен желтым налетом по всей поверхности, сухой. Живот округлой формы, симметричный, доступен пальпации, безболезненный

во всех отделах, умеренно вздут, перистальтика выслушивается, газы отходят. Печень у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез сохранен. Периферических отеков нет. Со слов, задержка стула до 3 сут.

Лабораторные показатели при поступлении (01.02.2024): лейкоцитоз ($15,0 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево ($11,7 \cdot 10^9/\text{л}$); повышение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч; лейкоцитурия (20–30 в поле зрения) и микрогематурия (2 в поле зрения); азотемия (креатинин 241 мкмоль/л, мочевина 14,6 ммоль/л); гиперурикемия (731 мкмоль/л); дислипидемия (общий холестерин 7,31 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л, липопroteины низкой плотности 4,8 ммоль/л, липопroteины высокой плотности 1,51 ммоль/л); умеренная гипергликемия (7,8 ммоль/л); увеличение концентрации С-реактивного белка до 115,2 мг/л и фибриногена до 4,46 г/л.

На ЭКГ синусовый ритм, частота сердечных сокращений 75 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Атриовентрикулярная блокада I степени. ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка.

На УЗИ органов брюшной полости и почек в синусе правой почки обнаружено образование размером 4 мм с акустической тенью (конкремент); структура печени однородная, эхогенность повышенна; стенка желчного пузыря 3,3 мм, содержимое однородное; конкрементов нет; холедох не расширен. Поджелудочная железа: вирсунгов проток не расширен, структура однородная, эхогенность повышенна. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не отмечено.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции показано, что легочный рисунок не усилен; корни структурные, не расширены; тень сердца/аорты не расширена; купола диафрагмы с четким контуром, расположены обычно; видимые синусы свободные; инфильтративно-очаговых изменений не выявлено.

На рентгенограмме правого голеностопного сустава определяются округлые дефекты костной ткани в дистальном эпифизе малоберцовой кости размерами $3,5 \times 2,5$ и $2,5 \times 1,5$ см, в динамике — увеличение размера данных дефектов, истончение надкостницы. Нельзя достоверно исключить остеобластокластому, аневризмальную костную кисту.

Осмотрен хирургом, неврологом и терапевтом. Диагноз: «закрытый перелом наружной правой лодыжки. Киста малоберцовой кости справа. Остеобластокластома? Острое повреждение почек, ренальная форма, II стадия, токсико-метаболического генеза».

Дифференциальную диагностику проводили с остеомиелитом, онкологическим заболеванием.

В стационаре на фоне проводимого лечения цефтриаксоном, кеторолаком и инфузционной терапии пациент отмечал усиление боли в правом коленном суставе и правом бедре в покое и при минимальной физической нагрузке, усиление общей слабости и появление тошноты. В течение недели у пациента отсутствовал стул, после проведения очистительной клизмы (05.02.2024) — скучные отделяемые в виде «горошины» кала без примесей крови. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости визуализируется повышенная пневматизация кишечника. Признаков инородного тела/свободного газа/кишечной непроходимости не выявлено.

Зарегистрировано повышение АД до $155/90$ мм рт. ст. С 03.02.2024 отмечено повышение температуры тела, максимально до $37,6^{\circ}\text{C}$, и постепенное снижение суточного диуреза с 3130 до 1100 мл.

В динамике на фоне проводимой терапии сохранялся лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличивались скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка, азотемия. Диагностировали также транзиторную протеинурию.

На УЗИ органов брюшной полости и почек в динамике (05.02.2024) не отмечено значимых эхографических изменений.

На УЗИ мягких тканей правого бедра и голени

выявлена киста Бейкера в подколенной области справа размером $4,0 \times 2,1$ см. В области дистального эпифиза малоберцовой кости определяется нарушение целостности кортикальной пластины, выше и ниже линии перелома плотность костной ткани выраженно снижена.

Пациент повторно осмотрен терапевтом 05.02.2024: подтверждено ОПП, ренальная форма, стадия III. Осмотрен заведующим отделением реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), согласована тактика ведения.

С 06.02.2024 наблюдалась отрицательная динамика в виде развития клинической картины шока (АД на уровне $90/60$ мм рт. ст., что потребовало введения вазопрессоров). Отмечалось резкое снижение суточного диуреза. Клинически нарастала полиорганская недостаточность. По тяжести состояния (прогрессирование ОПП, потребность в заместительной почечной терапии — острый диализ) переведен в ОРИТ.

