

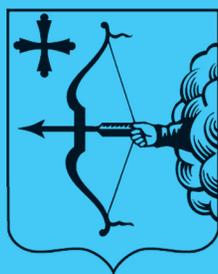
ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки



1 (89).2026



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л. М. Железнов

Редакция журнала:

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., профессор М. П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н. А. Сунцова

Переводчик

к.фил.н., доцент Т. Б. Агалакова

Технический редактор

В. А. Кренева

Заведующий редакцией

Е. И. Рыкова

Редакционная коллегия: В. А. Бахтин, д.м.н., профессор; А. Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В. А. Вязников, д.м.н., профессор; М. С. Григорович, д.м.н.; С. А. Дворянский, д.м.н., профессор; М. В. Злоказова, д.м.н., профессор; Е. Г. Ичитовкина, д.м.н.; А. Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А. Е. Колосов, д.м.н., профессор; С. В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю. В. Кудрявцева, д.м.н.; С. А. Куковякин, д.м.н., профессор; О. Г. Леванова, д.м.н.; С. В. Мальчикова, д.м.н.; Н. А. Никитин, д.м.н., профессор; Б. А. Петров, д.м.н., профессор; В. А. Разумный, д.м.н.; П. Г. Распутин, д.м.н.; Ж. Г. Симонова, д.м.н.; О. В. Симонова, д.м.н.; О. В. Соловьев, д.м.н., профессор; А. П. Спицин, д.м.н., профессор; Е. О. Утенкова, д.м.н.; Н. С. Федоровская, д.м.н.; С. В. Хлыбова, д.м.н.; П. И. Цапок, д.м.н., профессор; Е. Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: В. И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В. П. Адашкевич, д.м.н., профессор, (Беларусь); М. А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е. Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л. Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А. В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р. А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А. Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г. А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); А. М. Зиганшин, д.м.н. (Россия); С. Ю. Косяга, д.м.н., профессор (Россия); В. И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А. Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И. В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); О. С. Налетова, д.м.н. (Россия); А. В. Налетов, д.м.н., профессор (Россия); Г. М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В. Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И. О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И. Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П. О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А. Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н. С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е. И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф. К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И. Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А. В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р. Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н. А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А. Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А. К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А. М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш. А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112.

Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в интернете: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

Подписано в печать: 23.03.2026.

Дата выхода в свет СМИ: 27.03.2026.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2026

© Обложка: Т. П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»



MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA
Academic and research magazine

Editor-in-chief

L. M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

Newsletter staff:

Deputy chief editor (science editor)

M. P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

T. B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

Translator

I. G. Suetina, PhD, associate professor

Editor

V. A. Kreneva

Managing editor

E. I. Rykova

Editorial team: V. A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A. L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V. A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M. S. Grigorovich, MD, DMSci.; S. A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; M. V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; E. G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A. G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A. E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S. V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu. V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S. A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O. G. Levanova, MD, DMSci.; S. V. Mal'chikova, MD, DMSci.; N. A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B. A. Petrov, MD, DMSci., professor; V. A. Razumny, MD, DMSci.; P. G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh. G. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Solov'yov, MD, DMSci., professor; A. P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E. O. Utenkova, MD, DMSci.; N. S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S. V. Khlybova, MD, DMSci.; P. I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E. N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: V. I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V. P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M. A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E. Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L. G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R. A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A. B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G. A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); A. M. Ziganshin, MD, DMSci. (Russia); S. Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V. I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A. E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I. V. Mirosnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); O. S. Nalyotova, MD, DMSci. (Russia); A. V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); G. M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V. N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I. O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I. G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P. O. Romodanovsky, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A. G. Solov'yov, MD, DMSci., professor (Russia); N. S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E. I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F. K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I. E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R. Kh. Khafiz'yanova, MD, DMSci., professor (Russia); N. A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A. D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A. K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A. M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh. A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia).

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № III 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

The publication index in the "Russian Press" unit catalogue is 370579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610027, 112, Vladimirskaia Street, Kirov.

Tel.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Web version of the newsletter: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

Signed to the press: 23.03.2026.

Date of publication: 27.03.2026.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2026

© Cover image: T. P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С. ПРИМЕНЕНИЕ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ В ИЗУЧЕНИИ СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	4
Емельянова Д. И., Княжев И. С., Шур Н. С. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.....	8
Летова Н. О., Аюшиева А. С., Потапова Н. Л. ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	12
Мухаметова Р. Р., Зефирова Т. П. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ.....	16
Нагаев А. И., Шергина Е. А., Карпина Н. Л., Эргешева Л. А. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	20
Первов Р. Ю., Первов Ю. Ю., Маркелова Е. В., Яценко А. К., Грицина О. П. ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ НЕСЪЕМНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ.....	27
Писклаков А. В., Рождественская В. С., Пономарев В. И., Лысов А. В., Полуэктов В. Л. СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ.....	32
Сапожникова И. Е., Надолько Е. И. ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ЛИЦ 25–44 ЛЕТ, ОБРАЩАВШИХСЯ НА АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ В РЕГИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ.....	37
Холименко И. М., Конопля А. А., Холименко Н. М., Шатохин Н. М., Серегин С. П. ИММУННЫЕ И ОКСИДАНТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ.....	42

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Ляпина М. В. РОЛЬ ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	49
Кутенец А. С., Кетова Е. С., Бибик Е. Ю., Кривоколыско С. Г. ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА МАССУ ТИМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО И ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	55
Спицин А. П., Кушкова Н. Е., Резцов О. В., Княжев И. С., Першина Т. А. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ С РАЗНЫМ ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ТИПОМ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ ЭКЗАМЕНОВ.....	60
Суетина И. Г., Бутина Е. В., Иллех Я. Ю. ТРЕХЛОКУСНЫЕ ГАПЛОТИПЫ HLA КЛАССА II КАК ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ.....	65
Частоедова И. А., Коледаева Е. В. ТИП ЛИЧНОСТИ Д, ИСХОДНЫЙ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ.....	69

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Барова Н. К., Разин М. П., Аксельров М. А., Григорова А. Н., Луныка А. Н., Ескина Е. Н., Машенко В. Н., Даниелова Я. Г., Аванесян Д. Р. ДУПЛИКАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ II).....	74
Разин М. П., Тоинова С. А., Смирнов А. В., Скобелев В. А., Сухих Н. К., Махнева В. А., Ефремов И. С. ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	81
Трубникова Е. М., Безалтынных А. А., Горбатенко О. А. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	91

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Громова С. Н., Игонина М. О., Сычугова А. А., Суетина И. Г., Тоинова С. А. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ДИ ДЖОРДЖИ.....	97
Демиденко О. В., Коледаева Е. В., Тоинова С. А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТАЗИИ.....	100
Осипенко О. В., Сырнев В. А., Казаченкова М. П., Зайцева В. К. ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТАМ.....	103
Перепелкин А. И., Шوماх А. И., Симицын А. Г., Власова Е. В. СТЕНОЗ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТА С ГАСТРОШИЗИСОМ В АНАМНЕЗЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	106
Сундуков Д. В., Смирнов А. В., Путинцев В. А., Баринев Е. Х., Мальцев А. Е. БОЛЕЗнь ПЕЛЛЕГРИНИ – ШТИДЫ: ЭКСПЕРТНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	109
Трубникова Е. М., Безалтынных А. А., Сухоруков А. С. ТРУДНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ВЫПОЛНЕНИЮ РЕОПЕРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.....	113
Югай Н. М., Катаев М. Г. НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА НИЖНЕГО КОНЪЮНКТИВАЛЬНОГО СВОДА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПРОСТОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	117

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Vakhrushev Ya. M., Busygina M. S. USE OF BIOIMPEDANCE MEASUREMENT IN THE STUDY OF BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY	4
Emel'yanova D. I., Knyazhev I. S., Shehur N. S. PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS.....	8
Letova N. O., Ayushieva A. S., Potapova N. L. PROBLEMS OF ADHERENCE TO BRONCHIAL ASTHMA THERAPY IN CHILDREN	12
Mukhametova R. R., Zefirova T. P. IMPROVEMENT OF THERAPY FOR IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN	16
Nagaev A. I., Shergina E. A., Karpina N. L., Ergeshova L. A. IMPACT OF SOME CLINICAL DATA ON THE DEVELOPMENT OF UNFAVOURABLE SUPRAVENTRICULAR HEART RHYTHM DISTURBANCES IN PULMONARY TB PATIENTS: A ONE-CENTRED STUDY	21
Pervov R. Yu., Pervov Yu. Yu., Markelova E. V., Yatsenko A. K., Gritsina O. P. CHANGES IN METALLOPROTEINASE LEVEL DURING PROSTHETIC DENTAL TREATMENT.....	28
Pisklakov A. V., Rozhdstvenskaya V. S., Ponomarev V. I., Lysov A. V., Poluektov V. L. CURRENT EXPERIENCE IN TREATING APPENDICULAR PERITONITIS IN CHILDREN	32
Sapozhnikova I. E., Nadol'ko E. I. FREQUENCY OF IDENTIFICATION OF TYPE 2 DIABETES RISK FACTORS IN PEOPLE AGED 25-44 YEARS OLD VISITING AN OUT-PATIENT CLINIC IN REGIONAL CENTRE	38
Kholimenko I. M., Konoplya A. A., Kholimenko N. M., Shatokhin M. N., Seregin S. P. IMMUNE AND OXIDATIVE CHANGES IN PREGNANT PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS	42

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Vakhrushev Ya. M., Lukashevich A. P., Lyapina M. V. THE ROLE OF GUT-LIVER INTERACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE .49	
Kutenets A. S., Ketova E. S., Bibik E. Yu., Krivokolysko S. G. EFFECT OF NEW CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES ON THE THYMUS MASS IN STREPTOSOTOCIN AND DEXAMETHASONE MODELS OF EXPERIMENTAL DIABETES	56
Spitsin A. P., Kushkova N. E., Reztsov O. V., Knyazhev I. S., Pershina T. A. CHANGES IN CARDIOINTERVALOGRAPHY AND HEART RATE VARIABILITY IN JUNIOR STUDENTS WITH DIFFERENT PREDOMINANT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION DURING EXAMS	60
Suetina I. G., Butina E. V., Illek Ya. Yu. HLA CLASS II THREE-LOCUS HAPLOTYPES AS IMMUNOGENETIC MARKERS OF ALLERGIC RHINITIS RISK IN CHILDREN	65
Chastoedova I. A., Koledaeva E. V. TYPE D PERSONALITY, INITIAL AUTONOMIC TONE AND HEMODYNAMIC INDICATORS IN MEDICAL STUDENTS.....	69

REVIEW

Barova N. K., Razin M. P., Aksel'rov M. A., Grigorova A. N., Lunyaka A. N., Eskina E. N., Mashchenko V. N., Daniyelova Ya. G., Avanesyan D. R. GASTROINTESTINAL TRACT DUPLICATION IN CHILDREN. A LITERATURE REVIEW (PART II)	74
Razin M. P., Toinova S. A., Smirnov A. V., Skobelev V. A., Sukhikh N. K., Makhneva V. A., Efremov I. S. PROSPECTS FOR PATHOPHYSIOLOGICAL APPROACHES IN TREATMENT FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW).....	81
Trubnikova E. M., Bezaltynnykh A. A., Gorbatenko O. A. ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN SURGICAL PRACTICE: NEW HORIZONS IN DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT (A LITERATURE REVIEW).....	91

CLINICAL CASE

Gromova S. N., Igonina M. O., Sychugova A. A., Suetina I. G., Glukhikh A. V. COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT OF A PATIENT WITH DIGEORGE SYNDROME (A CASE REPORT)	97
Demidenko O. V., Koledaeva E. V., Toinova S. A. A CLINICAL CASE OF HYPOPHOSPHATASIA	100
Osipenko O. V., Syrnev V. A., Kazachenkova M. P., Zaytseva V. K. CHRONIC URTICARIA AND ANTIHISTAMINES: A CLINICAL CASE OF HYPERRESPONSIVENESS TO ANTIHISTAMINES	103
Perepyolkina A. I., Shomakh A. I., Sinitsyn A. G., Vlasova E. V. ILEAL STENOSIS IN THE LONG-TERM PERIOD IN A PATIENT WITH A HISTORY OF GASTROSCHISIS (A CASE REPORT).....	106
Sundukov D. V., Smirnov A. V., Putintsev V. A., Barinov E. Kh., Mal'tsev A. E. PELLEGRINI-STIEDA DISEASE: EXPERT OBSERVATION	109
Trubnikova E. M., Bezaltynnykh A. A., Sukhorukov A. S. DIFFICULTIES IN DETERMINING INDICATIONS FOR REOPERATION: A CLINICAL CASE ILLUSTRATION	113
Yugay N. M., Katayev M. G. A NEW METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF LOWER FORNIX PROLAPSE IN PATIENT AFTER SIMPLE ENUCLEATION (CLINICAL CASE).....	117

ПРИМЕНЕНИЕ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ В ИЗУЧЕНИИ СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)

Цель: изучение компонентов тела, определяющих метаболические расстройства при хронической дуоденальной недостаточности (ХДН). В исследовании приняло участие 60 пациентов с ХДН, мужчин было 34 (65,7%), женщин – 26 (43,3%), средний возраст составил $37,1 \pm 1,14$ года. В состав контрольной группы вошло 30 здоровых лиц, средний возраст которых составил $44,2 \pm 10,5$ года, женщин было 10 (33,3%), мужчин – 20 (66,7%). Верификация ХДН проведена клиническими, эндоскопическими, манометрическими и электрофизиологическими методами исследования. Оценка состава тела проводилась биоимпедансным способом на аппарате НТЦ «Медасс» (г. Москва). При проведении биоимпедансометрии у пациентов с ХДН выявлено достоверное снижение индекса массы тела (ИМТ) и жировой массы. Основной обмен и внеклеточная жидкость, доля жировой массы и индекс талия-бедро, индекс активной клеточной массы, определяющейся массой мышц, внутренних органов, нервных клеток и скелетной мышечной массы у пациентов с ХДН заметно снижены по сравнению с показателями контрольной группы. Наблюдается существенное снижение по составу тела при ХДН минеральной составляющей, в частности минеральной массы тела, минеральной части мягких и костных тканей. Анализ состава тела при хронической дуоденальной недостаточности позволил выявить признаки нутритивного дефицита, выражающегося в снижении водного, минерального, белкового и основного обменов.

Ключевые слова: хроническая дуоденальная недостаточность, биоимпедансный анализ, состав тела.

USE OF BIOIMPEDANCE MEASUREMENT IN THE STUDY OF BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY

Vakhrushev Ya. M., Busygina M. S.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunny St., 281)

Goal. The study of body components that determine metabolic disorders in chronic duodenal insufficiency (CDI). The study involved 60 patients with CDI, 34 (65,7%) men and 26 (43,3%) women, with an average age of 37.1 ± 1.14 years. The control group included 30 healthy individuals with an average age of 44.2 ± 10.5 years, 10 (33.3%) women, and 20 (66.7%) men. CDI verification was carried out by clinical, endoscopic, manometric and electrophysiological research methods. The assessment of body composition was carried out by bioimpedance method on the apparatus of the Scientific and Technical Center "Medass" (Moscow). Bioimpedance measurement revealed a decrease in body mass index (BMI) in patients with CDI and body fat. The main exchange and extracellular fluid, the proportion of fat mass and the waist-hip index, the index of active cell mass, which is determined by the mass of muscles, internal organs, nerve cells, and skeletal muscle mass, are significantly reduced in patients with CDI compared to the control group. There is a significant decrease in the body composition of CDI, particularly in the mineral component, including the mineral mass of the body and the mineral content of soft and bone tissues. The analysis of body composition in patients with chronic duodenal insufficiency revealed signs of nutritional deficiency, which manifested itself in a decrease in water, mineral, protein, and basal metabolism.

Keywords: chronic duodenal insufficiency, bioimpedance analysis, body composition.

Введение

Одной из основных причин дефицита массы тела у лиц молодого и среднего возраста являются болезни органов пищеварения [1]. Объективными признаками здоровья населения, характеризующими степень физической активности и рациональности питания, считаются физическое развитие и нутриционный статус – комплексная оценка белково-энергетического, водно-электролитного и витаминного энергобаланса. Компонентный состав тела, отражающий морфологические и физиологические параметры организма, может ис-

пользоваться в качестве прогностического фактора формирования различных патологических нарушений [2, 3]. Известно, что при хронической дуоденальной недостаточности (ХДН) в результате нарушения эвакуаторной, пищеварительной, всасывательной функции кишечника возникает дефицит массы тела [4]. Вместе с тем состояние отдельных компонентов состава тела у пациентов с ХДН остается практически неизученным.

Целью работы явилось изучение компонентов тела, определяющих метаболические расстройства при хронической дуоденальной недостаточности.

Материал и методы

Исследование было открытым, проспективным и проводилось на базе БУЗ УР ГКБ № 8 МЗ УР, ООО ММЦ «Медикал парк» с 2022 г. по 2024 г. Группы наблюдения была представлена 60 пациентами с ХДН, в состав которой входило 34 (65,7%) мужчины и 26 (43,3%) женщин со средним возрастом $37,1 \pm 1,14$ года. Контрольная группа сформирована из 30 здоровых лиц, из них женщин было 10 (33,3%), мужчин – 20 (66,7%) со средним возрастом $44,2 \pm 10,5$ года. Выявлена сопоставимость обследуемых групп по возрасту ($p=0,104$) и по полу ($\chi^2=2,59$, $p=0,114$).

Хронической дуоденальной недостаточности сопутствовали следующие верифицированные диагнозы: хронический панкреатит – у 37 (61,6%) пациентов, хронический бескаменный холецистит – у 36 (60,0%) пациентов, постхолецистэктомический синдром – у 35 (58,3%) пациентов, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 28 (46,6%) пациентов, язвенная болезнь – у 21 (35,0%) пациентов, эрозивный гастрит – у 43 (71,6%) пациентов.

Критерии включения: эндоскопические признаки хронической дуоденальной недостаточности; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Эндоскопические диагностические критерии ХДН [5]: присутствие желчи в желудке натощак, постоянный рефлюкс желчи из ДПК в желудок, широкий диаметр двенадцатиперстной кишки, зияние привратника, окрашивание слизистого «озерца» в желто-зеленый цвет, желтый оттенок желудочной слизи, объем желудочного содержимого увеличен, луковица ДПК заполнена желчью, наличие антрального гастрита, рефлюкс-эзофагита, утолщение складок желудка, петехии, эритема слизистой оболочки желудка.

Беременность и лактация, аутоиммунные, эндокринные, инфекционные, тяжелые соматические заболевания явились критериями исключения из исследования.

Диагностирование ХДН выполнено клиническими, видеоэндоскопическими [5], манометрическими и электрофизиологическими [4] методами исследования. Определение общего белка сыворотки крови проводилось биуретовым методом (набор реактивов «Общий белок Агат», ООО «Агат-Мед»), витамина B_{12} иммуноферментным анализом набором реактивов Ridascreen@ Fast Vitamin B_{12} (ООО «Стайлаб»), трансферрина сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа (набор реактивов ADVIA Chemistry Transferrin Reagents (Siemens Healthcare Diagnostics)), содержания триглицеридов в сыворотке крови – иммуноферментным анализом (набор реактивов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ – UTS»), витамина D набором «25-ОН Витамин D» (ЗАО «Техсистемс», г. Москва). Оценка состава тела проводилась биоимпедансным способом на аппарате ABC-02 «МЕДАСС» (ООО НТЦ «МЕДАСС», г. Москва). Суть биоимпедансометрии заключается в пропускании через тело слабого электрического заряда. В результате, при прохождении заряда через разные плотности сред организма, меняется интенсивность сигнала, который преобразуется компьютером в общую картину структуры и массы тканей [6].

Все пациенты были ознакомлены с целью, задачами и методами исследования и подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1177).

Статистический анализ полученных результатов эксперимента проводился с использованием программ Excel 2016, IBM SPSS v. 17.0. Признаки распределялись согласно закону нормального распределения по кри-

терию Колмогорова–Смирнова и выражались в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (σ). Достоверность исследования подтверждалась критерием Стьюдента (Т).

Результаты исследования

При сборе анамнеза все пациенты с ХДН отмечали диспепсические симптомы, представленные у 34 (56,7%) пациентов отрыжкой, у 46 (76,6%) – чувством горечи во рту, у 32 (53,3%) – изжогой; метеоризмом – у 34 (56,6%), кашицеобразным стулом – у 43 (71,6%) пациентов. Астенический синдром, выявленный у 38 (63,3%) пациентов с ХДН, характеризовался общей слабостью, раздражительностью, апатией и инсомнией.

При общем осмотре у всех пациентов с ХДН кожные покровы были сухими, со сниженным тургором и эластичностью, розеолезные высыпания представлены у 45 (75%) пациентов с ХДН, у 26 (43,3%) – элементы гнойничковых высыпаний, у 10 (16,6%) – признаки телеангиэктазий. У 74 (78,3%) пациентов отмечен бело-желтый налет языка, у 11 (16,7%) – участки десквамации эпителия слизистой щек и десен. Астенический тип телосложения был у 52 (86,6%) пациентов с ХДН, их индекс массы тела ($16,7 \pm 0,27\%$) статистически значимо отличается от показателей контрольной группы – $24,3 \pm 0,42$ ($p=0,025$).

Обменные нарушения при ХДН подтверждаются снижением содержания общего белка крови ($62,24 \pm 0,17$ г/л), альбуминов ($37,2 \pm 0,07$ г/л) по сравнению с группой контроля ($72,3 \pm 0,21$ г/л и $41,6 \pm 0,8$ г/л соответственно, $p < 0,05$).

О нарушении липидного обмена у пациентов с ХДН свидетельствует гиперхолестеринемия – $6,16 \pm 0,3$ ммоль/л, повышение уровня ЛПНП – $4,01 \pm 0,2$ ммоль/л, снижение содержания триглицеридов – $0,42 \pm 0,13$ ммоль/л в сравнении со здоровыми лицами ($4,8 \pm 0,11$ ммоль/л, $p=0,025$; $3,0 \pm 0,09$ ммоль/л, $p=0,018$; $1,5 \pm 0,04$ ммоль/л, $p=0,022$ соответственно). Со стороны ЛПВП при ХДН ($1,49 \pm 0,14$ ммоль/л) не выявлено достоверных отклонений в отношении здоровых лиц ($1,4 \pm 0,13$ ммоль/л, $p=0,012$).

На нарушение витаминного обмена при ХДН указывает достоверное снижение в крови содержания цианокобаламина ($188,0 \pm 0,12$ пг/мл) и 25-ОН витамина D – $26,87 \pm 0,12$ нг/мл в отношении к контрольной группе ($328,6 \pm 18,9$ пг/мл, $p=0,01$; $64,7 \pm 1,25$ нг/мл, $p=0,018$ соответственно). Уменьшение коэффициента насыщения трансферрина (13,2%) как индикатора нарушения метаболизма железа при ХДН имеет статистически значимые различия с показателем контрольной группы (34,7%, $p=0,04$).

При проведении биоимпедансометрии у пациентов с ХДН выявлено статистически значимое снижение индекса массы тела (ИМТ) и жировой массы (табл.). Активная клеточная масса, ее доля и тощая масса достоверно не отличались от показателей здоровых лиц. Основной обмен и внеклеточная жидкость достоверно снижены при ХДН по сравнению со здоровыми лицами. Доля жировой массы и индекс талия-бедро при ХДН статистически значимо снижены по сравнению с контрольной группой. Индекс активной клеточной массы, определяющейся массой мышц, внутренних органов, нервных клеток, и индекс скелетной мышечной массы у пациентов с ХДН заметно снижены по сравнению с показателями здоровых лиц. По составу тела при ХДН наблюдается снижение минеральной составляющей, в частности минеральной массы тела, минеральной части мягких и костных тканей.

Результаты биоимпедансного анализа состава тела у пациентов с ХДН (М±σ)

Параметр	Группа наблюдения (n=60)	Группа контроля (n=30)	p
Индекс массы тела	18,3±1,54	22,6±3,91	0,04
Жировая масса (кг)	8,13±3,80	21,36±4,01	0,025
Тошья масса (кг)	46,2±5,08	48,4±2,92	0,21
Активная клеточная масса (кг)	26,4±2,91	27,7±5,42	0,69
Доля активной клеточной массы (%)	57,3±1,34	57,7±1,71	0,81
Скелетная мышечная масса (кг)	18,1±4,81	23,9±4,79	0,022
Доля скелетной мышечной массы (%)	48,7±5,23	46,1±2,21	0,09
Основной обмен (ккал/сут.)	1468,6±19,72	1801,0±15,11	0,01
Общая жидкость (кг)	33,3±3,62	35,2±5,83	0,64
Внеклеточная жидкость (кг)	11,3±0,41	14,1±1,62	0,041
Минеральная часть костной массы (кг)	1,7±0,11	2,1±0,21	0,03
Индекс талия-бедро	0,7±0,03	0,89±0,02	0,04
Доля жировой массы (%)	15,03±7,42	30,73±1,41	0,001
Индекс жировой массы (кг/м ²)	2,85±2,13	7,56±1,29	0,02
Индекс тощей массы (кг/м ²)	15,90±0,36	16,1±2,58	0,08
Индекс активной клеточной массы (кг/м ²)	8,2±0,14	9,86±1,85	0,03
Индекс скелетной мышечной массы (кг/м ²)	6,85±1,34	7,9±1,62	0,04
Минеральная масса тела (кг)	2,17±0,28	2,89±0,18	0,03
Минеральная часть массы мягкой ткани (кг)	0,35±0,07	0,47±0,08	0,041
Минеральная часть костной массы (кг)	1,7±0,21	2,11±0,20	0,038
Доля минеральной массы в ТМ, %	5,16±0,15	5,81±0,28	0,043
Доля минеральной части массы мягкой ткани в ТМ, %	0,99±0,01	0,98±0,011	0,67
Доля минеральной части костной массы в ТМ, %	3,95±0,16	4,43±0,22	0,031

Примечание: признак подчиняется закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова–Смирнова). p – статистическая значимость различий согласно критерию Стьюдента.

Состояние клеточного звена организма, степень общей выносливости организма отражает фазовый угол биоимпедансометрии. Вычисление фазового угла производят путем измерения уровня активного (R50) и реактивного (Xc50) сопротивлений на частоте 50 кГц. На рисунке 1 представлены показатели фазового угла и процентного содержания жира. Фазовый угол при ХДН равен 5,0±0,01 градуса, что достоверно ниже фазового угла контрольной группы – 6,1±0,03 (рис. 1). Это характеризует снижение активности обменных процессов, нутритивного статуса у пациентов с ХДН, поскольку по фазовому углу можно оценить распределение воды, массу клеток тела, мышечную силу и качество мышц.

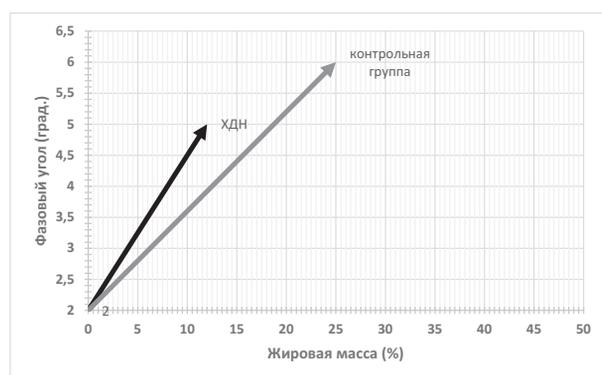


Рис. 1. Фазовый угол при ХДН

Пол и возраст влияют на нормальную величину фазового угла. Возрастные колебания диапазона референсных значений фазового угла представлены на рисунке 2. Интервал величины признака в пределах одного стандартного отклонения от медианы, характерный для возраста и пола, соответствует диапазону нормальных значений. Стрелка, изображенная на рисунке и характеризующая величину фазового угла у пациентов с ХДН, находится ниже диапазона нормальных значений. Это еще больше подтверждает нарушение нутритивного и функционального статуса пациентов с ХДН.

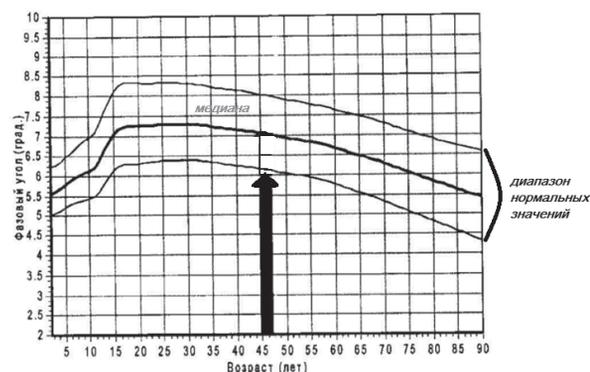


Рис. 2. Возрастные изменения диапазона фазового угла в контрольной группе (диапазон нормальных значений) и фазовый угол при ХДН

Таким образом, компонентный состав тела показывает снижение интенсивности метаболических процессов, нарушение жирового, водного, минерального и белкового обмена у пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью. Возможно, в связи с возрастными компенсаторными возможностями, уровень общей работоспособности при этом не страдает.

Обсуждение

Известно, что при ХДН возникают общие обменные расстройства [7] вследствие функциональных нарушений двенадцатиперстной кишки. Все функции ДПК подчинены единому процессу всасывания питательных веществ, который служит основой метаболических процессов в организме. Проведенные нами ранее нагрузочные пробы с сахарами описали изменения на всех этапах дуоденального и энтерального пищеварения при ХДН [8]. На этом фоне у пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью страдают основные виды обмена: белкового (альбумин – $37,2 \pm 0,07$ г/л), липидного (триглицериды – $0,42 \pm 0,13$ ммоль/л), витаминно-микроэлементного (цианокобаламин – $188,0 \pm 0,12$ пг/мл).

Данные изменения нашли подтверждения в биоимпедансном анализе, который позволяет получить объективные данные о составе тела и биологических тканях человека. Ранее при патологии ДПК было отмечено снижение уровня кальция, цинка [9]. Распространенные изменения минерального состава тела указывают на нарушения минерального обмена. Снижение жировой массы мы связываем с мальдигестией и мальабсорбцией жиров и жирорастворимых витаминов в ДПК [8]. Нарушение водного и углеводного баланса при дуодено- и энтеропатиях [10] подтверждается снижением интенсивности основного обмена и снижением уровня внеклеточной жидкости. Все это приводит к снижению массы тела, ИМТ.

Связь хронической дуоденальной недостаточности со снижением массы тела нашла подтверждение и в ра-

боте Реута А. А. [11]. Нарушение гастродуоденальной моторики, приводит к нарушению пищеварения, вызывая похудение и висцероптоз. Висцероптоз в свою очередь обуславливает артерио-мезентериальную компрессию [12], что нарушает гастродуоденальную эвакуацию, замыкая порочный круг.

Сдвиг фазы переменного тока относительно напряжения определяет развитость и работоспособность организма, состояния его клеток и скорость метаболизма [13]. Также он зависит от пола и возраста. Снижение фазового угла при ХДН свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей организма.

Заключение

Анализ состава тела при хронической дуоденальной недостаточности позволил выявить признаки нутритивного дефицита, выражающейся в снижении водного (внеклеточная жидкость – $11,3 \pm 0,41$ кг), минерального (минеральная масса тела – $2,17 \pm 0,28$ кг), белкового (мышечная масса – $18,1 \pm 4,81$ кг) и основного обмена ($1468,6 \pm 19,72$ ккал/сут.). В сочетании с фундаментальными клиническими, морфологическими, функциональными и биохимическими методами исследования биоимпедансометрия позволяет оценить индивидуально-типологические характеристики организма при ХДН. Можно полагать, что в свете использования биоимпедансометрии традиционные лечебные приемы получат новое объяснение, а в итоге будут разработаны, возможно, еще более эффективные способы терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Грицинская В. Л., Новикова В. П. К вопросу об эпидемиологии дефицита массы тела у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 7. С. 125–135. [Gritsinskaya V. L., Novikova V. P. On the epidemiology of underweight in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications). *Exsperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; 7: 125–135. (In Russ.)] doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-125-135.
- Mihrshahi S., Jawad D., Richards L. et al. A review of registered randomized controlled trials for the prevention of obesity in infancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (5): 2444. doi.org/10.3390/ijerph18052444.
- Драпкина О. М., Максимова О. А., Шептулина А. Ф., Джиоева О. Н. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? // Профилактическая медицина. 2022. № 25 (10). С. 91–96. [Drapkina O. M., Maksimova O. A., Sheptulina A. F., Dzhioyeva O. N. Bioimpedance analysis of body composition: what should general practitioner know? *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (10): 91–96. (In Russ.)] doi.org/10.17116/profmed20222510191.
- Хроническая дуоденальная недостаточность / Под ред. проф. Вахрушева Я. М. Ижевск: ИГМА, 2021. 136 с. [Vakhrushev Ya. M., editor. *Khronicheskaya duodenal'naya nedostatochnost'*. Izhevsk: ISMA; 2021. 136 p. (In Russ.)]
- Самигуллин М. Ф., Муравьев В. Ю., Иванов А. И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Медицинский альманах. 2008. № 1. С. 33–34. [Samigullin M. F., Murav'yov V. Yu., Ivanov A. I. Endoscopic diagnosis of motor disorders of the upper gastrointestinal tract. *Meditsinskii al'manakh*. 2008; 1: 33–34. (In Russ.)]
- Луньков А. Е., Поздняков М. В., Низаметдинова Д. Р., Карпочева Е. П. Особенности и возможности биоимпедансометрии крови // Морфологические ведомости. 2022. № 30 (4). С. 39–45.

[Lun'kov A. E., Pozdnyakov M. V., Nizametdinova D. R., Karpocheva E. P. Features and possibilities of blood bioimpedancemetry. *Morfologicheskie vedomosti*. 2022; 30 (4): 39–45 (In Russ.)] doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(4).669.

7. Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С., Буторина Н. В. Общие обменные нарушения у пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2023. № 2. С. 50–53. [Vakhrushev Ya. M., Busygina M. S., Butorina N. V. General metabolic disorders in patients with chronic duodenal insufficiency. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2023; 2: 50–53. (In Russ.)]

8. Вахрушев Я. М., Бусыгина М. С. Оценка пищеварительной и всасывательной функции двенадцатиперстной кишки при хронической дуоденальной недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 11. С. 19–26. [Vakhrushev Ya. M., Busygina M. S. Assessment of the digestive and absorption function of the duodenum in chronic duodenal insufficiency. *Exsperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; 11: 19–26. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-19-26.

9. Маев И. В., Андреев Д. Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гастроэнтерологии / Практическая гастроэнтерология. Москва: Прима Принт, 2022. 48 с. [Maev I. V., Andreev D. N. Sindrom povyshennoi epitelia'noi pronitsaemosti v gastroenterologii. *Prakticheskaya gastroenterologiya*. Moscow: Prima Print; 2022. 48 p. (In Russ.)]

10. Парфенов А. И., Ахмадуллина О. В., Белостоцкий Н. И. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 2. С. 129–137. [Parfenov A. I., Akhmadullina O. V., Belostotsky N. I. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93 (2): 129–137. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200602

11. Реут А. А., Маркелов О. А., Щербатых А. В., Маркелов А. А. Артерио-мезентериальная компрессия // Байкальский медицинский журнал. 1998. № 2. С. 4–6. [Reut A. A., Markelov O. A., Shcherbatykh A. V., Markelov A. A. Arterio-mesenteric compression. *Baikal'skii meditsinskii zhurnal*. 1998; 2: 4–6.]

12. Дуоденальный стаз / Под ред. Мирзаева А. П. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1976. 176 с. [Mirzaev A. P., editor. *Duodenal'nyi staz*. Leningrad: Meditsina; 1976. 176 p. (In Russ.)]

13. Jorgensen R. M., Vestergaard E. T., Kremke B., Bahnsen R. F., Nielsen B. W., Bruun J. M. The association between weight loss and long-term development in quality-of-life among children living with obesity: A pragmatic descriptive intervention study. *Ital. J. Pediatr.* 2022; 48 (1): 135. doi.org/10.1186/s13052-022-01326-2.

УДК [618.2+618.4]-055.2-053

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-8-12

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Емельянова Д. И., Княжев И. С., Щур Н. С.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: knyazhev-01@mail.ru

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов у женщин разных возрастных групп. В качестве материала для проведения ретроспективного когортного исследования были использованы данные 143 историй родов, собранные в КОГБУЗ «КОКПЦ» за 2023 год. В сравнительном аспекте были проанализированы социально-анамнестические сведения, акушерско-гинекологический анамнез, особенности течения беременности и родов, антропометрические параметры родильниц и новорожденных в разных возрастных группах. Результаты и выводы: доля женщин со средним и высшим образованием была выше в группе 26–34 года по сравнению с когортой 18–25 лет. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез наиболее характерен для женщин от 26 до 34 лет и женщин от 35 лет и старше по сравнению с женщинами от 18 до 25 лет. У женщин группы 26–34 года зафиксировано статистически значимое увеличение массы тела после беременности в сравнении с группой 18–25 лет. Разрывы промежности достоверно чаще отмечались у рожениц в возрасте 26–34 года. Антропометрические показатели новорожденных и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни не показали статистически значимых различий в зависимости от возраста матери.

Ключевые слова: беременность, роды, возрастные группы.

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

Emelyanova D. I., Knyazhev I. S., Shchur N. S.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: knyazhev-01@mail.ru

This study examines the features of the course of pregnancy and childbirth in women of different age groups. The data from 143 birth histories collected at Kirov Regional Clinical Perinatal Center in 2023 have been used as the material for conducting a retrospective cohort study. In a comparative aspect, socio-anamnestic information, obstetric and gynecological history, features of the course of pregnancy and childbirth, and anthropometric parameters of maternity patients and newborns in different age groups have been analyzed. Results and conclusions: the proportion of women with secondary and higher education is higher in the 26–34-year-old group compared with the 18–25-year-old cohort. Burdened obstetric and gynecological history is the most typical for women aged 26 to 34 years and women aged 35 and older, compared with women aged 18 to 25 years. Women in the 26–34-year-old group have a statistically significant increase in the body weight after pregnancy compared with the 18–25 year old group. Perineal ruptures are significantly more common in women in labor aged 26–34 years. Anthropometric indicators of newborns and Apgar scale scores at the 1st and 5th minutes of life do not show statistically significant differences depending on the age of the mother.

Keywords: pregnancy, childbirth, age groups.

Введение

В экономически развитых странах всё большее распространение находит планирование материнства в позднем репродуктивном возрасте. Тенденция к позднему материнству становится настолько распространенной, что обуславливает актуальность данной проблемы [1]. Вероятно, причина в современном выборе между деторождением и получением образования, достижением карьеры и социального статуса [2]. В акушерстве ранее

использовались термины «старая первородящая» и «пожилая первородящая», причем рамки возраста постоянно сдвигались, установившись на возрасте 35 лет. При этом показатель рождаемости растет наиболее быстро именно в группе женщин старше 35 лет [3]. Это требует особого внимания к вопросам здоровья беременных, так как с увеличением возраста женщины возрастает влияние факторов, которые повышают риски неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [4–6]. Роды

в возрасте старше 40 лет становятся объективной реальностью современного акушерства [7]. Следует отметить, что результаты исследований, касающихся изучения течения беременности и родов у женщин различных возрастных категорий без сопутствующей соматической патологии, нередко демонстрируют существенные различия, что обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов у женщин разных возрастных групп.

Материалы и методы

Работа выполнена по дизайну ретроспективного когортного исследования на базе КОГБУЗ «КОКПЦ». Материалом для исследования послужили деперсонифицированные данные за 2023 год 143 историй родов ($n=143$). Дизайн исследования предусматривал формирование трех групп сравнения на основании возраста пациенток на момент родоразрешения: группа 1 – роженицы 18–25 лет ($n=29$), группа 2 – роженицы 26–34 лет ($n=70$) и группа 3 – роженицы 35 лет и старше ($n=44$). В анализ не включались истории родов женщин при многоплодной беременности, у пациенток младше 18 лет, а также при наличии документально подтвержденной экстрагенитальной патологии. В соответствии с протоколом исследования была проведена комплексная оценка социально-анамнестических данных, антропометрических параметров рожениц и новорожденных, данных акушерско-гинекологического анамнеза, а также особенностей течения беременности и родов. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием общепринятых критериев проверки нормальности распределения (Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка). Данные с нормальным распределением

представлены средним значением и средней ошибкой среднего ($M \pm m$), а данные, распределение которых отличалось от нормального, – медианой и межквартильным размахом ($Me [Q25; Q75]$). Для сравнения независимых выборок применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Анализ распределения качественных признаков проводился с использованием критерия Пирсона (хи-квадрат) с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимых различий в распределении признака между исследуемыми группами. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2021 и IBM SPSS Statistics 27. Порог статистической значимости (p) был установлен на уровне 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ социально-анамнестических данных выявил различия в возрастном составе групп. Средний возраст рожениц в группе 1 составил $22,4 \pm 0,4$ года, в группе 2 – $30,8 \pm 0,3$ года и в группе 3 – $38,2 \pm 0,3$ года. Статистически значимые различия были обнаружены в распределении женщин по месту проживания: доля городских жительниц в группе 3 (63,6%) достоверно превышала аналогичный показатель в группе 1 (37,9%). Брачный статус не имел значимых межгрупповых различий. В то же время удельный вес женщин со средним профессиональным (СПО) и высшим профессиональным (ВПО) образованием был значимо выше в группе 2 по сравнению с группой 1. С увеличением возраста наблюдалось возрастание количества беременностей и родов в анамнезе. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (наличие выкидыша и аборта в анамнезе) статистически значимо чаще наблюдался у пациенток групп 2 и 3 по сравнению с женщинами группы 1 (табл. 1).

Таблица 1

Социально-анамнестические данные и акушерско-гинекологический анамнез у женщин разных возрастных групп

	Группа 1 ($n=29$)	Группа 2 ($n=70$)	Группа 3 ($n=44$)	Различия между группами		
				1 и 2	2 и 3	1 и 3
Возраст женщины (лет)	$22,4 \pm 0,4^*$	$30,8 \pm 0,3^*$	$38,2 \pm 0,3^*$	U-Test $p < 0,05$	U-Test $p < 0,05$	U-Test $p < 0,05$
Место жительства: город	11 (37,9%)*	36 (51,4%)	28 (63,6%)*	$\chi^2=1,498$ $p > 0,05$	$\chi^2=1,635$ $p > 0,05$	$\chi^2=4,642$ $p < 0,05$
Место жительства: село	18 (62,1%)*	34 (48,6%)	16 (36,4%)*	$\chi^2=1,498$ $p > 0,05$	$\chi^2=1,635$ $p > 0,05$	$\chi^2=4,642$ $p < 0,05$
Брак зарегистрирован	20 (69,0%)	58 (82,9%)	31 (70,5%)	$\chi^2=2,368$ $p > 0,05$	$\chi^2=2,427$ $p > 0,05$	$\chi^2=0,018$ $p > 0,05$
Образование высшее	8 (27,6%)*	39 (55,7%)*	21 (47,7%)	$\chi^2=6,506$ $p < 0,05$	$\chi^2=0,691$ $p > 0,05$	$\chi^2=2,961$ $p > 0,05$
Образование среднее	20 (69,0%)*	29 (41,4%)*	23 (52,3%)	$\chi^2=6,220$ $p < 0,05$	$\chi^2=1,281$ $p > 0,05$	$\chi^2=2,012$ $p > 0,05$
Образование начальное	1 (3,4%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	$\chi^2=0,024$ $p > 0,05$	$\chi^2=1,280$ $p > 0,05$	$\chi^2=1,538$ $p > 0,05$
Акушерско-гинекологический анамнез						
Количество беременностей	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 4,0]*	3,0 [2,0; 5,0]*	U-Test $p < 0,05$	U-Test $p > 0,05$	U-Test $p < 0,05$
Количество родов	1,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,0; 3,0]*	2,0 [2,0; 3,0]*	U-Test $p < 0,05$	U-Test $p < 0,05$	U-Test $p < 0,05$
Наличие выкидыша в анамнезе	2 (6,9%)*	17 (24,3%)*	12 (27,3%)*	$\chi^2=3,998$ $p < 0,05$	$\chi^2=0,127$ $p > 0,05$	$\chi^2=4,682$ $p < 0,05$
Наличие аборта в анамнезе	4 (13,8%)*	29 (41,4%)*	18 (40,9%)*	$\chi^2=7,047$ $p < 0,05$	$\chi^2=0,003$ $p > 0,05$	$\chi^2=6,104$ $p < 0,05$

	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=70)	Группа 3 (n=44)	Различия между группами		
				1 и 2	2 и 3	1 и 3
Возраст менархе (лет)	13,0 [12,0; 14,0]	14,0 [13,0; 14,0]	13,5 [13,0; 14,0]	UTest p>0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05
Длительность менструации (дни)	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	UTest p>0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05
Длительность менструального цикла (дни)	28,0 [28,0; 30,0]	28,0 [28,0; 28,0]	28,0 [28,0; 30,0]	UTest p>0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05

Примечание: n – количество женщин; * – различия статистически значимы при p<0,05.