На фоне проводимой терапии в условиях ОРИТ сохранялись лейкоцитоз со сдвигом влево, лимфопения ($0,6 \cdot 10^9/\text{л}$); отмечены азотемия, протеинурия субнейфротического уровня (более $1-2$ г/л). Выявлены повышение концентрации маркеров некроза миокарда, гипокалиемия; натрий и хлор в крови — в пределах референсных значений.

На ЭКГ отмечен синусовый ритм (92 в минуту), выраженные изменения миокарда левого желудочка. Предполагаются электролитные нарушения, субэндокардиальная ишемия.

На УЗИ почек в динамике: расположены типично; контуры ровные, четкие; размеры $11,7 \times 5,2$ см; толщина паренхимы 14,4 мм; эхогенность повышена; дифференцировка коркового и мозгового слоя сглажена; эффект выделенных пирамидок; чашечно-лоханочная система не расширена.

В контрольных анализах от 07.02.2024 впервые была выявлена тяжелая гиперкальциемия: уровень ионизированного кальция составлял 2,93 ммоль/л, что характерно для гиперкальциемического криза.

Отмечено также повышение концентрации

мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 16 979 пг/мл. С учетом выраженного повышения концентрации тропонина I и NT-proBNP пациент проконсультирован кардиологом. Установлено, что тяжесть состояния больного обусловлена почечной недостаточностью, синдромом системного воспалительного ответа. На момент осмотра данных за острый инфаркт миокарда не получено, показаний для проведения коронарографии нет. Рекомендовано продолжить обследование по плану отделения.

В этот же день пациент умер.

Наиболее важные изменения, выявленные при аутопсии: вилочковая железа увеличена до $5,5 \times 3,0 \times 2,0$ см, ее масса составляет 21 г. Паращитовидные железы визуализируются.

Паранефральная клетчатка почек выражена избыточно, отечная. Сами почки равновеликие, размерами по $14,0 \times 6,5 \times 4,0$ см каждая, масса правой почки — 241 г, левой — 244 г, плотноэластической консистенции, поверхности — бледно-серо-вишневые с выраженным сосудистым рисунком, мелкозернистые. Фиброзные капсулы тонкие, снимаются с трудом. На границах разрезы между серо-вишневым корковым веществом и серо-красными пирамидками стушеваны. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон не расширена, слизистая оболочка лоханок светло-серая, сосуды полнокровные.

Произведен разрез в области наружной лодыжки правого голеностопного сустава. Определяется консолидированный перелом с деформацией лодыжки, суставная щель не визуализируется. При распиле голеностопного сустава кисты не найдено; установлено, что сустав деформирован за счет неправильно сросшегося перелома.

Проведено микроскопическое исследование. Выявлена рассеянная и диффузно-очаговая лимфоидная и лейкоцитарная инфильтрация межточной ткани почек, гиалиноз артерий/клубочков, дистрофия эпителия канальцев. В просветах канальцев и в межточной ткани почек найдены разнообразные кальцинаты в большом количестве,

пенящиеся эозинофильные массы, отмечается полнокровие капилляров.

В правом и левом легком и сердце наблюдаются массивные отложения депозитов солей кальция, внедренные в стенки альвеол/бронхов, в мышечные волокна и интиму сосудов соответственно. В легких в 1 срезе установлены серозно-фиброзно-макрофагальная пневмония, очаги острой эмфиземы с разрывом межальвеолярных перегородок.

В желудке обнаружены массивные отложения депозитов солей кальция в слизистой оболочке и на интиме сосудов микроциркуляторного русла.

В тимусе отмечены массивные кровоизлияния в ткань железы, эктопия ткани паращитовидной железы в тимус; телец Гассала не найдено.

В декальцинированном материале голеностопного сустава сохранено балочное строение, признаков воспаления не найдено.

Таким образом, при аутопсии обнаружены признаки двустороннего хронического тубулонтерстициального нефрита с исходом в хроническую болезнь почек V стадии, двусторонней нижнедолевой серозно-фиброзно-макрофагальной пневмонии. Кроме того, обнаружены признаки нарушения обмена кальция с отложениями множественных депозитов солей кальция во внутренних органах: почках, сердце, легких, желудке — в результате эктопии ткани паращитовидной железы в вилочковую железу с ее гиперплазией.

Смерть наступила от полиорганной недостаточности, обусловленной комбинированным основным заболеванием и его осложнениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании лабораторных данных по истории болезни из стационара третьего уровня по протоколу патологоанатомического вскрытия обнаружена гиперкальциемия с отложением депозитов солей кальция во внутренних органах вследствие эктопии ткани паращитовидной железы в тимус с его последующей гиперплазией.

Данная патология является редкой, в связи с чем не у каждого специалиста имеется насторо-

женность в плане ее диагностики. Кроме того, осуществить диагностику доступными методами обследования (ионизированный кальций в крови, паратгормон, инструментальная неинвазивная визуализация гиперплазии тимуса) в городском стационаре на момент поступления больного не представлялось возможным, а резкое ухудшение состояния в динамике наблюдения потребовало перевода в специализированное учреждение в кратчайшие сроки.

При анализе медицинской документации пациента выявлено, что имеющиеся у него до госпитализации гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия могли быть также проявлениями первичного гиперпаратиреоза.

Вероятно, вынужденный длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибактериальных препаратов на фоне полученной травмы усугубил нефротоксическое действие на фоне гиперкальциемии неизвестной давности, что в конечном итоге вызвало ОПП, привело к развитию полиорганной недостаточности и смерти.

На основании представленного клинического наблюдения можно сделать следующий вывод: с целью минимизации риска развития осложнений у пациентов с гиперпаратиреозом крайне важны как можно более ранняя постановка правильного диагноза и своевременное этиотропное и патогенетическое лечение.

Финансирование исследования. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Venyo A.K., Olawumi A. Hypercalcemia: a review and update. *J Urol Neph St* 2023; 4(1): 397–422, <https://doi.org/10.32474/JUNS.2023.04.000179>.
2. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований). Под ред. Камышникова В.С. М: МЕДпресс-информ; 2023. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i trak-* tovka laboratornykh issledovaniy) [Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory tests)]. Kamyshnikov V.S. (editor). Moscow: MEDpress-inform; 2023.
3. Щеголев А.А., Ларин А.А., Когут О.Б., Осипович Б.А. Паратиреоидэктомия эктопированной в тимус парашитовидной железы у больного, страдающего вторичным гиперпаратиреозом. *Земский врач* 2013; 4: 59–62. Shegolev A.A., Larin A.A., Kogut O.B., Osipovich B.A. Thy-muslocated parathyroid gland parathyroidectomy in case of end-stage renal disease secondary hyperparathyroidism patient. *Zemskiy vrach* 2013; 4: 59–62.
4. Паршин В.Д., Егоров А.В., Ипполитов Л.И., Салиба М.Б., Рунова Г.Е., Ветшев С.П., Попов К.К., Аleshкина А.О., Красновский В. И. Персистирующий первичный гиперпаратиреоз при эктопированных в средостение околошитовидных железах (клиническое наблюдение и отдаленные результаты). *Эндокринная хирургия* 2023; 17(3): 34–42, <https://doi.org/10.14341/serg12835>. Parshin V.D., Egorov A.V., Ippolitov L.I., Saliba M.B., Runova G.E., Vetshev S.P., Popov K.K., Aleshkina A.O., Krasnovsky V.I. Persistent primary hyperparathyroidism with ectopic parathyroid glands in the mediastinum (clinical ob-servation and long-term results). *Endokrinnaya khirurgiya* 2023; 17(3): 34–42, <https://doi.org/10.14341/serg12835>.
5. Takenouchi H., Anno T., Harada A., Isobe H., Kimura Y., Kawasaki F., Kaku K., Tomoda K., Fujiwara H., Kaneto H. Ectopic PTH-producing parathyroid cyst inside the thymus: a case report. *BMC Endocr Disord* 2022; 22(1): 327, <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01256-4>.
6. Narla S., Sasankh R.K., Annapurneswari S., Maharanjan C. Giant ectopic parathyroid adenoma of the mediastinum causing primary hyperparathyroidism — a rare case report with review of literature. *Int J Pathol Clin Res* 2020; 6: 109, <https://doi.org/10.23937/2469-5807/1510109>.
7. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек. Часть 1. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия. Лекция. *Нефрология и диализ* 2023; 25(1): 36–56, <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-36-56>. Vetchinnikova O.N. Hyperparathyroidism and chronic kidney disease. Part 1. Features of pathogenesis, clinical man-ifestations, diagnostic strategy. Lecture. *Nefrologia i dializ*

2023; 25(1): 36–56, <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-36-56>.

8. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации; 2020. Pervichnyy giperparatireoz. Klinicheskie rekomendatsii [Primary hyperparathyroidism. Clinical guidelines]; 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

З.Д. Михайлова, д.м.н., доцент, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

А.А. Воротылов, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

Ю.В. Омарова, к.м.н., ассистент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Ю.В. Халтурина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Халтурина Юлия Вячеславовна,
e-mail: j.zavialova@mail.ru



**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**

www.medalmanac.ru