Статистический анализ антропометрических данных показал, что до наступления беременности масса тела женщин в группе 1 была достоверно ниже, чем в группах 2 и 3, при этом в послеродовом периоде

статистически значимое различие по этому показателю сохранилось лишь при сравнении группы 1 с группой 2 (табл. 2).

Таблица 2

Антропометрические показатели женщин по группам

	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=70)	Группа 3 (n=44)	Различия между группами		
				1 и 2	2 и 3	1 и 3
Длина тела (см)	163,2±1,4	163,3±0,8	161,9±0,8	UTest p>0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05
Масса тела до беременности (кг)	59,0 [53,1; 63,1]*	65,5 [58,6; 75,2]*	64,3 [58,4; 75,4]*	UTest p<0,05	UTest p>0,05	UTest p<0,05
Масса тела после беременности (кг)	71,4 [62,9; 79,0]*	76,3 [71,5; 86,0]*	77,1 [68,8; 86,1]	UTest p<0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05
Окружность живота (см)	99,8±1,4*	104,9±1,2*	104,9±1,4*	UTest p<0,05	UTest p>0,05	UTest p<0,05
Высота стояния дна матки (см)	35,0 [34,0; 37,0]	36,0 [34,0; 38,0]	36,0 [34,0; 37,0]	UTest p>0,05	UTest p>0,05	UTest p>0,05

Примечание: n – количество женщин; * – различия статистически значимы при p<0,05.

Беременность была первой более чем у половины женщин (58,6%) в группе 1, в 20,0% случаев в группе 2, в 9,1% случаев в группе 3. У каждой пятой женщины групп 2 и 3 (21,4% и 20,5% соответственно) беременность была второй, у женщин группы 1 – в 17,2% случаев. Более чем у половины женщин групп 2 и 3 (58,6% и 70,5% соответственно), и почти у каждой четвертой женщины группы 1 (24,1%) беременность была по счету третьей и более. Первые роды зарегистрированы у женщин группы 1 в 65,5% случаев, группы 2 – в 34,3% случаев и группы 3 – в 9,1% случаев, вторые роды – в 24,1% случаев (группа 1), в 37,1% случаев (группа 2) и в 50,0% случаев (группа 3). У каждой десятой (10,3%) женщины группы 1, почти у каждой третьей женщины (28,6%)

группы 2 и у 40,9% женщин группы 3 зарегистрированы третьи роды и более (рис. 1).

Статистический анализ не выявил достоверных межгрупповых различий как в частоте развития гестационной артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета и гестационного гипотиреоза, так и в проявлениях плацентарной недостаточности, включая задержку роста плода, маловодие и нарушения маточно-плацентарного кровообращения (табл. 3).

Средний гестационный возраст на момент родоразрешения был статистически сопоставим во всех исследуемых группах: 38,9±0,3 нед. в первой группе, 38,4±0,3 нед. во второй и 38,2±0,3 нед. в третьей. Статистический анализ не выявил достоверных различий в структуре способов родоразрешения, то есть в соотношении частот оперативных и влагалищных родов (рис. 2).

Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами по частоте таких осложнений, как слабость родовой деятельности, разрывы шейки матки, необходимость выполнения амниотомии и эпизиотомии. Вместе с тем разрывы промежности достоверно

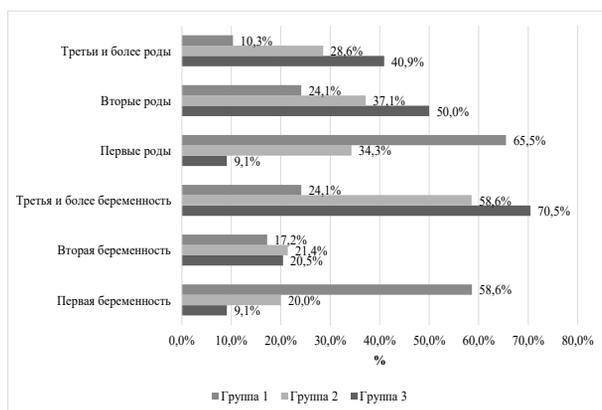


Рис. 1. Репродуктивный анамнез у женщин разных возрастных групп

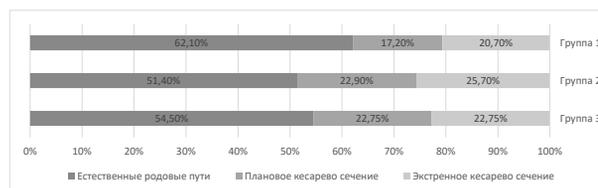


Рис. 2. Соотношение влагалищных и оперативных родов у женщин разных возрастных групп

Таблица 3

Осложнения беременности у женщин разных возрастных групп

	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=70)	Группа 3 (n=44)	Различия между группами		
				1 и 2	2 и 3	1 и 3
Гестационный сахарный диабет	7 (24,1%)	28 (40,0%)	17 (38,6%)	$\chi^2=2,257$ p>0,05	$\chi^2=0,021$ p>0,05	$\chi^2=1,665$ p>0,05
Гестационный гипотиреоз	2 (6,9%)	15 (21,4%)	6 (13,6%)	$\chi^2=3,045$ p>0,05	$\chi^2=1,092$ p>0,05	$\chi^2=0,814$ p>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	2 (6,9%)	3 (4,3%)	4 (9,1%)	$\chi^2=0,291$ p>0,05	$\chi^2=1,082$ p>0,05	$\chi^2=0,112$ p>0,05
Синдром задержки роста плода	4 (13,8%)	4 (5,7%)	3 (6,8%)	$\chi^2=1,802$ p>0,05	$\chi^2=0,057$ p>0,05	$\chi^2=0,981$ p>0,05
Нарушения маточно-плацентарного кровообращения	0 (0,0%)	11 (15,7%)	10 (22,7%)	$\chi^2=0,059$ p>0,05	$\chi^2=0,884$ p>0,05	$\chi^2=0,900$ p>0,05
Маловодие	4 (13,8%)	11 (15,7%)	2 (4,5%)	$\chi^2=0,059$ p>0,05	$\chi^2=3,336$ p>0,05	$\chi^2=1,982$ p>0,05

Примечание: n – количество женщин.

Таблица 4

Осложнения родов у женщин по группам

	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=70)	Группа 3 (n=44)	Различия между группами		
				1 и 2	2 и 3	1 и 3
Слабость родовой деятельности	6 (20,7%)	11 (15,7%)	7 (15,9%)	$\chi^2=0,357$ p>0,05	$\chi^2=1,037$ p>0,05	$\chi^2=1,989$ p>0,05
Амниотомия	3 (10,3%)	2 (2,9%)	5 (11,4%)	$\chi^2=2,397$ p>0,05	$\chi^2=3,392$ p>0,05	$\chi^2=0,019$ p>0,05
Эпизиотомия	4 (13,8%)	3 (4,3%)	0 (0,0%)	$\chi^2=2,821$ p>0,05	$\chi^2=1,937$ p>0,05	$\chi^2=6,421$ p>0,05
Разрыв промежности	2 (6,9%)*	17 (24,3%)*	6 (13,6%)	$\chi^2=3,998$ p<0,05	$\chi^2=1,903$ p>0,05	$\chi^2=6,421$ p<0,05
Разрыв шейки матки	1 (3,4%)	5 (7,1%)	3 (6,8%)	$\chi^2=0,492$ p>0,05	$\chi^2=1,285$ p>0,05	$\chi^2=0,814$ p>0,05

Примечание: n – количество женщин; * – различия статистически значимы при p<0,05.

чаще регистрировались в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 (табл. 4).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар не выявила статистически значимых различий между группами. Медианные значения показателей составили: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 8,0 балла [7,0; 8,0], оценка по шкале Апгар на 5-й минуте – 9,0 балла [8,0; 9,0]. Антропометрические показатели новорожденных между группами были сопоставимы. Медианные значения составили: длина тела – 52,0 см [50,0; 54,0], масса тела – 3331,7 г [2877,5; 3772,5], окружность головы – 34,0 см [33,0; 35,0], окружность груди – 33,0 см [31,8; 34,0].

Заключение

Установлено, что женщины в возрасте 35 лет и старше в два раза чаще являлись жительницами города по сравнению с женщинами в возрасте от 18 до 25 лет. Доля женщин с СПО и ВПО была значимо выше в группе 26–34 года по сравнению с возрастной группой 18–25 лет. В то время как относительно брачного статуса статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Литература/References

1. Паскарь С. С., Калугина А. С. Современные тенденции позднего материнства // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. № 18 (3). С. 9–12. [Paskar' S. S., Kalugina A. S. Current trends in late motherhood. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018; 18 (3): 9–12. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush20181839-12.

Среди антропометрических параметров было отмечено достоверное увеличение массы тела после беременности у пациенток возрастной когорты 26–34 года относительно группы 18–25 лет.

Анализ осложнений беременности показал сопоставимую частоту встречаемости гестационного сахарного диабета, гестационного гипотиреоза, гестационной артериальной гипертензии, задержки роста плода и нарушений маточно-плацентарного кровообращения во всех исследуемых группах. При этом разрывы промежности статистически значимо чаще осложняли роды у женщин возрастной группы 26–34 года.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, а также антропометрические показатели новорожденных не показали статистически значимых различий в зависимости от возраста матери.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

2. Елгина С. И., Овчарова П. А., Шибельгут Н. М. и др. Течение беременности и родов у женщин позднего репродуктивного возраста // Мать и дитя в Кузбассе. 2023. № 4 (95). С. 46–51. [Elgina S. I., Ovcharova P. A., Shibel'gut N. M. et al. The course of pregnancy and childbirth in women of late reproductive age. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2023; 4 (95): 46–51. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2686-7338-2023-4-46-51.

3. Дворянский С. А., Емельянова Д. И., Лагоша Р. Ю. Особенности течения беременности и родов у практически здоровых женщин разных возрастных групп // Вятский медицинский вестник. 2018. № 2 (58). С. 4–7. [Dvoryansky S. A., Emel'yanova D. I., Lagosha R. Yu. Peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in practically healthy women of different age groups. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; 2 (58): 4–7. (In Russ.)]

4. Белоцерковцева Л. Д., Иванников С. Е., Борисова Т. Д. Влияние возраста матери на течение и исходы беременности при первых родах (одноцентровое исследование) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. № 21 (4). С. 48–53. [Belotserkovtseva L. D., Ivannikov S. E., Borisova T. D. Influence of maternal age on the course and outcomes of pregnancy at the first birth. (Single-center study). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21 (4): 48–53. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush20212104148.

5. Елгина С. И., Кондратова Л. А. Особенности течения беременности и исходы родов у юных женщин // Фундаментальная

и клиническая медицина. 2020. Т. 5. № 2. С. 72–78. [Elgina S. I., Kondratova L. A. Features of the course of pregnancy and birth outcomes in young women. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 5 (2): 72–78. (In Russ.)]

6. Машрабова А. А., Ураимова Э. Д. Рациональный подход к родоразрешению возрастных первородящих женщин // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. № 11. С. 290–296. [Mashrabova A. A., Uraimova E. D. Rational approach to delivery of elderly primiparous women. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2022; 8 (11): 290–296. (In Russ.)] DOI: 10.33619/2414-2948/84/36.

7. Калинина Е. А., Сыркашева А. Г., Долгушина Н. В. Отсроченное материнство: современные возможности сохранения репродуктивного потенциала // Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 56–61. [Kalinina E. A., Syrkasheva A. G., Dolgushina N. V. Delayed motherhood: current possibilities of preserving the reproductive potential. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 1: 56–61. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2019.1.56-61.

УДК 616.248:616-053

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-12-15

ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

¹Летова Н. О., ²Аюшиева А. С., ²Потапова Н. Л.

¹ГУЗ «Читинская ЦРБ», Чита, Россия (672000, Чита, ул. Ленинградская, 57), e-mail: 4it_crb@inbox.ru

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, Чита, ул. Горького, 39а)

Приверженность терапии является значимым компонентом достижения контроля при любом заболевании. Целью исследования явилось изучение приверженности терапии бронхиальной астмы у детей. В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 6 до 17 лет, сформированы группы: 1 – пациенты до 12 лет (медиана возраста 8,0±2,1) – 20 человек, 2 – пациенты старше 12 лет (медиана возраста 13,0±1,8) – 22 пациента. Представлены результаты анамнестического, клинического и данные дополнительного обследования. Приверженность изучалась путем опроса родителей и пациентов по 4-пунктовому тесту Мориски–Грина и 5-пунктовой шкале приверженности лечению (MARS). Установлено, что приверженность составляет от 50 до 92% от максимально возможного значения. Более низкие показатели выявлены у детей до 12 лет. Основным фактором снижения приверженности является забывчивость. Для достижения высокой эффективности терапии необходимо использование дополнительных технологий с функцией напоминания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приверженность, дети.

PROBLEMS OF ADHERENCE TO BRONCHIAL ASTHMA THERAPY IN CHILDREN

¹Letova N. O., ²Ayushieva A. S., ²Potapova N. L.

¹Chita Central Regional Hospital, Chita, Russia (672000, Chita, Leningradskaya St., 57), e-mail: 4it_crb@inbox.ru

²Chita State Medical Academy (672000, Chita, Gorky St., 39a)

Adherence to therapy is a significant component of disease management. The aim of the research is to study the adherence to asthma therapy in children. The study included 42 patients from 6 to 17 years of age. Group 1 includes 20 patients under 12 years of age (median age 8.0±2.1), group 2 – 22 patients over 12 years of age (median age 13.0±1.8). History taking, clinical examination, laboratory and instrumental examination have been carried out. Adherence was measured using a structured interview alongside with the 4-item Morisky–Green test and the 5-item Medication Adherence Report Scale (MARS). It has been found that the commitment ranges from 50 to 92% of the maximum possible value. Lower rates are found in children under 12 years of age. Forgetfulness is a major factor. To achieve high efficiency of therapy, it is necessary to use additional technologies with a reminder function.

Keywords: bronchial asthma, adherence, children.

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое заболевание дыхательной системы, успешность лечения которого существенно зависит от взаимодействия между пациентом и врачом. Более половины па-

циентов, включая подростков, испытывают трудности с эффективным контролем своего состояния [1]. Некачественный контроль болезни часто объясняется низким уровнем соблюдения медицинских предписаний [2]. Приверженность – это мера, до которой поведение пациента

(прием лекарственных препаратов и модификация образа жизни) соответствует назначенным медицинским рекомендациям (ВОЗ, 2003). Несоблюдение режима определяется как использование менее 80% или более 120% прописанного объема терапии на протяжении длительного периода времени. Современные подходы включают выделение различных типов приверженности [3–5].

Недостаточное следование терапии повышает риск ухудшения течения болезни, увеличивает вероятность повторных госпитализаций и опасных осложнений, ведет к необоснованному увеличению количества принимаемых препаратов. Причины низкого уровня приверженности многочисленны: от медицинских факторов до социальных, возрастных и географических условий. Для полноценного анализа состояния пациента необходим комплексный подход, учитывающий как качество контроля, так и приверженность лечению.

Сегодня активно ведутся анализ и разработки методов улучшения приверженности, способствующие ответственному отношению к приему препаратов базисной терапии, развитию самоэффективности и способности контролировать свое здоровье [6]. Исследования показывают, что долгосрочно лишь около половины пациентов придерживаются назначений вне зависимости от диагноза [7]. Вопрос приверженности остается одним из центральных в современной медицинской практике. Основные ее компоненты включают своевременный приём медикаментов, полный объем используемых дозировок, выполнение диетических рекомендаций и поддержание здорового образа жизни. Важно отметить, что формирование успешной приверженности требует совместных усилий врача и пациента.

Особенности детского возраста оказывают значительное влияние на приверженность терапии. У дошкольников положительный аспект заключается в контроле со стороны взрослых при условии, что родители обладают достаточной осведомленностью и ответственностью относительно регулярного приема ребенком базисных препаратов. Возраст ребенка может выступать как позитивным, так и негативным фактором приверженности. Например, сложность правильного использования ингаляторов или необходимость многократного применения препаратов в течение суток снижает готовность следовать терапевтическим рекомендациям. Замечено, что приверженность может снижаться по мере взросления пациентов [8, 9]. Немаловажную роль играет доверие родителей к педиатру и понимание ими важности постоянного приема гормональных препаратов [10, 11].

Страх перед возможными побочными действиями часто мешает родителям правильно организовать лечение ребенка, приводя к неоправданному использованию короткодействующих бронходилататоров или коротких курсов гормонов при простудных заболеваниях. Низкий уровень приверженности может расцениваться как предиктор потери или недостижения контроля и тяжелых жизнеугрожающих обострений [12].

Оценивать приверженность в педиатрической практике сложно, поскольку дети могут неправильно понимать вопросы или давать недостоверные ответы. Однако исследования показали возможность успешного применения специальных анкет и у детей [13–16]. Инструменты оценки приверженности позволяют получать достоверные сведения и применяться в российских условиях.

Среди мер повышения приверженности терапии широко используются цифровые и дистанционные технологии [17, 18].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка приверженности терапии бронхиальной астмы у детей в зависимости от возраста и клинических особенностей течения заболевания.

Материал и методы

Обследование проводилось в условиях отделения пульмонологии КДКБ г. Читы (гл. врач – Комаров В. В., заведующая отделением – Походенько А. А.). При проведении данного исследования соблюдались этические принципы согласно требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., 2013 г. – поправки), Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Выполнение протокола исследования одобрено локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (№ 128 от 14.11.2023). Родители всех детей были информированы о дизайне, методах обследования, было подписано добровольное информированное согласие.

Вид исследования: одномоментное сплошное.

Диагноз БА, степень тяжести астмы, тяжесть обострений, контроль заболевания определялись согласно отечественным и международным позиционным документам (КР «Бронхиальная астма», 2024; GINA (2024)). Для участия в исследовании были установлены следующие критерии отбора участников:

- подтвержденный диагноз бронхиальной астмы
- возраст от 6 до 17 лет
- наличие письменного добровольного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Исследование включало несколько этапов:

1. Сбор анамнестических данных.
2. Клинический осмотр.
3. Лабораторные методы исследования (определение уровня общего иммуноглобулина Е, скрининговый тест аллергодиагностики смесью респираторных аллергенов (диагностически значимый уровень аллерген-специфических антител Е – более 0,35)).
4. Анкетирование родителей детей младше 12 лет и детей старше 12 лет.

В исследовании приняли участие дети в возрасте от 6 до 17 лет с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (медиана возраста 13,0±3,7).

Пациенты были распределены на группы в зависимости от возраста: 1-я группа – пациенты до 12 лет (медиана возраста 8,0±2,1) – 20 человек, 2-я группа – пациенты старше 12 лет (медиана возраста 13,0±1,8) – 22 пациента. В группе детей до 12 лет, учитывая детский возраст, на вопросы анкеты разрешалось отвечать родителю или законному представителю пациента, которые принимали участие в процессе контроля за соблюдением медицинских назначений. Опрос проводился в первые 3 дня поступления в стационар.

Для интервьюирования использовались следующие инструменты:

1) тест Мориски–Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) – самооценка степени комплаентности – для детей до 12 и старше 12 лет (Morisky D. E., 1986). Ключ: 4 балла – достаточная приверженность терапии; 1–2 балла – отсутствие приверженности; 3 балла – недостаточная приверженность; риск перехода в группу неприверженных лечению.

2) 5-пунктовая шкала приверженности лечению (MARS) для детей до 12 и старше 12 лет. Ключ: высокая приверженность – 20 баллов и выше; ниже 20 баллов – недостаточная (Horne R., 1999).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). В данной работе вычислялись качественные показатели в виде долей (%); абсолютные результаты шкалирования представлены в виде $Me \pm$ стандартное отклонение. Дисперсионный анализ проводился по критерию χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обследованная группа детей характеризовалась преобладанием пациентов со среднетяжелой формой заболевания – 28 (66,7%), с легким течением – 5 (11,9%), с тяжелым течением бронхиальной астмы – 9 (21,4%). Соотношение мальчиков и девочек в 1-й и 2-й группах составило 1:1,4, соотношение по степени тяжести – 1:1,4:1,2.

Отягощенный наследственный анамнез одинаково часто отмечался по линии матери или отца – 28,6%, по обеим линиям в 7% случаев. Преобладающей патологией в структуре наследственных заболеваний была бронхиальная астма – у 18 (42,8%) пациентов, у 5 (12%) – аллергический ринит, реже отмечалась крапивница – 3 (7%) и лекарственная непереносимость – 1 (2,4%).

В большинстве случаев бронхиальная астма сопровождалась аллергическим ринитом – 35 (83,3%), атопическим дерматитом – 6 (14,3%). Триггерами обострений бронхиальной астмы выступали: физическая нагрузка – 33 (78,6%) случаев, ОРВИ – 28 (66,6%). В 3 (7%) случаях обострения носили сезонный характер. Средняя длительность заболевания составила – $6,0 \pm 3,5$ года. В структуре аллергенов преобладали пылевая – 21 (50%) и эпидермальная – 24 (57,1%) сенсibilизация, к клещу домашней пыли – 7 (16,6%), в меньшей степени выявлялась реакция на плесневые грибы – 4 (9,5%). У 15 (35,7%) пациентов зарегистрирована поливалентная сенсibilизация.

У большинства пациентов выявлено повышение уровня общего IgE – $245,8 \pm 484,3$ МЕ/мл ($5,3 - 1005,5$), у 1 пациента (2,4%) отмечалась стойкая фармакологическая ремиссия.

Со слов пациентов и их родителей, регулярно препараты базисной терапии использовали лишь 28 (66,6%) детей, двум пациентам (4,7%) терапия была назначена, но использовались лекарственные препараты нерегулярно. 12 (28,6%) пациентам базисная терапия была назначена, но пациенты ее не получали.

Базисная терапия была представлена следующими препаратами: ингаляционные кортикостероиды с фиксированной комбинацией получали 28 (66,6%) детей, из них 6 (14,3%) обследованных получали дополнительно монтелукаст. Монтелукаст в качестве монотерапии зарегистрирован у 2 (4,8%) больных. Объем базисной терапии соответствовал степени тяжести бронхиальной астмы.

Результаты анкетирования

Согласно результатам анкетирования, приверженность по шкале Мориски–Грина в 1-й группе была ниже и составила $2,0 \pm 0,5$, во 2-й группе – $3,0 \pm 0,6$ балла. Эти значения составили от максимально возможного 50 и 88% соответственно ($p < 0,05$). Основной причиной низкой приверженности по шкале Мориски–Грина в группе детей до 12 лет в 9 (45%) случаях явился пропуск лекарства в связи с забывчивостью; пропуск в силу хорошего самочувствия – у 6 (30%) пациентов, также каждый третий пациент иногда не соблюдал время проведения ингаляции, что нарушало режим и снижало приверженность. Трудности с применением ингалятора, повлекшие за собой снижение приверженности, испытывал каждый пятый ребенок (4 человека).

В группе детей старше 12 лет были получены следующие результаты: показатели полной приверженности выявлены у 3 (13,6%) пациентов, количество пропусков по причине хорошего самочувствия отмечено у 2 (9%) детей, редкое использование ингалятора зафиксировано у 2 (9%) пациентов, нарушение режима – у 4 (18%), пропуск в связи с забывчивостью – у 7 (31,8%) детей. Поскольку дети младшего школьного возраста в большей степени зависят от участия родителей в соблюдении режима терапии, можно предположить, что забывчивость пациентов 1-й группы также связана с низкой мотивацией родителей в отношении соблюдения рекомендаций лечащего врача.

Уровень комплаентности по шкале MARS составил у пациентов до 12 лет $22,0 \pm 3,4$, у детей старше 12 лет комплаенс был более высоким – $23,0 \pm 1,3$, от максимальных возможных значений приверженность составила 88 и 92% ($p < 0,05$). Наиболее частыми причинами снижения приверженности у пациентов 1-й группы явились: эпизодический пропуск приема препарата: у каждого третьего ребенка – 8 (40,0%), пропуск приема препаратов в течение короткого времени – 4 (20,0%), 2 пациента (10,0%) часто самостоятельно уменьшали количество вдохов препарата. В группе детей старше 12 лет среди ответов на вопросы анкеты преобладал вариант «редко», что свидетельствует о более систематическом соблюдении лекарственной терапии. Эпизодический пропуск приема лекарственного препарата выявлен у 7 (31,8%) пациентов, но дети данной группы чаще забывали взять препарат с собой в школу – 10 (45,5%).

Таким образом, по результатам анкетирования более низкие показатели приверженности зарегистрированы у пациентов до 12 лет, причем снижение комплаентности во всех группах чаще всего было связано с эпизодическим пропуском ингаляций по причине забывчивости.

Наибольшую степень приверженности продемонстрировали пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, самые низкие значения – пациенты со среднетяжелым течением заболевания. Статистически значимой разницы в зависимости от степени тяжести между группами не было выявлено ($p > 0,05$). Однако согласно шкале Мориски–Грина и шкале MARS пациенты с легким течением бронхиальной астмы имели высокий уровень приверженности. Наибольшее снижение приверженности – 50% от максимума по шкале Мориски–Грина ($p < 0,05$) и 88% от максимальных значений по шкале MARS отмечено при среднетяжелом течении заболевания. Приверженность терапии тяжелой бронхи-

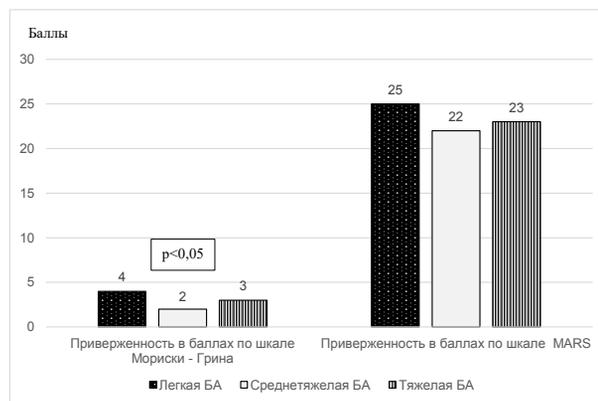


Рис. Показатели приверженности терапии в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы, p – уровень статистической значимости

альной астмы отличалась тенденцией к более высоким значениям – 75% и 92% по опросникам Мориски–Грина и MARS соответственно. Такие результаты могут быть связаны с недооценкой своего состояния и обусловлены этим фактором нарушением приема препаратов базисной терапии (рис.).

Заключение

Пациенты с бронхиальной астмой имеют разную степень комплаентности, зависящую от возраста и степени тяжести заболевания. Основным значимым фактором снижения приверженности является забывчивость пациентов, что свидетельствует о нарушении регуляр-

ности режима базисной терапии и создает предпосылки для персистенции хронического аллергического воспаления и неконтролируемого течения БА. В качестве основных мер повышения комплаенса могут служить системы электронного оповещения (боты-напоминалки), использование приложений с функцией напоминания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Санникова А.В. Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18. № 44. С. 26–32. [Fayzullina R. M., Gafurova R. R., Shangareeva Z. A., Sannikova A. V. The role of adherence in controlling bronchial asthma in adolescents. Possible strategies and ways to improve them. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022; 18 (44): 26–32. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32.
2. O'Keefe A., Connors L., Ling L., Kim H. Asthma. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2025 Feb 10; 20 (Suppl 3): 81. DOI: 10.1186/s13223-025-00949-4.
3. Chan A. H. Y., Keyser H. H., Horne R., Szeffler S. J. Viewpoint: defining adherence phenotype and endotypes to personalise asthma management. *Eur. Respir. J.* 2025 Jan 16; 65 (1): 2401357. DOI: 10.1183/13993003.01357-2024.
4. Chan A., Simoni A., Wileman V., Chisari C. et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022 Jun 13; 6 (6): CD013030. DOI: 10.1002/14651858.CD013030.pub2.
5. Фесенко О.В. Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 18. С. 40–48. [Fesenko O. V. Bronchial asthma: focus on adherence to inhalation therapy. *Medsitsinskiy Sovet*. 2022; 16 (18): 40–48. (In Russ.)] doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-40-48.
6. Летова Н.О., Потапова Н.Л. Проблемы приверженности терапии бронхиальной астмы у подростков и пути их решения (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 93. С. 132–140. [Letova N. O., Potapova N. L. Challenges of asthma therapy adherence in adolescents and solutions (literature review). *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2024; (93): 132–140. (In Russ.)] DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-132-140.
7. Ненашева Н.М. Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или Невозможное возможно // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 15. С. 18–23. [Nenasheva N. M. How to increase treatment adherence and improve asthma control; or The impossible is possible. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (15): 18–23. (In Russ.)]
8. Petrocchi S., Rotenberg K. J. The Relationships Between Trust Beliefs in Physicians by Children with Asthma, Those by Their Mothers and the Children's. *Medical Health. Child Care Health Dev.* 2024 Nov; 50 (6). DOI: 10.1111/cch.13334.
9. Cay E., Karakulak V., Sezer A., Vaspinar H., Bahar N., HaticeFidan B. H., Serbes M. Clinical characteristics of children with asthma exacerbations: a cross-sectional descriptive study. *J. Asthma*. 2024 Sep; 61 (9): 1015–1020. DOI: 10.1080/02770903.2024.2319847.
10. Anuntaseree W., Ruangnapa K., Yuenyongviwat A. et al. Factors associated with poor asthma control in children: A prediction

model. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2024 Nov 17. DOI: 10.12932/AP-170724-1894.

11. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 91. С. 23–33. [Kraposhina A. Yu., Sobko E. A., Demko I. V. et al. Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2024; (91): 23–33. (In Russ.)] DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33.

12. Мельник С.И., Мельникова И.Ю., Багомедова К.К. Возрастные особенности приверженности терапии среди пациентов с бронхиальной астмой (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2024. № 1 (90) С. 25–32. [Mel'nik S. I., Mel'nikova I. Yu., Bagomedova K. K. Age-related features of therapy adherence among patients with bronchial asthma (scientific review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2024; 1 (90). 25–32. (In Russ.)] DOI: 10.47843/2074-9120_2024_1_25.

13. Cohen J. L., Mann D. M., Wisnivesky J. P. et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009; 103 (4): 325–31.

14. Alsous M., Alhalaqa F., Farha R. A. et al. Reliability and validity of Arabic translation of Medication Adherence Report Scale (MARS) and Beliefs about Medication Questionnaire (BMQ) – specific for use in children and their parents. *PLoS One*. 2017 Feb 13; 12 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0171863.

15. Margolis R., Bellin M. H., Dababnah S. et al. Psychometric evaluation of the medication adherence report scale in caregivers of low-income, urban, African American children with poorly controlled asthma. *J. Asthma*. 2022 Feb; 59 (2): 386–394. Epub 2020 Oct. 29. DOI: 10.1080/02770903.2020.1841226.

16. Trojanowska A., Emeryk A. Adherence to therapy regimen by children with asthma and their parents. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022 Apr; 39 (2): 258–264. DOI: 10.5114/ada.2022.115886.

17. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Богомолова Е.А., Надеждина Е.А. Применение дистанционных технологий мониторинга пациентов с бронхиальной астмой // Здравоохранение Таджикистана. 2024. № 1. С. 71–78. [Fayzullina R. M., Gafurova R. R., Bogomolova E. A., Nadezhdina E. A. The use of remote monitoring technologies for children with bronchial asthma. *Health Care of Tajikistan*. 2024; (1): 71–79. (In Russ.)] doi.org/10.52888/0514-2515-2024-360-1-71-79.

18. Подкорытов А.А., Тепляков А.А., Мещеряков В.В. Результаты оперативного дистанционного мониторинга с помощью модуля «Контроль астмы» у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17. № 3. С. 38–43. [Podkorytov A. A., Teplyakov A. A., Meshcheryakov V. V. Results of immediate remote monitoring using the Asthma Control Test in children. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024; 17 (3): 38–43. (In Russ.)] DOI: 10.35266/2949-3447-2024-3-6.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Мухаметова Р.Р., Зефирова Т.П.

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова д. 36 / Муштари, д. 11, корп. 1), e-mail: rena-super2@rambler.ru

Цель: проанализировать особенности течения беременности и перинатальные исходы для матери и плода у женщин с железодефицитной анемией (ЖДА) средней и тяжелой степени в зависимости от лечебной тактики и разработать основы персонализированного подхода для этой категории пациенток.

В ходе проспективного сравнительного клинического исследования, проведенного в учреждениях родовспоможения МСЧ ФГАОУ ВО К(П)ФУ г. Казани и ПЦ ГАУЗ КДМЦ г. Набережные Челны в 2025 году, под наблюдением были 163 беременные пациентки с железодефицитной анемией средней и тяжелой степени и 50 беременных без признаков анемии. В результате анализа данных выявлено, что ЖДА средней и тяжелой степени сопряжена с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Установлено, что отсутствие экспрессии гена HIF1A у беременных с ЖДА ассоциировано с нарушением адаптационных возможностей организма к гипоксии. Определена значимость своевременной и полноценной парентеральной терапии ЖДА средней и тяжелой степени в улучшении исходов и у матери, и у плода. Разработана лечебно-профилактическая стратегия при ЖДА, которая предполагает поиск индивидуальных решений для беременных.

Ключевые слова: беременность, железодефицитная анемия, ЖДА, железа карбоксимальтозат, HIF1A.

IMPROVEMENT OF THERAPY FOR IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN

Mukhametova R. R., Zefirova T. P.

Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36 / Mushtari St., 11, Build. 1), e-mail: rena-super2@rambler.ru

The objectives of the research include: analysis of the pregnancy course and assessment of its features, as well as perinatal outcomes for both mother and fetus in women with moderate to severe iron deficiency anemia (IDA) depending on treatment, development of personalized treatment for such patients. A prospective comparative clinical study was conducted at the maternity obstetric department of Kazan Federal University Medical Unit and the Perinatal Center of Kama Regional Children's Medical Center in Naberezhnye Chelny in 2025. 163 pregnant patients with moderate or severe IDA and 50 healthy pregnant women were monitored. The data obtained show that moderate and severe IDA is associated with a high risk of obstetric and perinatal complications. It has been established that low HIF1A expression in pregnant women with IDA is associated with impaired response of the organism to hypoxia. The role of timely and comprehensive parenteral therapy for moderate and severe IDA in improving outcomes for both mother and fetus has been determined. A therapeutic and preventive strategy for IDA in pregnant women has been developed.

Keywords: pregnancy, iron deficiency anemia, IDA, iron carboxymaltosate, HIF1A.

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) занимает ведущее место в структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных. По данным Всемирной организации здравоохранения, ее частота в мире достигает 37% [1]. Эта патология ассоциирована с многочисленными, в том числе тяжелыми осложнениями гестации и высоким риском материнской смертности, которая превышает популяционный уровень более чем в 3 раза [2, 3]. ЖДА у беременных негативно влияет на внутриутробное развитие плода и приводит к отдаленным последствиям, в частности к нейрокогнитивным и поведенческим расстройствам в детском и подростковом возрасте [4]. Анемия средней и тяжелой степени сопряжена с наибольшим количеством осложнений [5]. Патогенетические механизмы, посредством которых реализуются негативные эффекты железодефицитной анемии на течение беременности и ее исходы, постоянно изучаются. Появляются все новые

данные. В частности, стало известно, что одним из отрицательных факторов при ЖДА является повышение вязкости крови в системе микроциркуляции, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока и внутриутробной гипоксии плода [6]. Однако еще остаются многие неисследованные аспекты. Так, отсутствуют данные, касающиеся роли гипоксией индуцированного фактора HIF1A, который участвует в регуляции ответных механизмов организма на гипоксию и анемию.

Важным вопросом, нуждающимся в дальнейшей разработке, представляется оптимизация терапевтических подходов при железодефицитной анемии у беременных. Первой линией ферротерапии традиционно называют пероральные препараты железа – они являются «золотым стандартом». При этом все большую востребованность приобретает парентеральное введение железосодержащих средств во время гестации. Это связано с частой неэффективностью пероральных форм, риском

развития нежелательных явлений и отказом женщин от их приема [7, 8]. Адекватная и своевременная коррекция ЖДА с использованием парентеральных препаратов не только приводит к улучшению клинических исходов беременности, но и является затратно-эффективной технологией, приводя к снижению расходов системы здравоохранения [9]. Основные показания для парентерального введения железа у беременных женщин изложены в Клинических рекомендациях МЗ РФ «Железодефицитная анемия» (2024). Однако в реальной клинической практике эти показания при выборе терапии учитываются не всегда, что, безусловно, влияет на конечный результат.

Цель нашего исследования: проанализировать особенности течения беременности и перинатальные исходы для матери и плода у женщин с железодефицитной анемией средней и тяжелой степени в зависимости от лечебной тактики и разработать основы персонализированного подхода для этой категории пациенток.

Материал и методы

В ходе проспективного сравнительного клинического исследования под наблюдением были 163 беременные пациентки с ЖДА средней и тяжелой степени – они составили I (основную) группу. 50 беременных без признаков анемии вошли во II группу (сравнения). В зависимости от характера лечения ЖДА, основная группа была разделена на две подгруппы – IA (109 женщин, получавших комбинированную терапию пероральными и парентеральными препаратами железа) и IB (54 беременным проводилась только пероральная терапия). Пероральную терапию составляли препараты двух- и трехвалентного железа в виде солей и комплексов. Для парентерального лечения использовали карбоксималтозат железа, который вводился согласно официальной инструкции по медицинскому применению.

В своей работе мы руководствовались тем, что, согласно данным 2022–2024 года, в учреждениях родовспоможения республики Татарстан (МСЧ ФГАОУ ВО К(П)ФУ и ПЦ ГАУЗ КДМЦ) комбинированную терапию железодефицитной анемии средней и тяжелой степени, включающую пероральные и парентеральные препараты железа, получили 66,2% беременных, у остальных 33,8% пациенток терапия включала только пероральные железосодержащие препараты. На основании этих данных был рассчитан минимальный объем выборки, который определялся с помощью номограммы Альтмана, входными параметрами для которой являлись статистическая мощность (95%), уровень статистической значимости различий (0,05) и стандартизованное различие исследуемого параметра в сравниваемых группах. Набор пациенток проводился без рандомизации до достижения рассчитанного объема.

Критерии включения для основной группы: возраст от 18 до 49 лет; срок 13 и более недель беременности; ЖДА средней или тяжелой степени; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения для основной группы: тяжелая акушерская или экстрагенитальная патология, за исключением железодефицитной анемии; острые инфекционные процессы и хронические в стадии обострения; неполный объем обследования; отказ от участия в исследовании. Критерии включения для группы сравнения: возраст от 18 до 49 лет; срок 13 и более недель беременности; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования для группы сравнения: железодефицитная анемия;

тяжелая акушерская или экстрагенитальная патология; острые инфекционные процессы и хронические в стадии обострения; отказ от участия в исследовании. Протокол исследования был одобрен решением локального этического комитета КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 29.05.2025.

Наблюдение за беременными женщинами осуществлялось в рамках приказа Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» и соответствующих клинических рекомендаций. Диагностика ЖДА выполнялась на основе оценки клинических признаков и исследования показателей крови с помощью гематологического анализатора Sysmex XP-300 (Sysmex Corporation, Япония). Определение уровня экспрессии целевого гена HIF1A проводили методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) относительно референсного гена бета-актина (ACTB). Статистическую обработку данных производили с использованием программы IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Количественные признаки представлены с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) (при нормальном распределении). В случае отсутствия нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%). Для поиска различий между пропорциями двух групп применялись критерий χ^2 Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера, между подгруппами и группой применялся критерий хи-квадрат (χ^2) с поправками на множественные сравнения. Уровень значимости при проверке статистических гипотез зафиксирован при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин, вошедших в исследование, не различался между группами и составил в I и II группах соответственно $29,0 \pm 5,9$ года и $29,0 \pm 5,8$ года ($p = 0,917$). В основной группе преобладали повторнородящие, шансы развития анемии у них были в 2,5 раза выше (95%-ный ДИ: 1,2–4,2; $p < 0,001$). Беременные с анемией чаще имели экстрагенитальную патологию, в ее структуре лидировали хронические заболевания вен и патология органов желудочно-кишечного тракта, увеличивая риск ЖДА в 2,4 раза (95%-ный ДИ: 1,1–5,1; $p = 0,023$). В структуре соматической патологии у женщин I группы железодефицитная анемия, отсутствовавшая при наступлении беременности, но ранее отмеченная в анамнезе, встречалась в 3,7 раза чаще, чем у пациенток группы сравнения (95%-ный ДИ: 1,1–12,6; $p = 0,028$). Уровень сывороточного ферритина в анамнезе был снижен у 19 из 26 женщин основной группы до беременности, в группе сравнения аналогичная картина наблюдалась у 1 из 9 женщин ($\chi^2 = 10,483$; $p = 0,002$). Таким образом, низкий уровень ферритина до беременности в 27,1 раза (95%-ный ДИ: 2,3–206,5) увеличивает вероятность развития ЖДА во время текущей беременности ($p = 0,007$).

Гинекологические заболевания в I группе встречались в 3,8 раза чаще ($\chi^2 = 16,225$, $p < 0,001$); как правило, речь шла о состояниях, сопровождающихся аномальными маточными кровотечениями. Анамнестические данные повторнородящих женщин позволяют заключить, что наличие ЖДА в предыдущие беременности увеличивает в 3,9 раза (95%-ный ДИ: 1,2–11,9) шансы развития данной патологии во время текущей беремен-

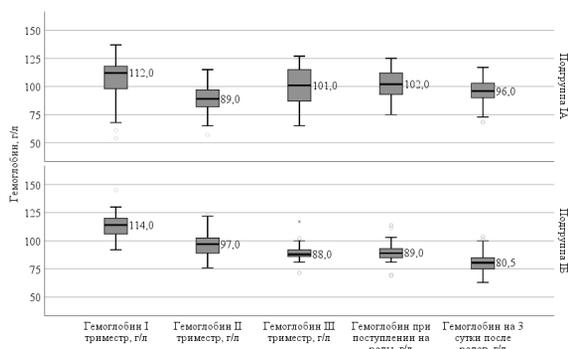


Рис. 1. Концентрация гемоглобина (Me) на разных этапах у женщин основной группы, г/л

ности, так как анемия в предыдущую беременность сопровождала 42,4% пациенток основной группы, а в группе сравнения таких было всего 16,0% женщин ($\chi^2=6,105$, $p=0,013$).

Особенностью текущей беременности в I группе оказалась высокая частота осложнений инфекционного характера (цервик-вагинальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, ОРЗ), которые встречались значительно чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2=4,011$, $p=0,045$).

Критерии для назначения парентерального препарата железа имелись у всех женщин основной группы. В 89,0% случаев это была неэффективность терапии пероральными препаратами, в 8,2% – плохая переносимость, в 2,8% – отказ от приема пероральных форм железа. Однако 54 женщины (они и составили IB подгруппу) либо не получили такого назначения, либо отказались от него.

Оценка эффективности терапии ЖДА показала, что комбинированное лечение сопровождалось более

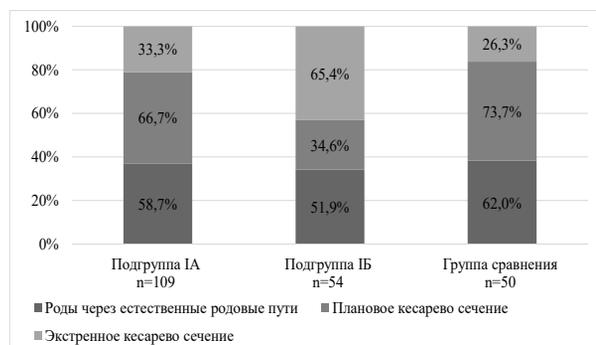


Рис. 2. Структура характера родоразрешения у пациенток исследуемых групп

выраженной и продолжительной положительной динамикой уровня гемоглобина, прирост которого составил 24,1% (рис. 1). У 33,1% женщин патология была полностью купирована. В IB подгруппе таких было только 9,3% ($p<0,05$).

Эффективное лечение анемии парентеральными препаратами оказало положительный эффект на перинатальные исходы. При одинаковой структуре способов родоразрешения в подгруппе IB количество экстренных кесаревых сечений было в 1,9 раза большим, чем у женщин IA подгруппы и в 2,5 раза большим, чем у женщин группы сравнения ($\chi^2=9,170$; $p=0,011$) (рис. 2).

Также у пациенток подгруппы IB статистически чаще встречались несвоевременное отхождение околоплодных вод, аномалии сократительной деятельности матки, послеродовые кровотечения, гнойно-воспалительные послеродовые заболевания, чем у женщин подгруппы IA и группы сравнения. Им чаще требовались гемотрансфузии (таблица 1).

Таблица 1

Осложнения течения родов и послеродового периода у пациенток обследуемых групп

Осложнения	Основная группа (n=163)				Группа сравнения (n=50)		χ^2	p
	Подгруппа IA (n=109)		Подгруппа IB (n=54)		Абс.	%		
	Абс.	%	Абс.	%				
Несвоевременное отхождение околоплодных вод	38	34,9	29	53,7	12	24,0	10,291	0,006 $p_{1-2}=0,032$ $p_{2-3}=0,006$
Разрывы промежности, шейки матки, влагалища	28	25,7	19	35,2	11	22,0	2,546	0,280
Аномалии СДМ	10	9,2	14	25,9	1	2,0	15,761	0,001 $p_{1-2}=0,007$ $p_{2-3}=0,002$
Индукция родов	9	8,3	4	7,4	3	6,0	0,046	1,000
Быстрые роды	7	6,4	2	3,7	0	0	3,542	0,228
Послеродовое кровотечение	5	4,6	12	22,2	0	0	20,958	<0,001 $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Гемотрансфузия	8	7,3	13	24,1	0	0	18,525	<0,001 $p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}<0,001$
Вакуумная аспирация гематометры	3	2,8	4	7,4	0	0	4,682	0,101
Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания	12	11	17	31,5	3	6	16,022	0,001 $p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,002$

Примечание: p_1 – показатель подгруппы IA, p_2 – подгруппы IB, p_3 – группы сравнения.

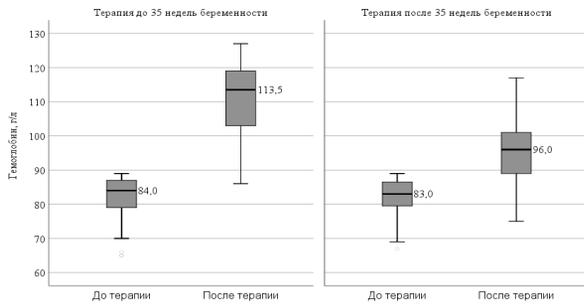


Рис. 3. Динамика концентрации гемоглобина (Me) в зависимости от срока лечения ЖДА средней и тяжелой степени у беременных IА подгруппы за сутки до и через 2–4 недели после парентерального этапа комбинированной терапии или при поступлении на роды, г/л

Состояние новорожденных ожидаемо различалось. При одинаковых росто-весовых показателях оценка по шкале Апгар в подгруппе IА на 1-й и 5-й минутах жизни была значимо выше, чем у новорожденных от матерей IБ подгруппы ($p=0,001$; $p<0,001$), реже развивались неонатальная желтуха ($\chi^2=12,804$; $p=0,002$), церебральная возбудимость ($p=21,076$; $p<0,001$), асфиксия новорожденных ($p=14,952$; $p<0,001$).

Нами было установлено, что на результативность комбинированной терапии значительное влияние оказывают сроки проведения лечения и курсовая доза парентерального препарата. Анализ показал, что терапия, назначенная до 35 недель беременности, способствовала выраженному и устойчивому повышению уровня гемоглобина (рис. 3). В результате 33,1% женщин имели к родам его нормальный уровень – и диагноз ЖДА был снят. Среди тех, кто получал лечение после 35 недель, таких было только 3,6%. Пациентки, имевшие полный курс парентеральной терапии, согласно массе тела и уровню гемоглобина, продемонстрировали к родам его нормальное значение в 56,3% случаев. У беременных, получивших неполную дозу, достигнуть целевого значения концентрации гемоглобина не удалось ни в одном наблюдении.

Поиск патогенетических механизмов, опосредующих негативное влияние анемии на процесс гестации, побудил нас исследовать экспрессию гена HIF1A, кодирующего функционально важную альфа-субъединицу HIF-1 – белок HIF-1a. Экспрессия гена HIF1A происходит в условиях гипоксии и вызывает стабилизацию таргетного белка HIF-1a, который в свою очередь активирует транскрипцию целевых генов и реализацию генных программ, связанных с увеличением синтеза эритропоэтина, метаболическими изменениями, ангиогенезом, выживанием клеток в условиях недостатка кислорода. Оказалось, что у 53% беременных с ЖДА средней и тяжелой степени имеется повышенная экспрессия гена HIF1A, что в 2,9 раза превышает показатель пациенток без анемии ($p=0,010$). Анемический синдром средней и тяжелой степени, по-видимому, требует от организма больших ресурсов для компенсации гипоксических событий и, именно с этим может быть связан более высокий уровень экспрессии. Однако в 47% наблюдений экспрессия изучаемого гена отсутствовала. И это ассоциировалось с повышенным риском осложнений: послеродовые кровотечения и потребность в гемотрансфузии отмечены в 9,23 раза чаще ($p=0,040$), аномалии сократительной деятельности матки наблюдались в 8,55 раза чаще ($p=0,012$), несвоевременное излитие околоплодных вод

происходило в 6,93 раза чаще ($p=0,010$). Мы высказываем предположение, что отсутствие экспрессии гена HIF1A у женщин с ЖДА демаскирует нарушение тех адаптивных реакций, которые могли бы быть направлены на компенсацию патогенетических сценариев, связанных с циркуляторной и клеточной гипоксией.

Результаты наших исследований продемонстрировали тот факт, что беременные с ЖДА средней и тяжелой степени представляют группу высокого риска и требуют персонифицированного подхода, направленного на профилактику и лечение анемического синдрома и связанных с ним расстройств. Нами была разработана лечебно-профилактическая стратегия, которая предполагает поиск индивидуальных решений для беременных (рис. 4).

Заключение

В структуре ЖДА у беременных анемия средней и тяжелой степени занимает около 15% и соотносится

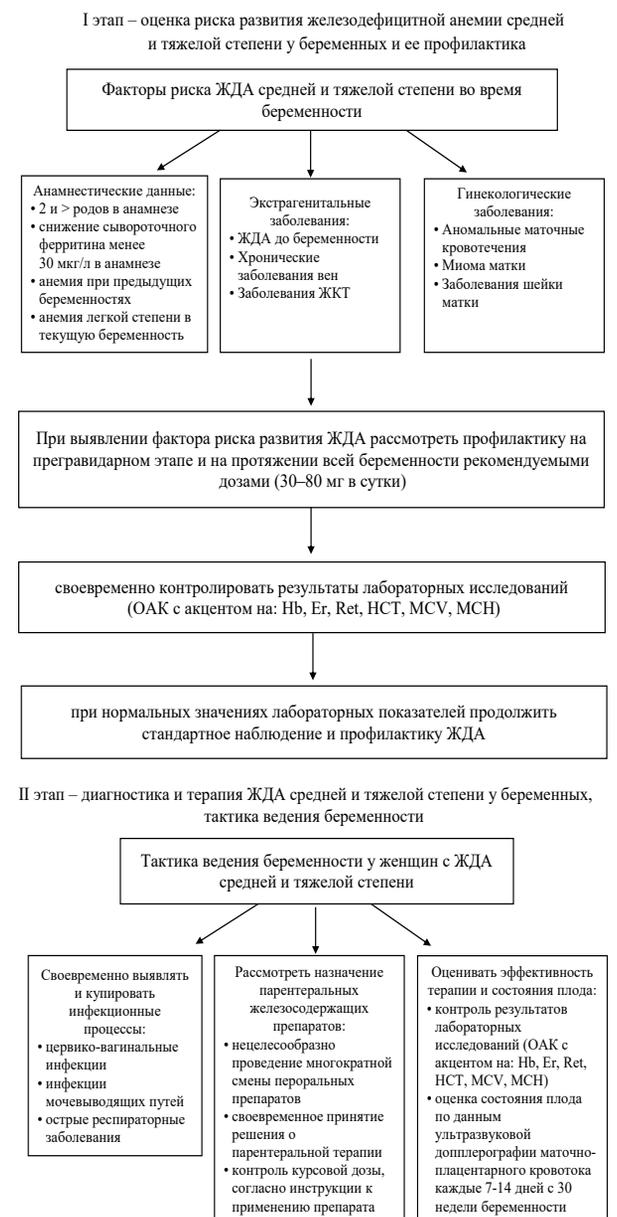


Рис. 4. Персонифицированный подход для оценки риска, профилактики и лечения железодефицитной анемии средней и тяжелой степени у беременных

с высоким риском перинатальных осложнений и повышенными показателями материнской смертности. По нашим данным, наибольшие шансы данной патологии имеют повторнородящие женщины, пациентки с хроническими заболеваниями вен и желудочно-кишечного тракта, а также беременные, гинекологический анамнез которых отягощен заболеваниями, сопровождающимися аномальными маточными кровотечениями (АМК). Проведенный анализ позволил выявить факторы риска развития анемии средней и тяжелой степени в текущую беременность: наличие ЖДА в анамнезе и в предыдущих беременностях, а также низкий уровень сывороточного ферритина у женщин до беременности. Нами установлено, что у значительной части этих женщин снижена экспрессия гена HIF1A, а значит уменьшены возможности

адаптации к гипоксии. По-видимому, это является одной из причин роста числа осложнений для матери и плода. Важной практической задачей лечащего врача видится поиск рациональных тактических решений на преградиарном этапе, во время беременности и родоразрешения. В этом процессе ключевым звеном является своевременная и полноценная терапия препаратами железа для парентерального введения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. WHO. Anaemia. [Электронный ресурс]. 2023. Доступно по адресу: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia. Ссылка активна на 20.12.2025.
2. Jung J., Rahman M. M., Rahman M. S. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019 Aug.; 1450 (1): 69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112. Epub 2019 May 31. PMID: 31148191
3. Harrison R. K., Lauhon S. R., Colvin Z. A., McIntosh J. J. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021 Sep; 3 (5): 100395. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100395. Epub 2021 May 13. PMID: 33992832; PMCID: PMC8435012
4. Тоноян Л. А., Маркова Е. В., Бабаханова А. М. и др. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности, родов и здоровье новорожденных // Лечащий врач. 2025. Т. 10 (28). С. 92–97. [Топоян Л. А., Markova E. V., Babakhanova A. M. et al. Influence of iron-deficiency anemia on pregnancy, labor and newborn health. *Lechaschi vrach.* 2025; 10 (28): 92–97. (InRuss.) DOI: 10.51793/OS.2025.28.10.014.
5. Shi H., Chen L., Wang Y. et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw. Open.* 2022 Feb. 1; 5 (2): e2147046. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046. PMID: 35113162; PMCID: PMC8814908
6. Зефирова Т. П., Мухаметова Р. Р., Юпатов Е. Ю., Хаертдинов А. Т. Оптимизация лечения железодефицитной анемии бере-

менных как ресурс для предупреждения перинатальных осложнений // Акушерство, гинекология и репродукция. 2024. Т. 18. № 2. С. 156–165. [Zefirova T. P., Mukhametova R. R., Iupatov E. Yu., Khaertdinov A. T. Treatment optimization for iron deficiency anemia in pregnant women as a resource to prevent perinatal complications. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024; 18 (2): 156–165. (In Russ.) doi.org/10.17749/2313–7347/ob.gyn.rep.2024.476.

7. Smith-Wade S., Kidson-Gerber G., Shand A., Grzeskowiak L., Henry A. The use of intravenous iron in pregnancy: for whom and when? A survey of Australian and New Zealand obstetricians. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Nov 4; 20 (1): 665. DOI: 10.1186/s12884-020-03363-3. PMID: 33148203; PMCID: PMC7640437.

8. DeLoughery T. G. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol.* 2019; 142 (1): 8–12. DOI: 10.1159/000496966. Epub 2019 Apr. 10. PMID: 30970354.

9. Недогода С. В., Саласюк А. С., Зефирова Т. П. и др. Фармакоэпидемиологические особенности железодефицитной анемии в акушерско-гинекологической практике и клинико-экономическая целесообразность применения железа карбоксималтозата для ее коррекции // Проблемы репродукции. 2024. Т. 30. № 3. С. 65–76. [Nedogoda S. V., Salasyuk A. S., Zefirova T. P. et al. Pharmacoepidemiologic features of iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic practice and clinical and economic feasibility of using ferric carboxymaltose for its correction. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2024; 30 (3): 65–76. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro20243003165.

УДК 616.12-008.3-073.96+616.24-002.5

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-20-27

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Нагаев А. И., Шергина Е. А., Карпина Н. Л., Эргешова Л. А.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, Москва, Россия (107564, г. Москва, Яузская аллея, 2), e-mail: fdcnit@yandex.ru

При туберкулезе органов дыхания часто происходит изменение электрофизиологических свойств миокарда, что может приводить к нарушениям ритма. Цель исследования: выявление предикторов развития неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма у больных туберкулезом легких (ТБЛ). Проведено одноцентровое обсервационное проспективное сплошное исследование. В исследование были включены 104 больных с верифицированным диагнозом туберкулеза легких различных клинических форм. Из них 50/104 (48%) мужчин, женщин – 54/104 (52%), медиана возраста 45,0 [95%-ный ДИ 32,5–59,0] года. Распространенные формы туберкулеза легких регистрировались в 41/104 (39,4±3,5%) случаев. Выполнялась спирометрия, трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы. Проводился статистический анализ. В подгруппе больных с распространенными процессами в легких медиана ЖЕЛ и ОФВ₁ были снижены (U570,5; Z-3,1; p=0,001 и U491,0; Z-3,8; p=0,0001 соответственно). Значение индекса Тиффно статистически значимо ниже в подгруппе больных с распространенными процессами (U631,0; Z-2,6; p=0,007). Медианы среднесуточного корригированного интервала QT и корригированного

QT на минимальной ЧСС статистически значимо различались в обеих подгруппах (U929,0; Z-2,4; $p=0,016$ и U927,0; Z-2,4; $p=0,015$, соответственно). Среди клинически значимых суправентрикулярных нарушений ритма частая наджелудочковая экстрасистолия встречалась у 5/24 (20,8%) больных. Суправентрикулярные тахикардии (СВТ) регистрировались у 19/27 (70%) обследованных больных. Основными предикторами развития неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма у больных ТБЛ являются возраст, значение базального размера правого желудочка, функции концентрации сердечного ритма, среднесуточного коэффициента линейной регрессии QT-динамики («slope» QT/RR), значение коэффициента сдвига QT-динамики («intercept» QT/RR).

Ключевые слова: прогнозирование, суправентрикулярные нарушения ритма, туберкулез легких.

IMPACT OF SOME CLINICAL DATA ON THE DEVELOPMENT OF UNFAVOURABLE SUPRAVENTRICULAR HEART RHYTHM DISTURBANCES IN PULMONARY TB PATIENTS: A ONE-CENTRED STUDY

Nagaev A. I., Shergina E. A., Karpina N. L., Ergeshova L. A.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia (107564, Moscow, Yauzskaya Alley, 2), e-mail: fdcniit@yandex.ru

Patients with pulmonary TB often have abnormal electrophysiological properties of the myocardium, which may result in the heart rhythm disturbances. Aim: To identify predictors of the development of unfavourable supraventricular heart rhythm disturbances in pulmonary TB patients. We carried out a one-centred observational prospective continuous study. The inclusion criteria were: age over 18 years old. We studied 104 patients with different clinical forms of verified pulmonary TB. They included 50/104 (48%) men and 54/104 (52%) women; the median age was 45.0 years [95% CI 32.5–59.0]. Advanced forms of pulmonary TB were registered in 41/104 (39,4±3,5%) cases. We performed spirometry, transthoracic echocardiography, and 24-hour ECG monitoring. The study results were processed using a statistical software package. The ROC analysis was performed. The time-frequency analysis of heart rate variability established a decrease in the parameters and changes in the QT-dynamics. Among patients with advanced TB processes in the lungs the median FVC and FEV1 were reduced (U570.5; Z-3.1; $p=0.001$ and U491.0; Z-3.8; $p=0.0001$, respectively). The Tiffeneau index value was statistically significant for patients with advanced TB processes (U631.0; Z-2.6; $p=0.007$). We also established that the medians of the average 24-hour corrected QT interval and the corrected QT interval at the minimal heart rate were significantly different in both subgroups (U929.0; Z-2.4; $p=0.016$ and U927.0; Z-2.4; $p=0.015$, respectively). Out of clinically significant supraventricular disturbances of the heart rhythm, frequent supraventricular extrasystoles were registered in 5/24 (20.8%) cases. Supraventricular tachycardias were registered in 19/27 (70%) cases, which was three times oftener than frequent supraventricular extrasystoles. The main predictors of the development of unfavourable supraventricular heart rhythm disturbances in pulmonary TB patients were age, the basal size of the right ventricle, heart rhythm concentration functions, the average 24-hour coefficient of the QT linear regression – dynamics (“slope” QT/RR), the QT shift coefficient value – dynamics (“intercept” QT/RR).

Keywords: prediction, supraventricular heart rhythm disturbances, pulmonary TB.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в исследовании электрофизиологических механизмов аритмий, ряд вопросов, связанных с патофизиологическими факторами аритмогенеза, остается нерешенным. В частности, недостаточно изучено взаимодействие между различными патологическими процессами, что затрудняет разработку эффективных стратегий профилактики и лечения. В отечественной научной литературе представлено относительно небольшое количество исследований, посвященных синхронному изучению активности миокарда и туберкулеза легких (ТБЛ).

В то же время при длительном течении ТБЛ создается ряд благоприятных условий для возникновения прогностически неблагоприятных нарушений ритма, куда относятся: интоксикация, лихорадка, гипоксия, нарушения электролитного состава крови и многие другие [1]. При туберкулезе легких частота вентиляционных нарушений, по данным разных авторов, составляет 33–94%. Например, при ХОБЛ структурные изменения дыхательных путей и альвеол оказывают существенное влияние на механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы, включая вариабельность сердечного ритма (ВСР). При этом возникающий дисбаланс в автоном-

ной регуляции сердца, способствует развитию аритмий. Таким образом взаимосвязь между функциональными и структурными изменениями в легких и нарушениями сердечного ритма является важным аспектом патогенеза. Однако в отечественной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению влияния респираторного статуса на развитие нарушений ритма сердца при ТБЛ. Неизвестно, оказывает ли отрицательное влияние изменение статических объемов легких на процессы реполяризации миокарда и сказывается ли это на ритме сердца. Достоверно известно, что прогностически неблагоприятные нарушения ритма выявляются у больных ТБЛ достаточно часто [2].

Аритмии сердца являются широко распространенной патологией, влияющей на особенности клинического течения различных заболеваний и прогноз для жизни больных. Более 70% всех аритмий составляют так называемые суправентрикулярные нарушения ритма сердца (Е. И. Чазов и А. А. Боголюбов, 1973; Katz и Pick, 1956; Bellet, 1972), для которых наиболее характерным является отсутствие полноценной предсердной систолы. Активная предсердная систола, по данным ряда авторов (Nazlady и Gottsegen, 1955; Carleton и Graettinger, 1957; Samet, Bernstein, 1963; Corlis, 1965; Benchimol, 1965), по-

вышает ударный объем сердца на 24–55%. Нарушения предсердной систолы, возникающие при этих аритмиях, существенно ухудшают показатели гемодинамики, уменьшая как коронарный, так и периферический кровоток (Corday, 1959; Irving, Corday, 1961; и другие).

В настоящее время имеются убедительные данные о прогностической значимости суправентрикулярных нарушений ритма, в частности наджелудочковые экстрасистолы, в оценке риска фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахикардий [3].

По-прежнему актуальным остается поиск эффективных, доступных и дешевых методов прогнозирования течения заболеваний. Широко распространенными для этих целей являются методы многомерной статистики [4].

Цель исследования: выявление предикторов развития неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма у больных туберкулезом легких.

Материал и методы

Одноцентровое обсервационное проспективное сплошное исследование выполнено на базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Критерии включения: возраст больных старше 18 лет, подтвержденный диагноз ТБЛ по общепринятым

критериям [5, 6]. Из исследования исключались больные с сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью, кардиомиопатиями, болезнями накопления, саркоидозом сердца, установленным диагнозом ишемической болезни. Учитывая критерии, в исследование вошли 104 больных. Из них было 50/104 (48%) мужчин, женщин – 54/104 (52%), медиана возраста 45,0 [95%-ный ДИ 32,5–59,0] года.

Всем проведено стандартное лучевое исследование органов грудной полости [7]. Рентгенография выполнялась с использованием рентгенодиагностического комплекса BACCARA 90/20 (DMS – APELEM, Франция). Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась в режиме высокого разрешения на мультисрезовом компьютерном томографе Somatom Emotion-16 (Siemens, Германия) с использованием стандартного алгоритма. Толщина каждого томографического среза составляла 0,6 мм.

На основании данных лучевой диагностики выделены клинические формы туберкулеза¹: туберкулема 24±3,1% (25/104), очаговая 12,5±2,4% (13/104), инфильтративная 24±3,1% (25/104), диссеминированная 8,7±2,0% (9/104), фиброзно-кавернозная 24±3,1% (25/104), цирротическая 6,7±1,8% (7/104).

Ограниченным считали туберкулезный процесс в пределах 1–2 легочных сегментов, распространенным – при поражении > 2 сегментов (табл. 1).

Таблица 1

Подгруппы больных, абс., n=104

Признак	Подгруппа I	Подгруппа II
Клинические формы ТБЛ	туберкулема; очаговая; инфильтративная	диссеминированная; фиброзно-кавернозная; цирротическая
Количество пораженных сегментов	1–2 сегмента	>2 сегментов
Число больных	63	41

Распространенные формы туберкулеза легких регистрировались в 41/104 (39,4 ±3,5%) случае. Средний объем поражения составил 3 сегмента.

Спирометрия выполнялась на аппарате Master Screen Pneumo (Jaeger, США) с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [8]. Изучали следующие показатели вентиляционной способности легких: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ). Основные спирометрические показатели оценивали по их отношению к должным величинам (д.в.) в процентах, ОФВ₁/ЖЕЛ – в процентах. В качестве должных величин использовали данные Европейского общества угля и стали [9]. Изменения вентиляционной способности легких по данным спирометрии оценивали как обструктивные при ОФВ₁ менее 80%, ОФВ₁/ЖЕЛ менее 70%; рестриктивные – при ФЖЕЛ или ОФВ₁ менее 80% и ОФВ₁/ЖЕЛ 70% и более; как смешанные нарушения при сочетании изменений обструктивного и рестриктивного типов [8].

Трансторакальная ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) проводилась на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса Mindray DC-8Exp (Китай), с использованием монокристалльного секторного датчика SP5-IE с частотой инсо-

нации 1,1–4,5 МГц, с использованием M-, В- режимов сканирования, режима импульсного и непрерывно-волнового доплера, режима цветного доплеровского картирования (Lang R. M., et al., 2015).

Изучали структурно-геометрические и функциональные параметры камер сердца, диаметр ствола легочной артерии, параметры кровотока в них. Оценивали параметры левых камер сердца. Фракцию выброса (ФВ) для ЛЖ оценивали по Simpson, по Думеснилу. Для оценки геометрии и функции ПЖ были исследованы: базальный размер ПЖ, толщина стенки ПЖ (стенка). Определялись длина и ширина ПП. Давление в правом предсердии принималось равным 5 мм рт. ст., если нижняя полая вена имела нормальный диаметр и хорошо коллабировала на вдохе, и 15 мм рт. ст. в противном случае (Otto C., Pearlman A., 1995).

Давление в легочной артерии рассчитывалось как сумма давления в правом предсердии (P_{пн}) и градиента давления на трехстворчатом клапане (PG_{ствТК}). Градиент давления на клапане рассчитывался по упрощенному уравнению Бернулли, исходя из скорости потока регургитации.

Суточную регистрацию ЭКГ-сигнала проводили после подтверждения диагноза, в первый месяц госпитализации, в течение не менее чем 24 ч. При проведении суточного мониторинга ЭКГ тщательно соблюдались национальные Российские рекомендации по применению

¹Примечание – в работе использована классификация туберкулеза, утвержденная приказом Минздрава России от № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза»

методики холтеровского мониторирования в клинической практике [10]. Применялась система из трех модифицированных отведений V_2 , V_5 и aVF, формирующихся 7 электродами, приближающихся к ортогональной системе Франка с расположением электродов на грудной клетке. Для регистрации использовали аппаратно-программный комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Холтеровский анализ – АСТРОКАРД» (АО «Медитек», Россия). Количество артефактов не превышало 10% от всех анализируемых синусовых комплексов. Прогностически неблагоприятными суправентрикулярными нарушениями ритма считали: пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляции-трепетания предсердий, частые наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС) более 1000 в сутки.

Оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) проводилась по показателям временного и спектрального анализов. Использовалась оценка ритма по функциям разброса (SDNN, мс) и концентрации (RMSSD, мс). Кроме того, оценивался циркадный индекс (ЦИ). Границы нормальных значений временных характеристик BCP SDNN 141 ± 39 мс, RMSSD 27 ± 12 мс. Величина ЦИ считалась нормальной при значениях 1,22–1,44 ед. При спектральном анализе оценивались: мощность в диапазоне низких частот (LF, мс²), мощность высокочастотной составляющей спектра (HF, мс²) и индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF, ед.). Границы нормальных значений спектральных характеристик BCP: HF -772 – -1178 мс², LF -754 – -1586 мс². Коэффициент вагосимпатического баланса считался нормальным (эйтония) при значениях 0,7–1,5 ед. [11].

Анализировались интервал QT и его производные: среднесуточная продолжительность интервала QT (QT end, мс), скорректированная среднесуточная продолжительность интервала QT (QTcF, мс), величина абсолютного и скорректированного интервала QT на минимальной ЧСС (QT мин., мс и QTc мин., мс). Методом регрессионного линейного анализа изучалась зависимость

значения интервала QT от интервала RR. Коррекцию интервала QT проводили по формуле Friderici:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Границы нормальных значений изучаемых параметров: QTcF < 441/451 мс (мужчины/женщины соответственно), slope QT/RR 0,13–0,24, intercept QT/RR 189–284 [12, 13].

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows, IBM SPSS Statistics, версия 27 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), STATA 14.2 (StataCorp LLC, USA). Характер распределения данных оценивался по критерию Андерсона–Дарлинга. Количественные переменные описывали в виде медианы и 25-го нижнего и 75-го верхнего квартилей, Me [Q₁; Q₃], и доверительного интервала с заданной доверительной вероятностью в 95% (95%-ный ДИ, если не указано иное). Проводилось округление цифровых величин до значимых значений. Относительные величины представлены в виде процент ± ошибка процента, P±ОШ.

Для сравнения групп по количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни–Вилкоксона.

Для определения значимых предикторов проводился дискриминантный анализ. С целью моделирования взаимосвязи выявленных предикторов проводился многофакторный анализ методом логистической регрессии. При оценке уравнения регрессии применялся метод пошагового исключения предикторов. Эффективность модели оценивалась посредством ROC-анализа. Количественную интерпретацию ROC оценивали посредством показателя AUC. Были рассчитаны чувствительность и специфичность полученной модели [14, 15, 16].

Результаты исследования

Результаты проведенного функционального обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения анализируемых показателей спирометрии, ультразвукового исследования сердца, суточного мониторирования электрокардиограммы, Me [Q₁; Q₃], 95%-ный ДИ, n=104

Показатель, единица измерения	Полученное значение	Референсное значение
ЖЕЛ, % от должного	95,7 [69,5; 106,8] 95%-ный ДИ [88,9; 100,7]	≥80%
ОФВ ₁ , % от должного	91,5 [61,8; 104,5] 95%-ный ДИ [84,6; 98,1]	≥80%
Индекс Тиффно, %	74,2 [68,2; 85,03] 95%-ный ДИ [71,9; 79,9]	≥70%
ПЖ, мм	30,0 [29,0; 32,0] 95%-ный ДИ [29,0; 31,5]	<41 мм
ПП, мм	31,0 [30,0; 33,0] 95%-ный ДИ [30,0; 32,0]	<38 мм
СДЛА, мм рт.ст.	25,5 [25,0; 30,0] 95%-ный ДИ [25,0; 27,5]	<30 мм рт. ст.
ФВ, %	66,0 [64,0; 67,0] 95%-ный ДИ [64,0; 67,0]	>50%
SDNN, мс	126,0 [105,0; 157,5] 95%-ный ДИ [120,0; 138,0]	102–180 мс
RMSSD, мс	24,0 [16,0; 37,5] 95%-ный ДИ [21,0; 26,0]	15–39 мс
ЦИ, ед	1,21 [1,1; 1,26] 95%-ный ДИ [1,2; 1,23]	1,22–1,44 ед.
LF P, мс ²	499,0 [270,5; 987,5] 95%-ный ДИ [397,5; 702,2]	754–1586 мс ²
HF P, мс ²	129,5 [72,0; 342,5] 95%-ный ДИ [103,0; 200,1]	772–1178 мс ²
LF/HF, ед.	3,6 [2,5; 4,9] 95%-ный ДИ [3,2; 4,2]	0,7–1,5 ед.
QTc	397,0 [381,0; 413,0] 95%-ный ДИ [389,5; 402,0]	мужчины <429 мс женщины <438 мс
QT мин., мс	420,0 [398,0; 453,0] 95%-ный ДИ [409,0; 437,0]	–
QTc мин., мс	402,5 [384,0; 420,5] 95%-ный ДИ [395,0; 406,9]	<530 мс
QTend, мс	365,5 [345,5; 390,5] 95%-ный ДИ [358,0; 376,0]	382–421 мс
slope QT/RR	0,23 [0,19; 0,27] 95%-ный ДИ [0,2; 0,2]	0,13–0,24
intercept QT/RR	183,6 [155,8; 211,0] 95%-ный ДИ [173,9; 196,1]	189–284

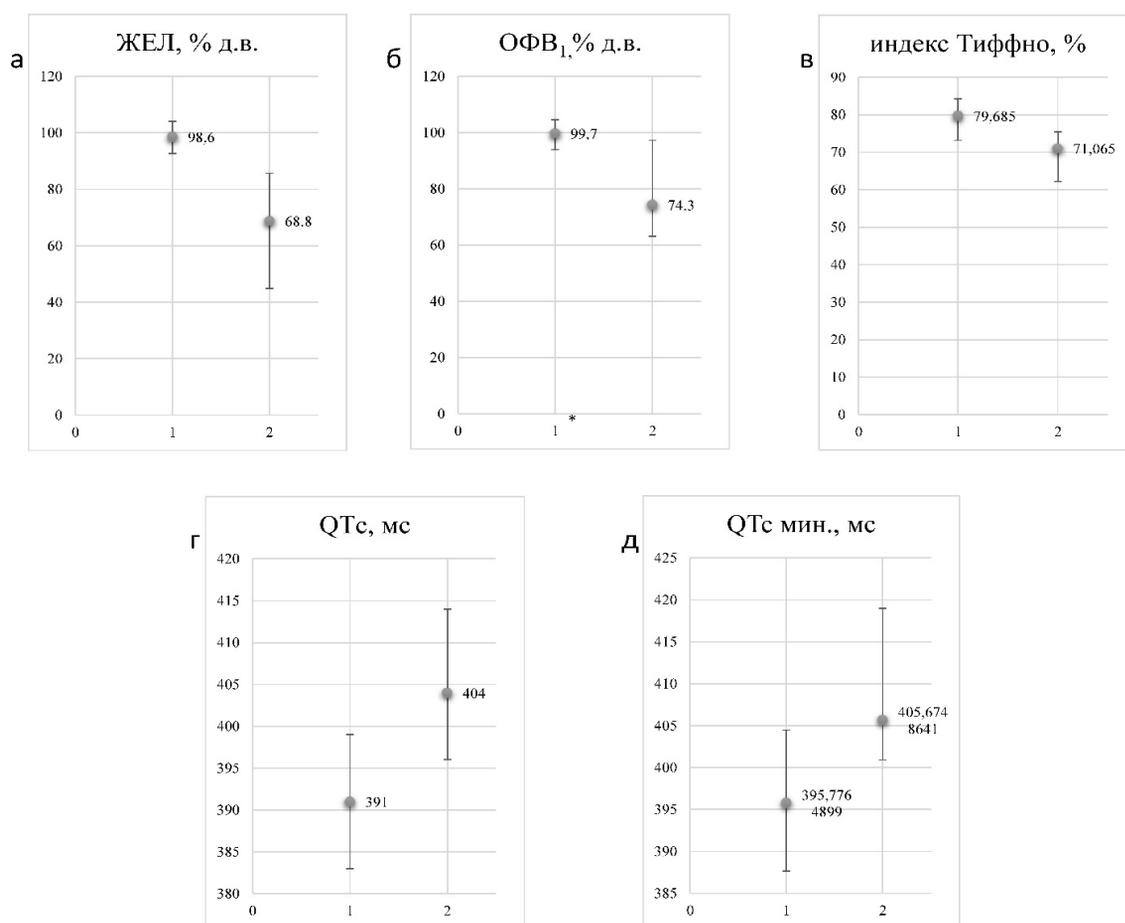


Рис. 1. Статистически значимые различия при попарном сравнении по критерию Манна–Уитни в подгруппах больных: а – по величине ЖЕЛ; б – по величине ОФВ₁; в – по индексу Тиффно; г – по значению QTс; д – по величине QTс мин, Ме, 95%-ный ДИ, объяснение в тексте.

Примечание: *1 – подгруппа больных с ограниченными процессами, 2 – подгруппа больных с распространенными процессами.

Так, при оценке вариабельности ритма сердца выявлено снижение медианы циркадного индекса, высокочастотной и низкочастотной составляющей компонентов сердечного ритма и повышение индекса вагосимпатического баланса. При анализе QT/RR снижена медиана коэффициента сдвига.

В результате попарного сравнения значений анализируемых показателей выявлены статистически достоверные различия (рис. 1.)

Выявлено, что в подгруппе больных с распространенными процессами в легких медиана ЖЕЛ и ОФВ₁ снижены и статистически значимо отличались от аналогичных в подгруппе больных туберкулезом с ограниченными процессами (U570,5; Z-3,1; p=0,001 и U491,0; Z-3,8; p=0,0001 соответственно). Значение индекса Тиффно в обеих подгруппах было нормальным, но статистически достоверно ниже в подгруппе больных с распространенными процессами (U631,0; Z-2,6; p=0,007).

Также выявлено, что медианы среднесуточного скорректированного интервала QT и скорректированного QT на минимальной ЧСС также статистически достоверно различались в обеих подгруппах (U929,0; Z-2,4; p=0,016 и U927,0; Z-2,4; p=0,015 соответственно).

По результатам суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру проанализирована частота суправентрикулярных нарушений ритма. Среди клинически значимых суправентрикулярных нарушений

ритма частая наджелудочковая экстрасистолия встречалась у 5/24 (20,8%) больных. Суправентрикулярные тахикардии (СВТ) регистрировались у 19/27 (70%) обследованных больных, что более чем в 3 раза чаще, чем частые НЖЭС. В большинстве случаев это были пароксизмальные предсердные тахикардии с вариабельным атриовентрикулярным проведением, с максимальной частотой сокращений до 153 в минуту, продолжительностью не более 60 секунд, и, в 1 случае, АВ-узловая реципрокная тахикардия с частотой сокращений 256 в минуту, продолжительностью 8 минут.

С целью выявления у больных ТБЛ взаимосвязей между анализируемыми параметрами, значимо влияющими на развитие неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма (НР), был проведен дискриминантный анализ.

В исходную совокупность дискриминантных переменных были включены 19 показателей: возраст, значения параметров ХМ-ЭКГ (SDNN, RMSSD, ЦИ, LF, HF, LF/HF, QT min., QTcFmin., QT end, slope QT/RR, intercept QT/RR), показателей морфометрии сердца: ПП, ПЖ, СДЛА и ФВ ЛЖ, показателей вентиляционной способности легких (ЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ). В качестве группирующей переменной был принят показатель «НР», принимающий значение «да» / «нет». При прогнозировании наличия НР при холтеровском мониторинге у больных ТБЛ методом пошагового включения установ-

лено, что существенно связаны с зависимой переменной 4 признака: возраст больного, базальный размер правого желудочка, ЖЕЛ, RMSSD (табл. 3).

Таблица 3

Статистическая характеристика показателей прогностической модели риска развития НСВНР у больных туберкулезом легких. Фрагмент результирующей таблицы

Независимая переменная	Wilks' Lambda	F	p
Возраст	0,913	17,665	0,003
Базальный размер правого желудочка	0,750	6,113	0,000
ЖЕЛ	0,797	6,635	0,000
RMSSD	0,836	11,493	0,000

Дискриминантная модель характеризовалась следующими показателями: критерий лямбда Уилкса: 0,75 прил. F (4,29)=8,163 p<0,000. Доля общего количества правильно классифицируемых случаев в данной модели составила 78%.

Выраженность связи признаков с наличием НР при холтеровском мониторинговании у больных ТБЛ иллюстрирует величина канонических коэффициентов

дискриминантной функции. Чем больше величина абсолютной разницы между коэффициентами конкретной переменной (k = 1-я функция – 2-я функция), тем весомее вклад соответствующего признака для прогноза (табл. 4).

Таблица 4

Канонические коэффициенты для независимых переменных, включенных в дискриминантную модель прогноза риска развития НСВНР у больных туберкулезом легких

Независимая переменная	Канонический коэффициент		k
	1-я функция	2-я функция	
Возраст	0,311	0,390	-0,079
Базальный размер правого желудочка	0,003	-0,042	0,045
ЖЕЛ	0,022	0,032	-0,01
RMSSD	0,243	0,304	-0,061
Константа	-11,277	-17,300	6,023

С целью прогнозирования развития НР использовались логистический регрессионный анализ, метод последовательного исключения переменных, результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5

Данные логистической регрессии модели прогнозирования риска развития НСВНР у больных туберкулезом легких ($\chi^2=20,47$, p<0,000)

Независимая переменная	B*	Средне-квадратическая ошибка	χ^2 Вальда	p*	Exp (B)	95%-ный ДИ* для EXP(B)	
						нижняя	верхняя
возраст	0,090	0,025	12,798	0,000	1,094	1,042	1,149
базальный размер правого желудочка	-0,050	0,022	5,273	0,022	0,951	0,911	0,993
ЖЕЛ	0,010	0,005	3,444	0,063	1,010	0,999	1,021
RMSSD	0,075	0,024	9,742	0,002	1,078	1,028	1,130
slope QT/RR	-17,806	8,545	4,342	0,037	0,000	0,000	0,347
intercept QT/RR	-0,026	0,011	5,330	0,021	0,974	0,953	0,996
константа	2,273	4,082	0,310	0,578	9,704	–	–

Примечание: *B – коэффициент регрессии; p – статистическая значимость; ДИ – доверительный интервал.

Получено уравнение регрессии:

$$p(\text{НСВНР}) = \frac{1}{(1+e)^{-2,273+0,09 \times \text{В} - 0,05 \times \text{ПЖ} + 0,01 \times \text{ЖЕЛ} + 0,075 \times \text{RMSSD} - 17,806 \times \frac{\text{slopeQTc}}{\text{RR}} - 0,026 \times \frac{\text{interceptQTc}}{\text{RR}}}}$$

На основании полученных данных была рассчитана вероятность развития НР в группе обследованных.

Далее оценивалась эффективность разработанной модели посредством ROC-анализа, согласно которому чувствительность составила 92,3%, специфичность – 70,1%, AUC – 85%, что соответствует «хорошему» качеству модели, рисунок 2.

Обсуждение

Нарушения ритма сердца (НРС) часто выявляются при рутинной диагностике. Прогностическая значимость и клинические последствия аритмий зависят от их характеристик, а также от общего состояния больных. Желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия и экстрасистолия высоких градаций по Лауну–Вольфу–Райану, обычно ассоциируются с органическими заболеваниями сердца.

Наджелудочковые НРС представляют собой гетерогенную группу аритмий, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической манифестации и прогностической значимости [17]. Эти аритмии могут возникать на фоне различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и хронических бронхолегочных патологий, частота которых увеличивается с возрастом.

В рамках нашего исследования было установлено, что возраст является ключевым фактором, влияющим на развитие неблагоприятных суправентрикулярных НРС у больных туберкулезом легких (ТБЛ) (p=0,003). Старение миокарда и проводящей системы сердца, сопровождающееся фиброзом и структурными изменениями, приводит к снижению функциональных возможностей сердечной мышцы. Кроме того, с возрастом увеличивается частота сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний, что также способствует возникновению аритмий.

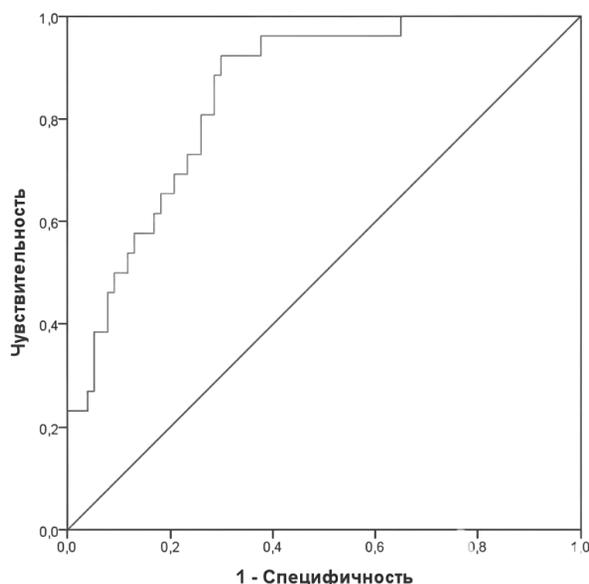


Рис. 2. ROC-кривая, $AUC=0,85$

Снижение функции легких и сердечно-сосудистые заболевания могут иметь общие патогенетические механизмы или взаимодействовать между собой. Например, Engström G. с соавторами продемонстрировали, что прогностически неблагоприятные желудочковые аритмии связаны с функцией легких [18]. При вентиляционных нарушениях у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмой (БА) частота НРС увеличивается. В нашем исследовании снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) также ассоциировалось с повышенным риском развития суправентрикулярных НРС у больных ТБЛ ($p=0,001$).

Обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции, характерные для ТБЛ, приводят к гиповентиляции и нарушению газового состава крови. Это, в свою очередь, вызывает компенсаторные изменения в работе сердечно-сосудистой системы, включая аритмии. При снижении ЖЕЛ уменьшается глубина вдохов и увеличивается частота дыхания, что приводит к дисбалансу между вентиляцией и перфузией легких.

Взаимосвязь между НРС и структурными изменениями сердца хорошо известна. В нашем исследовании в подгруппе больных ТБЛ не было выявлено лиц с нарушением структуры и функции правого желудочка. Тем не менее модель показала высокую прогностическую способность (чувствительность – 92,3%, специфичность – 70,1%, $AUC – 0,85$), что позволяет предположить, что морфометрические изменения правых отделов сердца являются лишь одним из возможных факторов, способствующих развитию аритмического синдрома у больных с ТБЛ.

Интервал QT и его производные не вошли в дискриминантную модель прогностических признаков. Это не случайно, учитывая, что в современных клинических рекомендациях по лечению ТБ у взрослых уделяется большое внимание оценке интервала QT на электрокар-

диограмме в покое. Интервал QT отражает электрическую нестабильность миокарда и зависит от множества факторов, включая частоту сердечных сокращений, функциональное состояние миокарда, возраст, пол и нейрорегуляторную регуляцию.

По нашим данным, частота удлинения интервала QT у больных ТБЛ составляет $8,6 \pm 2,0\%$. В группе обследованных больных удлинения QT не наблюдалось. Удлинение интервала QT, вызывающее опасения, в настоящее время активно обсуждается, и некоторые авторы считают его клинически незначимым.

Регрессионный анализ показал, что показатели QT-динамики, оцениваемые при холтеровском мониторировании (ХМ), имеют прогностическое значение. Метод оценки изменчивости суточной динамики показателей реполяризации, известный как «QT-динамика», позволяет более точно выявлять аритмогенные риски. Нарушения QT-динамики были выявлены у $24 \pm 3,1\%$ обследованных больных.

Таким образом, изменения QT-динамики в сочетании с другими клиническими факторами играют важную роль в прогнозировании аритмий у больных ТБЛ. Комплексный подход к оценке аритмогенного риска, учитывающий как структурные, так и функциональные параметры сердца, является перспективным направлением дальнейших исследований в этой области.

Подводя итоги вышесказанного, можно заключить, что помимо немодифицируемого фактора (возраста) у больных ТБЛ повышается риск развития неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма при снижении ЖЕЛ, увеличении базального размера правого желудочка, гиперсимпатикотонии.

Результаты настоящего исследования имеют потенциально важное клиническое значение в отношении прогноза СВР при ТБЛ за счет модификации обследования в виде выполнения эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Заключение

Основными клиническими данными, способными оказать влияние на развитие неблагоприятных суправентрикулярных нарушений ритма у больных туберкулезом легких, полученными при их логистическом регрессионном анализе, являются: возраст, значение базального размера правого желудочка, функции концентрации сердечного ритма, среднесуточного коэффициента линейной регрессии QT-динамики (slope QT/RR), значение коэффициента сдвига QT-динамики (intercept QT/RR). Значения чувствительности и специфичности установленных выявленных клинических данных свидетельствуют о достаточно высоком уровне прогностической значимости анализируемых показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: учеб. высш. проф. образования. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2013. 446 с.: ил. [Perel'man M. I., Bogadel'nikova I. V. Ftiziatriya: Textbook. 4th ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 446 p.: il. (In Russ.)]
2. Нагаев А.И., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Эктопическая активность миокарда при различных клинических формах тубер-

кулеза органов дыхания // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2023. № 2. С. 82–88. [Nagaev A. I., Shergina E. A., Karpina N. L. Myocardial ectopic activity in patients with different clinical forms of pulmonary TB. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik*. 2923; 2: 82–88. (In Russ.)] DOI: 10.52485/19986173 2023 2 82.

3. Рыбкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы. В кн. Функциональная диагностика: на-

циональное руководство / Под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Ryabykina G. V., Sobolev A. V. Kholterovskoe monitorirovanie elektrokardiogrammy. In: Funktsional'naya diagnostika: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)]

4. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 6. С. 48–56. [Rumyantsev P. O., Saenko V. A., Rumyantseva U. V., Chekin S. Yu. Statistical methods of analysis in clinical practice. Part. 2. Survival analysis and multidimensional statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009; 55 (6): 48–56. (In Russ.)] DOI: 10.14341/probl200955648-56.

5. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 1-е издание. М.: 2022. 151 с. [Clinical Guidelines. Tuberkulez u vzroslykh. Moscow: 2022. 151p. (In Russ.)]

6. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. М. И. Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с. [Perel'man M. I., editor. Ftiziatriya. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 512 p. (In Russ.)]

7. Васильев А. Ю., Малый А. Ю., Серов Н. С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Vasil'yev A. Yu., Mal'yi A. Yu., Serov N. S. Analiz dannykh lucheovykh metodov issledovaniya na osnove printsipov dokazatel'noi meditsiny: a tutorial. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]

8. Каменева М. Ю., Черняк А. В., Айсанов З. Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т. 33. № 3. С. 307–340. [Kameneva M. Yu., Chernyakh A. V., Aysanov Z. R. et al. Spirometry: a methodological guide to conducting research and interpreting results. *Pulmonology*. 2023; 33 (3): 307–340. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-01892023-33-3-307-340.

9. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1–121.

10. Национальные Российские клинические рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2014. № 2 (106). С. 6–71. [National Russian clinical guidelines for the use of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Cardiology Journal*. 2014; 2–106: 6–71. (In Russ.)]

11. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты возможности клинического применения. М., 2000. 295 с. [Baevskiy R. M., Ivanov G. G. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya. Moscow, 2000. 295 p. (In Russ.)]

12. Макаров Л. М., Комолятова В. Н. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца // Неинвазивная диагностика в клинической аритмологии. Ре-

гистрация биоэлектрической активности сердца. 2009. С. 119–156. [Makarov L. M., Komolyatova V. N. Kholterovskoe monitorirovanie v obsledovanii bol'nykh s narusheniyami ritma serdtsa. Neinvazivnaya diagnostika v klinicheskoy aritmologii. Registratsiya bioelektricheskoy aktivnosti serdtsa. 2009: 119–156. (In Russ.)]

13. Ардашев А. В., Озерофф О., Сансалоне Р. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19 // Кардиология. 2020. Т. 60. № 10. С. 1–9. [Ardashev A. V., Ozeroff O., Sansalone R. et al. Recommendations of the Eurasian Arrhythmology Association (EURA), the Argentine Arrhythmia Society (SADEC) and the European Arrhythmology Society (ECAS) for Antiarrhythmic Therapy in Patients with Heart Rhythm and Conduction Disorders and COVID-19 Coronavirus Infection. *Cardiology*. 2020; 60 (10): 1–9. (In Russ.)]

14. Григорьев С. Г., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8. № 4. С. 36–45. [Grigor'yev S. G., Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V. Rol' i mesto logisticheskoy regressii i ROC-analiza v reshenii meditsinskikh diagnosticheskikh zadach. *Journal of Infectology*. 2016; 8 (4): 36–45. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.

15. Kumar R., Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr.* 2011. 48 (4). 277–287. DOI: 10.1007/s13312-011-0055-4.

16. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006; 27: 861–874.

17. Беляева Л. Б. Патологическая физиология аритмий: учебное пособие. Витебск, ВГМУ. 2010. 51 с. [Belyaeva L. B. Patofiziologiya aritmii: uchebnoe posobie. Vitebsk, VGMU; 2010. 51 p. (In Russ.)]

18. Engström G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function. A study from "Men Born in 1914," Malmö, Sweden. *Circulation*. 2001; 103: 3086–3091.

19. Министерство здравоохранения Российской Федерации ФГБУ ННПЦ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ. Центр хирургической и интервенционной аритмологии. Клинические рекомендации. Наджелудочковые тахикардии. Москва, 2017. 102 с. [Tsentr khirurgicheskoi i intervensionnoi aritmologii. Nadzheludochkovyye takhikardii. Clinical recommendations. Moscow, 2017. 102 p. (In Russ.)]

20. Родина О. В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2021. Т. 9. № 1. С. 77–91. [Rodina O. V. Adverse events of chemotherapy in tuberculosis with multidrug resistant mycobacteria. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2021; 9 (1): 77–91. (In Russ.)] DOI: 10.54921/2413-0346-2021-12-1-77-91.

УДК 616.314-76

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-27-31

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ НЕСЪЕМНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ

Первов Р. Ю., Первов Ю. Ю., Маркелова Е. В., Яценко А. К., Грицина О. П.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия (690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), e-mail: i@trpervov.ru

Несъемные ортопедические конструкции широко применяются для восстановления коронковой части зуба, однако после их фиксации возможны транзиторные изменения показателей мукозального иммунитета и воспалительная реакция тканей краевого пародонта. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – ферменты, регулирующие деградацию и перестройку внеклеточного матрикса, поэтому их концентрации отражают процессы повреждения и репарации. Цель исследования – сопоставить динамику ММП-7 и ММП-8 в нестимулированной слюне и десневой жидкости у пациентов при протезировании металлокерамическими коронками и коронками из диоксида циркония. Выполнено проспективное клинико-лабораторное исследование с повторными измерениями у 75 пациентов (46±2 года). Сформированы три сопоставимые группы (n=25): контроль без ортопедических конструкций; металлокерамические коронки; коронки из диоксида циркония. Нестимулированную слюну и десневую жидкость отбирали до лечения, через 20 суток после

фиксации временной коронки, а также на 10-е и 30-е сутки после фиксации постоянной коронки. Уровни ММП-7 и ММП-8 определяли методом ИФА. Для статистической оценки применяли непараметрические критерии (Манна–Уитни, Уилкоксона), $p < 0,05$; результаты представлены как Ме (Q_1 – Q_3). В слюневой жидкости у пациентов с металлокерамическими коронками отмечен выраженный пик ММП-8 на 10-е сутки после окончательной фиксации: рост примерно в 21 раз по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$) с последующим снижением к 30-м суткам примерно в 6 раз при сохранении превышения контрольного уровня. При протезировании коронками из диоксида циркония показатели ММП-8 в слюневой жидкости к 30-м суткам возвращались к значениям контрольной группы. Динамика ММП-7 в целом повторяла указанные тенденции, но была менее выраженной. В слюне на фоне металлокерамики ММП-8 к 30-м суткам повышалась примерно в 4,5 раза ($p = 0,029$), тогда как при диоксиде циркония повышение составляло примерно в 1,6 раза ($p = 0,001$), что требует дальнейшего наблюдения. Применение коронок из диоксида циркония ассоциируется с меньшей по выраженности и более кратковременной протеолитической реакцией тканей пародонта по сравнению с металлокерамическими конструкциями.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, матриксные металлопротеиназы, ММП-7, ММП-8, слюна, слюневая жидкость, металлокерамика, диоксид циркония, несъемное протезирование.

CHANGES IN METALLOPROTEINASE LEVEL DURING PROSTHETIC DENTAL TREATMENT

Pervov R. Yu., Pervov Yu. Yu., Markelova E. V., Yatsenko A. K., Gritsina O. P.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia (690002, Primorsky Krai, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2), e-mail: i@rpervov.ru

Fixed prosthetic restorations are widely used to restore tooth crown defects. However, installation of fixed prosthetic structures may result in inflammatory reactions in the periodontal tissues surrounding the supporting teeth and changes in the parameters of the oral mucosa immunity. Matrix metalloproteinases (MMPs) are the main group of enzymes that play a key role in the turnover of extracellular matrix components. Therefore, their level may reflect tissue injury and repair. This study aims to compare the level of MMP-7 and MMP-8 in unstimulated whole saliva and gingival crevicular fluid in patients rehabilitated with metal-ceramic crowns or zirconia crowns. A prospective comparative clinical-laboratory study with repeated measures was conducted in 75 adults (46 ± 2 years). The patients were divided into three groups ($n = 25$): a control group, patients with metal-ceramic crowns, and those with zirconium dioxide crowns. Samples of unstimulated whole saliva and gingival crevicular fluid were collected before the treatment, 20 days after the provisional crown cementation, and on the 10th and 30th days after the permanent crown cementation. MMP-7 and MMP-8 concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Non-parametric tests were used (Mann–Whitney U test for independent samples and Wilcoxon signed-rank test for paired comparisons); $p < 0.05$ was considered significant. The results are presented as median and interquartile range. In gingival crevicular fluid of patients with metal-ceramic crowns, a pronounced MMP-8 rise on the 10th day after therapy (≈ 21 -fold vs baseline, $p = 0.001$) with a subsequent decrease by the 30th day (≈ 6 -fold) was registered, but the values still remained above the control level. In the zirconia group, gingival crevicular fluid MMP-8 level didn't differ from that of healthy patients by the 30th day. MMP-7 level exhibited similar, but less prominent, changes. In saliva, MMP-8 concentration increased by ≈ 4.5 times by the 30th day in the metal-ceramic group ($p = 0.029$), and by ≈ 1.6 times in the zirconia group ($p = 0.001$) that needs further follow-up. To conclude, Zirconium dioxide crowns have demonstrated a more favorable biocompatibility profile, with a milder and shorter response of the periodontal tissues.

Keywords: oral mucosa immunity, matrix metalloproteinases, MMP-7, MMP-8, saliva, gingival crevicular fluid, metal-ceramic, zirconium dioxide, fixed prosthetics.

Введение

Несъемные ортопедические конструкции (вкладки, коронки) остаются одним из основных методов восстановления твердых тканей зуба, в том числе после эндодонтического лечения [1, 2].

Даже с учетом современных материалов и технологий после несъемного протезирования возможны осложнения со стороны пародонта. Результат ортопедической реабилитации определяется не только дизайном и материалом конструкции, но и особенностями мукозальной иммунной реакции ротовой полости [3, 4].

В период адаптации к ортопедической конструкции существенную роль играет состояние мукозального иммунитета. Его важными компонентами считают цитокиновую сеть и протеолитические системы, включая матриксные металлопротеиназы [5].

При механическом и химическом раздражении тканей активируется цитокиновый каскад, который усиливает экспрессию ММП – цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации и ремоделировании внеклеточного матрикса. Нарушение равновесия в системе «ММП – ингибиторы» рассматривается как один из механизмов повреждения соединительной ткани при воспалении и заболеваниях пародонта [6, 8, 9].

Активность ММП ограничивается $\alpha 2$ -макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Снижение ингибирующего потенциала или избыточная активация ММП могут сопровождаться усилением протеолиза и нарушением регуляции репаративных процессов [6, 10].

Данные о динамике отдельных ММП в период адаптации к различным материалам несъемных конструкций остаются ограниченными. Это определило

цель настоящего исследования – оценить изменения ММП-7 и ММП-8 в слюне и десневой жидкости на этапах протезирования металлокерамическими коронками и коронками из диоксида циркония.

Цель исследования – сопоставить динамику ММП-7 и ММП-8 в нестимулированной слюне и десневой жидкости у пациентов при протезировании металлокерамическими коронками и коронками из диоксида циркония.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное наблюдательное когортное исследование с повторными измерениями [11]. В 2021–2024 гг. обследованы 75 пациентов в возрасте 46 ± 2 года. Сформированы три сопоставимые по полу и возрасту группы ($n=25$): 1) группа сравнения – лица без ортопедических конструкций при санированной полости рта; 2) пациенты, которым выполняли протезирование металлокерамическими коронками (МК) с опорой на зубы; 3) пациенты с коронками из диоксида циркония (ZrO_2) с опорой на зубы. В основных группах (2 и 3) было 20 мужчин и 30 женщин; пациенты группы сравнения были сопоставимы по возрасту и полу. Критерии включения: наличие показаний к изготовлению коронки, возраст пациента, удовлетворительная гигиена полости рта. Критерии исключения: общесоматическая патология, дополнительные стоматологические заболевания, вредные привычки. Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 17.01.2022).

После получения информированного согласия выполняли забор нестимулированной слюны и десневой жидкости в области протезируемого зуба на этапах ортопедического лечения: до начала лечения (подгруппа А), через 20 дней после фиксации провизорной конструкции (подгруппа Б), через 10 дней (подгруппа В) и через 30 дней (подгруппа Г) после фиксации постоянной конструкции. В группе сравнения биоматериал отбирали однократно.

Нестимулированную слюну собирали утром натощак с использованием системы Salivette® (Германия): пациент жевал тампон до насыщения, далее пробирку центрифугировали при 1000 г в течение 2 мин. ($20^\circ C$). Полученный образец распределяли по пробиркам типа Eppendorf и хранили при $-23^\circ C$.

Десневую жидкость отбирали стерильными абсорберами № 15, вводя их в десневую борозду до пропитывания. Абсорбер переносили в пробирку типа Eppendorf с 0,9%-ным раствором NaCl и перемешивали на вортексе 2 мин., после чего абсорбер удаляли, а образец замораживали и хранили при $-43^\circ C$.

Концентрации ММП-7 и ММП-8 в нестимулированной слюне и десневой жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем R&D Systems™ (США) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка заключалась в проверке полученных данных на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, вычисления медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q_1 – Q_3). Для сравнения анализируемых показателей применялся критерий Манна–Уитни (U). В исследовании проверялась статистическая значимость полученных результатов с указанием достигнутого уровня значимости (p) и фактическим значением критерия. Различия считались достоверными при уровне значимо-

сти $p < 0,05$. При статистической обработке применялся пакет прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 23 в операционной среде Windows 2011.

Результаты и их обсуждение

ММП-7 (матрилизин) преимущественно продуцируется эпителиальными клетками и участвует в контроле протеолиза, миграции и обновления тканей слизистых оболочек. При воспалении ее экспрессия может возрастать и включать дополнительные клеточные источники, что сопровождается усилением деградации компонентов внеклеточного матрикса [7, 9, 12].

ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа) рассматривают как один из наиболее информативных маркеров воспалительной активности в тканях пародонта: фермент высвобождается нейтрофилами и другими клетками воспалительного инфильтрата и участвует в расщеплении коллагена и регуляции цитокиновых взаимодействий. Активность ММП-8 модулируется тканевыми ингибиторами (TIMP) и может снижаться под влиянием доксициклина [13–16, 21].

В группе металлокерамических коронок содержание ММП-7 в десневой жидкости после этапа временной реставрации (2Б) достоверно уменьшалось по сравнению с исходным уровнем (2А; $p_{2a-2b}=0,001$). Это может быть связано с восстановлением анатомической формы зуба и нормализацией контактных пунктов временной коронки [17]. После фиксации постоянной конструкции на 10-е сутки (2В) регистрировали значимое увеличение ММП-7 ($p_{2b-2b}=0,001$), что можно рассматривать как ответ на микротравму тканей при цементировании и последующую воспалительную реакцию [18]. К 30-м суткам (2Г) показатель снижался ($p_{2b-2r}=0,003$), что отражает репаративные процессы в пародонте [19]; однако он не достигал уровня контрольной группы, поэтому требуется дальнейшее наблюдение. В группе коронок из диоксида циркония изменения носили аналогичный характер, но к 30-м суткам уровень ММП-7 возвращался к референсным значениям, что указывает на более быструю адаптацию мукозального иммунитета к данному материалу [20].

По уровню ММП-8 в десневой жидкости у пациентов после провизорной коронки (2Б) отмечено небольшое снижение (примерно на 14%) относительно исходных значений (2А), что соответствует уменьшению воспаления после восстановления формы зуба. На 10-е сутки после фиксации постоянных металлокерамических конструкций (2В) показатель резко возрос – примерно в 21 раз по сравнению с исходными значениями (2А; $p_{2a-2b}=0,001$), что, вероятно, связано с микротравмой тканей пародонта на этапе окончательной фиксации [17]. К 30-м суткам (2Г) концентрация снижалась примерно в 6 раз ($p_{2b-2r}=0,001$) и стремилась к исходным уровням, однако не достигала значений контрольной группы. В группе коронок из диоксида циркония динамика ММП-8 была сопоставимой, при этом к 30-м суткам показатели полностью нормализовались и соответствовали контрольным значениям, в отличие от металлокерамики.

В слюне у пациентов группы металлокерамических конструкций концентрация ММП-7 на этапе ношения временной коронки (2Б) снижалась ($p_{2a-2b}=0,014$), затем после фиксации постоянной коронки на 10-е сутки (2В) увеличивалась ($p_{2b-2b}=0,03$), а к 30-м суткам тенденция была направлена к снижению. Динамика слюнной ММП-7 не полностью совпадала с показателями десневой жидкости, что может отражать различия между локальным и смешанным пулом фермента. Тем не менее

Динамика уровня металлопротеиназ в слюне пациентов со стоматологическими ортопедическими конструкциями с опорой на зубы, N (человек)

Показатели	Группы пациентов								контрольная группа
	металлокерамические протезы				протезы из диоксида циркония				
Сроки	До протезирования N=25	После установки провизорных конструкций (20 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (10 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (30 дней) N=25	До протезирования	После установки провизорных конструкций (20 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (10 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (30 дней) N=25	Без ортопедических конструкций N=25
Группа	2а	2б	2в	2г	3а	3б	3в	3г	1
ММП-7 (нг/мл)	0,038 (0,034–0,137) p _{1-2а} =0,009 p _{2а-2б} =0,014	0,030 (0,014–0,083) p _{1-2б} =0,719 p _{2б-2в} =0,03	0,049 (0,035–0,097) p _{1-2в} =0,014 p _{2в-2г} =0,553 p _{2г-2г} =0,777	0,043 (0,032–0,15) p _{1-2г} =0,004 p _{2г-2г} =0,704 p _{2б-2г} =0,015	0,037 (0,028–0,046) p _{1-3а} =0,182 p _{3а-3б} =0,899	0,038 (0,030–0,048) p _{1-3б} =0,244 p _{3б-3в} =0,646	0,062 (0,062–0,103) p _{1-3в} =0,565 p _{3в-3г} =0,646 p _{3г-3г} =0,200	0,036 (0,024–0,053) p _{1-3г} =0,279 p _{3г-3г} =0,343 p _{3б-3г} =0,807	0,026 (0,018–0,066)
ММП-8 (нг/мл)	5,51 (2,10–7,8) p _{1-2а} =0,001 p _{2а-2б} =0,546	5,97 (2,45–16,36) p _{1-2б} =0,001 p _{2б-2в} =0,935	4,02 (1,12–59,81) p _{1-2в} =0,040 p _{2в-2г} =0,214 p _{2г-2г} =0,029	18,32 (5,1–35,99) p _{1-2г} =0,001 p _{2г-2г} =0,050 p _{2б-2г} =0,026	2,24 (0,98–4,47) p _{1-3а} =0,397 p _{3а-3б} =0,013	3,51 (1,33–8,18) p _{1-3б} =0,022 p _{3б-3в} =0,200	5,83 (1,48–66,65) p _{1-3в} =0,008 p _{3в-3г} =0,007 p _{3г-3г} =0,001	9,40 (6,93–92,81) p _{1-3г} =0,001 p _{3г-3г} =0,001 p _{3б-3г} =0,001	2,86 (1,12–3,80)

Таблица 2

Таблица 2. Динамика уровня металлопротеиназ в десневой жидкости пациентов со стоматологическими ортопедическими конструкциями с опорой на зубы, N (человек)

Показатели	Группы пациентов								контрольная группа
	металлокерамические протезы				протезы из диоксида циркония				
Сроки	До протезирования N=25	После установки провизорных конструкций (20 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (10 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (30 дней) N=25	До протезирования	После установки провизорных конструкций (20 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (10 дней) N=25	После установки постоянных конструкций (30 дней) N=25	Без ортопедических конструкций N=25
Группа	2а	2б	2в	2г	3а	3б	3в	3г	1
ММП-7 (нг/мл)	0,055 (0,050–0,063) p _{1-2а} =0,001 p _{2а-2б} =0,001	0,049 (0,042–0,050) p _{1-2б} =0,005 p _{2б-2в} =0,001	0,08 (0,063–0,09) p _{1-2в} =0,001 p _{2в-2г} =0,001 p _{2г-2г} =0,003	0,041 (0,037–0,13) p _{1-2г} =0,011 p _{2г-2г} =0,003 p _{2б-2г} =0,118	0,059 (0,052–0,063) p _{1-3а} =0,001 p _{3а-3б} =0,001	0,049 (0,04–0,052) p _{1-3б} =0,004 p _{3б-3в} =0,001	0,09 (0,068–0,098) p _{1-3в} =0,001 p _{3в-3г} =0,001 p _{3г-3г} =0,001	0,035 (0,033–0,039) p _{1-3г} =0,803 p _{3г-3г} =0,001 p _{3б-3г} =0,001	0,036 (0,028–0,049)
ММП-8 (нг/мл)	11,72 (4,74–18,6) p _{1-2а} =0,001 p _{2а-2б} =0,605	10,12 (5,87–13,11) p _{1-2б} =0,003 p _{2б-2в} =0,001	254,83 (111,73–291,42) p _{1-2в} =0,001 p _{2в-2г} =0,001 p _{2г-2г} =0,001	41,43 (13,97–48,75) p _{1-2г} =0,001 p _{2г-2г} =0,454 p _{2б-2г} =0,01	6,33 (4,81–9,69) p _{1-3а} =0,009 p _{3а-3б} =0,003	4,89 (4,5–5,85) p _{1-3б} =0,081 p _{3б-3в} =0,001	115,06 (85,36–146,37) p _{1-3в} =0,001 p _{3в-3г} =0,001 p _{3г-3г} =0,001	4,4 (2,48–8,97) p _{1-3г} =0,709 p _{3г-3г} =0,003 p _{3б-3г} =0,454	3,92 (2,19–13,05)

отмеченные изменения можно рассматривать как проявление активации врожденного иммунного ответа в зоне протезирования [22]. В группе коронок из диоксида циркония уровень ММП-7 в слюне оставался относительно стабильным и статистически значимо не менялся.

Концентрация ММП-8 в слюне у пациентов с металлокерамикой на этапе провизорной конструкции существенных изменений не демонстрировала. После фиксации постоянной коронки на 10-е сутки (2В) показатель был ниже примерно на 30%, однако к 30-м суткам возрастал примерно в 4,5 раза относительно 10-го дня

(p_{2в-2г}=0,029), что может указывать на отсроченную активацию протеолиза и врожденного иммунитета. В группе коронок из диоксида циркония после временного протезирования (3Б) ММП-8 увеличивался в 1,6 раза (p_{3а-3б}=0,013); на 10-е сутки после постоянного протезирования отмечалась тенденция к дальнейшему росту, а на 30-е сутки регистрировали значимое увеличение примерно в 1,6 раза (p_{3в-3г}=0,001). С учетом умеренной выраженности изменений данный факт требует контроля в более отдаленные сроки.

Заключение

По данным исследования, через 30 суток после фиксации коронок из диоксида циркония уровни ММП-7 в десневой жидкости и слюне, а также уровень ММП-8 в десневой жидкости были максимально приближены к контрольным значениям. При этом концентрация ММП-8 в слюне оставалась повышенной, что согласуется с выявленной динамикой и требует контроля в более отдаленные сроки. Для металлокерамических конструкций характерно сохранение признаков более выраженной активации протеолитических процессов. Различия, вероятно, отражают неодинаковую биосовме-

стимость материалов и особенности адаптации тканей пародонта к ортопедической нагрузке. С клинической точки зрения оксид циркония может рассматриваться как предпочтительный материал у пациентов, у которых важно минимизировать иммуновоспалительный ответ со стороны слизистой оболочки полости рта и пародонта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Янушевич О.О., Бойков М.И., Волков Е.А. и др. Терапевтическая стоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 208 с. [Yanushevich O.O., Boikov M.I., Volkov E.A. et al. *Terapevticheskaya stomatologiya*. M.: GEOTAR-Media; 2022. 208 p. (In Russ.)]
2. Газва С.И., Тетерин А.И., Просвиркина Ж.С., Янышева К.А. Способы ортопедического лечения пациентов с разрушенными клиническими коронками опорных зубов. Обзор литературы // Здоровье и образование в XXI веке. 2021. № 10. С. 56–63. [Gazhva S.I., Teterin A.I., Prosvirkina J.S., Yanysheva K.A. Methods for orthopedic treatment of patients with declined clinical crowns of supporting teeth. Literature review. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2021; 10 (23): 56–63. (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-10-56-63.
3. Михайлова Е.С. Современные методы лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов // Медицинский альянс. 2020. Т. 8. № 1. С. 80–89. [Mikhailova E.S. Modern methods of treatment of patients with intolerance to dental construction materials. *Meditsinskii al'ians*. 2020; 8 (1): 80–89. (In Russ.)]
4. Михальченко Д.В., Гумилевский Б.Ю., Наумова В.Н. и др. Динамика иммунологических показателей в процессе адаптации к несъемным ортопедическим конструкциям // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. [Mikhal'chenko D.V., Gumilevskii B.Yu., Naumova V.N. et al. Dinamika immunologicheskikh pokazatelei v protsesse adaptatsii k nes'emnym ortopedicheskim konstrukttsiyam. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. (In Russ.)] Доступно по: URL: science-education.ru/ru/article/view?id=21099. Ссылка активна на 24.09.2025.
5. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Роль цитокинов и иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта // Стоматология. 2019. № 98 (6–2). С. 42–45. [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Abramova E.S. The role of cytokines and immunoglobulins of the oral fluid in the genesis of autoimmune diseases of the oral mucosa. *Stomatologiya*. 2019; 98 (6 Issue 2): 42–45. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat20199806242.
6. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019. № 2. С. 3–16. [Grigor'evich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh ingibitory. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019; 2: 3–16. (In Russ.)]
7. Yokoyama Y., Grünebach F., Schmidt S.M. et al. Matrilysin (MMP-7) is a novel broadly expressed tumor antigen recognized by antigen-specific T cells. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14 (17): 5503–5511. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4041.
8. Sorsa T., Tjäderhane L., Konttinen Y.T. et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann. Med.* 2006; 38 (5): 306–321. DOI: 10.1080/07853890600800103.
9. Казеко Л.А., Черствый Е.Д., Рукша К.Г., Портянко А.С. Особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы-7 при различном течении периодонтита // Современная стоматология. 2019. № 1 (74). [Kazeko L.A., Cherstvyi E.D., Ruksha K.G., Portyanko A.S. Osobennosti ekspressii matriksnoi metalloproteinazy-7 pri razlichnom techenii periodontita. *Sovremennaya stomatologiya*. 2019; 1 (74). (In Russ.)] Доступно по: URL: cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-ekspressii-matriksnoy-metalloproteinazy-7-pri-razlichnom-techenii-periodontita. Ссылка активна на 10.05.2024.
10. Brew K., Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity.

Biochim. Biophys. Acta. 2010; 1803 (1): 55–71. DOI: 10.1016/j.bbamer.2010.01.003.

11. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64. [Kholmatoва K.K., Khar'kova O.A., Grjibovskii A.M. Types of Research in Health Sciences. *Human Ecology*. 2016; 1: 57–64. (In Russ.)]

12. Şurlin P., Oprea B., Solomon S.M. et al. Matrix metalloproteinase-7, -8, -9 and -13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2014; 55 (3): 1137–1141.

13. Зорина О.А., Борискина О.А., Леонович О.А., Ребриков Д.В. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксина и их регуляторы // Стоматология. 2013. № 92 (1). С. 76–83. [Zorina O.A., Boriskina O.A., Leonovich O.A., Rebrikov D.V. Genetic factors predisposing to the development of aggressive periodontitis: matrix proteins, matrixins and their regulators. *Stomatologiya*. 2013; 92 (1): 76–83. (In Russ.)]

14. Шинкаренко Т.В., Румянцев В.А., Егорова Е.Н., Елисева Т.И. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях пародонта // Стоматология. 2013. № 92 (2). С. 77–80. [Shinkarenko T.V., Rumiantsev V.A., Egorova E.N., Eliseeva T.I. Matrix metalloproteinases in periodontitis. *Stomatologiya*. 2013; 92 (2): 77–80. (In Russ.)]

15. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. Т. 17. № 1 (64). С. 37–46. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gil'miyarova F.N., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic value of matrix metalloproteinase activity and their tissue inhibitors in the assessment of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part II. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2018; 17 (1): 37–46. (In Russ.)] DOI: 10.25636/PMP.3.2018.1.9.

16. Atanasova T., Stankova T., Bivolarska A., Vlaykova T. Matrix Metalloproteinases in Oral Health—Special Attention on MMP-8. *Biomedicines*. 2023; 11 (6): 1514. DOI: 10.3390/biomedicines11061514.

17. Harish P.V., Joseph S.A., Sirajuddin S. et al. Iatrogenic Damage to the Periodontium Caused by Fixed Prosthodontic Treatment Procedures. *Open Dent J*. 2015; 9: 190–196. DOI: 10.2174/1874210601509010190.

18. Ercoli C., Tarnow D., Poggio C.E. et al. The Relationships Between Tooth-Supported Fixed Dental Prostheses and Restorations and the Periodontium. *J. Prosthodont.* 2021. DOI: 10.1111/jopr.13292.

19. Letra A., Ghaneh G., Zhao M. et al. MMP-7 and TIMP-1, new targets in predicting poor wound healing in apical periodontitis. *Journal of Endodontics*. 2013; 39 (9): 1141–1146. DOI: 10.1016/j.joen.2013.06.015.

20. Alarcón-Sánchez M.A., Heboyan A., Fernandes G.V.O. d O. et al. Cytokines profile in gingival crevicular fluid of subjects wearing fixed dental prostheses: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2024; 29: 437. DOI: 10.1186/s40001-024-02031-y.

21. Nędzi-Góra M., Górska R., Górski B. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 provides site-specific diagnostic value for periodontal grading. *Central European Journal of Immunology*. 2021; 46 (2): 236–243. DOI: 10.5114/ceji.2021.107031.

22. Dolińska E., Płoska K., Bernaczyk M. et al. Periodontal Molecular Diagnostics: State of Knowledge and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (23): 12624.

СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ

¹Писклаков А. В., ^{1,2}Рождественская В. С., ^{1,2}Пономарев В. И., ¹Лысов А. В., ¹Полуэктов В. Л.

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: rector@omsk-osma.ru

²БУЗОО «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Куйбышева, 77)

На сегодняшний день проблема аппендикулярного перитонита (АП) у детей остается актуальной. В исследовании представлен клинический материал, насчитывающий 390 больных в возрасте от 0 до 17 лет, проходивших лечение в клинике с 2010 по 2023 год по поводу различных форм аппендикулярного перитонита. Первая группа пациентов оперирована в ЦРБ по месту жительства (86 детей), они поступали в областную детскую клиническую больницу для послеоперационного лечения. В областной детской больнице г. Омска было прооперировано 288 (73,84%) пациентов. Из них лапароскопическая аппендэктомия была выполнена 263 (67,43%) пациентам, аппендэктомия открытым способом – 104 (26,66%) пациентам, у 31 (7,94%) пациента выполнялась диагностическая лапароскопия с конверсией. Семерым детям с распространенным перитонитом наложена лапаростома, которая закрывалась на 3-й день. Местные формы перитонита составили 250 (64,10%) случаев, распространенные формы – 140 (35,89%) случаев. В структуре послеоперационных осложнений преобладал послеоперационный инфильтрат брюшной полости у 39 пациентов (10,0%), также отмечались абсцессы брюшной полости у 11 детей (2,82%), ранняя спаечная кишечная непроходимость в 6 (1,53%) случаях, кишечный свищ – у 3 (0,7%) пациентов. Нагноение послеоперационного рубца наблюдали в 3 случаях (0,7%). Повторная операция по поводу абсцесса брюшной полости в послеоперационном периоде, а также ранней спаечной кишечной непроходимости потребовалась 15 (3,84%) детям. Летальных случаев за исследуемый период выявлено не было. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила: при перитоните у больных, оперированных с конверсией и при первичной лапаротомии, – 17,18±0,28 дня, после лапароскопической операции – 10,04±0,2. Выздоровление наступило у всех пациентов.

Ключевые слова: детская хирургия, острый аппендицит, аппендикулярный перитонит, лапароскопия, дети.

CURRENT EXPERIENCE IN TREATING APPENDICULAR PERITONITIS IN CHILDREN

¹Pisklakov A. V., ^{1,2}Rozhdestvenskaya V. S., ^{1,2}Ponomarev V. I., ¹Lysov A. V., ¹Poluektov V. L.

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia (644099, Omsk, Lenin St., 12), e-mail: rector@omsk-osma.ru

²Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia (644043, Omsk, Kuibyshev St., 77)

Today, the problem of appendicular peritonitis (AP) in children remains relevant. The study included 390 patients aged 0 to 17 years (the average age of patients was 9.8±3.4) who were treated for various forms of appendicular peritonitis from 2010 to 2023. The first group included 86 patients (22.05%) who underwent surgery at the Central District Hospital at the place of residence and were admitted to the regional children's clinical hospital for postoperative treatment. 288 (73.84%) patients were operated on at Omsk Region Children's Hospital. Laparoscopic appendectomy was performed in 263 (67.43%) patients, open appendectomy – in 104 (26.66%) patients, and diagnostic laparoscopy with conversion to laparotomy was performed in 31 (7.94%) patients. Seven children with widespread peritonitis underwent laparostomy, which was closed within 3 days. Local peritonitis accounted for 250 (64.10%) cases, common forms – 140 (35.89%) cases. Postoperative complications included postoperative abdominal infiltrates in 39 patients (10.0%), abdominal abscess in 11 children (2.82%), early adhesive intestinal obstruction in 6 (1.53%) cases, intestinal fistula in 3 (0.7%) patients. Suppuration of the postoperative scar was observed in 3 cases (0.7%). Repeated surgery for abdominal abscess in the postoperative period, as well as early adhesive intestinal obstruction, was required in 15 (3.84%) children. No deaths were observed during the study period. The average length of hospital stay was 17.18±0.28 days for peritonitis in patients undergoing a surgery with conversion and primary laparotomy, and 10.04±0.2 days after laparoscopic surgery. All the patients have recovered.

Keywords: pediatric surgery, acute appendicitis, appendicular peritonitis, laparoscopy, children.

Введение

На сегодня проблема острого аппендицита у детей достаточно хорошо изучена [1–4] и в большинстве случаев не представляет диагностических и технических сложностей. По данным литературы, методом выбора оперативного лечения является лапароскопическое вмешательство [5–7]. Но тем не менее остается дискуссионным вопрос лечения пациентов с осложненными формами острого аппендицита. Частота встречаемости

перитонита у детей, как следствие деструктивных форм острого аппендицита, остается в пределах 12–17% [8], а частота послеоперационных осложнений на фоне проводимого лечения составляет от 5 до 7% [5]. Причинами такой статистики являются позднее обращение пациентов в стационар, несвоевременная диагностика, «стертая» клиника течения заболевания у детей разных возрастных групп [2].

Цель исследования: представить и проанализировать опыт лечения различных форм аппендикулярного перитонита у детей в базе областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Омска в период с 2010 по 2023 год с использованием традиционного метода оперативного лечения и эндовидеохирургической технологии.

Материал и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 390 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет (средний возраст составил $9,8 \pm 3,4$ года), проходивших лечение по поводу осложненных форм острого аппендицита на базе областной детской клинической больницы города Омска в период с 2010 по 2023 год. Стоит отметить, что часть пациентов (86 (22,05%)) были прооперированы в ЦРБ по месту жительства и поступили в ОДКБ в раннем послеоперационном периоде для дальнейшего лечения. В гендерной структуре мальчики (213 (54,61%)) преобладали над девочками (177 (45,38%)). Статистическую обработку данных производили при помощи функциональных возможностей Excel, пакета прикладных программ Statistica 10.0 с расчетом средней величины и ошибки средней ($M \pm m$), среднеквадратичного отклонения (σ), а также с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона и t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При всех методах сравнения статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Всем пациентам, поступившим с диагнозом острый живот на этапе приемного отделения, проводили стандартизированный диагностический алгоритм, включающий в себя сбор анамнеза: обстоятельства появления болевого синдрома, характер боли, давность заболевания; физикальный осмотр; лабораторные исследования: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, также в некоторых случаях уже на этапе приемного отделения были исследованы маркеры воспаления: С-реактивный белок, прокальцитонин. Спектр инструментальных исследований, как правило, ограничивался ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, что зачастую позволяло определять косвенные признаки осложненных форм аппендицита: наличие свободной жидкости в полости малого таза, наличие отграничений и инфильтратов.

Длительность заболевания у пациентов, вошедших в исследование, составляла от 12 часов до 7 суток, в среднем она составила $3,5 \pm 2,1$ суток, что, безусловно, определяло тяжесть состояния и заболевания.

После установления диагноза все пациенты в обязательном порядке осматривались анестезиологом, для определения тактики предоперационной подготовки, которая включала инфузионную, дезинтоксикационную, а также антибактериальную терапию [9]. Во всех случаях стартовым антибактериальным препаратом назначался цефалоспориин III поколения, у пациентов в среднетяжелом и тяжелом состоянии дополнительно применялся метронидазол. Длительность предоперационной подготовки определялась тяжестью состояния пациента и занимала от 30 минут до 4 часов.

Для определения формы аппендикулярного перитонита предложено множество классификаций [6], основанных на различных признаках. Однако не существует единой стандартизированной классификации, что в свою очередь может затруднять постановку окончательного диагноза. В исследовании мы применяли классификацию, используемую в клинике, которая основана на классификации С. Я. Долецкого 1982 г., а также на интраоперационной картине, определяющей дальнейшую хирургическую тактику [10, 11]. Она включает в себя:

I. Местные формы перитонита

А. Периаппендикулярный инфильтрат (рыхлый/плотный).

В. Периаппендикулярный абсцесс

1) периаппендикулярный абсцесс I (конгломерат состоит из отростка, терминального отдела подвздошной кишки, нежно спаянных между собой, в центре которого находится гной, после аппендэктомии стенки абсцесса отсутствуют);

2) периаппендикулярный абсцесс II (конгломерат состоит из сращений, в центре содержится гной, капсула гнойника выражена, после вскрытия капсула спадается);

3) периаппендикулярный абсцесс III (органы интимно спаяны между собой и с червеобразным отростком, имеется толстая капсула с плотными, ригидными стенками, которые не спадаются после вскрытия абсцесса).



Рис. 1. Алгоритм интраоперационной санации и дренирования брюшной полости по формам АП, используемый в ОДКБ г. Омска

С. Местный неотграниченный (воспалительный процесс локализуется в области купола слепой кишки и не имеет ограничивающих сращений).

II. Распространенные формы перитонита

А. Диффузный (воспалительный процесс распространяется за пределы слепой кишки, гнойный экссудат располагается между петлями кишечника, но не выходит за границу нижнего этажа брюшной полости).

В. Разлитой (воспалительный процесс распространяется в нижнем и среднем этажах брюшной полости, оставляя свободными только поддиафрагмальные пространства).

С. Тотальный (тотальное поражение париетальной и висцеральной брюшины).

Основными критериями определения формы аппендикулярного перитонита являются как распространенность гнойного экссудата в брюшной полости, так и наличие отграничений воспалительного процесса. Установление диагноза является важнейшим этапом не только для выбора хирургической тактики интраоперационно, но и для дальнейшего ведения пациента, определения объема лечения.

Стоит отметить, что, опираясь на многолетний опыт ведения пациентов с осложненными формами острого аппендицита, на базе стационара Областной детской клинической больницы разработан алгоритм интраоперационной санации и дренирования брюшной полости в соответствии с формой перитонита (рис. 1).

Лапароскопическая аппендэктомия и санация брюшной полости выполнена 263 (67,43%) пациентам, у 31 (7,94%) пациента была осуществлена лапароскопия с конверсией в лапаротомию, что было связано с техническими сложностями или же с распространенностью воспалительного процесса. Интраоперационная санация брюшной полости осуществлялась путем аспирации гнойного выпота, разделения спаек и стенок абсцесса, проводилась также санация полости малого таза антисептическим раствором при распространенных формах АП. Операция заканчивалась дренированием брюшной полости в случаях, когда для этого были показания.

Результаты

Нами были проанализированы следующие критерии: способ оперативного лечения, форма аппендикулярного перитонита, способ дренирования брюшной полости, количество дней, проведенное пациентом в отделении интенсивной терапии, наличие послеоперационных осложнений и количество дней госпитализации.

Первая группа пациентов (86 (22,1%)) оперирована в центральных районных больницах по месту жительства исключительно открытым способом доступом по Волковичу–Дьяконову или нижнесрединной лапаротомией, они поступали в областную детскую клиническую больницу для послеоперационного лечения. 16 (4,35%) из них переведены с ранними послеоперационными осложнениями. Вторая группа пациентов (304 (77,9%)) прооперирована в областной детской клинической больнице. Из всей группы анализируемых пациентов с осложненными аппендицитами лапароскопическая аппендэктомия и санация брюшной полости были выполнены 244 (62,6%) детям, аппендэктомия открытым доступом по Волковичу–Дьяконову или нижнесрединной лапаротомией осуществлена 115 (29,5%) пациентам, у 31 (7,9%) ребенка выполнялась диагностическая лапароскопия с конверсией. Дренирование брюшной полости выполняли с использованием «сигарного» дренажа типа Penrose, подводимого к ложу отростка, также в случае

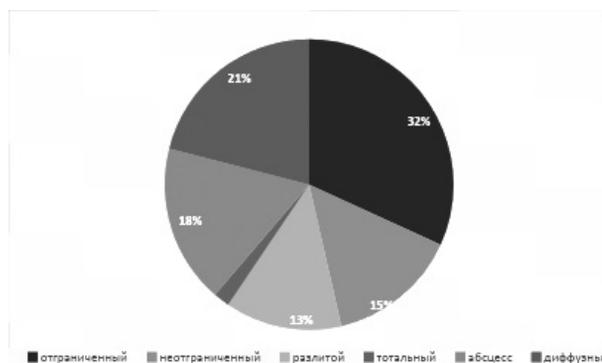


Рис. 2. Распределение аппендикулярного перитонита в исследовании по формам

необходимости использовали дополнительный дренаж для санации малого таза по Генералову. У 7 (1,8%) пациентов с распространенным перитонитом выполнялась лапаростомия по Н. С. Макохе, которую закрывали на 3-й день.

Местные формы перитонита составили 250 (64,1%) случаев, распространенные формы – 140 (35,9%) случаев. По формам все случаи распределились следующим образом: местный отграниченный перитонит имелся у 124 (31,8%) детей, местный неотграниченный перитонит – у 57 (14,6%). Все формы периаппендикулярного абсцесса составили 69 (17,7%) случаев. Диффузный перитонит выявлен в 82 (21%) случаях, разлитой – в 51 (13,07%), тотальный перитонит имелся у 7 (1,79%) пациентов (рис. 2).

Всем пациентам проводилось микробиологическое исследование выпота из брюшной полости. Выявлено, что основным возбудителем являлась *E. Coli* (68,5%). Следующим по частоте встречаемости была *P. Aeruginosa* (13,8%). Также встречались такие возбудители, как *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.* и др., в общем объеме их доля составила 10,3%. В некоторых случаях рост бактерий не обнаружен – 7,4%. Если говорить о микробном пейзаже возбудителей перитонита, то как по данным литературы [12, 13], так и по нашим наблюдениям он практически не изменился за последнее время. Основную роль по-прежнему стоит отнести грам-отрицательным палочкам. Таким образом, детям с подтвержденным диагнозом острый аппендицит стартовый антибактериальный препарат назначался цефалоспорином III поколения [14]. Если интраоперационно была выявлена деструктивная форма аппендицита с перитонитом, в послеоперационном периоде антибактериальная терапия чаще всего менялась на схему Карбапенем + Аминогликозид + Метронидазол или Цефалоспорином IV поколения + Аминогликозид + Метронидазол.

При анализе послеоперационных осложнений обнаружено, что чаще всего встречался послеоперационный инфильтрат брюшной полости (у 39 пациентов (10,0%)), также отмечались абсцесс брюшной полости у 11 детей (2,82%), ранняя спаечная кишечная непроходимость в 6 (1,53%) случаях, кишечный свищ у 3 (0,7%) пациентов. Нагноение послеоперационного рубца наблюдали в 3 случаях (0,7%). Повторная операция по поводу абсцесса брюшной полости в послеоперационном периоде, а также ранней спаечной кишечной непроходимости потребовалась 15 (3,84%) детям. Летальных случаев за исследуемый период выявлено не было.

Из представленной таблицы видно, что в группе пациентов, оперированных с использованием видеоэндоскопических технологий, значительно реже, чем у детей, подвергнутых лапаротомиям, встречались практиче-

Таблица 2

Показатели эффективности лечения у детей с аппендикулярным перитонитом

Показатели эффективности (дни)	Лапароскопические операции (n=244)	Лапаротомии и конверсии (n=146)	Статистическая значимость различий по критерию χ^2
Нахождение в отделении ОРИТ	1,9±0,8	3,4±0,1*	t(14) p<0,01
Длительность дренирования брюшной полости	3,0±1,0	5,3±0,7*	t(24) p<0,01
Длительность декомпрессии ЖКТ	1,4±0,4	2,4±0,5*	t(14) p<0,01
Длительность госпитализации	10,0±0,2	17,2±0,3*	t(29,2) p<0,01

ски все варианты послеоперационных осложнений, как и общее число таковых. Правда, необходимо учитывать, что большинство детей (86 из 146), оперированных открыто, получили первичную хирургическую помощь в условиях ЦРБ. Также стоит отметить, что инфильтраты брюшной полости в послеоперационном периоде чаще наблюдались у детей с отграниченными формами перитонита, в частности абсцессами II–III. Таким образом, их наличие по данным ультразвукового исследования возможно расценивать как течение послеоперационного периода, а не как осложнение при отсутствии клинических проявлений.

Таблица 1

Структура послеоперационных осложнений у детей с аппендикулярным перитонитом

Форма осложнения	Лапароскопические операции (n=244)	Лапаротомии и конверсии (n=146)	Статистическая значимость различий по критерию χ^2
Инфильтрат брюшной полости	12 (4,9%)	27 (18,4%)	14,89 p<0,01
Периаппендикулярный абсцесс	4 (1,6%)	7 (4,7%)	3,11 p=0,07
Ранняя спасательная кишечная непроходимость	2 (0,8%)	4 (2,7%)	2,15 p=0,143
Нагноение послеоперационной раны	0	3 (2,0%)	4,95 p=0,027
Кишечный свищ	0	3 (2,0%)	4,95 p=0,027
Всего	18 (7,4%)	44 (30,1%)	24,68 p<0,001

В послеоперационном периоде все пациенты исследуемой группы продолжали послеоперационное лечение в отделении интенсивной терапии, средний срок пребывания в ОРИТ составил 1,9±0,8 койко-дня для пациентов, оперированных при помощи лапароскопии; 3,4±0,1 койко-дня – у больных, оперированных с конверсией и при первичной лапаротомии. Все пациенты получали комплексную интенсивную терапию, которая включала в себя антибактериальную терапию, коррекцию водно-электролитных нарушений, продленную эпидуральную анестезию, парентеральное питание, а также профилактику ранних осложнений [9]. Практически в два раза быстрее у детей после лапароскопического лечения аппендикулярного перитонита восстанавливалась функция желудочно-кишечного тракта и короче был срок дренирования брюшной полости.

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила: у больных, оперированных с конверсией и при первичной лапаротомии, – 17,2±0,3 койко-дня, после лапароскопической операции – 10,0±0,2 (табл. 2). Выздоровление наступило у всех пациентов.

Обсуждение

Таким образом, основой эффективного лечения аппендикулярных перитонитов у пациентов детского возраста является своевременная и точная диагностика. Именно этот фактор определяет оптимальный выбор хирургической тактики и объема послеоперационно-

го лечения, что в дальнейшем позволяет значительно уменьшить риск послеоперационных осложнений. Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр позволяет предположить осложненное течение аппендицита уже на этапе приемного отделения. Основную роль в объективной дооперационной диагностике различных форм аппендикулярного перитонита отводится ультразвуковому исследованию брюшной полости, которое, в большинстве случаев, позволяет определить прямые или косвенные признаки острого аппендицита и/или перитонита на этапе предоперационной подготовки, оценить объем, характер и количество выпота в брюшной полости, определить наличие отграничений воспаления и их структуру (абсцесс, инфильтрат) [4]. Также, по данным литературы, описывается широкое применение МСКТ для диагностики деструктивных форм острого аппендицита [3], но в нашей практике рутинное использование данного метода для предоперационной диагностики считаем нецелесообразным. Однако применение МСКТ не исключается в случаях затрудненной диагностики (рис. 3).

В качестве выбора оперативного лечения стоит отдавать предпочтение лапароскопическому вмешательству. По итогам проведенного исследования (и по данным литературы), преимущества его являются неоспоримыми [9, 13]. Эндовидеохирургия позволяет интраоперационно полноценно визуализировать очаг воспаления и брюшную полость в целом, что в свою очередь дает возможность наиболее точно поставить диагноз,



Рис. 3. КТ-картина абсцесса брюшной полости в правой подвздошной области

определить объем хирургического пособия, произвести эффективную санацию, а также определить показания к послеоперационному дренированию [14]. В литературе широко представлены данные о лечении осложненных форм острого аппендицита у детей, в частности отграниченных форм. В настоящий момент одним из способов лечения периаппендикулярного абсцесса III является пункционное дренирование абсцесса под УЗ-контролем и с использованием интервальной аппендэктомии, данный способ отличается малой инвазивностью и имеет положительные отдаленные результаты в отношении послеоперационных осложнений [4, 15, 16]. Что касается осложненных форм острого аппендицита, в литературе описано большое количество исследований, сравнивающих лапароскопический метод операции с классическим «открытым» доступом. Так, в исследовании 2023 года Uzunlu O. и соавторами было отмечено, что лапароскопическая аппендэктомия может быть первым методом лечения в случаях, осложненных распространенным перитонитом, при этом средний срок госпитализации таких пациентов составил $8,33 \pm 2$ дня. Авторы заявляют, что послеоперационных осложнений за исследуемый период не отмечалось [17]. Фаркас Б. и соавторы заявляют о преимуществах лапароскопического способа выполнения аппендэктомии у детей в проведенном исследовании, а также возможном быстром и доступном обучении детских хирургов, обладающих только открытой техникой операции [18]. Н. Zitouni и соавторы в исследовании 2024 года также сравнивали лапароскопический и «открытый» способы оперативного лечения острого аппендицита у детей. Исследование показало, что, несмотря на то, что лапароскопия занимала больше времени, чем лапаротомия, дети данной группы быстрее активизировались, а также значительно меньше нуждались в обезболивании в послеоперационном периоде. Статистически значимой разницы в послеоперационных осложнениях между группами не отмечалось [19]. Метаанализ рандомизированных исследований, сравнивающих исходы лапароскопической аппендэктомии и открытого способа оперативного лечения осложненных форм аппендицита, также демонстрирует преимущества малоинвазивного метода в отношении общего количества осложнений в исследуемых группах, однако частота встречаемости формирования послеоперационных абсцессов и спаечной кишечной непроходимости была одинаковой [20]. Данные, приведенные рядом отечественных исследований, говорят в пользу эндовидеохирургической методики в лечении пациентов с осложненными формами аппендицита. Наряду с неоспоримыми преимуществами перед «открытым методом» интраоперационно, у пациентов, оперированных лапароскопически, наблюдалось меньшее количество послеоперационных осложнений: инфекций хирургического доступа, синдрома кишечной недостаточности, ранней спаечной кишечной непроходимости. Также значительно снижались время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и общее количество дней госпитализации по сравнению с пациентами, оперированными при помощи лапаро-

томии [4, 9, 13, 15]. Однако существует также ряд исследований, в которых при многофакторном анализе частота послеоперационных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре существенно не отличались между пациентами, перенесшими лапароскопическую или открытую аппендэктомию. Анализ подгрупп в случаях осложненного и неосложненного аппендицита также не выявил существенных различий в частоте послеоперационных осложнений между пациентами, перенесшими лапароскопическую или открытую аппендэктомию [21–23]. Тем не менее нельзя полностью исключить использование «открытого» оперативного лечения, а также конверсию в случаях, когда выполнить лапароскопическую аппендэктомию, санацию и дренирование брюшной полости эффективно не представляется возможным по техническим причинам. На базе нашей клиники с 2010 года лапароскопия применяется рутинно и на сегодня составляет до 90,0% случаев.

Послеоперационное ведение пациентов с АП должно проводиться в полном объеме и быть направлено на коррекцию явлений эндотоксикоза, водно-электролитных нарушений. Своевременное назначение этиотропной антибактериальной терапии способствует снижению бактериальной нагрузки, что в свою очередь препятствует развитию симптомов системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде.

Заключение

Результаты проведенного исследования наглядно демонстрируют преимущества лапароскопического способа оперативного лечения аппендикулярных перитонитов у детей. Конечно, следует отметить, что в случаях, когда технически невозможно выполнить оперативное вмешательство лапароскопически, стоит применять традиционные способы операции. Во всех остальных случаях лапароскопия обладает рядом очевидных преимуществ, таких как малая инвазивность, хорошая визуализация и, как следствие, наиболее эффективная санация брюшной полости. Как показал наш опыт лечения пациентов с аппендикулярным перитонитом за предшествующие более чем 10 лет, в группе пациентов, прооперированных при помощи лапароскопического способа, наблюдалось достоверно меньшее количество послеоперационных осложнений, а также сокращалось время нахождения пациента в стационаре в послеоперационном периоде. Также важным этапом является послеоперационное ведение данной группы пациентов. Этиотропная антибактериальная терапия, профилактика пареза кишечника, ранней спаечной кишечной непроходимости должны начинаться уже с первых суток послеоперационного периода и продолжаться весь период адгезиогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Becker C., Kharbanda A. Acute appendicitis in pediatric patients: an evidence-based review. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2019; 16 (9): 1–20.
2. Rassi R., Muse F., Cuestas E. Apendicitis aguda en niños menores de 4 años: Un dilema diagnóstico. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* [Internet]. 2019 Aug. 29 [cited 2025 Jun. 18]; 76 (3): 180–4. DOI: 10.31053/1853.0605.v76.n3.23661.

3. Téoule P., Laffolie J., Rolle U., Reissfelder C. Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117 (45): 764–774. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0764.

4. Карасева О.В., Уткина К.Е., Горелик А.Л. и др. Аппендикулярный перитонит у детей: эффективная хирургическая тактика и интенсивная терапия // *Детская хирургия.* 2020. Т. 24. № 2. С. 62–70. [Karaseva O. V., Utkina K. E., Gorelik A. L. et al. Appendicular peritonitis in children: effective surgical tactics and intensive care.

Russian Journal of Pediatric Surgery. 2020; 24 (2): 62–70. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-62-70.

5. de Wijkerslooth E. M. L., van den Boom A. L., Wijnhoven B. P. L. Variation in Classification and Postoperative Management of Complex Appendicitis: A European Survey. *World J. Surg.* 2019; 43 (2): 439–446. DOI: 10.1007/s00268-018-4806-4.

6. Biondi A., Di Stefano C., Ferrara F. et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J. Emerg. Surg.* 2016; 11 (1): 44. Published 2016 Aug. 30. DOI: 10.1186/s13017-016-0102-5.

7. Юсупов Ш. А., Атакулов Ж. О., Аббасов Х. Х. и др. Ценность ультразвуковой диагностики при аппендикулярных перитонитах у детей // Science and Education 2023. Т. 4. № 9. С. 85–95. [Yusupov Sh. A., Atakulov Zh. O., Abbasov Kh. Kh. et al. Significance of ultrasound diagnostics in appendicular peritonitis in children. *Science and Education.* 2023; 4 (9): 85–95. (In Russ.)]

8. Подкаменев В. В. Неотложная абдоминальная хирургия детского возраста: учебное пособие / Под ред. Подкаменева В. В. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 208 с. [Podkamenev V. V. Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya detskogo vozrasta: Textbook. Podkamenev V. V., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 208 p. (In Russ.)]

9. Слепцов А. А., Саввина В. А., Варфоломеев А. Р. и др. К лечению аппендикулярного перитонита у детей // Детская хирургия. 2017. Т. 21. № 6. С. 316–320. [Sleptsov A. A., Savvina V. A., Varfolomeev A. R. et al. The treatment of appendicular peritonitis in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2017; 21 (6): 316–320. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-6-316-320.

10. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. А. Ю. Разумовского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1280 с.: ил. (Серия «Национальные руководства»). [Razumovsky A. Yu., editor. *Detskaya khirurgiya: National leadership.* 2-nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1280 p. (In Russ.)]

11. Долецкий С. Я., Щитинин В. Е., Арапова А. В. Осложненный аппендицит у детей. Л.: Медицина, 1982 [Doletskii S. Ya., Shchitinin V. E., Arapova A. V. Oslozhnennyy appenditsit u detei. L.: Meditsina, 1982. (In Russ.)]

12. Склярова Е. А., Острая В. С. Некоторые особенности микробного спектра возбудителей при распространенном перитоните у детей // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. № 6 (90). [Sklyarova E. A., Ostraya V. S. Some features of the microbial spectrum of pathogens in common peritonitis in children. *Bashkortostan Medical Journal.* 2020; 15 (6): 108–113. (In Russ.)]

13. Карпова И. Ю., Стриженок Д. С., Мясников Д. А. и др. Дифференцированный подход к диагностике и лечению аппендикулярного перитонита у детей // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023. Т. 13. № 5. С. 81–87. [Karpova I. Yu., Strizhenok D. S., Myasnikov D. A. et al. Differential approach to the diagnosis and treatment of appendicular

peritonitis in children. *Bulletin of REAVIZ.* 2023; 13 (5): 81–87. (In Russ.)]

14. Арутюнян А. С., Благовестнов Д. А., Ярцев П. А. и др. Лапароскопический доступ в лечении распространенного аппендикулярного перитонита – возможности метода и его безопасность. Рандомизированное клиническое исследование // Вестник новых медицинских технологий. 2021. № 4. С. 21–25 [Arutyunyan A. S., Blagovestnov D. A., Yartsev P. A. et al. Laparoscopic approach in the treatment of widespread appendicular peritonitis – the possibilities of the method and its safety. Randomized clinical trial. *Journal of New Medical Technologies.* 2021; 4: 21–25. (In Russ.)] DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-21-25.

15. Shinde N., Devani R., Baseer M. A., Desai K. Study of management of appendicular abscess in children. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2020; 17 (3 & 4): 64–67. DOI: 10.4103/ajps.AJPS_18_18.

16. Uzunlu O., Genişol İ. Laparoscopic appendectomy: Effectiveness in children with generalized and advanced generalized peritonitis cases. *Turk. J. Surg.* 2023; 39 (1): 52–56. DOI: 10.47717/turksurg.2023.5707.

17. Fadgyas B., Garai G. I., Ringwald Z. et al. Laparoscöpos appendectomia gy ermek korban [Laparoscopic appendectomy in children: Evaluation of the learning curve]. *Orv. Hetil.* 2022; 163 (25): 1001–1004. DOI: 10.1556/650.2022.32485.

18. Zitouni H., Kraiem N. B., Ammar S. et al. Laparoscopic Appendectomy in Children: Tunisian Experience. *Turk. Arch. Pediatr.* 2024; 59 (6): 586–590. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2024.24065.

19. Neogi S., Banerjee A., Panda S. S. et al. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2022; 57 (3): 394–405. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.07.005.

20. Малков И. С., Мамедов Т. А., Филиппов В. А. и др. Лапароскопическая аппендэктомия в лечении больных с осложненным острым аппендицитом // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024. Т. 13. № 1. С. 49–55. [Malkov I. S., Mamedov T. A., Filippov V. A. et al. Laparoscopic Appendectomy in the Treatment of Patients with Complicated Acute Appendicitis // *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2024; 13 (1): 49–55. (In Russ.)]

21. Fujishiro J., Watanabe E., Hirahara N. et al. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes. *J. Gastrointest. Surg.* 2021; 25 (4): 1036–1044. DOI: 10.1007/s11605-020-04544-3.

22. Шамсиев А. М., Юсупов Ш. А., Разин М. П., Шамсиев Ж. А. Распространенный аппендикулярный перитонит у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 208 с. [Shamsiev A. M., Yusupov Sh. A., Razin M. P., Shamsiev Zh. A. Rasprostrannyyi appendikulyarnyy peritonit u detei. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p. (In Russ.)]

23. Yin Y. Y., Zhang H. W., Cao H. et al. Laparoscopic surgery treatment of children with appendiceal abscess. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21 (4 Suppl): 4–8.

УДК 616.379-008.64-037-053

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-37-41

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ЛИЦ 25–44 ЛЕТ, ОБРАЩАВШИХСЯ НА АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ В РЕГИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

Сапожникова И. Е., Надолько Е. И.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, д. 112), e-mail: irina_sapojnikova@rambler.ru

Цель исследования: изучить частоту факторов риска (ФР) сахарного диабета 2-го типа (СД-2) у лиц 25–44 лет, обратившихся на амбулаторный прием в региональном центре.

Материалы и методы: поперечное одноцентровое исследование: опрос лиц 25–44 лет, обратившихся к врачу-терапевту участковому на амбулаторный прием в региональном центре с 20.06.2025 по 11.07.2025, согласившихся ответить на вопросы, не имеющих СД. Обследовано 45 человек: 13 (28,9%) мужчин и 32 (71,1%) женщины. Проводились опрос по шкале FINDRISK, антропометрические измерения.

Результаты: частота выявления ФР СД-2: отягощенный семейный анамнез – 24 (53,3%) человека, ожирение – 7 (15,6%) человек, недостаточная физическая активность и/или редкое употребление овощей и фруктов – 34 (75,6%) человека, гипергликемия в анамнезе – 10 (22,2%) человек (без гендерных различий для всех ФР). Индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² обнаружен у 15 (33,3%) человек, чаще у мужчин (p<0,05, двусторонний

вариант точного критерия Фишера), у которых был выше ИМТ ($p < 0,01$, U-критерий Манна–Уитни). Балл по шкале FINDRISK составил 6 {3;10} в группе в целом, 11 {5;12} у мужчин, 6 {3;8} у женщин (выше у мужчин, $p < 0,01$, U-критерий Манна–Уитни). Умеренный риск СД в течение 10 лет имели 8 (17,8%) обследованных лиц (чаще мужчины, $p < 0,05$, двусторонний вариант точного критерия Фишера), слегка повышенный риск – 13 (28,9%) человек (без гендерных различий), низкий риск – 24 (53,3%) человека (чаще женщины, $p = 0,052$, χ^2). Заключение; в группе пациентов 25–44 лет, обращавшихся к терапевту на амбулаторный прием, выявлена существенная частота наличия ФР СД-2 (без гендерных различий). У мужчин выявлены более высокий балл по шкале FINDRISK, более высокие значения ИМТ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, шкала FINDRISK, факторы риска сахарного диабета, синдром гипергликемии.

FREQUENCY OF IDENTIFICATION OF TYPE 2 DIABETES RISK FACTORS IN PEOPLE AGED 25–44 YEARS OLD VISITING AN OUTPATIENT CLINIC IN REGIONAL CENTRE

Sapozhnikova I. E., Nadol'ko E. I.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: irina_sapojnikova@rambler.ru

The purpose of the study is to analyze the risk factors for type 2 diabetes (DM-2) in people aged 25–44 years old who visited an outpatient clinic. A cross-sectional single-center study has been conducted. We included healthy persons aged 25–44 years old (y.o.) who visited a GP for any reason in the period between 20/06/2025 and 11/07/2025 and agreed to answer the questions. 45 persons, 13 (28.9%) men and 32 (71.1%) women, took part in the survey. We used the FINDRISK scale, and physical examination. 24 (53.3%) persons have a family history of DM, 7 (15.6%) persons have obesity, 34 (75.6%) persons are not physically active enough and/or eat little fresh fruit and vegetables, 10 (22.2%) persons have previous hyperglycemia (for all risk factors there is no gender difference). Body mass index (BMI) > 25 kg/m² is observed in 15 (33.3%) people; BMI is higher in men, who are more likely to have excessive BMI values. Excessive waist circumference was observed in 11 (24.4%) people (without gender differences). The FINDRISK score is 6 {3;10} for the whole group, 11 {5;12} for men, 6 {3;8} for women (higher for men, $p < 0.01$, Mann–Whitney U-test). A moderate risk of DM has been found in 8 (17.8%) persons (more often in men, $p < 0.05$, the exact Fisher test), a slightly increased risk has been founded in 13 (28.9%) persons (without gender differences), a low risk of DM has been revealed in 24 (53.3%) patients (more often in women, $p = 0.052$, χ^2). In the random sample of persons aged 25–44 y.o. who visited a general practitioner, a significant frequency of DM risk factors has been registered. Men have a higher risk of diabetes and a higher BMI.

Keywords: screening of type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia syndrome, FINDRISK scale, risk factors of type 2 diabetes mellitus.

Введение

В текущем столетии сахарный диабет (СД) является широко распространенным заболеванием. В Атласе Международной федерации диабета за 2024 год сообщается о 588,8 миллиона взрослых пациентов; в 40–50% случаев СД 2-го типа (СД-2) диагностируется несвоевременно [1], что увеличивает риск развития осложнений [2]. Отмечаются увеличение частоты развития СД-2 в молодом возрасте, а также неблагоприятные клинические особенности ранней манифестации данного типа СД (более быстрое истощение инсулиновой секреции, высокий риск сосудистых осложнений) [3], что увеличивает значимость своевременной диагностики заболевания, в частности у людей молодого возраста. Среди жителей Российской Федерации отмечается увеличение частоты ожирения и других факторов риска СД, в том числе у молодых людей [4, 5]. Вышесказанное делает актуальным наше исследование.

Цель исследования: анализ факторов риска СД-2 у молодых людей, обращавшихся на амбулаторный прием.

Материал и методы

Материал исследования. Мы провели опрос лиц в возрасте от 25 до 44 лет включительно, которые обращались на амбулаторный прием к терапевту в региональном центре (г. Киров) в период с 20.06.2025 по 11.07.2025. Методом сплошной выборки обследованы лица указан-

ного возраста, согласившиеся ответить на предложенные вопросы. Критерии исключения: наличие диагностированного СД, диагностированного преддиабета (нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия «натощак»), величина индекса массы тела (ИМТ) < 17 кг/м², наличие симптомов острой метаболической декомпенсации (полиурия, никтурия, жажда, сухость во рту, снижение массы тела).

Методы исследования

1. Опрос по шкале FINDRISK. Шкала включает вопросы о возрасте, ИМТ, окружности талии (ОТ), употреблении богатых клетчаткой продуктов, регулярной физической активности (ФА), регулярной терапии антигипертензивными препаратами (АГП), гипергликемии в анамнезе, отягощенном семейном анамнезе [1, 6]. За ответ на каждый вопрос начисляется от 0 до 5 баллов. При итоговом балле менее 7 риск развития СД в течение 10 лет является низким (вероятность развития СД – 1%). При итоговом балле от 7 до 11 риск развития СД в течение 10 лет равен 4% (слегка повышенный риск). Итоговый балл от 12 до 14 указывает на умеренный риск СД (вероятность 17%), от 15 до 20 – соответствует высокому риску СД в течение 10 лет (33%).

Если пациент сообщал о наличии в анамнезе транзитной гипергликемии, мы уточняли обстоятельства, при которых она обнаруживалась.

2. Антропометрические измерения: измерение роста, массы тела, величины окружности талии, арте-

риального давления (АД) на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, расчет ИМТ. Ожирение диагностировали при величине ИМТ ≥ 30 кг/м², величине ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин (абдоминальное ожирение), при сочетании данных параметров [5, 7].

Статистическая обработка данных.

Для выявления типа распределения изучаемых параметров мы применяли кривые Колмогорова–Лиллиефорса. Поскольку изучаемые параметры не подвергались нормальному распределению, данные представлены с помощью методов непараметрической статистики (в виде Ме {25%; 75%}, где Ме – медиана, 25% и 75% – перцентили). Статистическая значимость различий качественных признаков при ожидаемых числах >5 оценивалась с помощью критерия χ^2 , при ожидаемых числах <5 – с помощью двустороннего варианта точного критерия

Фишера. Статистическая значимость различий количественных признаков оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принят равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS EXCEL, STATISTICA 12.

Результаты исследования

Мы опросили 45 человек 25–44 лет (39 {35; 42}; 13 (28,9%) мужчин, 32 (71,1%) женщины. Пациенты обоих полов не различались по возрасту: 39 {35; 41} лет у мужчин, 40 {36; 43} лет у женщин (p $>0,05$, U-критерий Манна–Уитни).

Сведения об антропометрических данных лиц 25–44 лет, обратившихся на амбулаторный прием, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антропометрические данные лиц 25–44 лет, обратившихся на амбулаторный прием; Ме {25; 75}, n (%)

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
ИМТ, кг/м ²	23,9 {21,2; 26,7}	27,7 {24,1; 29,4}	22,4 {20; 24,2}	$<0,01^U$
ИМТ >25 кг/м ² , в том числе:	15 (33,3)	9 (69,2)	6 (18,8)	$<0,05^\Phi$
– 25,1–29,9 кг/м ²	11 (24,4)	6 (46,2)	5 (15,6)	$>0,05^\Phi$
– ≥ 30 кг/м ²	4 (8,9)	3 (23,1)	1 (3,1)	$>0,05^\Phi$
ОТ, см	74 {66; 85}	89 {81; 95}	70 {65; 77}	$<0,01^U$
ОТ ≥ 94 см (муж.), ≥ 80 см (жен.), в том числе:	11 (24,4)	4 (30,8)	7 (21,9)	$>0,05^\Phi$
– 94–102 / 80–88 см	6 (13,3)	3 (23,1)	3 (9,4)	$>0,05^\Phi$
– $>102/88$ см	5 (11,1)	1 (7,7)	4 (12,5)	$>0,05^\Phi$
<i>Частота выявления ожирения</i>				
ИМТ ≥ 30 кг/м ² + ОТ $<102/88$ см	2 (4,4)	2 (15,4)	0	$>0,05^\Phi$
ИМТ <30 кг/м ² + ОТ $>102/88$ см	3 (6,7)	0	3 (9,4)	$>0,05^\Phi$
ИМТ ≥ 30 кг/м ² + ОТ $>102/88$ см	2 (4,4)	1 (7,7)	1 (3,1)	$>0,05^\Phi$
Всего	7 (15,6)	3 (21,5)	4 (12,5)	$>0,05^\Phi$

Примечание: ^U – U-критерий Манна–Уитни, ^Φ – двусторонний вариант точного критерия Фишера.

В группе лиц молодого возраста у мужчин в сравнении с женщинами были выше значения индекса массы тела и окружности талии, у них чаще выявлялся индекс массы тела, превышающий 25 кг/м². Вне зависимости от пола, четверть лиц молодого возраста имели величину окружности талии выше оптимальной гендерной. При сравнении лиц 25–34 лет и 35–44 лет мы не обнаружили статистически значимых различий по значениям

исследованных антропометрических параметров (во всех случаях двусторонний вариант точного критерия Фишера, p $>0,05$). Ожирение, в том числе абдоминальное (то есть на основании как ИМТ, так и ОТ), выявлено у 15,6% обследованных лиц молодого возраста.

Частота факторов риска СД-2 у лиц 25–44 лет, обратившихся на амбулаторный прием, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота факторов риска СД-2 у лиц 25–44 лет, обратившихся на амбулаторный прием; n (%)

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
СД у родственников, в том числе	24 (53,3)	6 (46,2)	18 (56,3)	0,54 ^x
– первой степени родства	6 (13,3)	3 (23,1)	3 (9,4)	$>0,05^\Phi$
– второй степени родства	18 (40)	3 (23,1)	15 (46,9)	$>0,05^\Phi$
Гипергликемия в анамнезе:	10 (22,2)	5 (38,9)	5 (15,6)	$>0,05^\Phi$
– во время диспансеризации	4 (8,9)	2 (15,4)	2 (6,25)	$>0,05^\Phi$
– во время медицинского осмотра	5 (11,1)	3 (23,1)	2 (6,25)	$>0,05^\Phi$
– во время беременности	1 (2,2)	–	1 (3,1)	–
Нерациональный образ жизни:	34 (75,6)	11 (84,6)	23 (71,9)	$>0,05^\Phi$
– нерегулярная ФА	4 (8,9)	0	4 (12,5)	$>0,05^\Phi$
– редкий прием овощей	13 (28,9)	7 (54,8)	6 (18,8)	$<0,05^\Phi$
– несоблюдение обеих рекомендаций	17 (37,8)	4 (30,8)	13 (40,6)	$>0,05^\Phi$

Примечание: ^x – критерий χ^2 , ^Φ – двусторонний вариант точного критерия Фишера.

В группе лиц молодого возраста выявлена высокая частота встречаемости факторов риска СД. Более половины опрошенных имели отягощенный семейный анамнез, три четверти не были привержены рекомендациям по достаточному потреблению клетчатки и/или физической активности, пятая часть сообщила о ранее выявлявшейся гипергликемии. Факторы риска СД со сравнимой частотой выявлялись у мужчин и женщин.

Наиболее часто транзиторная гипергликемия обнаруживалась при проведении диспансеризации или медицинских осмотров, чаще у лиц с семейным анамнезом СД ($p=0,056$, критерий χ^2).

В таблице 3 представлены медианный балл и категории шкалы FINDRISK у лиц 25–44 лет, обращавшихся на амбулаторный прием.

Таблица 3

Медианный балл и категории шкалы FINDRISK у лиц 25–44 лет, обращавшихся на амбулаторный прием; Ме {25;75}, n (%)

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	6 {3; 10}	11 {5; 12}	5,5 {3; 8}	
10-летний риск развития СД на основании шкалы FINDRISK				
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
Очень высокий (>20 баллов)	0	0	0	
Высокий (15–20 баллов)	0	0	0	
Умеренный (12–14 баллов)	8 (17,8)	5 (38,5)	3 (9,4)	<0,05 ^φ
Слегка повышенный (7–11 баллов)	13 (28,9)	4 (30,8)	9 (28,1)	>0,05 ^φ
Низкий (<7 баллов)	24 (53,3)	4 (30,8)	20 (62,5)	0,052 ^z

Примечание: ^u – U-критерий Манна–Уитни, ^φ – двусторонний вариант точного критерия Фишера, ^z – критерий χ^2 .

Балл по шкале FINDRISK ≥ 12 имела почти пятая часть (17,8%) лиц молодого возраста (25–44 года). Медианный балл по FINDRISK в целом в группе и у женщин указывал на низкий риск СД. В сравнении с женщинами у молодых мужчин было выше значение балла по шкале FINDRISK, чаще выявлялся умеренный, реже – низкий риск развития СД.

Обсуждение

Мы анализировали частоту факторов риска СД в группе лиц молодого возраста (25–44 года), сформированной методом сплошной выборки. Мы обследовали пациентов, обращавшихся на амбулаторный прием к врачу-терапевту участковому в региональном центре в определенные даты. Опрошено 45 человек: 13 (28,9%) мужчин, 32 (71,1%) женщины (медиана возраста – 39 лет). Ограничения исследования: небольшой объем выборки и формирование ее по обращаемости. Преобладание женщин в нашей группе может объясняться ее небольшим объемом, хотя нельзя исключать более частое обращение женщин за медицинской помощью.

Мы выявили высокую частоту факторов риска у лиц молодого возраста. Отягощенный семейный анамнез – наличие родственников с СД – имели более половины опрошенных нами молодых людей. Национальные клинические рекомендации, основываясь на сведениях из Базы данных клиничко-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации, указывают на высочайшую значимость проблемы СД в настоящее время.

Три четверти опрошенных нами молодых людей (со сравнимой частотой мужчины и женщины) сообщили о несоблюдении рекомендаций по регулярному употреблению овощей и фруктов и/или ежедневной физической активности. При этом 17 (37,8%) человек не были привержены обеим рекомендациям. В настоящее время одним из ключевых направлений профилактической работы с населением является превенция хронических неинфекционных заболеваний. Полученный нами результат в очередной раз подтверждает значимость профилактической работы с населением, в частности коррекции

модифицируемых факторов риска СД у людей молодого возраста, для которых профилактика СД-2 в настоящее время очень актуальна.

Ожирение (на основании величины ИМТ и/или ОТ) в группе лиц молодого возраста выявлено нами в 15,6% случаев. В 33,3% случаев ИМТ превышал нормальное значение. По данным национального эпидемиологического исследования, доля лиц с ожирением среди взрослого населения Российской Федерации составила 26,2% [8]; по данным Росстата, в 2023 г. их доля в российской популяции достигала 25,4% [9]. Мы выявили, что у мужчин был выше ИМТ и чаще наблюдалось его неоптимальное значение. Полученный результат соотносится с данными о быстрых темпах прироста ожирения среди мужчин в Российской Федерации [4, 5, 10, 11].

О предшествующей транзиторной гипергликемии сообщили 22,2% опрошенных нами людей молодого возраста, со сравнимой частотой мужчины и женщины. В большинстве случаев транзиторная гипергликемия обнаруживалась при проведении лабораторных обследований, что подтверждает важность скрининга нарушений гликемии среди лиц с факторами риска [1, 6], в частности при проведении диспансеризации.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в российской популяции с использованием шкалы FINDRISK [10, 12, 13], был показан более высокий риск СД в течение 10 лет у женщин, хотя в некоторых странах (Турции, Португалии) риск оказался выше у мужчин [13]. В нашем исследовании балл по шкале FINDRISK (как и ИМТ) был больше у мужчин. Обращают на себя внимание быстрые темпы прироста ожирения у мужчин в текущем столетии: с 2003 до 2012 г. доля мужчин с ожирением увеличилась с 11,4% до 26,9% (у женщин – с 23,7% до 30,8%) [4]. К 2022 г. распространенность ожирения (включая абдоминальное) у российских мужчин достигла 55% [5].

В европеоидной популяции Сибири в возрастных пределах 45–69 лет низкий и слегка повышенный риск СД имели 68,3% обследованных, умеренный риск – 22,9%, высокий и очень высокий риск – 8,8%; высокий риск СД начинался при ≥ 12 баллах по шка-

ле FINDRISK [12]. В исследовании ЭССЕ-РФ у лиц 25–64 лет средний балл составил 6,5, абсолютный риск СД – 5,3% [10]. При анализе данных исследований ЭССЕ-РФ средний балл в российской популяции 25–64 лет составил 7,9 [13]. Среди обследованных нами лиц 25–44 лет балл по шкале FINDRISK составил 6 {3; 10}. Установлено [10, 12], что для российской популяции критерием высокого риска СД является ≥ 12 баллов по FINDRISK, при указанном уровне возрастает не только риск развития СД, но и риск макрососудистых осложнений [13]. Национальные клинические рекомендации предписывают скрининг взрослых лиц при данном результате, описывая его как высокий риск СД [1, 6]. В нашей группе итоговый балл ≥ 12 имели 17,8% лиц молодого возраста; закономерно, что в случае отсутствия коррекции модифицируемых факторов с возрастом риск развития СД у них будет возрастать.

Выводы

1. У лиц 25–44 лет, обращавшихся на амбулаторный прием к врачу-терапевту участковому в крупном городе, отягощенный семейный анамнез по СД имели 24 (53,3%) человека, ожирение (на основании ИМТ и/или величины окружности талии) – 7 (15,6%) человек. На не-

достаточную физическую активность и/или редкое употребление овощей и фруктов указали 34 (75,6%) человека, о транзиторной гипергликемии в анамнезе сообщили 10 (22,2%) человек. Частота выявления факторов риска СД не зависела от пола.

2. Величина ИМТ более 25 кг/м² выявлена у 15 (33,3%) обследованных лиц 25–44 лет. У мужчин, в сравнении с женщинами, был выше ИМТ, реже выявлялись оптимальные величины ИМТ и окружности талии.

3. Балл по шкале FINDRISK оказался равен 6 {3; 10} в целом по группе, 11 {5; 12} у мужчин, 6 {3; 8} у женщин (выше у мужчин; $p < 0,01$, U-критерий Манна–Уитни). Умеренный риск развития СД имели 8 (17,8%) обследованных лиц (чаще мужчины, $p < 0,05$, двусторонний вариант точного критерия Фишера), слегка повышенный риск – 13 (28,9%) человек (без гендерных различий), низкий риск – 24 (53,3%) человека (чаще женщины, $p = 0,052$, критерий χ^2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск; М.; 2025, 247 с. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O. Yu. 12th Edition. M., 2025, 247 p. (In Russ.)] webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 2. С. 104–123. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26 (2): 104–123. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM13035.

3. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 128: 40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 4–10. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Yu. A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (4): 4–10. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.

5. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № 8S. С. 3793. [Balanova Yu. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A. et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22 (8S): 3793 (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3793.

6. Национальные клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022 г., 251 с. [Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. 2022. 251 p. (In Russ.)] cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2.

7. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 209–215. [Shal'nova S.A., Drapkina O.M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (3): 209–215. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2602.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016; 19 (2): 104–112. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM2004116-17.

9. Юсенко С.Р., Зубкова Т.С., Сорокин А.С., Халтурина Д.А. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века // Общественное здоровье. 2024. Т. 3. № 4. С. 17–29. [Yusenko S.R., Zubkova T.S., Sorokin A.S., Khaltourina D.A. Obesity in Russia: prevalence dynamics and sex and age structure since the end of the 20th century. *Public health*. 2024; 3 (4): 17–29. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2782-1676-2024-4-3-17-29.

10. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9. С. 13–20. [Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Diabetes risk and association with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (9): 13–20. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.

11. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 5. С. 3007. [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007.

12. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В. и др. Валидизация финской шкалы риска FINDRISK на европеоидной популяции Сибири // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 113–118. [Mustafina S.V., Rymar O.D., Sazonova O.V. et al. Validation of the Finnish diabetes risk score FINDRISK for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes mellitus*. 2016; 19 (2): 113–118. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM200418-10.

13. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Стратификация риска сахарного диабета 2 типа в российской популяции в зависимости от категории по шкале FINDRISK: результаты проспективного наблюдения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т. 23. № 6. С. 3967. [Balanova Yu. A., Shal'nova S.A., Imaeva A.E. et al. Risk stratification of type 2 diabetes in the Russian population depending on FINDRISK category: results of prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23 (6): 3967. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3967.

ИММУННЫЕ И ОКСИДАНТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

¹Холименко И. М., ²Конопля А. А., ¹Холименко Н. М., ³Шатохин Н. М., ¹Серегин С. П.

¹ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница». Курск, Россия (305007, г. Курск, ул. Сумская, 45а), e-mail: kholimenko@yandex.ru

²Медицинский центр ООО «СТОМЕД», г. Люберцы, Россия (140000, Московская обл., г. Люберцы, Октябрьский пр., 133)

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1)

Инфекция мочевыводящих путей у беременных – это одна из наиболее частых и грозных причин невынашивания беременности. В современной литературе практически нет информации о состоянии иммунной и оксидантной систем в каждом триместре беременности при остром пиелонефрите, имеющиеся данные носят, как правило, крайне ограниченный характер и совершенно не раскрывают все аспекты проблемы. Цель: изучение состояния иммунных и оксидантных лабораторных параметров в различные триместры беременности при остром пиелонефрите. В исследование были включены 95 женщин (средний возраст – 30,3±4,2 года), разделенных на группы: контрольную (состоящую из здоровых небеременных женщин-добровольцев); группа здоровых беременных; группа пациенток с верифицированным диагнозом острый серозный необструктивный пиелонефрит и группа беременных с пиелонефритом в первом, втором и третьем триместрах беременности. В плазме периферической крови изучены показатели иммунного статуса и параметры, характеризующие оксидантно-антиоксидантную систему. В условиях беременности с отсутствием патологии почек большая часть иммунных и оксидантных лабораторных параметров была на уровне показателей здоровых женщин, у небеременных пациенток с острым пиелонефритом обнаружены дисбаланс в показателях системы комплемента, повышение концентрации иммуноглобулинов, провоспалительных цитокинов, снижение уровня противовоспалительных и циркулирующих иммунных комплексов, повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов со снижением показателей антиоксидантной защиты. У пациенток с острым пиелонефритом во всех триместрах беременности, особенно во II и III, установлены более выраженные в количественном и качественном отношении изменения, свидетельствующие о наличии более выраженного иммунного воспаления и оксидантного стресса. Полученные данные по состоянию иммунного и оксидантного статуса при пиелонефрите на различных триместрах беременности, с одной стороны, можно интерпретировать как протективные и адаптационные в ответ на развитие острого воспалительного процесса, а с другой – как факторы, усугубляющие воспаление и предрасполагающие к развитию хронического течения процесса.

Ключевые слова: острый пиелонефрит беременных, иммунные и оксидантные параметры плазмы крови.

IMMUNE AND OXIDATIVE CHANGES IN PREGNANT PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

¹Kholimenko I. M., ²Konoplya A. A., ¹Kholimenko N. M., ²Shatokhin M. N., ¹Seregin S. P.

¹Kursk regional multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russia (305007, Kursk, Sumsкая St., 45a), e-mail: kholimen-ko@yandex.ru

²STOMED Medical Center, Lyubertsy, Russia (140000, Moscow region, Lyubertsy, Oktyabrsky Ave., 133)

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia (125993, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, build. 1)

Urinary tract infection in pregnant women is one of the most common causes of miscarriage. In modern literature there is little information on the immune system and oxidative stress changes in each trimester of pregnancy in acute pyelonephritis. The available information is, as a rule, extremely limited and does not reveal all the aspects of the problem. The objective is to study the immune parameters and oxidative stress markers in different trimesters of pregnancy in acute pyelonephritis. The study included 95 women (mean age 30.3±4.2 years) divided into the following groups: a control group consisting of healthy non-pregnant women-volunteers, a group of healthy pregnant women, a group of patients diagnosed with acute serous non-obstructive pyelonephritis and a group of pregnant women with pyelonephritis in the first, second and third trimesters. The indices of the immune and oxidant/antioxidant status were assessed in the peripheral blood plasma. In pregnancy without renal pathology, most of the immune and oxidative parameters remained at the level of healthy women. In non-pregnant patients with acute pyelonephritis, we observed an imbalance in the indices of the complement system, an increased level of immunoglobulin, proinflammatory cytokines, a decreased level of anti-inflammatory parameters and circulating immune complexes, an increased level of lipid peroxidation products and a decreased antioxidant protection have been detected. In patients with acute pyelonephritis in all trimesters of pregnancy, especially in the 2nd and 3rd trimesters, more pronounced quantitative and qualitative changes have been established, suggesting increased immune inflammation and oxidative stress. The obtained data, on the one hand, can be interpreted as a protective and adaptive

reaction to an acute inflammation, and on the other hand, as possible factors that cause the development of chronic inflammation.

Keywords: acute pyelonephritis in pregnancy, immune and oxidative status, blood plasma.

Введение

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении инфекций мочевыводящих путей, они продолжают оставаться важной областью исследований современной медицины и являются одними из наиболее распространенных заболеваний во время беременности, в том числе у практически здоровых женщин при наличии нормальной функции почек и отсутствии структурных изменений в мочевыводящих путях [1].

Острый гестационный пиелонефрит занимает центральное место среди заболеваний беременных женщин и признан значительной угрозой для физиологического течения беременности и нормального течения родов, так как данная нозология ведет к нарушениям ряда витальных функций организма, а сама беременность значительно усиливает нагрузку на почки. Гестационный пиелонефрит является одной из наиболее часто встречающихся экстрагенитальных патологий у беременных женщин, и в настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом отмечается тенденция к увеличению его частоты. Гестационный пиелонефрит встречается в среднем в 12,2–17% случаев, достигая 33% в группе высокого риска. Осложнения, возникающие при пиелонефрите во время беременности, ведут к возрастанию материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что определяет важность его профилактики, ранней диагностики, выбора рациональной терапии и акушерской тактики [2].

Частота выявления пиелонефрита в I триместре беременности относительно низкая (около 5%), гораздо чаще он выявляется во II и III триместрах (около 65–80% пациенток) либо в послеродовом периоде (около 25% случаев). При этом в 65–75% случаев поражается правая почка. Беременные женщины с пиелонефритом находятся в группе повышенного риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса и септического шока. Условиями реализации воспалительного процесса верхних мочевых путей у беременных являются: инфицирование мочевых путей и почек; проявление вирулентных свойств бактерий; неадекватность иммунного ответа организма; нарушение уродинамики и внутривисцеральной гемодинамики; гормональные и анатомические изменения [3].

Доказано, что интенсивность развития и сила выраженности любого патологического влияния, вызванного патогенными микроорганизмами, зависят от ряда факторов, фундаментальными из которых являются состояние иммунной и антиоксидантной систем беременной женщины [4].

Иммунные и оксидантные изменения являются основополагающими в понимании патогенеза большого количества заболеваний женской репродуктивной системы, и от состояния системного и локального иммунитета зависит то, как будет развиваться и проходить острый воспалительный процесс, а отсюда и беременность. Рост заболеваемости гестационным пиелонефритом и его порой неблагоприятные исходы указывают на недостаточную осведомленность и неизученность, а также непонимание всех сторон патогенеза и особенностей оксидантного и иммунологического статуса беременных женщин в каждом триместре беременности. Это свидетельствует

о высокой степени сложности социальной и медицинской проблемы гестационного пиелонефрита. В современной литературе практически нет информации о состоянии вышеуказанных систем в каждом триместре беременности при присоединении острого пиелонефрита, а та, что есть, имеет, как правило, крайне ограниченный характер, и совершенно не раскрывает всех аспектов проблемы [5].

Кроме того, остаются вопросы по наличию наиболее значимых маркеров, определяющих грань между физиологическими и патологическими изменениями в организме беременных женщин с острым пиелонефритом в различные сроки беременности [6].

Исходя из этого, целью исследования стало изучение состояния иммунных и оксидантных лабораторных параметров в различные триместры беременности при остром пиелонефрите.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025 г.

В исследование были включены женщины с диагнозом острый серозный необструктивный пиелонефрит у беременных и небеременных женщин, находившиеся на стационарном лечении в урологическом отделении ОУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018–2022 гг. Группа здоровых беременных добровольцев была набрана в женской консультации при постановке на учет по беременности. В качестве контрольной выступала группа здоровых небеременных женщин-добровольцев.

Группа контроля состояла из 20 здоровых небеременных женщин-добровольцев. Вторая группа включала 17 здоровых беременных женщин-добровольцев-доноров. Третью группу составили 23 пациентки с верифицированным диагнозом острый серозный необструктивный пиелонефрит. Четвертую, пятую и шестую группы (по 15 в каждой) составили беременные пациентки с верифицированным диагнозом острый серозный необструктивный пиелонефрит в первом, втором и третьем триместрах беременности.

В исследование были включены 95 женщин (средний возраст – 30,3±4,2 года) с верифицированным диагнозом, подтвержденным клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования: острый гестационный серозный пиелонефрит; при условии рандомизации по возрасту, минимального количества сопутствующей патологии, отсутствия хронических заболеваний.

Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие беременности, гинекологической

и урологической патологии в анамнезе, отсутствие антибактериальной терапии в анамнезе за последние 12 месяцев, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями включения небеременных были: отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, подтвержденный диагноз острый серозный пиелонефрит, вовлечение в процесс одной почки, отсутствие антибактериальной терапии в анамнезе за последние 12 месяцев, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критерии включения беременных в исследование: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической и урологической патологии в анамнезе, физиологическое течение беременности, отсутствие антибактериальной терапии в анамнезе до беременности сроком не менее 12 месяцев, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями включения беременных с патологией почек в исследование стали: первая одноплодная беременность, отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, подтвержденный диагноз острый серозный пиелонефрит, вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями исключения являлись: отказ от проводимого исследования, двусторонний процесс поражения, многоплодная беременность, наличие гинекологической и соматической патологии, наличие специфических и анафилактических реакций на получаемое лечение, прием антибактериальных препаратов в течение года, отсутствие желания участвовать в исследовании.

Все обследования и лечение проводились согласно клиническим рекомендациям «Инфекция мочевых путей при беременности».

Критериями диагностики пиелонефрита были: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс); местная реакция организма (боли в поясничной области); повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10^4 КОЕ/мл.

Взятие крови происходило до начала комплексного лечения, непосредственно при поступлении в стационар.

Уровни цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-1RA, интерферона γ (IFN γ), интерферона α (IFN α), иммуноглобулинов классов M, G, A определяли в плазме периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм, с использованием тест-систем иммуноферментных для определения уровней цитокинов человека ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}) и фактор Н фиксировались тест-системами иммуноферментными для определения уровней компонентов комплемента человека ООО «Цитокин» (Россия) с применением двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C₁-ингибитора определяется хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу (Technoclone (Австрия), TECHNOCROM C₁-INH).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в утренней порции мочи и плазме крови продуктов деградации полиненасыщенных жирных кислот – производных тиобарбитуровой кислоты, ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), – с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед», Россия) на спектрофотометре Arel PD-330 (Япония) при диапазоне волны 535 нм и 570 нм.

Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405–630 нм с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) Bender Medsystems (Австрия) и каталазы Cayman Chemical (США). Общую антиокислительную активность (ОАА) выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{NO}) определяли спектрофотометрическим методом при помощи реактива Грисса и детекцией образовавшихся продуктов при спектре волны 540 нм после 5-минутной инкубации при комнатной температуре.

Кроме того, в плазме крови определяли иммуноферментным анализом уровень неоптерина IBL (Германия), эндотелина-1 Biomedica (Словакия). С-реактивный белок (СРБ) определяли методом иммунотурбидиметрии с помощью набора «Вектор-Бест» (Россия) на полуавтоматическом анализаторе BTS-350 (BioSystems, Испания). Для оценки уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) применяли метод селективной преципитации с полиэтиленгликолем.

Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра Sunrise фирмы Tecan (Австрия).

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (m). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, осуществлялся с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Уилкоксона. За критический уровень статистической значимости принимали уровень $p \leq 0,05$. В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010).

Результаты исследования

По итогам изучения изменения лейкоформулы в наших исследованиях выявлено следующее: во II–III триместрах беременности у пациенток без патологии почек, по сравнению со здоровыми женщинами, установлено незначительное, но достоверное повышение лейкоцитов за счет палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов и снижение моноцитов. При остром пиелонефрите небеременных женщин выявлены выраженный лейкоцитоз, за счет палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов.

У пациенток с острым пиелонефритом в I триместре беременности установлено практически аналогичное изменение лейкоформулы. При остром пиелонефрите во II и III триместре беременности, по сравнению с лей-

Таблица 1

Цитокиновый спектр плазмы у пациенток с острым пиелонефритом небеременных и острым пиелонефритом беременных в разных триместрах беременности

Наименование	Ед. изм.	1	2	3	4			5	6
		Здоровые небеременные	Беременные во II-III триместрах, без патологии почек	Небеременные с острым пиелонефритом	Беременные с острым пиелонефритом			I триместр	II триместр
IL-6	пкг/мл	2,2±0,3	1,8±0,1	10,2±1,2 ^{*1,2}	11,3±1,6 ^{*1,2}	15,7±1,4 ^{*1-4}	17,5±2,6 ^{*1-4}		
IL-4	пкг/мл	0,32±0,02	0,34±0,02	2,4±0,1 ^{*1,2}	2,6±0,3 ^{*1,2}	11,2±1,2 ^{*1-4}	15,2±2,3 ^{*1-5}		
IFN α	пкг/мл	6,4±0,9	8,1±1,3 ^{*1}	26,2±2,3 ^{*1,2}	30,5±3,5 ^{*1,2}	36,7±3,6 ^{*1-3}	39,9±3,8 ^{*1-3}		
IL-8	пкг/мл	25,1±2,1	15,3±1,7 ^{*1}	49,2±2,6 ^{*1,2}	52,7±2,5 ^{*1,2}	62,7±4,2 ^{*1-4}	63,9±1,8 ^{*1-4}		
IL-2	пкг/мл	0,22±0,04	2,4±0,3 ^{*1}	29,0±2,4 ^{*1,2}	40,7±4,7 ^{*1-3}	36,2±3,2 ^{*1-3}	40,9±4,2 ^{*1-3}		
IL-10	пкг/мл	2,8±0,2	4,8±0,3 ^{*1}	10,5±1,4 ^{*1,2}	13,7±1,7 ^{*1,2}	16,3±2,5 ^{*1-3}	17,7±2,4 ^{*1-3}		
IL-1RA	пкг/мл	438,3±11,5	291,6±17,5 ^{*1}	133,2±7,1 ^{*1,2}	184,3±7,3 ^{*1-3}	119,7±9,5 ^{*1-4}	127,3±6,5 ^{*1-4}		
IFN γ	пкг/мл	0,36±0,04	0,27±0,02 ^{*1}	1,1±0,03 ^{*1,2}	1,3±0,07 ^{*1-3}	1,5±0,04 ^{*1-4}	1,7±0,2 ^{*1-4}		
TNF α	пкг/мл	5,9±0,9	3,8±0,3 ^{*1}	30,4±3,8 ^{*1,2}	40,6±4,3 ^{*1-3}	47,2±4,8 ^{*1-3}	41,2±3,2 ^{*1-3}		
IL-1 β	пкг/мл	3,9±0,2	3,3±0,3	9,6±1,2 ^{*1,2}	17,2±3,5 ^{*1-3}	14,4±3,2 ^{*1-3}	15,1±3,8 ^{*1-3}		

Примечание: в этой и последующих таблицах звездочкой отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между показателями больных в группах; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

Состояние системы комплемента и иммуноглобулинов плазмы крови у пациенток с острым пиелонефритом небеременных и острым пиелонефритом беременных в разных триместрах беременности

Наименование	Ед. изм.	1	2	3	4			5	6
		Здоровые небеременные	Беременные во II-III триместрах, без патологии почек	Небеременные с острым пиелонефритом	Беременные с острым пиелонефритом			I триместр	II триместр
IgA	мг/мл	1,7±0,05	1,4±0,02 ^{*1}	2,5±0,04 ^{*1,2}	2,2±0,06 ^{*1-3}	1,9±0,08 ^{*1-4}	2,0±0,06 ^{*1-4}		
IgM	мг/мл	3,5±0,12	2,1±0,04 ^{*1}	5,2±0,6 ^{*1,2}	1,7±0,05 ^{*1-3}	1,6±0,05 ^{*1-3}	1,5±0,9 ^{*1-3}		
IgG	мг/мл	8,4±0,3	8,2±0,2	25,2±1,1 ^{*1,2}	13,1±1,2 ^{*1-3}	11,5±1,5 ^{*1-3}	14,2±1,6 ^{*1-3}		
ЦИК	%	91,7±2,9	98,2±4,4	70,7±3,9 ^{*1,2}	70,1±3,6 ^{*1,2}	75,7±4,8 ^{*1,2}	69,8±2,9 ^{*1,2}		
C ₁ -инг.	мкг/мл	260,4±5,3	205,6±9,7 ^{*1}	202,4±10,3 ^{*1}	197,2±10,9 ^{*1}	232,3±11,8 ^{*1-4}	228,4±10,1 ^{*1-4}		
C _{3a}	нг/мл	46,2±1,6	40,4±3,7	23,6±2,2 ^{*1,2}	33,2±2,1 ^{*1-3}	39,3±3,1 ^{*1,3,4}	40,9±2,9 ^{*1,3,4}		
C _{5a}	нг/мл	3,7±0,2	3,8±0,5	5,2±0,3 ^{*1,2}	5,9±0,3 ^{*1,2}	7,2±0,6 ^{*1-4}	7,3±1,1 ^{*1-4}		
C ₄	мг/дл	25,1±1,8	23,3±1,6	46,2±2,6 ^{*1,2}	28,1±2,4 ^{*2,3}	28,9±2,2 ^{*2,3}	29,7±1,9 ^{*2,3}		
Factor H	мкг/мл	144,1±14,2	108,3±10,3 ^{*1}	105,8±9,3 ^{*1}	116,3±9,4 ^{*1}	125,2±8,9 ^{*1-3}	129,63±11,8 ^{*1-3}		
C ₅	нг/мл	8,4±1,4	6,5±1,2	16,7±1,8 ^{*1,2}	21,6±1,9 ^{*1-3}	22,4±2,4 ^{*1-3}	23,8±3,2 ^{*1-3}		
C ₃	мг/дл	57,9±4,3	55,5±4,2	41,1±4,2 ^{*1,2}	70,7±4,4 ^{*1-3}	65,5±2,1 ^{*1-3}	66,1±2,4 ^{*1-3}		

Таблица 3

Оксидантные показатели плазмы крови у пациенток с острым пиелонефритом небеременных и острым пиелонефритом беременных в разных триместрах беременности

Наименование	Ед. изм.	1	2	3	4			5	6
		Здоровые небеременные	Беременные во II-III триместрах, без патологии почек	Небеременные с острым пиелонефритом	Беременные с острым пиелонефритом			I триместр	II триместр
СОД	усл.ед.	16,1±1,1	17,1±1,2	15,8±1,2	21,2±1,1 ^{*1-3}	20,8±1,4 ^{*1-3}	20,7±1,3 ^{*1-3}		
Каталаза	мкат/л	11,5±0,2	12,9±0,3 ^{*1}	15,3±0,3 ^{*1,2}	15,9±0,4 ^{*1,2}	15,9±0,3 ^{*1,2}	11,3±0,5 ^{*3-5}		
ОАА	%	40,2±2,4	40,1±3,3	35,1±2,1 ^{*1,2}	37,4±2,3	36,7±3,7	30,4±2,5 ^{*1-5}		
МДА	мкмоль/л	0,26±0,01	1,2±0,06 ^{*1}	1,5±0,1 ^{*1,2}	2,5±0,1 ^{*1-3}	2,9±0,3 ^{*1-3}	2,8±0,2 ^{*1-3}		
СРБ	мг/мл	3,1±0,2	5,4±0,3 ^{*1}	19,5±2,1 ^{*1,2}	33,1±2,7 ^{*1-3}	32,1±2,4 ^{*1-3}	35,7±4,5 ^{*1-3}		
Неоптерин	нмоль/л	4,5±0,4	4,7±0,3	4,3±0,4	7,1±0,3 ^{*1-3}	7,0±1,1 ^{*1-3}	6,7±1,2 ^{*1-3}		
CMNO	мкмоль/л	0,76±0,05	0,51±0,03 ^{*1}	1,4±0,2 ^{*1,2}	1,8±0,1 ^{*1-3}	1,9±0,2 ^{*1-3}	2,1±0,4 ^{*1-3}		
АГП	усл.ед.	0,12±0,01	0,15±0,02	0,27±0,02 ^{*1,2}	0,36±0,03 ^{*1-3}	0,36±0,02 ^{*1-3}	0,37±0,02 ^{*1-3}		

коформулой беременных женщин без патологии почек, выявлено более значительное повышение количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов.

При изучении цитокинового спектра на системном уровне в плазме крови женщин во II-III триместрах беременности без патологии почек установлено снижение уровня TNF α , IL-8, IL-1RA, IFN γ при повышении концентрации IL-10, IFN α и IL-2. Содержание IL-1 β , IL-6 и IL-4 осталось на уровне здоровых женщин (табл. 1).

У небеременных женщин с острым пиелонефритом на системном уровне установлено повышение всех исследованных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8), интерферона α , интерферона γ и интерлейкина-2, разнонаправленное изменение противовоспалительных (повышение интерлейкина-4, интерлейкина-10 и снижение антагониста рецептора интерлейкина-1) (табл. 1).

У пациенток с острым пиелонефритом в I триместре беременности установлены по сравнению с показателями цитокинов женщин только с пиелонефритом следующие изменения: более высокими оказались концентрации TNF α , IL-1 β , IL-1RA, IFN γ и IL-2.

У женщин с острым пиелонефритом во II и III триместрах беременности, по сравнению с параметрами цитокинового статуса пациенток только с патологией почек, выявлено, что все исследованные показатели оказались статистически более выраженными. Более того, у женщин с острым пиелонефритом во II и III триместрах беременности, по сравнению с I триместром, установлено статистически более значимое изменение концентрации IL-6, IL-8, IL-4, IL-1RA и IFN γ в плазме крови (табл. 1).

Для прикладной медицины значительный интерес представляет характер и направление изменений параметров системы комплемента и иммуноглобулинов в момент начала болезни.

При изучении иммуноглобулинов и системы комплемента в плазме крови женщин во II-III триместрах беременности без патологии почек установлено снижение содержания IgA, IgM и ингибиторов системы комплемента (Factor H и C₁-ингибитора), остальные показатели были на уровне здоровых женщин (табл. 2).

У небеременных женщин с острым пиелонефритом на системном уровне установлено повышение концентрации всех изученных иммуноглобулинов (иммуноглобулин A, M, G) при одновременном снижении содержания ЦИК и разнонаправленное изменение показателей системы комплемента (рост C₄, C₅, C_{5a} и снижение C₃ и C_{3a}). Показатели Factor H и C₁-ингибитора оказались ниже по сравнению со здоровыми небеременными женщинами (табл. 2).

У пациенток с острым пиелонефритом в I триместре беременности, по сравнению с показателями женщин с острым пиелонефритом, выявлено снижение концентрации всех исследуемых иммуноглобулинов (IgA, IgG и IgM), повышение содержания C₃, C_{3a} и C₅, нормализация содержания C₄-компонента комплемента. Остальные исследованные лабораторные параметры (ЦИК, C_{5a}, Factor H и C₁-ингибитор) остались без изменения (табл. 2).

У женщин с острым пиелонефритом во II и III триместрах беременности, по сравнению с I триместром, на системном уровне установлено более значительное снижение содержания IgA и повышение C_{3a}, C_{5a}-компонентов комплемента и его ингибиторов (фактора H и C₁-ингибитора) (табл. 2).

При изучении оксидантного статуса на системном уровне в плазме крови женщин во II-III триместрах беременности без патологии почек установлено повышение содержания МДА, СРБ, активности каталазы со снижением уровня СМ_{NO} (табл. 3).

При остром пиелонефрите у небеременных пациенток в сравнении с группой здоровых беременных и группой здоровых небеременных зафиксирован рост в плазме крови значений стабильных метаболитов оксида азота, МДА, АГП, С-реактивного белка, активности каталазы была повышена. Содержание неоптерина и активность супероксиддисмутазы не менялась. Общая антиокислительная активность сыворотки крови осталась на уровне здоровых доноров (табл. 3).

При сравнении параметров оксидантного статуса на системном уровне у небеременных женщин с острым пиелонефритом с показателями беременных женщин с острым пиелонефритом в I-III триместрах нами установлено значительное увеличение при беременности концентрации МДА, АГП, неоптерина, СМ_{NO}, СРБ и активности СОД. В I и II триместрах беременности ОАА и активность каталазы остались без изменения. Следует отметить, что у пациенток с острым пиелонефритом в 3-м триместре оказались сниженными активность каталазы и ОАА в сравнении с острым пиелонефритом в 1-м и 2-м триместрах (таб. 3).

Таким образом, в проведенных исследованиях установлено, что в условиях беременности с отсутствием патологии почек большая часть иммунных и оксидантных лабораторных параметров осталась на уровне здоровых женщин, при этом выявлены неярко выраженное повышение лейкоцитов, эозинофилов, снижение моноцитов, дисбаланс в показателях цитокинового спектра, снижение содержания иммуноглобулинов и ингибиторов системы комплемента, дисбаланс маркеров окислительного стресса. У небеременных пациенток с острым пиелонефритом обнаружены выраженный лейкоцитоз, снижение количества лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов, наличие дисбаланса в системе комплемента, рост значений Ig, провоспалительных интерлейкинов, уменьшение противовоспалительных и циркулирующих иммунных комплексов, запуск тканевого стресса, вызванный свободными радикалами.

У пациенток с гестационным пиелонефритом во всех триместрах беременности, особенно во II и III, установлены значительные в количественном и качественном отношении изменения, свидетельствующие о наличии более выраженного иммунного воспаления и оксидантного стресса по сравнению с данными женщин только с патологией почек.

Обсуждение

Статистика последних лет подтверждает неуклонный рост заболеваемости гестационным пиелонефритом, а нетипичное его течение встречается все чаще и чаще. Это можно объяснить совершенствованием диагностики, а также возросшей вирулентностью микрофлоры, но основным фактором мы считаем изменение течения инфекционного процесса в почке (-ах) на фоне беременности и перестройке иммунных реакций организма матери. Сам по себе острый пиелонефрит при должном лечении должен перейти в полное выздоровление, но после перенесенного заболевания остается высокой вероятностью хронизации процесса или повторной атаки пиелонефрита в ближайшем будущем [7-9].

Исход любой воспалительной реакции во многом зависит от состояния иммунной системы и оксидантно-

антиоксидантной системы. По мере прогрессирования бактериально-воспалительного процесса в почке иммунологическая недостаточность усугубляется. Это связано с одной стороны, с персистенцией микроорганизмов и пролонгированным антигенным воздействием, приводящим к истощению резервных возможностей иммунной системы, а с другой стороны, – с иммунодепрессивным действием самой беременности и длительной антибактериальной терапией [10, 11].

В наших исследованиях у пациенток с острым пиелонефритом без или с наличием беременности до начала комплексного лечения выявлены однотипные изменения со стороны систем иммунного и оксидантного гомеостаза, что в целом свидетельствует о нарушении иммунной реактивности и сдвигах в равновесии оксидантно-антиоксидантной системы у таких больных и дезадаптации механизмов стабилизации гомеостаза. Полученные сведения об изменениях лабораторных показателей в условиях острого пиелонефрита без наличия беременности подтвердили как литературные данные, так и ранее полученные нами результаты [12, 13].

Цитокиновый спектр плазмы периферической крови при остром пиелонефрите беременных пациенток отличался в количественном и качественном отношении от небеременных. Следует отметить, что в первом триместре повышен уровень TNF α , IL-1 β , IL-1RA, IFN γ , IL-2, а во втором и третьем триместрах беременности изменения коснулись всех исследованных цитокинов и были более выраженными.

Анализируя изменение данных показателей, можно сказать следующее. Рост значений TNF α сказывается на увеличении числа лейкоцитов в периферической крови и отвечает за возникновение лихорадки при заболевании пиелонефритом. IL-6 принимает участие в развитии лихорадочной реакции посредством усиленного выделения лизосомальных ферментов и пирогенных веществ из полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Также повышение уровня IL-6 в крови наблюдается при грамотрицательных бактериальных инфекциях, а наиболее частой причиной острого пиелонефрита является грамотрицательная кишечная палочка. Интенсивность болевого синдрома зависит от концентрации IL-6. Вместе с ними IL-1 β участвует в регуляции температуры тела, его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки, а сильное повышение уровня IL-1 β может приводить к гипотензии, или, другими словами, рост IL-1 β способствует возникновению инфекционно-токсического шока. Рост значений IL-2 говорит об активности воспалительных реакций, в данном случае речь идет об остром пиелонефрите, также он может быть маркером септического состояния, причиной которого стал острый пиелонефрит. Кроме того, при изменении уровня IL-2 может наблюдаться синдром сосудистой утечки, который проявляется повышенной проницаемостью сосудов и может привести к опасному для жизни состоянию – отеку легких. Увеличение значений IL-8 при пиелонефрите беременных отражает тяжесть воспалительно-деструктивного процесса в почках, в данном случае самые большие значения отмечаются во втором и третьем триместрах [14].

Рост уровня IFN γ при пиелонефрите беременных говорит о большей активации IFN γ -продуцирующих НК-клеток. Это легко объяснить формированием протективных и адаптационных реакций в ответ на внедрение инфекционных патогенов в почечную паренхиму. Также рост концентрации всех указанных провоспалительных цитокинов, к которым также относится IFN γ , говорит

об интенсивности воспалительного процесса. Возрастая в своей концентрации, они усиливают пропускную способность клеточных мембран, запускают сосудистотромбоцитарный гемостаз с микротромбообразованием в сосудистой сети почек, содействуют росту отечности тканей при воспалении [15].

Нарушение равновесия среди IL-1 β и IL-1Ra играет значимую роль в протекции тканей и клеток от инфекционного агента и уменьшении деструкции пораженных тканей. В данном случае недостаточная продукция IL-1Ra значительно ухудшает тяжесть поражения клеток почек, что сильнее проявляется во втором и третьем триместрах в сравнении с первым [16].

Концентрация иммуноглобулинов у пациенток с гестационным пиелонефритом во всех триместрах была повышена, но в сравнении с небеременными пациентками в меньшей степени отклонена от значений контроля. Высокий уровень IgM и IgA свидетельствует об остром периоде заболевания на самых ранних стадиях развития инфекции. Рост концентрации IgG при пиелонефрите свидетельствует о выраженности реакции на бактериальный антиген иммунокомпетентной системы в почечной ткани. Особенно высокие значения этого показателя отмечаются в третьем триместре беременности [17].

Анализируя изменения параметров системы комплемента, важно отметить рост ее C_{3a}-, C₃-, C₅-, C_{5a}-компонентов в каждом триместре беременности при остром пиелонефрите, что, по литературным данным, коррелирует с тяжестью течения и неблагоприятными исходами острого воспалительного процесса. Во многих клинических исследованиях с резким и стойким ростом содержания в крови показателей C_{3a} и C_{5a} связывают развитие полиорганной недостаточности [18].

О присутствии оксидантного стресса говорят изменения баланса среди прооксидантов (возрастание доли С-реактивного белка, CM_{NO}, продуктов ПОЛ – МДА, АГП) и антиоксидантов (компенсаторное повышение неоптерина, активности каталазы и СОД), при котором превалируют прооксиданты. Следует отметить повышение уровня неоптерина, что связано с активной стадией воспалительного процесса в почках, а также прогрессированием течения болезни с выраженными клиническими проявлениями в виде усиления интоксикационного синдрома [19].

Заключение

Острый пиелонефрит на фоне беременности вызывает более выраженные нарушения иммунного и оксидантного статуса по сравнению с небеременными пациентками. Максимальная выраженность дисбаланса (иммунного воспаления и оксидантного стресса) наблюдается во II и III триместрах. Полученные новые данные указывают на двойственную роль выявленных изменений: они могут рассматриваться как адаптационно-протективный ответ, но одновременно и как факторы, потенцирующие повреждение тканей и хронизацию воспалительного процесса в почках при гестации.

Понимание триместровой динамики этих механизмов дает возможность разработать и внедрить более персонализированные протоколы лечения. Это включает научное обоснование длительности медикаментозной терапии и реабилитации, смещая акцент с эмпирических схем на патогенетически оправданные, особенно во II и III триместрах, когда изменения наиболее выражены. Полученные данные говорят о необходимости дополнения имеющихся схем лечения антиоксидантными и мембранопротекторными препаратами в качестве

обязательной патогенетической составляющей. Кроме того, мониторинг соответствующих биохимических и иммунных маркеров может лечь в основу прогностических алгоритмов, позволяя заранее выделять группы пациенток с высоким риском тяжелого или затяжного течения болезни. Выявленная связь между глубиной нарушений и сроком гестации диктует необходимость интенсификации диспансерного наблюдения за беременными в критические периоды. Все это предоставляет доказательную базу для пересмотра клинических рекомендаций, в которые могут быть включены дифферен-

цированные по триместрам сроки лечения, показания для патогенетической терапии и критерии эффективности, основанные на объективных лабораторных показателях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Боташев М.И., Байрамкулов У.М., Ураскулов А.Б., Семенов А.Р., Коркмазов А.М. Особенности лечения острого пиелонефрита беременных // Вестник урологии. 2019. Т. 2. № 7. С. 29–34. [Botashev M.I., Bayramkulov U.M., Uraskulov A.B., Semenov A.R., Korkmazov A.M. Features of treatment for acute pyelonephritis in pregnant women. *Vestnik urologii*. 2019; 7 (4): 29–34. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-29-34.
2. Титяев И.И., Удалов К.В., Андреев С.С., Неймарк А.И., Давыдов А.В., Корень М.В., Руссу В.В. Острый пиелонефрит, ассоциированный с беременностью // Бюллетень медицинской науки. 2024. Т. 36. № 4. С. 94–100. [Tityaev I.I., Udalov K.V., Andreev S.S., Neimark A.I., Davydov A.V., Koren' M.V., Russu V.V. Acute pyelonephritis associated with pregnancy. *Byulleten' meditsinskoi nauki*. 2024; 36 (4): 94–100. (In Russ.)] DOI: 10.31684/25418475-2024-4-94.
3. Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Пиелонефрит и беременность // Трудный пациент. 2021. Т. 1. № 9. С. 27–30. [Stepan'kova E.A., Sukhorukova A.O. Pyelonephritis and pregnancy. *Trudnyi patsient*. 2021; 1 (9): 27–30. (In Russ.)]
4. Johnson C. Y., Rocheleau C. M., Howley M. M., Chiu S. K., Arnold K. E., Ailes E. C. Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *J. Women's Health (Larchmt)*. 2021; 30 (11): 1556–1564. DOI: 10.1089/jwh.2020.8946.
5. Demirci-Çekiç S., Özkan G., Avan A. N., Uzunboy S., Çarapanoğlu E., Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2022; 209: 114477. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114477.
6. Павлюченко И.И., Безрукова О.С., Зобенко В.Я., Есауленко Е.Е., Басов А.А. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10. № 2. С. 40–47. [Pavlyuchenko I. I., Bezrukova O. S., Zobenko V. Ya., Yesaulenko E. E., Basov A. A. The state of the antioxidant defense system and the cytokine profile of the blood at different stages of physiologically preceding pregnancy. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2020; 10 (2): 40–47. (In Russ.)]
7. Земсков А.М. Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе. М.: Триада-Х, 2015. 703 с. [Zemskov A.M. *Nastol'naya kniga klinicheskogo immunologa. Teoreticheskie, prakticheskie i prikladnye aspekty klinicheskoi immunologii na sovremennom etape*. Moscow: Triada-X; 2015. 703 p. (In Russ.)]
8. Земсков А.М. Клиническая иммунология и аллергология. учебное пособие под редакцией А.М. Земскова. Воронеж: ВГМУ. 2016; 288 с. [Zemskov A.M. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Textbook*. Voronezh; VSMU; 2016. 288 p. (In Russ.)]
9. Lee K. H., Kronbichler A., Park D. D. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (11): 1160–1173. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.09.012.
10. Быков Ю.В. Патогенетическое обоснование назначения антиоксидантов при сахарном диабете // Вятский медицинский вестник. 2024. № 2 (82). С. 64–69. [Bykov Yu. V. Pathogenetic rationale for prescribing antioxidants in diabetes mellitus. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2024; 2 (82): 64–69. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2024-2-64-69.
11. Ansaldi Y., Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023; 29 (10): 1249–1253. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.08.015.
12. Шатохин М.Н., Конопля А.И., Холименко И.М., Беспрозванный В.И., Маврин М.Ю. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите. Часть II // Урология. 2020. Т. 1. С. 110–114. [Shatokhin M.N., Konoplya A.I., Kholimenko I.M., Besprozvanny V.I., Mavrin M. Yu. Immune disorders in acute pyelonephritis. Part II. *Urologiya*. 2020; 1: 110–114. (In Russ.)] DOI: 10.18565/urology.2020.1.110-114.
13. Шатохин М.Н., Конопля А.И., Холименко И.М., Беспрозванный В.И., Маврин М.Ю. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите. Часть I // Урология. 2019. № 5. С. 144–149. [Shatokhin M.N., Konoplya A.I., Kholimenko I.M., Besprozvanny V.I., Mavrin M. Yu. Immune disorders in acute pyelonephritis. Part I. *Urologiya*. 2019; 5: 144–149. (In Russ.)] DOI: 10.18565/urology.2019.5.144-149.
14. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Система комплемента при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2021. Т. 6. С. 14–20. [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. The complement system in physiological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 6: 14–20. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20.
15. Ambite I., Chao S.M., Rosenblad T. et al. Molecular analysis of acute pyelonephritis – excessive innate and attenuated adaptive immunity. *Life Sci Alliance*. 2024; 8 (3): e202402926. DOI: 10.26508/lsa.202402926.
16. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 18–39. [Shcherbak S.G., Vologzhanin D.A., Golota A.S. Immunology of sepsis. *Universitetskii terapevticheskii vestnik*. 2023; 5 (4): 18–39. (In Russ.)] DOI: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002.
17. Llorca T., Ruiz-Magaña M.J., Abadía A.C., Ruiz-Ruiz C., Olivares E.G. Decidual stromal cells: fibroblasts specialized in immunoregulation during pregnancy. *Trends Immunol.* 2025; 46 (2): 138–152. DOI: 10.1016/j.it.2024.12.007.
18. Bolatai A., He Y., Wu N. Vascular endothelial growth factor and its receptors regulation in gestational diabetes mellitus and eclampsia. *J. Transl Med.* 2022; 20 (1): 400. DOI: 10.1186/s12967-022-03603-4.
19. Pergialiotis V., Karampetsou N., Zoumpourlis P., Papantoniou N., Thomakos N., Daskalakis G. Serum neopterin levels in women with preeclampsia: a systematic review. *Hypertens. Pregnancy*. 2018; 37 (4): 220–226. DOI: 10.1080/10641955.2018.1526300.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА
И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.36-003.826-036:612.336

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-49-55

РОЛЬ ИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ¹Вахрушев Я. М., ¹Лукашевич А. П., ²Ляпина М. В.¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281)²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

Цель: изучить особенности нарушений двигательной функции кишечника, оценить состояние интестинальной микробиоты и выяснить роль кишечных факторов в поражении печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Обследовано 54 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза. НАЖБП устанавливали с помощью ультразвукового сканера Ultrasonix Sonix OP, учитывая наличие факторов кардиометаболического риска согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП от 2024 г. Помимо клинического обследования, у пациентов оценивали двигательную функцию тонкой кишки посредством периферической электрогастроэнтерокографии. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) изучали посредством водородных дыхательных тестов с лактулозой с помощью анализатора «ЛактофаН2» фирмы «АМА» (Санкт-Петербург, Россия). Состав пристеночной микробиоты тонкой кишки исследовали на газовом хроматографе модели 7890 фирмы Agilent (США) с масс-селективным (MSD) и пламенно-ионизационным (FID) детекторами. По формуле HOMA-IR рассчитывали инсулинорезистентность. Кальпротектин фекальный определяли иммунохроматографическим методом. При исследовании двигательной функции ЖКТ у пациентов с НАЖБП было установлено повышение электрической активности двенадцатиперстной кишки (ДПК), тощей и подвздошной кишок натощак и снижение электрической активности желудка, ДПК и толстой кишки после приема пищи. Отмечена дискоординация моторики между желудком и ДПК, ДПК и тощей кишкой, подвздошной и толстой кишкой в постпрандиальном периоде. Показано снижение коэффициента ритмичности желудка натощак, а также уменьшение его во всех отделах кишечника натощак и после приема пищи. СИБР выявлен у 36 (72%), нарушение состава пристеночной кишечной микробиоты – у 100% пациентов. Отмечено снижение суммарного содержания бактерий у 85,7%, общего количества полезных бактерий – у 76,2%, лактобактерий – у 57,1%, бифидобактерий – у 95,2%, эубактерий – у 76,2% и пропионибактерий – у 38,1% пациентов по сравнению с контрольной группой. При исследовании индекса инсулинорезистентности отмечено значимое его увеличение у обследованных больных (4,78 против 2,05, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлена прямая зависимость между содержанием фекального кальпротектина и отдельными представителями пристеночной энтеральной условно-патогенной микробиоты – *Nocardia* ($r=0,53$), *Streptococcus* ($r=0,4$), *Clostridium ramosum* ($r=0,32$), *Clostridium tetani* ($r=0,37$).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нарушение двигательной функции желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного бактериального роста, инсулинорезистентность.

THE ROLE OF GUT-LIVER INTERACTIONS IN THE DEVELOPMENT
OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE¹Vakhrushev Ya. M., ¹Lukashevich A. P., ²Lyapina M. V.¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunity St., 281)²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

The research aims to study the characteristics of intestinal motility, assess the gut microbiota composition and determine the role of gut-liver associations in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). A total of 54 patients with NAFLD having steatosis were examined. NAFLD was diagnosed using the Ultrasonix Sonix OP scanner and taking into account presence of cardiometabolic risk factors according to the clinical practice guidelines for NAFLD (2024). In addition, the patients' intestinal motility was assessed using peripheral electrogastroenterocology. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) was studied using lactulose hydrogen breath tests using the LactofaН2 analyzer (AMA, St. Petersburg, Russia). The composition of the mucosa-associated microbiota of the small intestine was studied using the Agilent model 7890 gas chromatograph with mass-selective (MSD) and flame ionization (FID) detectors. Insulin resistance was assessed by calculating HOMA-IR. Fecal calprotectin was determined using the immunochromatographic assay. When studying the motor function of the gastrointestinal tract in patients with NAFLD, an increase in the electrical activity of the duodenum, jejunum and ileum on an empty stomach and a decrease in the electrical activity of the stomach, duodenum and colon after a meal have been found. Non-coordination of postprandial motility between the stomach and duodenum, duodenum and jejunum, ileum and colon has been noted.

A decrease in the gastric motility of an empty stomach, as well as all parts of the intestine on an empty stomach and after a meal has been shown. SIBO was detected in 36 (72%), abnormalities of the composition of the mucosal intestinal microbiota were determined in all the patients. A decrease in the total bacterial count was noted in 85.7%, the total number of beneficial bacteria – in 76.2%, lactobacilli – in 57.1%, bifidobacteria – in 95.2%, eubacteria – in 76.2% and propionibacteria – in 38.1% of the patients compared with the control group. When studying the insulin resistance, a significant increase of insulin resistance index has been noted in the examined patients (4.78 versus 2.05, $P < 0.05$). When conducting a correlation analysis, a direct relationship between the fecal calprotectin level and individual representatives of the mucosal enteric opportunistic microorganisms: *Nocardia* ($r = 0.53$), *Streptococcus* ($r = 0.4$), *Clostridium ramosum* ($r = 0.32$), *Clostridium tetani* ($r = 0.37$) was established.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, disturbances on gastric and intestinal motility, bacterial overgrowth syndrome, insulin resistance.

Введение

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022), распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в РФ неуклонно растет и составляет 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [1–3].

В последнее время развитие НАЖБП связывают с нарушениями функционального состояния кишечника. Вследствие замедления кишечного транзита повышается всасывание липидов и глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки [4]. Дискоординация кишечной перистальтики приводит к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), что способствует воспалению и увеличению проницаемости стенки кишечника. В портальную систему всасываются воспалительные медиаторы, эндотоксины и микроорганизмы, которые непосредственно в печени вызывают метаболические нарушения [5–7].

Несмотря на значимость этой проблемы, роль энтеральных факторов в развитии НАЖБП остается недостаточно изученной.

Цель работы: изучить особенности нарушений двигательной функции кишечника, оценить состояние интестинальной микробиоты и выяснить роль кишечных факторов в поражении печени у пациентов с НАЖБП.

Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента с установленным диагнозом НАЖБП на стадии стеатоза печени, находившиеся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 8 им. И. Б. Однопозова г. Ижевска.

В верификации НАЖБП использовали данные ультразвукового исследования с помощью сканера Ultrasonix Sonix OP и учитывали наличие одного и более факторов кардиометаболического риска согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП, 2024 г. [3].

Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе какие-либо другие известные заболевания печени и кишечника, расстройства эндокринной системы, беременные, лица, принимавшие лекарственные средства, оказывающие воздействие на кишечную двигательную функцию и микробиоту, в последние 4 недели до исследования.

Помимо клинического обследования, у пациентов оценивали двигательную функцию тонкой кишки посредством периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭКГ). Для осуществления данной процедуры использовали электрогастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастрокан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», Фрязино, Россия). Оценка двигательной функции тонкой кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) производилась дважды – до и после приема пищи (стандартный завтрак представлял собой двести миллилитров

теплого чая, четыре грамма сахара, сто граммов белого хлеба). Натощак и в постпрандиальном периоде исследовали P_i – суммарную энергию электрической активности (общий показатель биоэлектрической активности всего ЖКТ), P_s – энергию по частотным спектрам (распределение активности по отдельным частотным диапазонам, что позволяет судить о характере перистальтических сокращений), P_i/P_s – степень участия каждого отдела ЖКТ в общей динамике, K_{ritm} – коэффициент ритмичности (количественная характеристика регулярности биоэлектрической активности в каждом отделе ЖКТ, что имеет важное значение для оценки координации моторных реакций), $P_i/P(i+1)$ – коэффициент соотношения электрической активности вышележащего отдела ЖКТ к активности нижележащего (используется для анализа последовательности распространения перистальтических волн и оценки состояния эвакуаторной функции между соседними сегментами кишечника) [8–9].

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) использовали дыхательные водородные тесты. Исследование проводилось при помощи анализатора «Лактофан2» компании «АМА» (г. Санкт-Петербург, Россия). Содержание водорода в выдыхаемом воздухе определяли до и после приема лактулозы – после регистрации значения натощак пациент принимал двадцать граммов лактулозы и двести миллилитров воды, далее концентрацию водорода изучали каждые 20 минут. Данный метод исследования информативен также в плане мониторинга нарушений двигательной функции ЖКТ. Помимо факта СИБР, отмечали степень его тяжести по увеличению количества выдыхаемого водорода по сравнению с исходным значением: 1-я степень – пророст до 50 ppm, 2-я степень – 50–100 ppm, 3-я степень – свыше 100 ppm [10]. Пристеночную энтеральную микробиоту изучали с помощью хроматографа модели 7890 фирмы Agilent с масс-селективным (MSD) и плазменно-ионизационным (FID) детекторами. С помощью данной методики газовой хроматографии и масс-спектрометрии можно выявить особенности состава некоторых химических веществ микробной клетки, которые определяются в плазме крови и уникальны для тех или иных таксонов. Результатом исследования является список из 58 микроорганизмов, допустимых значений их количества и возможных отклонений. Для анализа полученных данных в результате исследования также представлены объединенные статистические показатели пристеночной энтеральной микробиоты, такие как общая бактериальная нагрузка, содержание полезной и условно-патогенной микробиоты, количество анаэробов, аэробов, вирусов, грибов. Чувствительность метода составляет 10^4 – 10^5 клеток в пробе; селективность – до вида при наличии маркера [11].

Инсулинорезистентность рассчитывали по формуле HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin

Resistance): Глюкоза (ммоль/л) × Инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Кальпротектин фекальный определяли иммунохроматографическим методом.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica (версия 10.0.1011). Перед проведением основных вычислений осуществляли проверку распределения переменных на соответствие нормальному закону при помощи тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Поскольку большинство исследуемых показателей не подчинялись нормальному распределению, для анализа применяли непараметрические методы статистической обработки. Результаты количественных характеристик представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха – интервала между 25-м и 75-м перцентилями (Me [25%; 75%]). Для оценки взаимосвязей между изучаемыми параметрами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена, позволяющий учитывать нелинейные зависимости. Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами применялся критерий Манна–Уитни, а для анализа различий между зависимыми выборками использовался тест Уилкоксона. Уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$, то есть различия считались достоверными, если вероятность ошибочного отвержения нулевой гипотезы (гипотезы об отсутствии различий между группами) составляла менее 5%.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники давали

информированное добровольное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Контрольную группу составили 40 здоровых лиц в возрасте 18–60 лет.

Результаты исследования

В исследовании участвовали 54 пациента со стеатозом печени, медиана возраста составила 50 лет (интервал 45–55). 39 женщин (72,2%) и 15 мужчин (27,8%) было включено в исследование. При расспросе отмечали метеоризм 40,7% пациентов, боли в животе – 29,6%, запоры – 24,1%, диарею – 20,4%, чередование запоров и поносов – 11,1%.

При исследовании двигательной функции ЖКТ электрическая активность желудка натощак была нормальной у 70% пациентов, но после стандартного завтрака в 60% случаев отмечалось ее снижение по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При изучении электрической активности двенадцатиперстной кишки (ДПК), тощей и подвздошной кишок натощак было выявлено их увеличение у пациентов с НАЖБП, а после стандартного завтрака значения у тощей и подвздошной кишок были сопоставимы с контрольной группой. Но в 70% случаев была снижена электрическая активность ДПК в постпрандиальном периоде, что свидетельствует о неадекватном ответе ДПК на прием пищи. Анализ активности толстой кишки выявил нормальные ее значения натощак и снижение в постпрандиальном периоде.

Таблица 1

Исследование двигательной функции ЖКТ у пациентов с НАЖБП

Отдел ЖКТ	Электрическая активность (Pi/Ps), %							
	пациенты с НАЖБП				контрольная группа			
	натощак		постпрандиальный период		натощак		постпрандиальный период	
	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили
Желудок	23,85	13,21–36,39	29,0*	15,42–43,38	21,9	14,23–35,17	40,7	23,81–55,62
ДПК	4,24*	2,23–5,91	2,17*	1,14–4,23	2,1	0,95–3,44	4,5	3,81–7,75
Тошная кишка	9,08*	3,99–11,40	5,61	4,21–9,57	3,4	2,17–6,87	5,12	3,31–8,46
Подвздошная кишка	15,26*	9,97–20,18	12,49	7,87–20,11	7,19	4,36–12,46	12,1	8,64–23,81
Толстая кишка	47,71	23,31–60,55	37,82*	18,43–56,25	52,16	29,97–77,29	76,2	41,72–101,09

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов и контрольной группой.

В постпрандиальном периоде нарушение координации моторной активности между желудком и ДПК усиливается. У 40% обследуемых в этот период регистрируется дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), который до приема пищи не наблюдался (табл. 2). Хотя у 70% пациентов коэффициент соотношения ДПК/тошная кишка до еды оставался в пределах нормы, после пищевой

нагрузки у 60% испытуемых зафиксировано снижение данного параметра. Это свидетельствует о замедлении эвакуаторной функции из ДПК в тошную после приема пищи. Также отмечается нарушение согласованности двигательной активности между подвздошной кишкой и толстой кишкой, усиливающееся после приема пищи.

Таблица 2

Исследование коэффициента соотношения электрической активности отделов ЖКТ у пациентов с НАЖБП

Отдел ЖКТ	Коэффициент соотношения (Pi/P(i+1))							
	пациенты с НАЖБП				контрольная группа			
	натощак		после еды		натощак		после еды	
	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили	медиана	25-й – 75-й перцентили
Желудок / ДПК	12,84	9,53–27,34	23,24	10,52–44,88	10,4	7,11–12,7	26,04	24,4–27,33
ДПК / тошная кишка	0,57	0,16–1,45	0,18*	0,06–0,32	0,62	0,13–2,17	1,2	0,8–1,5
Тошная / подвздошная кишка	0,40	0,23–1,19	0,45*	0,19–1,30	0,42	0,21–1,97	0,97	0,8–1,1
Подвздошная / толстая кишка	0,43*	0,14–1,78	0,54	0,28–1,12	0,13	0,09–0,38	0,41	0,33–0,51

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов и контрольной группой.

Регулярность желудочных сокращений до приема пищи была снижена у 60% пациентов. Однако в постпрандиальном периоде 70% испытуемых имели показатели, практически не отличающиеся от аналогичных у здоровых людей (табл. 3). Анализ ритмических колебаний ДПК показал пониженные значения и натошак, и после еды у 40%; аналогичные контрольной группе значения

у 50% и повышенные у 10% пациентов соответственно. Нарушение ритмичности сокращений в виде значимого ее снижения зафиксировано в тощей, подвздошной и толстой кишке вне зависимости от приема пищи. Это свидетельствует об угнетении двигательной функции кишечника у пациентов с НАЖБП.

Таблица 3

Исследование коэффициента ритмичности сокращений отделов ЖКТ у пациентов с НАЖБП

Отдел ЖКТ	Коэффициент ритмичности (Kritm)							
	пациенты с НАЖБП				контрольная группа			
	натошак		постпрандиальный период		натошак		постпрандиальный период	
	медиана	25-й – 75-й проценти	медиана	25-й – 75-й проценти	медиана	25-й – 75-й проценти	медиана	25-й – 75-й проценти
Желудок	3,12	2,15–7,86	3,91	2,01–8,57	4,85	3,10–10,63	5,7	2,3–8,0
ДПК	0,88	0,28–1,74	1,12	0,16–2,86	0,9	0,43–2,16	2,57	1,8–4,1
Тощая кишка	1,13*	0,76–2,67	1,28*	0,83–2,86	3,43	2,05–6,22	10,3	8,5–15,4
Подвздошная кишка	1,33*	0,67–3,17	1,59*	0,82–3,66	4,99	2,34–9,76	8,44	7,1–10,23
Толстая кишка	4,93*	3,12–10,53	6,12*	3,75–15,80	22,85	14,46–34,68	44	29,0–56,77

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов и контрольной группой.

По данным анализа кишечного микробиоценоза путем водородных дыхательных тестов с лактулозой был выявлен СИБР у 36 (72%) пациентов с НАЖБП. Значимость полученных результатов подтверждена статистическим сравнением показателей натошак и на 20-й минуте исследования по критерию Уилкоксона ($T=3,00$; $Z=2,82$; $p < 0,05$), а также натошак и на 40-й минуте ($T=4,5$; $Z=2,34$; $p < 0,05$) (табл. 4). При исследовании характера изменений водородной кривой у 18 (50%) пациентов наблюдалось постепенное увеличение уровня водорода на протяжении всего теста. Такая динамика может указывать либо на снижение функции илеоцекального клапана, либо на ускорение транзита содержимого по ЖКТ, при котором лактулоза быстро достигает тонкой кишки и начинает ферментироваться микрофлорой. У 11 (30,6%) пациентов регистрировался временный подъем уровня водорода с дальнейшим его снижением, что может говорить о нормальной функции илеоцекального клапана и стандартной скорости транзита веществ по кишечнику. У 7 (19,4%) пациентов содержание водорода не изменилось относительно исходного уровня, что может свидетельствовать о замедленной двигательной функции ЖКТ (лактюлоза могла не успеть поступить в тонкую кишку за весь период исследования) или о недостаточности кишечной микрофлоры. Через 40 и 60 минут от начала водородного теста зафиксировано статистически значимое повышение уровня водорода у пациентов с НАЖБП относительно контрольной группы. По данным теста, степень выра-

женности СИБР распределилась следующим образом: у 18 человек (62,1%) диагностирована 1-я степень тяжести, у 7 (24,1%) – 2-я степень, и у 4 (13,8%) пациентов соответственно – 3-я степень.

Нарушение состава пристеночной кишечной микробиоты выявлено у 100% пациентов с НАЖБП (табл. 5). Отмечено снижение суммарного содержания бактерий у 85,7%, общего количества полезных бактерий – у 76,2%, лактобактерий – у 57,1%, бифидобактерий – у 95,2%, эубактерий – у 76,2% и пропионибактерий – у 38,1% пациентов относительно контроля.

Таблица 4

Исследование кишечной микробиоты по результатам водородных дыхательных тестов с лактулозой у пациентов с НАЖБП

Время исследования (мин.)	Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе (ppm)			
	пациенты с НАЖБП		контрольная группа	
	медиана	25-й – 75-й проценти	медиана	25-й – 75-й проценти
0	5	3–11	4	2–5
20	7	5–12	4	4–8
40	19*	5–54	4	3–9
60	35*	11–70	13	6–18
80	58	19–96	30,5	26–46
100	69	39–95	42,5	37–58

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов и контрольной группой.

Таблица 5

Данные исследования пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП (кл/г х 10⁵)

Показатели	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа	
	медиана	25-й – 75-й проценти	медиана	25-й – 75-й проценти
Общая бактериальная нагрузка	12061*	11063–12809	17210	16013–18285
Полезная энтеральная микробиота	5529*	4386–6332	10435	8910–11145
Бифидобактерии	629,5*	414–1228	1938	1830–2073
Лактобациллы и лактококки (сумма)	2191	1761–2438	2569	2123–2716
Эубактерии	2039,5*	1443–3289	4562	3289–4612
Пропионибактерии	866	650–1227	1034	877–1222

Показатели	Пациенты с НАЖБП		Контрольная группа	
	медиана	25-й – 75-й процентиля	медиана	25-й – 75-й процентиля
Условно-патогенная энтеральная микробиота	6184	5627–7682	6740	5765–8560
<i>Actinomyces viscosus</i>	639	556–680	573	554–575
<i>Clostridium ramosum</i>	2551	2180–4024	4093	2890–4978
<i>Nocardia</i>	543	462–849	451	430–381
<i>Ruminococcus</i>	611	360–842	343	279–363
<i>Staphylococcus</i>	432	372–480	368	341–391
Анаэробы	10747*	9746–11267	16228	15167–17095
Аэробы	1249	1106–1832	982	851–1190
Грибы	1218	1087–1849	1237	1078–1299
Вирусы	601	536–1586	631	630–867

Примечание: * – значимые различия ($P < 0,05$) между группой пациентов и контрольной группой

При оценке инсулинорезистентности обращали на себя внимание факты значимого увеличения тощакового уровня глюкозы (5,65 ммоль/л против 5,1 ммоль/л, $p < 0,05$) и инсулина (15,7 мкМЕ/мл против 9,65 мкМЕ/мл, $p < 0,05$) в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП относительно контроля. При исследовании индекса инсулинорезистентности также отмечено значимое его увеличение у обследованных больных (4,78 против 2,05, $p < 0,05$). Важно, что у 79,6% пациентов отмечались повышенные значения индекса НОМА-IR $> 2,5$.

У пациентов с НАЖБП определено увеличение содержания фекального кальпротектина относительно контрольной группы (медиана 40 мкг/г, интервал 30–70 против 25 мкг/г, интервал 20–45, $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа установлена прямая зависимость между содержанием фекального кальпротектина и отдельными представителями пристеночной энтеральной условно-патогенной микробиоты – *Nocardia* ($r=0,53$), *Streptococcus* ($r=0,4$), *Clostridium ramosum* ($r=0,32$), *Clostridium tetani* ($r=0,37$).

Обсуждение

При исследовании двигательной функции ЖКТ у обследованных нами пациентов с НАЖБП были установлены разнонаправленные нарушения: электрическая активность ДПК, тощей кишки и подвздошной кишки до приема пищи была повышена, а желудка, ДПК и толстой кишки в постприанальном периоде – понижена. Также после еды выявлены нарушения координации моторики между желудком и ДПК, ДПК и тощей кишкой, подвздошной и толстой кишками. Показано снижение коэффициента ритмичности желудка натощак, а также уменьшение его во всех отделах кишечника натощак и после приема пищи. При анализе результатов водородных дыхательных тестов с лактулозой у 19,4% пациентов отмечено замедление двигательной функции ЖКТ, что согласуется с результатами выполненных ранее работ о замедлении скорости ороекального транзита при НАЖБП [12–13].

Одним из важных факторов, способствующих снижению моторной функции тонкой кишки, являются эндотоксины. В экспериментах, моделирующих эндотоксемию посредством парентерального введения липополисахарида кишечной палочки, отмечается выраженное нарушение двигательной функции тонкой кишки. В исследованиях J.J. Cullen и др. установлено, что после введения липополисахарида кишечной палочки подопытным животным у них полностью исчезают мигрирующие моторные комплексы кишечника в течение 48 часов [14]. На сегодня имеются многочислен-

ные доказательства участия NO-зависимых механизмов в развитии моторных расстройств тонкой кишки при эндотоксемии. Оксид азота играет двоякую роль: с одной стороны, он выступает ключевым медиатором воспалительного ответа, а с другой – действует как основной тормозной нейромедиатор в кишечной нервной системе. При парентеральном введении липополисахарида наблюдается активация макрофагов в мышечной стенке кишки, что приводит к увеличению продукции оксида азота. Это, в свою очередь, вызывает угнетение сократительной функции гладкомышечных клеток тонкой кишки [14–15].

Инсулинорезистентность может оказывать существенное влияние на состояние двигательной функции ЖКТ. У обследованных нами больных диагностировано увеличение глюкозы и инсулина натощак относительно контроля, а также повышение индекса инсулинорезистентности в 79,6% случаев. Согласно литературным данным, имеется статистически значимая взаимосвязь между индексом НОМА-IR и продолжительностью транзита через тонкую кишку у пациентов с НАЖБП по результатам дыхательных тестов с лактулозой и маннитолом [12]. Кроме того, при проведении энтерографии, инсулинорезистентность ассоциируется со снижением частоты кишечных перистальтических волн [16].

Кишечник содержит собственную нервную систему, называемую энтеральной нервной системой [17]. Воспаление и оксидативный стресс при НАЖБП могут повреждать нейроны энтеральной нервной системы, что приводит к нарушению передачи сигналов и координации перистальтики. Нарушение координации перистальтики проявляется характерными клиническими симптомами, которые были обнаружены нами у обследованных больных.

В нарушении двигательной функции ЖКТ определенное значение придают СИБР, который был диагностирован у 72% обследованных нами пациентов. Современные данные о механизмах развития СИБР у лиц с НАЖБП ограничены. В качестве одного из возможных патогенетических механизмов нами ранее была определена дисфункция илеоцекального клапана, создающая условия для ретроградной колонизации тонкой кишки представителями фекальной микрофлоры [18]. По нашим данным, нарушение функций илеоцекального клапана выявлено у 50% пациентов с НАЖБП.

В экспериментальном исследовании на крысах доказано, что СИБР может снижать двигательную функцию тонкой кишки при НАЖБП. В группе НАЖБП тонкокишечный транзит был замедлен, а также отмечено повышение количества *E. coli* в проксимальном отделе тонкой кишки по сравнению с кон-

тролем ($1,70 \pm 0,12 \log_{10}$ (CFU/g) vs $1,28 \pm 0,07 \log_{10}$ (CFU/g), $p < 0,05$). Концентрация TNF-alpha также была значимо выше в группе НАЖБП ($1,13 \pm 0,15 \text{ mmol/L}$ vs $0,57 \pm 0,09 \text{ mmol/L}$, $p < 0,05$) [5].

Изменения в составе кишечной микробиоты (например, увеличение количества патогенных бактерий и снижение числа полезных) могут нарушать нормальную моторику тонкой кишки за счет производства метаболитов, таких как липополисахариды, аминокислоты, аммиак и другие. Эти вещества влияют на нейральные сети межклеточных соединений путем модификации функции интерстициальных клеток Кахала, которые участвуют в регуляции ритма перистальтики. Также нарушения перистальтики могут быть обусловлены изменением уровня короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират, пропионат, ацетат, которые продуцируются полезными бактериями и служат источником энергии для клеток кишечника и поддерживают их нормальную функцию. При дисбактериозе снижается уровень короткоцепочечных жирных кислот, что может привести к ухудшению трофики гладкомышечных клеток кишечника и нарушению координации перистальтических волн. Помимо этого, дисбактериоз способствует повышению кишечной проницаемости, что позволяет бактериальным токсинам проникать в системный кровоток и вызывать системное воспаление [19].

Изменения кишечного микробиома, кишечной проницаемости и транслокации провоспалительных бактериальных продуктов сейчас включены в факторы, обеспечивающие прогрессию болезней печени в популяции. Недавние исследования подтверждают, что нарушения кишечной проницаемости у людей могут быть обусловлены содержанием связанного с жирными кислотами протеина (FABP) и зонулина. FABP транспортирует жирные кислоты и включает несколько изоформ, которые распространяются в разные ткани, такие как сердце, печень, кишечник, мышцы и адипоциты. Кишечные FABP (i-FABP или FABP-2) локализуются только в зрелых энтероцитах. Более того, при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки они попадают в системную циркуляцию. В области болезней печени, у пациентов с хроническими гепатитами В и С показаны высокие уровни FABP-2 и зонулина в плазме крови, что отражает разрушение энтероцитов у данных больных.

Литература/References

1. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 21 (9). С. 3356. [Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kutsenko V.A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21 (9): 3356 (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ // Consilium Medicum. 2023. № 25 (5). С. 313–319. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat liver disease in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5): 313–319 (In Russ.)] DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. № 35 (1). С. 94–152. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhel'son K.L. et al. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025; 35 (1): 94–152. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.

В последнее время к маркерам кишечной проницаемости относят фекальный кальпротектин [19]. Кстати, нами отмечено значимое его увеличение у пациентов с НАЖБП. При анализе корреляционных исследований установлена зависимость повышения фекального кальпротектина от пристеночной условно-патогенной микробиоты.

Кишечные микроорганизмы могут повреждать печень при НАЖБП через несколько взаимосвязанных механизмов: нарушение кишечного барьера (увеличение проницаемости), воздействие эндотоксинов, нарушение обмена желчных кислот, изменение содержания метаболитов микробиоты (снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот и увеличение триметиламина N-оксида (ТМАО), продукция этанола, окислительный стресс за счет активации провоспалительных цитокинов, инсулинорезистентность и активация иммунной системы. Эти процессы создают порочный круг, который усиливает воспаление и повреждение печени.

Заключение

У пациентов с НАЖБП наблюдается дискоординация двигательной функции желудка и кишечника. При этом преобладает гипокинетическая дискинезия желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки в постпрандиальном периоде с ослаблением пропульсивных сокращений кишечника. Замедленный кишечный транзит приводит к увеличению времени контакта пищи с кишечной стенкой, что способствует, во-первых, развитию инсулинорезистентности вследствие значительного всасывания глюкозы в проксимальном отделе тонкой кишки и, во-вторых, повышенному росту условно-патогенной микробиоты. СИБР, сопровождающийся повышением кишечной проницаемости, приводит к проникновению бактериальных продуктов в системный кровоток, усиливая прогрессирование НАЖБП.

Дальнейшее изучение настоящей проблемы должно быть связано с определением путей терапии НАЖБП с позиции восстановления энтеральных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025. № 35 (1). С. 94–152. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhel'son K.L. et al. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025; 35 (1): 94–152. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.

4. Vacca M., Allison M., Griffin J.L., Vidal-Puig A. Fatty Acid and Glucose Sensors in Hepatic Lipid Metabolism: Implications in NAFLD. *Semin. Liver Dis*. 2015; Aug.; 35 (3): 250–61. DOI: 10.1055/s-0035-1562945.

5. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14 (2): 313–7. DOI: 10.3748/wjg.14.313.

6. Amar J., Chabo C., Waget A. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *Diabetes*. 2011; Sep.; 3 (9): 559–72. DOI: 10.2337/db11-0706.

7. Roland B. C., Ciarleglio M. M., Clarke J. O. et al. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; Aug.; 49 (7): 571–6. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257.
8. Смирнова Г. О., Силуянов С. В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. М.: Медпрактика-М, 2009. 20 с. [Smirnova G. O., Siluyanov S. V. Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v klinicheskoi praktike. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 20 p. (In Russ.)]
9. Ступин В. А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования. М.: Медпрактика-М, 2009. 28 с. [Stupin V. A. Funktsionalnaya gastroenterologiya. Instrumentalnye metody issledovaniya. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 28 p. (In Russ.)]
10. Ардатская М. Д., Гарушьян Г. В., Мойсак Р. П., Топчий Т. Б. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 4. С. 92–97. [Ardatskaya M. D., Garush'yan G. V., Moysak R. P., Topchiy T. B. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik.* 2018; 4: 92–97 (In Russ.)]
11. Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическими методами // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 4. С. 59–67. [Osipov G. A., Parfenov A. I., Verhovceva N. V. et al. The clinical significance of the study of microorganisms of the intestinal mucosa by cultural-biochemical and chromatography-mass spectrometric methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2003; 4: 59–67. (In Russ.)]
12. Soza A., Riquelme A., Gonzalez R. et al. Increased orocecal transit time in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50 (6): 1136–40. DOI: 10.1007/s10620-005-2720-8.
13. Shi H., Mao L., Wang L. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2021; Dec. 1; 33 (1S): e535–e539. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002157.
14. Cullen J. J., Caropreso D. K., Hemann L. L. et al. Pathophysiology of adynamic ileus. *Dig. Dis. Sci.* 1997; Apr.; 42 (4): 731–7. DOI: 10.1023/a:1018847626936.
15. Cullen J. J., Ephgrave K. S., Caropreso D. K. Gastrointestinal myoelectric activity during endotoxemia. *Am J. Surg.* 1996; Jun; 171 (6): 596–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(96)00037-2.
16. Lu M. L., Huang H., Liu L. M., Chang J. The Relationship between Intestinal Motility and Interstitial Cells of Cajal in Non-alcoholic Fatty Liver Mice. *Hepat Mon.* 2013; Oct. 1; 13 (10): e13674. DOI: 10.5812/hepatmon.13674.
17. Furness J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; Mar. 6; 9 (5): 286–94. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.
18. Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П., Сучкова Е. В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта // Архив внутренней медицины. 2019. № 9 (1): 64–69. [Vakhrushev Ya. M., Lukashevich A. P., Suchkova E. V. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019; 9 (1): 64–69 (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69.
19. Forlano R., Mullish B. H., Roberts L. A. et al. The Intestinal Barrier and Its Dysfunction in Patients with Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; Jan. 8; 23 (2): 662. DOI: 10.3390/ijms23020662.

УДК 611.4:615.035

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-55-60

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА МАССУ ТИМУСА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО И ДЕКСАМЕТАЗОНОВОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кутенец А. С., ²Кетова Е. С., ¹Бибик Е. Ю., ^{1,3}Кривоколыско С. Г.

¹ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г)

²ООО «Лучи Здоровье», Москва, Россия (127015, г. Москва, ул. Вятская, 27, стр. 15)

³ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» Министерства науки и высшего образования РФ, Луганск, Россия (291034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 75), e-mail: ketova_elena@mail.ru

Иммунная система человека обладает основной функцией – сохранение генетической индивидуальности организма путем его защиты от внешних влияний и внутренних патологических изменений клеток. Распространенность метаболических нарушений имеет колоссальный масштаб во всем мире. Формирование метаболических нарушений (сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, поражения печени, ожирение) связано с изменением количественных характеристик иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля крови. Актуальными являются поиск и изучение новых средств, обладающих иммунотропными эффектами. Целью настоящей работы была оценка влияния новых производных цианотиоацетамида на массу первичного лимфоидного органа (тимуса) крыс Wistar при моделировании стрептозотоцинового и дексаметазонового диабета. Изучение иммунотропных эффектов новых соединений с шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014 осуществлялось на двух моделях: дексаметазоновой (крысам осуществляли внутрибрюшинное введение дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в сутки в течение 13 дней) и стрептозотоциновой (крысам однократно внутрибрюшинно вводили стрептозотин в дозе 50 мг/кг). Применение новых производных цианотиоацетамида (в дозировке 1,5 мг/кг на протяжении 14 дней) у опытных животных приводило к увеличению абсолютной и относительной массы тимуса. Увеличение абсолютной массы у этих животных было в пределах 53–87% по сравнению с интактными крысами, относительной массы – в пределах 50–90% по сравнению с интактными животными. Таким образом, установлено, что изучаемые в эксперименте новые производные цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014 проявляют иммунотропную функцию, которая выражается в повышении массы (абсолютной и относительной) тимуса, в то время как под влиянием препаратов сравнения (метформин и аторвастатин) такого повышения массы тимуса не происходило, что можно обосновать предположительным средством новых соединений к биоминералам, обладающим влиянием на лимфоциты, тимоциты, регулирующим иммунный ответ.

Ключевые слова: иммунная система, тимус, иммуностропные свойства, метаболические нарушения, новые производные альфа-цианотиоацетамида.

EFFECT OF NEW CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES ON THE THYMUS MASS IN STREPTOSOTOCIN AND DEXAMETHASONE MODELS OF EXPERIMENTAL DIABETES

¹Kutenets A. S., ²Ketova E. S., ¹Bibik E. Yu., ^{1,3}Krivokolysko S. G.

¹St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia (291045, Lugansk, Quarter of 50th Godovschiny Oborony Luganska, 1g)

²Luchi Zdorov'e, Moscow, Russia (127015, Moscow, Vyatskaya St., 27, build. 15)

³Vladimir Dal' Lugansk State University, Lugansk, Russia (291034, Lugansk, Molodezhny Quarter, 20a. build. 75), e-mail: ketova_elen@mail.ru

The human immune system primary function is to preserve the genetic individuality of the organism by protecting it from external and internal threats. The occurrence of metabolic disorders is on the rise in the world. The development of metabolic disorders (type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, liver damage, obesity) is associated with changes in the quantitative characteristics of immunocompetent cells and the cytokine profile of the blood. The search for new agents with immunotropic effects is relevant. The aim of this work is to evaluate the effect of new cyanthioacetamide derivatives on the primary lymphoid organ (thymus) of Wistar rats in a model of streptozotocin and dexamethasone diabetes. The study of the immunotropic effects of new compounds with codes AZ-383, AZ-023, TD-0331 and mar-014 has been carried out on two models: dexamethasone (the rats were given a intraperitoneal injection of dexamethasone, 0.125 mg/kg/day for 13 days) and streptozotocin (the rats were given a single intraperitoneal injection of streptozotocin, 50 mg/kg). The use of new cyanthioacetamide derivatives (at a dosage of 1.5 mg/kg for 14 days) in the experimental animals have resulted in an increase in the absolute and relative mass of the thymus (within 53–87% and 50–90%, respectively) compared to intact animals. Thus, it has established that the new derivatives of cyanthioacetamide with laboratory codes AZ-383, AZ-023, TD-0331 and mar-014 studied in the experiment exhibit immunotropic properties increasing the mass (absolute and relative) of the thymus, in comparison with other drugs (metformin and atorvastatin). Thus, we may suppose that the new compounds may effect lymphocytes and thymocytes, regulating the immune response.

Keywords: immune system, thymus, immunotropic properties, metabolic disorders, new derivatives of alpha-cyanthioacetamide.

Введение

Иммунная система человека представляет собой органы, основными функциями которых является сохранение генетической индивидуальности организма и его защита от внешних влияний (бактерии, вирусы и др.) и от внутренних патологических изменений клеток [1]. Органы кроветворения и иммунопоза включают красный костный мозг, тимус, селезенку, лимфатические узлы, небные миндалины и пейеровы бляшки кишечника [1, 2].

Тимус является центральным органом лимфоцитопоза и иммуногенеза, функционирующим после рождения и подвергающимся у человека постепенной инволюции после 20 лет. Рассматривая участие в иммунитете данного органа, стоит отметить его самую важную функцию – это дифференцировка Т-лимфоцитов. Кроме того, в тимусе вырабатываются гормоны, такие как тимозин, тимулин, тимопоэтин, инсулиноподобный фактор роста 1 [2].

Существующие на данный момент иммуностропные препараты представляют собой обширную группу лекарственных средств растительного, бактериального, химического происхождения, а также включают в себя гормоны, цитокины и медиаторы, которые обладают влиянием на различные звенья иммунной системы, выработку цитокинов, антител [3–5].

Существует несколько уровней действия иммуностропных препаратов: влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников; воздействие на перемещение клеток из первичных лимфоидных органов во вторичные, из лимфоидных органов в кровяное русло, из кровяного русла в ткани; участие в процессе презентации и распознавания антигена; влияние

на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, на продукцию и секрецию цитокинов, экспрессию их рецепторов [6, 7].

Наиболее часто используемыми в практике иммуностропными препаратами являются интерфероны и индукторы выработки интерферонов. Их биологические эффекты обширны и включают: подавление роста инфекционных агентов, антипролиферативные, противоопухолевые, антимутагенные свойства, антиоксидическое действие, угнетение либо усиление продукции антител и некоторых клеточных ферментов, стимулирующее влияние на макрофаги, способствование фагоцитозу, активация цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени, активация ЕК-клеток, воздействие на базофилы, приводящее к высвобождению гистамина, индукция синтеза простагландина Е, угнетение гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, экспрессия главного комплекса гистосовместимости, преобразования клеточных мембран, стимуляция выработки факторов адгезии [8, 9].

Обширную группу препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему, представляют иммунодепрессанты. К ним относятся глюкокортикоиды с выраженной противовоспалительной активностью и иммуносупрессивными свойствами. Они могут влиять на процессы апоптоза в иммунных клетках, изменять их пролиферацию и дифференцировку, воздействовать на уровень цитокинов и других регуляторных факторов. Применение глюкокортикоидов (ГК) связано с переходящей лимфопенией, охватывающей все субпопуляции Т-лимфоцитов. Глюкокортикоиды могут тормозить активацию Т-клеток, снижая продукцию провоспалитель-

ных цитокинов. Под действием ГК происходит снижение скорости дифференцировки макрофагов и нарушение их функций, а также тормозится адгезия нейтрофильных клеток к эндотелию, подавляется миграция лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, ГК уменьшают количество циркулирующих в крови эозинофилов и базофилов [10, 11].

Таким образом, существует большой спектр фармакологических препаратов, обладающих различным влиянием на множественные составляющие иммунной системы. Однако процесс создания новых средств, обладающих воздействием на иммунитет, продолжается в настоящее время.

Метаболические нарушения, объединяющие дислипидемию, сахарный диабет 2-го типа, избыточную массу тела, ожирение, артериальную гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени, в современном мире приобретают масштабы неинфекционной пандемии.

В процессе формирования метаболических нарушений происходит изменение количественных характеристик иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля крови [12].

В направлении влияния на иммунитет научный интерес представляют новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида. Имеются публикации, согласно которым ряду производных цианотиоацетамида присущи выраженные противовирусные свойства [13]. Дериваты тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производные цианотиоацетамида обнаруживают определенную противовоспалительную, анальгетическую активность [14], проявляют антидепрессантные и аналептические свойства [15]. Также есть публикации, в которых описаны гепатопротекторные, гипогликемические и гиполипидемические эффекты новых производных цианотиоацетамида [16].

Целью настоящей работы была оценка влияния новых производных цианотиоацетамида на массу тимуса крыс Wistar при моделировании стрептозотоцинового и дексаметазонового диабета.

Материал и методы

На базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля нами было синтезировано более 13 000 новых гетероциклических соединений из ряда производных цианотиоацетамида.

Вновь синтезированные вещества были подвергнуты виртуальному биоскринингу с помощью онлайн-сервиса Swiss Target Prediction и сервиса Pass Online на Way2drug Predictive Service, что позволило выделить несколько лидеров: соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014, которые, предположительно, учитывая определенную *in silico* тропность к биомишеням, обладают противодиабетическими, антиатеросклеротическими и иммуностимулирующими эффектами.

Экспериментальное исследование было выполнено на 104 половозрелых крысах-самцах линии Wistar на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко: протокол № 5 от 18.10.2022.

Было сформировано 13 групп по 8 животных в каждой. Распределение на группы производилось случайным образом с использованием «метода конвертов».

Интактная группа – крысы получали стандартный суточный рацион и воду в свободном доступе. Контрольная группа № 1 – крысам осуществляли внутрибрюшин-

ное введение дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в сутки в течение 13 дней. Контрольная группа № 2 – крысам моделировали экспериментальный сахарный диабет путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг.

Далее было сформировано 8 опытных групп. Опытным группам № 1, № 2, № 3 и № 4 моделировали нарушения путем курсового введения дексаметазона (внутрибрюшинно 0,125 мг/кг массы тела в сутки в течение 13 дней), затем на протяжении 14 дней им проводили фармакокоррекцию с помощью новых производных цианотиоацетамида, вводимых внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг с шифром AZ-383 (опытная группа № 1), с шифром AZ-023 (опытная группа № 2), с шифром TD-0331 (опытная группа № 3), с шифром mar-014 (опытная группа № 4). Опытным группам № 5, № 6, № 7 и № 8 моделировали нарушения путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг, далее на протяжении 14 дней им осуществляли фармакокоррекцию с помощью новых производных цианотиоацетамида, вводимых внутрижелудочно в дозировке 1,5 мг/кг с шифром AZ-383 (опытная группа № 5), с шифром AZ-023 (опытная группа № 6), с шифром TD-0331 (опытная группа № 7), с шифром mar-014 (опытная группа № 8). Структурные формулы соединений представлены на рис. 1.

Группа сравнения № 1 была представлена животными, которым после моделирования нарушений с помощью курсовой глюкокортикоидной нагрузки в качестве фармакокоррекции внутрижелудочно в течение 14 дней вводили метформин (300 мг/кг массы тела) и аторвастатин (200 мкг/кг массы тела). В группе сравнения № 2 после моделирования нарушений с помощью введения стрептозотоцина в качестве фармакокоррекции внутрижелудочно в течение 14 дней вводили метформин (300 мг/кг массы тела).

Ежедневно в течение всего эксперимента за попытками животными проводилось наблюдение поведенческой активности, аппетита, жажды, еженедельно осуществляли взвешивание крыс.

Животных контрольной группы выводили из эксперимента по окончании моделирования нарушений. Вывод животных опытных групп и группы сравнения

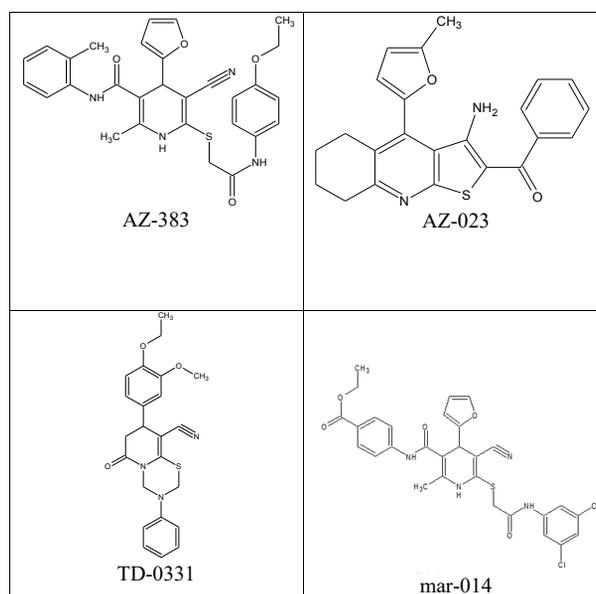


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых соединений из числа новых производных цианотиоацетамида

был произведен по окончании периода фармакологической коррекции.

Вывод крыс из эксперимента производился путем передозировки ингаляционным наркозом Изофлуран с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем ГЕС-3. При выводе животных из эксперимента был произведен забор тимуса для проведения органомерии, определения абсолютной массы органа и расчета его относительной массы. Также выполнялось определение уровня глюкозы в крови для оценки состоятельности моделей сахарного диабета и определения сахароснижающей эффективности новых изучаемых соединений.

Проверка полученных данных на нормальность распределения осуществлялась методом Шапиро–Уилка. В связи с тем, что некоторые данные не соответствовали критериям нормального распределения, достоверность различий сравниваемых вариантов проверяли по критерию Краскела–Уоллиса с множественным сравнением по методу Манна–Уитни. Принимался уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

У животных интактной группы концентрация глюкозы в крови была зафиксирована на уровне $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л. Моделирование сахарного диабета у крыс контрольных групп приводило к появлению гипергликемии: в контрольной группе № 1 под воздействием курсовой дексаметазоновой нагрузки гликемия составила $11,4 \pm 0,9$ ммоль/л, в контрольной группе № 2 под влиянием однократного введения стрептозотоцина уровень глюкозы крови был $24,0 \pm 5,6$ ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют о состоятельности моделей сахарного диабета, применяемых в рамках эксперимента. Использование новых синтезированных соединений в качестве фармакокоррекции смоделированных нарушений у животных опытных групп приводило показатели гликемии к значениям, статистически не отличающимся от интактных крыс ($5,3 \pm 0,4 \dots 6,2 \pm 0,5$ ммоль/л).

Курсовое применение дексаметазона у животных контрольной группы № 1 не приводило к значимому изменению массы тимуса относительно интактных крыс (табл.). Однократное внутрибрюшинное введение стрептозотоцина было ассоциировано с увеличением как абсолютной, так и относительной массы тимуса. Так, абсолютная масса тимуса у животных контрольной группы № 2 была на 17% больше аналогичного показателя интактных крыс, а относительная масса тимуса на 30% превышала относительную массу тимуса крыс интактной группы (табл.).

Применение новых производных цианотиоацетамида у животных, которым были смоделированы нарушения путем введения дексаметазона на протяжении 13 дней, привело к увеличению абсолютной и относительной массы тимуса в опытных группах №№ 1–4. Увеличение абсолютной массы у этих животных было в пределах 55–70% по сравнению с интактными крысами, относительной массы – в пределах 70–90% по сравнению с интактными животными.

Внутрижелудочное введение новых производных цианотиоацетамида у опытных животных групп №№ 5–8, которым изначально моделировали стрептозотиновый диабет, также было связано с возрастанием массы тимуса. Увеличение абсолютной массы данного первичного лимфоидного органа этих животных было в пределах 53–87% по сравнению с интактными крысами, относительной массы – в пределах 50–90% по сравнению с интактными животными.

В группе сравнения № 1, где после моделирования дексаметазонового диабета в качестве фармакокоррекции применялись метформин и аторвастатин, тенденция массы тимуса была следующей: абсолютная и относительная масса данного первичного лимфоидного органа не подвергалась возрастанию, а имела значения, статистически не отличающиеся от массы тимуса в интактной группе и контрольной группе № 1.

В группе сравнения № 2 применяемый после введения стрептозотоцина метформин приводил к снижению уровней абсолютной массы тимуса на 11%, относительной массы тимуса – на 23% по сравнению с аналогичными значениями у животных контрольной группы № 2, достигнув показателей, статистически не отличающихся от интактных крыс (табл.).

Таблица

Изменения массы тимуса в ходе эксперимента

Группа	Масса тела, г	Тимус (абсолютная масса, г)	Тимус (относительная масса, %)
Интактная группа	464±12	0,47±0,08	0,10±0,004
Контрольная группа № 1	418±12*	0,48±0,05	0,11±0,009
Контрольная группа № 2	425±11*	0,55±0,06*	0,13±0,005*
Опытная группа № 1 (AZ-383)	427±12*	0,73±0,15*	0,17±0,006*
Опытная группа № 2 (AZ-023)	395±11*	0,75±0,19*	0,19±0,006*
Опытная группа № 3 (TD-0331)	417±14*	0,80±0,46*	0,19±0,005*
Опытная группа № 4 (mar-014)	423±13*	0,76±0,14*	0,18±0,004*
Опытная группа № 5 (AZ-383)	470±12	0,72±0,13*	0,15±0,005*
Опытная группа № 6 (AZ-023)	455±11	0,73±0,14*	0,16±0,007*
Опытная группа № 7 (TD-0331)	465±12	0,88±0,17*	0,19±0,009*
Опытная группа № 8 (mar-014)	459±13	0,87±0,16*	0,19±0,007*
Группа сравнения № 1	456±13	0,48±0,01	0,10±0,003
Группа сравнения № 2	451±10	0,49±0,15	0,10±0,003

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ± – стандартное отклонение показателя массы тимуса животных внутри группы.

Обсуждение

Возрастание массы тимуса как первичного лимфоидного органа, в котором происходят созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, под влиянием новых производных цианотиоацетамида может быть связано с предположительными биомиметическими соединениями. Так, соединение AZ-383, согласно исследованиям *in silico*, обладает возможной тропностью к антигену-1, связанному с функцией лимфоцитов (LFA-1), TANK-связывающей киназе-1 (TBK1), рецепторной тирозинкиназе ITK, Toll-подобным рецепторам (TLR). Соединение AZ-023 проявило предположительную тропность к ядерным гамма-рецепторам, активируемым пролифератором пероксисомы (PPAR γ), янус-киназе (JAK), ретиноидному орфанному гамма-рецептору (ROR γ). Соединение TD-0331 проявило вероятное сродство к ядерным гамма-рецепторам, активи-

руемым пролифератором пероксисомы (PPAR γ), и к ретиноидному орфанному гамма-рецептору (ROR γ). Новое производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром mar-014 в ряде исследований *in silico* оказало предположительную аффинность к Ras-специфическим факторам обмена нуклеотидов, ретиноидному орфанному гамма-рецептору (ROR γ), Toll-подобным рецепторам (TLR).

Согласно данным исследований, антиген-1, связанный с функцией лимфоцитов, играет роль в межклеточной адгезии, транспортировке и активации лимфоцитов [17]. Танк-связывающая киназа-1 (ТБК1) играет ключевую роль во врожденном иммунитете, интегрируя сигналы от рецепторов [18]. Toll-подобные рецепторы (TLR) участвуют в регуляции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы [19].

Ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисомы (PPAR γ), играют важную роль в адипогенезе и иммунном ответе, а также в липидном и углеводном обменах [20].

Учитывая данные научных исследований, ретиноидный орфанный гамма-рецептор (ROR γ) контролирует дифференцировку клеток Th17 и выработку интерлейкина-17 [21]. Также есть публикации, согласно которым у мышей с дефицитом рецепторов ROR γ наблюдается дефектное развитие тимоцитов, лимфоидных органов, клеток Th17 и врожденных лимфоидных клеток 3-го типа [22]. Ras-специфические факторы обмена нуклеотидов играют важную роль в развитии лимфоцитов [23].

Таким образом, воздействие новых производных цианотиоацетамида на иммунную систему, в частности

на тимус, в проведенном эксперименте можно обосновать их предположительным сродством к биомишьям, обладающим влиянием на лимфоциты, тимоциты, регулирующим иммунный ответ.

Заключение

Установлено, что изучаемые в эксперименте новые производные цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-023, TD-0331 и mar-014 проявляют иммуностимулирующую функцию, которая выражается в повышении массы (абсолютной и относительной) первичного лимфоидного органа – тимуса, в то время как под влиянием препаратов сравнения (метформин и аторвастатин) такого повышения массы тимуса не происходило.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиоамидов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023–0002»), а также при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания Минздрава России по теме «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024–0002»).

Литература/References

1. Яглова Н. В., Обернихин С. С. Морфофункциональные изменения тимуса у потомства мышей в период полового созревания и у взрослых особей после однократного иммуностимулирующего воздействия на материнский организм в ранние сроки беременности // Иммунология. 2013. Т. 34. № 1. С. 15–19. [Yaglova N. V., Obernihina S. S. Morphofunctional changes in the thymus in offspring of mice during puberty and in adults after a single immunostimulating effect on the maternal body in early pregnancy. *Immunologiya*. 2013; 34 (1): 15–19. (In Russ.)]
2. Ярилин А. А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов // Иммунология. 2003. Т. 24. № 2. С. 117–128. [Yarilin A. A. Age-related changes in thymus and T-lymphocytes. *Immunologiya*. 2003; 24 (2): 117–117. (In Russ.)]
3. Косимов З. О., Халилов А. Н. Иммуностимулирующие препараты // Экономика и социум. 2022. № 12 (103)-1. С. 662–665. [Kosimov Z. O., Khalilov A. N. Immunotropic drugs. *Ekonomika i sotsium*. 2022; 12 (103)-1: 662–665. (In Russ.)]
4. Маркова Т. П. Иммуностимулирующие препараты и адаптогены // Русский медицинский журнал. 2019. № 8 (1). С. 60–64. [Markova T. P. Immunotropic drugs and adaptogens. *Russian Medical Journal*. 2019; 8- (1): 60–64 (In Russ.)]
5. Маркова Т. П. Иммуностимулирующие препараты: за и против // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2004. № 11. С. 45–49. [Markova T. P. Immunotropic drugs: pros and cons. *Remedium*. 2004; 11: 45–49. (In Russ.)]
6. Оковитый С. В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2. № 2. С. 2–34. [Okovityi S. V. Clinical pharmacology of immunosuppressants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2003; 2 (2): 2–34. (In Russ.)]
7. Разин М. П., Махнева В. А., Зайцева Г. А. и др. Применение иммунофана и магнитоинфракрасной лазерной терапии для коррекции клинико-иммунологических нарушений у детей с obstructive pyelonephritis. *Perm Medical Journal*. 2010; 27 (1): 22–29. (In Russ.)]
8. Наровлянский А. Н., Ершов Ф. И., Гинцбург А. Л. Интерфероны: перспективные направления исследований // Иммуноло-

гия. 2013. Т. 34. № 3. С. 168–172. [Narovlyansky A. N., Ershov F. I., Gincburg A. L. Interferons: Promising areas of research. *Immunologiya*. 2013; 34 (3): 168–172. (In Russ.)]

9. Щеврук А. Н., Вдовиченко В. П., Бронская Г. М. и др. Интерфероны в современной фармакотерапии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014. Т. 13. № 2. С. 66–75. [Shevruk A. N., Vdovichenko V. P., Bronskaya G. M. et al. Interferons in modern pharmacotherapy. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. 2014; 13 (2): 66–75. (In Russ.)]

10. Джериева И. С., Волкова Н. И., Давиденко И. Ю. и др. Глюкокортикоидная терапия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13. № 3. С. 93–106. [Dzherieva I. S., Volkova N. I., Davidenko I. Yu. et al. Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases. *Meditinskij vestnik Yuga Rossii*. 2022; 13 (3): 93–106. (In Russ.)]

11. Hakami O. A., Ahmed S., Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 35 (1): 101521.

12. Литвинова Л. С., Кириенкова Е. В., Аксенова Н. Н. и др. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11. № 3. С. 53–57. [Litvinova L. S., Kirienkova E. V., Aksenova N. N. et al. Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11 (3): 53–57. (In Russ.)]

13. Osolodkin D. I., Kozlovskaya L. I., Dueva E. V. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013; 4 (9): 869–874.

14. Бибик Е. Ю., Ярошевская О. Г., Девдера А. В. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. № 8. С. 16–19. [Bibik E. Yu., Yaroshevskaya O. G., Devdera A. V. Search for agents with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017; 51 (8): 16–19. (In Russ.)]

15. Bibik E. Yu., Saphonova A. A., Yeryomin A. V. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-*b*] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3 (4): 20–25.

16. Тильченко Д. А., Бибик Е. Ю., Фролов К. А. и др. Сравнительная характеристика влияния нового производного пиридина на течение сахарного диабета в четырех экспериментальных моделях // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т. 9. № 123. [Til'chenko D. A., Bibik E. Yu., Frolov K. A. i dr. Comparative characteristics of the effect of a new pyridine derivative on the course of diabetes mellitus in four experimental models. *International Research Journal*. 2022; 9 (123). (In Russ.)] Доступно по: research-journal.org/archive/9-123-2022-september/10.23670/IRJ.2022.123.16. Ссылка активна на 25.09.2025.

17. Matthew P., Crump Thomas A., Ceska, Leo Spyrapoulos et al. Structure of an Allosteric Inhibitor of LFA-1 Bound to the I-Domain Studied by Crystallography, NMR, and Calorimetry. *Biochemistry*. 2004; 9: 2394–2404.

18. Amede Larabi, Juliette M. Devos, Sze-Ling Ng et al. Crystal Structure and Mechanism of Activation of TANK-Binding Kinase 1. *Cell Reports*. 2013; 3: 734–746.

19. Mineev K. S., Goncharuk S. A., Arseniev A. S. Toll-like receptor 3 transmembrane domain is able to perform various homotypic interactions: an NMR structural study. *FEBS Lett*. 2014; 588 (21): 3802–7.

20. Itoh T., Fairall L., Amin K. et al. Structural basis for the activation of PPARgamma by oxidized fatty acids. *Nat Struct Mol. Biol*. 2008; 9: 924–31.

21. Noguchi M., Nomura A., Murase K. et al. Ternary complex of human RORγ ligand-binding domain, inverse agonist and SMRT peptide shows a unique mechanism of corepressor recruitment. *Genes Cells*. 2017; 6: 535–551.

22. Santori F. R., Huang P., van de Pavert S. A. et al. Identification of natural RORγ ligands that regulate the development of lymphoid cells. *Cell Metab*. 2015; 21 (2): 286–298.

23. Iwig J. S., Vercoulen Y., Das R. et al. Structural analysis of autoinhibition in the Ras-specific exchange factor RasGRP1. *Elife*. 2013; 2: e00813.

УДК 612.172.2:612.821-057.875+616-092.12

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-60-64

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ С РАЗНЫМ ПРЕОБЛАДАЮЩИМ ТИПОМ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ ЭКЗАМЕНОВ

Спицин А. П., Кушкова Н. Е., Резцов О. В., Княжев И. С., Першина Т. А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

Цель: проанализировать уровень тревожности, особенности гемодинамики и вариабельности сердечного ритма (BCP), а также характер корреляционных связей между ними в зависимости от величины RR-интервалов и доминирующего типа автономной нервной системы (АНС) во время экзаменационной сессии. В исследовании приняли участие 85 студентов. Измеряли АД и ЧСС. ЭКГ регистрировали с использованием электрокардиографа «ВНС-Ритм» и соответствующего программного обеспечения фирмы «Нейрософт» (Россия). Выявлены различия в структуре сердечного ритма, а также в корреляционных взаимосвязях отдельных составляющих BCP, в их взаимосвязях с интегральными показателями сердечно-сосудистой системы и уровнем тревожности. У лиц с преобладанием симпатической части автономного отдела периферической нервной системы преобладали вовлечение центрального контура в регуляцию ритма сердца, при этом отмечена меньшая симпатическая активность АНС по сравнению с лицами с нормотоническим и ваготоническим типами доминирования. Усиление парасимпатической активности у ваготоников сопровождается выраженным вовлечением центрального контура в управление ритмом сердца, что подтверждается положительной корреляционной связью RRNN с %VLF ($r=0,90$, $p<0,05$).

Ключевые слова: тревожность, гемодинамика, вариабельность сердечного ритма.

CHANGES IN CARDIOINTERVALOGRAPHY AND HEART RATE VARIABILITY IN JUNIOR STUDENTS WITH DIFFERENT PREDOMINANT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION DURING EXAMS

Spitsin A. P., Kushkova N. E., Reztsov O. V., Knyazhev I. S., Pershina T. A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

The anxiety level, hemodynamics, heart rate variability (HRV), as well as correlations between them depending on the length of the RR intervals and the dominant type of autonomic nervous system (ANS) during exams, are analyzed. 85 students participated in the study. Blood pressure and heart rate were measured. The ECG was recorded using the "VNS-Rhythm" electrocardiograph and Neurosoft company software (Russia). Difference in the heart rhythm parameters, as well as correlation between HRV components, in their interrelationship with the integral indicators of hemodynamics and the anxiety level has been revealed. In individuals with a predominance of the sympathetic part of the autonomic part of the peripheral nervous system, the involvement of the central circuit in the heart rhythm regulation prevails. At the same time, there is less sympathetic activity of the ANS compared with normotonic and vagotonic individuals. An increase in parasympathetic activity in vagotonics is accompanied by a pronounced involvement of the central regulation of the heart rhythm, which is confirmed by a positive correlation between RRNN and %VLF ($r=0,90$, $p<0,05$).

Keywords: anxiety, hemodynamics, heart rate variability.

Введение

В современных условиях повышаются требования к студентам в высших учебных заведениях. Важность данной проблемы особенно актуальна для студентов медицинского вуза. Проблема экзаменационного стресса обостряется вследствие нынешней ситуации в стране и мире [1–2]. Экзаменационный стресс оказывает негативное воздействие на здоровье студентов, их нервную, эндокринную и сердечно-сосудистую системы [3]. В период экзаменационной сессии у студентов выявляются нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [4]. Вариабельность сердечного ритма – одна из гибких характеристик системной деятельности организма человека [5]. Количественный анализ вегетативной регуляции основан на анализе изменений показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые отражают степень активации звеньев автономной нервной системы (АНС) [6–8]. Сердце быстро реагирует на изменение среды и часто используется для оценки уровня адаптации и стресса [9–10]. ВСР – это неинвазивный метод оценки функционального состояния (ФС) организма, на основе анализа временных RR-интервалов ЭКГ. В кардиоритме заключена информация о процессах, протекающих не только в пределах сердечно-сосудистой системы [11], но и в нервных центрах и эндокринной системе. Изменения показателей ВСР у студентов представлены в ряде работ [12]. Исследования показывают, что изменения структуры ВСР проявляются раньше, чем другие показатели. По некоторым сообщениям, особенности адаптационного процесса также определяются типом АНС [13].

Цель исследования: проанализировать особенности гемодинамики и вариабельности сердечного ритма, а также характер корреляционных связей между ними в зависимости от величины RR-интервалов и доминирующего типа автономной нервной системы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие студенты-добровольцы. Возраст студентов: юношей ($n=29$) в среднем $19,6 \pm 0,4$ года, девушек ($n=56$) – в среднем $19,8 \pm 0,2$ года. Исследования проведены в лаборатории кафедры анатомии Кировского государственного медицинского университета. Всем участникам во время подготовки к экзамену неинвазивным способом измеряли уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) в утренние часы с помощью автоматического тонометра Omron M2 Basic (Omron Healthcare Co., Ltd., Япония). Границы нормального уровня АД принимали с учетом клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» 2024 года [14]. Исследование отвечает этическим, медико-физиологическим нормам: исследуемые в письменной форме добровольно дали свое согласие на принятие участия в исследовании, и они имели право прекратить исследование по их воле на любом из этапов. Кардиоритмограмму регистрировали по стандартной методике в течение 5–10 мин., что соответствует международному стандарту [15].

Вычисляли временные стандартизированные параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.); среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс); стандартное отклонение разности последовательных RR-интервалов (RMSSD, мс); частоту последовательных RR-интервалов с разностью более 50 мс (pNN50, %); амплитуду моды (АМО, %); индекс напряжения (ИН, усл. ед.). Условные

обозначения показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) определены на основе международных стандартов оценки ВСР [15]. Базируясь на данных спектрального анализа ВСР, рассчитывали и анализировали частотные параметры: общую мощность спектра (TP), мощности в высокочастотном (HF, 0,16–0,4 Гц), низкочастотном (LF, 0,05–0,15 Гц) и очень низкочастотном (VLF, <0,05 Гц) диапазонах. Кроме того, вычисляли коэффициент LF/HF, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце. Доминирующий тип автономной нервной системы выявляли исходя из значений RRNN.

Студентов разделили на три группы. В первой группе находились субъекты с длительностью RR-интервалов меньше 700 мс (симпатотоники), во второй – с длительностью RR-интервалов 700–900 мс (нормотоники), а в третьей группе – от 901 мс (ваготоники). Все группы были соразмерны по возрасту входящих в них студентов.

Результаты анализировали с помощью математической статистики с привлечением стандартных пакетов программного обеспечения Excel MS Office 2003 и Statistica Advanced 10 for Windows RU. Для оценки групповых различий использовался непараметрический критерий U Манна–Уитни. Данные, отличающиеся от нормального распределения, описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (Me (P₂₅–P₇₅)). Корреляционный анализ производился по методике Спирмена. Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изучение ВСР показало, что временные и спектральные показатели у испытуемых имеют различия в соответствии со средней величиной RR-интервалов. Такие данные, вероятно, связаны с изменениями работы системы регуляции, потому как считается, что ЧСС представляет собой суммарный результат симпатических и парасимпатических, а также гуморальных влияний, которые опосредуются синусным узлом [16].

Сравнительный анализ показателей ВСР между симпатическим и эйтоническим (нормотоники) типами доминирования АНС показал следующее (табл. 1). Наиболее низкие значения RMSSD, которые отражают разность значений последовательных пар кардиоинтервалов, в группе симпатотоников позволяют утверждать, что происходит усиление симпатического влияния АНС. RMSSD, в большинстве случаев, является маркером парасимпатической активности [17].

Показатель pNN50 (%), который характеризует уровень преобладания парасимпатического звена регуляции, был достоверно меньше в группе с доминированием симпатического отдела АНС (табл. 1). Первая группа (RR-интервал меньше 700 мс) также отличается ростом доли гуморально-метаболических и симпатических влияний на сердечный ритм. Об этом говорят и более высокие значения VLF, LF/HF, LFnu в сравнении со второй группой (RRNN 700–900 мс). Общая мощность спектра (TP), которая отражает общую активность вегетативного действия на сердечный ритм, больше во второй группе. Величины общей мощности (TP) и высокочастотная составляющая спектра (HF) прямо пропорциональны преобладанию парасимпатических влияний на ВСР [18].

Следует отметить, что данные группы не различались по значениям LF-компонента. Это указывает на то, что у студентов-эйтоников наблюдается значительное

усиление активности вазомоторного центра и симпатических влияний. На это также указывает и процентный вклад (%LF) в группах (табл. 1).

Таблица 1

**Временные и спектральные показатели
сердечного ритма у студентов младших курсов
с симпатическим и нормотоническим типами
доминирования АНС, Me (P₂₅–P₇₅)**

Показатель	Длительность кардиоинтервалов (мс)		P*
	меньше 700 (n=30)	700–900 (n=50)	
RRNN, мс	626,0 (590,0–646,0)	772,0 (737,0–794,0)	0,000
SDNN, мс	41,0 (37,0–45,0)	54,0 (45,0–73,0)	0,000
RMSSD, мс	21,5 (18,0–32,0)	43,5 (35,0–61,0)	0,000
pNN50, %	2,8 (1,2–8,9)	20,2 (7,8–37,7)	0,000
TP, мс ²	2288,5 (2073,0–2907,0)	3480,0 (2365,0–5609,0)	0,002
VLF, мс ²	1098,5 (697,0–1599,0)	995,0 (618,0–1704,0)	0,984
LF, мс ²	673,5 (484,0–963,0)	1160,0 (782,0–1639,0)	0,000
HF, мс ²	421,0 (242,0–894,0)	1083,5 (591,0–2013,0)	0,000
VLF, %	48,5 (39,3–62,7)	28,3 (23,2–42,3)	0,000
LF, %	29,5 (23,1–34,2)	31,7 (26,0–39,5)	0,132
HF, %	17,5 (11,7–33,8)	31,9 (23,5–43,3)	0,001
LF/HF	1,6 (1,0–2,1)	1,1 (0,6–1,7)	0,029
LFnu, ед.	62,2 (49,2–67,8)	52,5 (36,8–63,4)	0,011
HFnu, ед.	38,3 (32,5–51,1)	47,5 (36,6–63,2)	0,028

Физиологический характер параметра LF на сегодня окончательно не изучен. Некоторые авторы [19] считают, что низкочастотная составляющая представляет собой маркер симпатической активности, другие [20] утверждают, что значение LF-компонента обеспечивается как симпатическими, так и парасимпатическими влияниями на ритм сердца.

О ведущей роли симпатических влияний в регуляции сердечной деятельности в первой группе говорит достоверно больший коэффициент LF/HF, который характеризует вагосимпатический баланс. Значения соотношения LF/HF указывают на относительный баланс тонических симпатических и парасимпатических влияний на сердечную деятельность во второй группе [21].

Значимые отличия между группами с доминированием парасимпатического отдела и нормотоническим типом регуляции оказались менее выраженными. Нарастание HF%, LF% и снижение VLF% у студентов с доминированием парасимпатического отдела АНС, по сравнению с аналогичными показателями у нормотоников, указывают на усиление напряжения в регуляции сердечного ритма с сохранением парасимпатических влияний на сердечный ритм. На это указывают значимые различия таких показателей как SDNN, RMSSD и pNN50 (табл. 2). Об изменчивости показателей автономной регуляции во время экзаменов также наглядно свидетельствуют результаты анализа общей мощности спектра variability сердечного ритма (TP), которую рассматривают как отражение активности регуляторных систем организма человека [22].

У ваготоников общий уровень автономной активности в условиях высокой интеллектуальной нагрузки выше, чем у других.

Следует отметить, что вклад гуморального канала регуляции (LF) у лиц с доминированием парасимпатической части автономного отдела периферической нервной системы оказался больше по сравнению с нормотоническим типом, где доминировали VLF-волны (табл. 2). Показатель VLF отражает степень активации церебральных подкорковых структур [10].

**Временные и спектральные показатели
сердечного ритма у студентов младших курсов
с ваготоническим и нормотоническим типами
доминирования АНС, Me (P₂₅–P₇₅)**

Показатель	Длительность кардиоинтервалов (мс)		P*
	больше 900 (n=5)	700–900 (n=50)	
RRNN, мс	926,0 (920,0–945,0)	772,0 (737,0–794,0)	0,000
SDNN, мс	80,0 (74,0–84,0)	54,0 (45,0–73,0)	0,008
RMSSD, мс	82,0 (65,0–89,0)	43,5 (35,0–61,0)	0,003
pNN50, %	46,2 (46,2–55,6)	20,2 (7,8–37,7)	0,007
TP, мс ²	6180,0 (5755,0–6970,0)	3480,0 (2365,0–5609,0)	0,034
VLF, мс ²	1223,0 (1000,0–2192,0)	995,0 (618,0–1704,0)	0,349
LF, мс ²	2321,0 (2098,0–2693,0)	1160,0 (782,0–1639,0)	0,010
HF, мс ²	2253,0 (1419,0–3053,0)	1083,5 (591,0–2013,0)	0,074
VLF, %	17,6 (17,4–28,7)	28,3 (23,2–42,3)	0,248
LF, %	33,9 (30,5–38,6)	31,7 (26,0–39,5)	0,388
HF, %	40,9 (24,7–43,8)	31,9 (23,5–43,3)	0,714
LF/HF	0,9 (0,7–2,4)	1,1 (0,6–1,7)	0,781
LFnu, ед.	46,9 (42,6–70,2)	52,5 (36,8–63,4)	0,671
HFnu, ед.	53,1 (29,8–57,4)	47,5 (36,6–63,2)	0,736

Примечание: n – количество испытуемых, p – различия между группами. Сокращения: RRNN – средняя величина RR-интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых кардиоинтервалов; RMSSD – среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов; pNN50 – доля последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа интервалов; TP – общая мощность спектра; VLF – значение суммарной мощности спектра очень низкочастотного компонента ВСП (менее 0,04 Гц); LF – значение суммарной мощности спектра низкочастотного компонента ВСП (0,04–0,15 Гц); HF – значение суммарной мощности спектра высокочастотного компонента ВСП (0,15–0,4 Гц).

Корреляционный анализ по Спирмену показал следующее. Достоверные связи между личностной и реактивной тревожностью выявлены только у студентов с доминированием симпатического отдела АНС и нормотоническим типом регуляции (табл. 3), причем при симпатикотонии они оказались более сильными ($r=0,73$ и $r=0,63$ соответственно). Кроме того, найдена выраженная корреляционная связь САД с ДАД только у симпатотоников и нормотоников. У ваготоников таких связей не выявлено.

Интересно отметить, что корреляционных связей САД с показателями variability сердечного ритма не обнаружено ни у симпатотоников, ни у нормотоников. В то же время выявлена сильная отрицательная связь САД с LFnu ($r=-0,97$) и положительная с HFnu ($r=0,92$) у лиц с доминированием парасимпатического отдела АНС. Слабая положительная корреляционная связь ДАД с LFnu ($r=0,31$) и отрицательная с HFnu ($r=-0,31$) обнаружена у нормотоников, у симпатотоников таких связей не было. В то же время при доминировании парасимпатического отдела АНС выявлена сильная отрицательная связь ДАД с LFnu ($r=-0,90$) и положительная с HFnu ($r=0,97$).

Оба показателя (RMSSD и pNN50) отражают общую ВРС [23]. Более сильная связь диастолического дав-

Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями тревожности, артериального давления и вариабельности сердечного ритма у студентов младших курсов во время экзаменов в зависимости от доминирования АНС

Наименование связи	Тип АНС					
	симпатический (n=30)		нормотонический (n=50)		ваготонический (n=5)	
	r	p	r	p	r	p
РТ-ЛТ	0,73	<0,05	0,63	<0,05	0,41	>0,05
САД-ДАД	0,68	<0,05	0,51	<0,05	0,82	>0,05
САД-LFnu	-0,08	>0,05	0,27	>0,05	-0,97	<0,05
САД-HFnu	0,21	>0,05	-0,27	>0,05	0,92	<0,05
ДАД-LFnu	0,06	>0,05	0,31	<0,05	-0,90	<0,05
ДАД-HFnu	0,10	>0,05	-0,31	<0,05	0,97	<0,05
ДАД-RMSSD	-0,07	>0,05	-0,10	>0,05	0,90	<0,05
ДАД-pNN50	-0,05	>0,05	-0,07	>0,05	0,97	<0,05
RRNN-SDNN	0,41	<0,05	0,23	>0,05	0,90	<0,05
RRNN-pNN50	0,45	<0,05	0,48	<0,05	-0,05	>0,05
RRNN-RMSSD	0,45	<0,05	0,40	<0,05	-0,30	>0,05
RRNN-VLF	0,01	>0,05	0,05	>0,05	0,90	<0,05
RRNN-LFnu	-0,36	<0,05	-0,39	<0,05	0,30	>0,05
RRNN-HF	0,47	<0,05	0,28	<0,05	0,30	>0,05
RRNN-HFnu	0,37	<0,05	0,39	<0,05	-0,21	>0,05
RRNN-%VLF	-0,36	<0,05	-0,11	>0,05	0,90	<0,05
RRNN-%HF	0,41	<0,05	0,31	<0,05	-0,50	>0,05
RRNN-TP	0,20	>0,05	0,14	>0,05	0,90	<0,05

Примечание: n – количество испытуемых, r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – уровень статистической достоверности корреляций. Сокращения: РТ – реактивная тревожность; ЛТ – личностная тревожность; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; RRNN – средняя длительность RR-интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых кардиоинтервалов; RMSSD – среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов; pNN50 – доля последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа интервалов; VLF – величина мощности спектра очень низкочастотного компонента ВСП (менее 0,04 Гц); LF – значение суммарной мощности спектра низкочастотного компонента ВСП (0,04–0,15 Гц); HF – значение суммарной мощности спектра высокочастотного компонента ВСП (0,15–0,4 Гц).

ления обнаружена с RMSSD ($r=0,90$) и pNN50 ($r=0,97$) при доминировании парасимпатического отдела АНС. Сильная положительная корреляционная связь RRNN была отмечена с такими показателями как TP ($r=0,90$), VLF ($r=0,90$), %VLF ($r=0,90$) при доминировании парасимпатического отдела АНС. Согласно общепринятой точке зрения, VLF-компонент отражает влияния надсегментарного уровня регуляции, связанные с психоэмоциональным напряжением [24]. В то же время у симпатотоников и нормотоников корреляционных связей RRNN с VLF не было. У симпатотоников выявлены значимые положительные связи средней силы RRNN с SDNN ($r=0,41$), pNN50 ($r=0,45$), HF ($r=0,47$), HFnu ($r=0,37$) и отрицательные – с LFnu ($r=-0,36$), %VLF ($r=-0,36$). При нормотоническом типе регуляции положительные связи RRNN средней силы выявлены с pNN50 ($r=0,48$), RMSSD ($r=0,40$), %HF ($r=0,31$) и отрицательные с LFnu ($r=-0,39$). У ваготоников уровень автономной активности в условиях высокой умственной нагрузки (сдача экзаменов) выше по сравнению с эйтониками и симпатотониками. На это указывают и многочисленные корреляционные связи при ваготоническом типе АНС (табл. 3).

Заключение

Вегетативная регуляция ритма сердца у студентов во время экзаменов отражала напряженность процессов

регуляции ритма сердца. У студентов с симпатическим и нормотоническим типами доминирования имеется прямая корреляционная достоверная связь между реактивной и личностной тревожностью, у ваготоников такой связи нет. При доминировании симпатического отдела АНС и эйтонии у студентов имеется умеренной силы положительная связь между систолическим и диастолическим артериальным давлением, у ваготоников такой закономерности нет. У лиц с преобладанием симпатической части автономного отдела периферической нервной системы преобладали вовлечение центрального контура в регуляцию ритма сердца, но в то же время отмечалась меньшая симпатическая активность АНС по сравнению с лицами с нормотоническим и ваготоническим типами доминирования. У ваготоников наблюдали прямые корреляции САД с HFnu, ДАД с HFnu, а также RRNN с SDNN. Повышение парасимпатической активности у ваготоников сопровождается в то же время выраженным вовлечением центрального контура в регуляцию ритма сердца, что подтверждается положительной корреляционной связью RRNN с %VLF ($r=0,90$, $p<0,05$). Снижение симпатической активности у ваготоников подтверждали отрицательные корреляционные связи САД с LFnu ($r=-0,97$, $p<0,05$), ДАД с LFnu ($r=-0,90$, $p<0,05$). Диастолический тип изменения параметров гемодинамики, наблюдавшийся у испытуемых с симпатическим

и, особенно, ваготоническим типом доминирования АНС, может быть предвестником психосоматических нарушений.

Литература/References

1. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad. Med.* 2006; 81 (4): 354–373. DOI: 10.1097/00001888-200604000-00009.
2. Nuallaong W. Correlation between stressors and academic performance in second year medical students. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94 (7): 81–85.
3. Миронова О.И. Подходы к изучению экзаменационного стресса у студентов // Педагогика и психология образования. 2021. № 1. С. 159–170. [Mironova O.I. Approaches to studying exam stress in students. *Pedagogika i psikhologiya obrazovaniya.* 2021; 1: 159–170. (In Russ.)] DOI: 10.31862/2500-297X-2021-1-159-170.
4. Смирнова А.В., Корягина О.А. Стресс и физиологический ответ организма. Экзаменационный стресс у студентов // Международный студенческий научный вестник. 2019. № 2. С. 17. [Smirnova A.V., Koryagina O.A. Stress i fiziologicheskii otvet organizma. *Ekzamenatsionnyi stress u studentov. Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik.* 2019; 2: 17. (In Russ.)]
5. Laborde S., Mosley E., Thayer J.F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research. Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front. Psychol.* 2017; 8: 213. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00213.
6. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Анализ variability сердечного ритма: физиологические основы и основные методы проведения // *Cardiometry.* 2017. № 10. С. 66–76. [Baevsky R.M., Chernikova A.G. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry.* 2017; 10: 66–76. (In Russ.)] DOI: 10.12710/cardiometry.2017.6676.
7. Кретова И.Г., Ведясова О.А., Комарова М.В. и др. Анализ и прогнозирование резервных возможностей организма студентов по параметрам variability сердечного ритма // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 6. С. 556–561. [Kretova I.G., Vedjasova O.A., Komarova M.V. et al. Analiz i prognozirovanie rezervnykh vozmozhnostei organizma studentov po parametram variabel'nosti serdechnogo ritma. *Gigiena i sanitariya.* 2017; 96 (6): 556–561. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-6-556-561.
8. Князева Е.С., Лялякин С.В., Мищенко Н.В., Трифонова Т.А. Оценка функционального состояния организма студентов с использованием параметров variability сердечного ритма // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 1 (127). С. 8. [Knyazeva E.S., Lyalyakin S.V., Mishchenko N.V., Trifonova T.A. Assessment of the functional state of the students' body using heart rate variability parameters. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2023; 1 (127): 8. (In Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2023.127.8.
9. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоритма у юношей г. Магадана с различными типами конституции // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27. № 3. С. 397–409. [Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Cardiovascular system indexes and heart rate in Magadan young male residents with different body constitution types. *Vestnik Mordovskogo universiteta.* 2017; 27 (3): 397–409. (In Russ.)] DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.397-409.
10. Оленко Е.С., Фомина Е.В., Киричук В.Ф. и др. Оценка адаптационных резервов организма по показателям variability сердечного ритма у молодых мужчин на начальных этапах обучения в вузе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т. 15. № 3. С. 796–800. [Olenko E.S., Fomina E.V., Kirichuk V.F. et al. Assessment of the body's adaptive reserves based on heart rate variability in young men at the initial stages of university studies. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal.* 2019; 15 (3): 796–800. (In Russ.)]
11. Бутова О.А., Гришко Е.А. Системный подход к оценке уровней регуляции кардиоритма военнослужащих воздушно-десантных войск // Фундаментальные исследования. 2012. № 8–1. С. 46–48. [Butova O.A., Grishko E.A. Sistemnyi podkhod k otsenke urovnei regulyatsii kardiioritma voennosluzhashchikh vozdušno-desantnykh voisk. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 8–1: 46–48. (In Russ.)]
12. Федотова Г.Г., Пожарова Г.В., Гераскина М.А. Оценка функционального состояния организма студентов на основе анализа variability сердечного ритма // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 697. [Fedotova G.G., Pozharova G.V., Geras'kina M.A. Assessment of the functional state of the students' body

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

based on the analysis of heart rate variability. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 5: 697. (In Russ.)]

13. Безбородова А.П., Рыжов А.В., Чаткин В.В. и др. Особенности вегетативной регуляции variability ритма сердца у молодых лиц при профилактике сердечно-сосудистой патологии // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27. № 8. С. 76–81. [Bezborodova A.P., Ryzhov A.V., Chatkin V.V. et al. Features of autonomic regulation of heart rate variability in young people in the prevention of cardiovascular pathology. *Profilakticheskaya meditsina.* 2024; 27 (8): 76–81. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed2024708176.
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации – 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29. № 9. С. 6117. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29 (9): 6117. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
15. Variability сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. 1999. № 11. С. 53–78. [Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Working Group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Stimulation and Electrophysiology. *Vestnik aritmologii.* 1999; 11: 53–78. (In Russ.)]
16. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Коршуков И.В. Механизмы нелинейной динамики сердечного ритма. Влияние вегетативной нервной системы // Успехи современного естествознания. 2013. № 4. С. 42–46. [Koichubekov B.K., Sorokina M.A., Korshukov I.V. Mechanizmy nelineinoi dinamiki serdechnogo ritma. Vliyaniye vegetativnoi nervnoi sistemy. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2013; 4: 42–46. (In Russ.)]
17. Agelink M.W., Malessa R., Baumann B. et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res.* 2001; 11 (2): 99–108. DOI: 10.1007/BF02322053.
18. Britton A. et al. Heart Rate Variability in Healthy Populations: Correlates and Consequences. *Dynamic Electrocardiography.* 2007: 90–111. DOI: 10.1002/9780470987483.ch11.
19. Маркова Е.Н. и др. Взаимосвязь клинико-функциональных, липидных показателей и качества жизни у больных артериальной гипертензией при применении транскраниальной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–2. С. 310–316. [Markova E.N. et al. Interrelation of clinical, functional, lipid parameters and quality of life in patients with arterial hypertension when using transcranial pulsed electrotherapy and sodium chloride baths. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 10–2: 310–316. (In Russ.)]
20. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Variability сердечного ритма. М.: Старко, 1998. 196 с. [Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Moscow: Starko; 1998. 196 p. (In Russ.)]
21. Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (17): 1353–1365. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.041.
22. Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health.* 2017; 5: 258. DOI:10.3389/fpubh.2017.00258.
23. Шлык Н.И. Variability сердечного ритма и методы определения у спортсменов в тренировочном процессе. Ижевск: Издательский центр «Удмуртский университет», 2022. 93 с. [Shlyk N.I. Variabel'nost' serdechnogo ritma i metody opredeleniya u sportsmenov v trenirovochnom protsesse. Izhevsk: Udmurtskij universitet; 2022. 93 p. (In Russ.)]
24. Баевский Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37. № 3. С. 42–57. [Baevsky R.M. The problem of assessing and predicting the functional state of an organism and its development in space medicine. *Progress in Physiological Science.* 2006; 37 (3): 42–57. (In Russ.)]

ТРЕХЛОКУСНЫЕ ГАПЛОТИПЫ HLA КЛАССА II КАК ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

¹Суетина И.Г., ²Бутина Е.В., ¹Иллек Я.Ю.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: foreign@kirovgma.ru
²ООО «Остеосинтез», Киров, Россия (610002, г. Киров, ул. Свободы, 84)

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, нередко сопровождающим другие проявления атопии. Ведущую роль в формировании предрасположенности к АР играют генетические факторы, в частности аллели комплекса HLA II класса, определяющие эффективность презентации аллергенов. В исследование включены 25 детей 5–10 лет с клинически подтвержденным персистирующим АР (ПАР) и 317 условно здоровых лиц группы сравнения. Типирование HLA-DRB1, -DQA1 и -DQB1 выполняли методом ПЦР в реальном времени (ООО «ДНК-технология», Россия). Ассоциации оценивали по относительному риску (RR) и отношению шансов (OR). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Установлено, что гаплотипы HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 и HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 достоверно чаще встречаются у детей с ПАР по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Эти гаплотипы ассоциированы с высоким ($RR \approx 4-5$) и умеренным ($RR \approx 2-3$) риском развития заболевания соответственно. Напротив, гаплотип HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 демонстрирует потенциально протективную роль по отношению к ПАР ($OR \approx 0,3$). Определены три ключевых HLA-гаплотипа, обладающих предрасполагающим или протективным значением в отношении ПАР. Выявленные комбинации аллелей могут использоваться в качестве молекулярно-генетических биомаркеров при персонализированной прогнозировке и профилактике аллергических заболеваний у детей.

Ключевые слова: HLA-гаплотипы, HLA-аллели, персистирующий аллергический ринит, атопия, генетические маркеры риска.

HLA CLASS II THREE-LOCUS HAPLOTYPES AS IMMUNOGENETIC MARKERS OF ALLERGIC RHINITIS RISK IN CHILDREN

¹Suetina I. G., ²Butina E. V., ¹Illek Ya. Yu.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaya St., 112), e-mail: foreign@kirovgma.ru
²"Osteosintez", Kirov, Russia (610002, Kirov, Svobody St., 84)

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic diseases in children and is often accompanied by other manifestations of atopy. Genetic factors, particularly class II HLA complex alleles that determine the efficiency of antigen presentation, play a leading role in the development of susceptibility to AR. The research objective is to identify immunogenetic predictors of persistent allergic rhinitis (PAR) in children based on the associations with three-locus HLA haplotypes -DRB1, -DQA1, -DQB1. The study included 25 children aged 5–10 years with clinically confirmed persistent allergic rhinitis (PAR) and 317 relatively healthy individuals in the comparison group. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 typing was performed using real-time PCR (DNA-Technology OOO, Russia). Associations were evaluated by relative risk (RR) and odds ratio (OR). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. It has been established that the haplotypes HLA-DRB1*12-DQA105:01-DQB103:01 and HLA-DRB1*15-DQA101:02-DQB106:02-8 are significantly more frequent in children with PAR compared to the control group ($p < 0.05$). These haplotypes are associated with a high ($RR \approx 4-5$) and moderate ($RR \approx 2-3$) risk of disease development, respectively. In contrast, the haplotype HLA-DRB1*13-DQA101:03-DQB1*06:02-8 demonstrates a potentially protective role in PAR ($OR \approx 0.3$). The identified immunogenetic associations confirm the key role of the HLA class II complex in the development of respiratory atopy. Persistent allergic rhinitis should be regarded as an independent immunogenetic phenotype rather than an obligatory stage of systemic atopy. Three key HLA haplotypes with predisposing or protective significance for PAR have been identified. The detected allele combinations may serve as molecular genetic biomarkers for personalized prediction and prevention of allergic diseases in children.

Keywords: HLA haplotypes, HLA alleles, persistent allergic rhinitis, atopy, genetic risk markers.

Введение

Аллергический ринит (АР) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки носа в ответ на воздействие аллергенов [1, 2]. Согласно международной классификации ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и со-

временным клиническим рекомендациям, АР подразделяется на интермиттирующий и персистирующий (постоянный) в зависимости от длительности и частоты симптомов [3, 4]. Персистирующий аллергический ринит (ПАР) диагностируется при наличии симптомов ≥ 4 дней в неделю и ≥ 4 недель подряд независимо от сезона [3]. По степени тяжести выделяют легкую форму

ПАР, при которой симптомы не нарушают сон и активность, среднетяжелую и тяжелую формы, при которых симптомы значительно влияют на качество жизни [1, 5]. Патогенетически критерий персистенции отражает хроническое воспаление и отличает ПАР от эпизодического (сезонного) ринита [3].

Аллергический ринит представляет серьезную медико-социальную проблему ввиду высокой распространенности (10–40% детского населения, в зависимости от региона и методов диагностики) и тенденции к увеличению доли тяжелых, круглогодичных форм (около 29% всех случаев АР) [6]. У пациентов с ПАР значительно снижено качество жизни (нарушаются сон, учебная успеваемость) и имеется потребность в терапии [5, 6]. ПАР нередко служит «входными воротами» для атопического марша, одной из наиболее грозных его манифестаций является развитие бронхиальной астмы. По данным исследований, у детей с персистирующим АР бронхиальная астма диагностируется примерно в 33% случаев, тогда как среди детей без АР – лишь в 24%. Хроническое воспаление нижних дыхательных путей при ПАР часто сопровождается субклинической бронхиальной гиперреактивностью, обнаруживаемой у 30–60% пациентов [7]. Эти факты подчеркивают необходимость раннего выявления детей группы риска по тяжелому течению АР для своевременной профилактики осложнений [4].

Ведущую роль в патогенезе атопических заболеваний играют генетические факторы. Наследуемость аллергического ринита по данным близнецовых исследований оценивается как 65–91% [8]. Крупнейшие геномные исследования (GWAS GABRIEL, SHARP, Paternoster и соавт.) выявили статистически значимую ассоциацию аллелей HLA II класса (локус HLA-DQ/DR) с атопическими заболеваниями [9, 10]. В частности, показана связь отдельных аллелей HLA-DRB1*04:01, DRB1*07, DQB1*03:01 и DQB1*02:02 с развитием атопического дерматита и астмы. Импутация классических HLA-аллелей (процесс вычисления наиболее вероятных аллелей) из данных GWAS также подтвердила участие генов HLA-DQB1*02:02, DQB1*03:01 и DQB1*06:02 в предрасположенности к бронхиальной астме [9, 10]. Таким образом, регион HLA II класса рассматривается как ключевой генетический локус, влияющий на предрасположенность к атопии [9, 10, 12].

Однако большинство предыдущих исследований фокусировалось на изучении отдельных аллелей HLA, без учета наследуемых сочетаний (гаплотипов) и возможного синергизма между HLA-генами [10, 13, 14]. Известно, что трехлокусные HLA-гаплотипы -DRB1, -DQA1, -DQB1 обладают более выраженным функциональным значением, чем отдельные аллели, за счет неравновесного сцепления и согласованности в презентации антигенных пептидов [15, 16]. Аминокислотные различия в позициях 30 и 57 β-цепи молекул HLA II влияют на специфику пептидсвязывающей бороздки и во многом предопределяют индивидуальный Th2-иммунный ответ на ингаляционные аллергены [10, 15]. Персистирующий характер АР связан со стабильностью аллергенной нагрузки, поэтому стабильные генетические маркеры (например, HLA-гаплотипы II класса) представляют особый интерес как потенциальные предикторы болезни [5, 15, 16]. Молекулы HLA-DR/DQ непосредственно участвуют в презентации аллергенов дендритными клетками и запуске Th2-сенситизации [3, 15]. Наличие устойчивых, структурно-функционально обусловленных HLA-гаплотипов, ассоциированных с атопическим Th2-ответом, формирует основу для создания

молекулярно-генетических методов прогнозирования атопических заболеваний [15].

Цель исследования: определить иммуногенетические маркеры риска развития аллергического ринита с персистирующим течением заболевания у детей на основании анализа ассоциаций с трехлокусными HLA-гаплотипами -DRB1, -DQA1, -DQB1.

Материал и методы

Исследование выполнено по дизайну «случай–контроль». Основная группа (группа случаев) включала 25 детей 5–10 лет с клинически подтвержденным персистирующим аллергическим ринитом, находившихся под наблюдением в КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» в течение 2 лет. В основную группу включались дети с изолированным персистирующим аллергическим ринитом. Наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма) рассматривалось как критерий исключения. Группа сравнения (контрольная популяционная группа) представлена 317 условно здоровыми лицами, сопоставимыми по происхождению (европеоидная популяция славянского происхождения Центрального региона России). Увеличенный объем контрольной выборки использован с целью повышения статистической мощности иммуногенетического анализа при оценке частот редких HLA-гаплотипов и устойчивости расчетов RR/OR. Контрольная выборка сформирована на основе ранее генотипированной базы (предоставленной соавтором), при соблюдении единых подходов к HLA-типированию и статистической обработке. Условно здоровыми считали лиц без клинических признаков аллергических заболеваний / иммунопатологии на момент включения (по данным анамнеза/медицинской документации). Диагноз ПАР установлен аллергологом на основании клинико-anamnestических данных и положительных результатов кожных проб / специфических IgE к бытовым и пыльцевым аллергенам. Участие в исследовании одобрено локальным этическим комитетом, от родителей пациентов получено информированное согласие.

Генотипирование локусов HLA -DRB1, -DQA1 и -DQB1 выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием приборов и наборов реагентов ООО «ДНК-технология» (Россия) в лаборатории иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2019–2023 гг. Изучены трехлокусные HLA-гаплотипы HLA -DRB1, -DQA1, -DQB1, наиболее часто встречающиеся у людей европеоидной расы и обладающие выраженным неравновесным сцеплением между генами.

Статистическую обработку проводили в пакете STATISTICA 10; оценивали частоты гаплотипов в группах случаев и контроля с помощью χ^2 -критерия с поправкой Йейтса. Ассоциацию гаплотипов с заболеванием измеряли по относительному риску (relative risk – RR) и отношению шансов (odds ratio – OR). Связь считали значимой при $OR > 1$. Значение $RR \geq 2$ трактовали как положительную ассоциацию и предрасположенность, $RR < 1$ трактовали как отрицательную ассоциацию и резистентность к патологии. При нулевом значении одной из частот RR выполняли коррекцию по формуле Дж. Холдейна. Критический уровень значимости при сравнении частот принят равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частоты встречаемости основных трехлокусных HLA-гаплотипов у детей с ПАР и в группе сравнения

приведены в таблице. У большинства исследованных гаплотипов существенной разницы между группами не обнаружено ($p > 0,05$). Однако выявлены два HLA-гаплотипа, которые ассоциированы с повышенным риском развития аллергического ринита. Гаплотип HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 встречается у 16% пациентов с ПАП против 3,2% в группе сравнения (разница статистически значима, $p = 0,013$). Носительство данного гаплотипа увеличивает относительный риск заболевания примерно в 4,4 раза, а шансы возникновения АР возрастают в 5,8 раза по сравнению с отсутствием гаплотипа (то есть выявлена сильная ассоциация с болезнью). Другой значи-

мый маркер – HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 выявлен почти у половины больных (48%) и лишь у 23% лиц в группе сравнения ($p = 0,004$). Этот гаплотип достоверно повышает риск развития ПАП ($RR \approx 2,6$, $OR \approx 2,9$), характеризуя ассоциацию умеренной силы. Напротив, гаплотип HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 чаще наблюдается в популяции, чем среди пациентов (10% против 4%), что соответствует относительно низким шансам заболевания ($OR \approx 0,3$). Указанная обратная ассоциация не достигла статистической значимости при данном объеме выборки ($p = 0,369$), но может говорить о протективном эффекте гаплотипа.

Таблица

Частота встречаемости трехлокусных HLA-гаплотипов у детей с персистирующим аллергическим ринитом и в группе сравнения

Гаплотипы HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1	Частота HLA-гаплотипов		p	RR	OR
	основная группа, n=25	группа сравнения, n=317			
	%	%			
DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01	16	21,1	>0,05	–	–
DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01	24	15,1	>0,05	–	–
DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	12	10,7	>0,05	–	–
DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01	32	21,5	>0,05	–	–
DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03	0	11,4	>0,05	–	–
DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:01/*0402	0	4,7	>0,05	–	–
DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03	0	2,8	>0,05	–	–
DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	12	15,1	>0,05	–	–
DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01	16	3,2	<0,05	4,46	5,85
DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8	4	9,8	>0,05	–	–
DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*05:01	0	4,1	>0,05	–	–
DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8	48	23,3	<0,05	2,62	2,9
DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02/*0504	0	3,2	>0,05	–	–

Таблица демонстрирует распределение гаплотипов и величины показателей RR/OR. Согласно принятым критериям, ассоциацию считают сильной при RR или $OR > 4$ и умеренной при значениях 2–4. Как видно, для HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 отмечается сильная положительная ассоциация с заболеванием, для HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 отмечается ассоциация умеренной силы. Остальные изученные гаплотипы не оказывают существенного влияния на предрасположенность к ПАП (RR и OR близки к 1, $p > 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию аллергического ринита, ассоциированной с трехлокусными HLA-гаплотипами HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1. Гаплотипы HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 и HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 достоверно чаще встречаются у детей с персистирующим аллергическим ринитом, чем в группе сравнения, что позволяет рассматривать их как маркеры генетического риска заболевания.

С позиций иммуногенетики ассоциация HLA-гаплотипов с аллергопатологией объясняется их участием в презентации аллергенных пептидов и активации Th2-иммунного ответа [15, 16]. Было показано, что вариации в ключевых позициях β-цепи HLA-II (особенно в 13-м, 30-м и 57-м аминокислотных остатках) существенно влияют на связывание гликопротеинов и аллергенов пыльцы, клещей и плесени.

По данным литературы гаплотип DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 ассоциирован с предрасположенностью к бронхиальной астме и аллергическому

риниту в европейских и китайских выборках [17, 18], что коррелирует с результатами нашего исследования, подтверждая участие гаплотипа в формировании системной Th2-направленной иммунной реакции.

Несмотря на отсутствие статистических различий в частоте встречаемости гаплотипа DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 в группе больных ПАП и в группе сравнения (вероятно, из-за ограниченного числа наблюдений), его низкая встречаемость у пациентов и $OR \approx 0,3$ могут свидетельствовать о протективном значении гаплотипа в отношении развития заболевания. Хорошо известна роль гена HLA-DQB1*06:02 в формировании иммунологической толерантности, в том числе его участие в индуцировании регуляторных Т-клеток (T_{reg}) [19, 20]. В многочисленных исследованиях показано, что HLA-гаплотипы, содержащие аллель DQB1*06:02, ассоциированы с устойчивостью к аутоиммунным заболеваниям, включая сахарный диабет 1-го типа и рассеянный склероз [21]. Эти данные согласуются с гипотезой, в соответствии с которой молекулы HLA-DRB1*13-DQB1*06:02 комплекса менее эффективно презентуют распространённые ингаляционные аллергены и, возможно, способствуют развитию анергии или активации T_{reg} -ответа, снижая вероятность сенсибилизации.

Выявленные нами генетические закономерности позволяют рассматривать аллергический ринит как самостоятельный фенотип, формирующийся вне линейной эволюции системной атопии, что подчеркивает гетерогенность атопического континуума и необходимость персонализированного прогностического подхода.

Полученные иммуногенетические ассоциации согласуются с данными международных GWAS, где

HLA-DQ/DR-локус стабильно ассоциирован с риском atopических заболеваний [16, 19, 22]. Важно отметить, что большинство подобных исследований анализируют аллели в изоляции, в то время как наша работа акцентирует внимание на трехлокусных гаплотипах – структурно-функциональных единицах, обладающих большей биологической значимостью в условиях неравновесного сцепления.

Таким образом, полученные данные подтверждают значимость HLA-региона II класса в патогенезе персистирующего аллергического ринита. Представляется перспективным использование выявленных гаплотипов в составе панелей молекулярно-генетического прогнозирования риска ПАР, а также в изучении эндотипов атопии и механизмов формирования толерантности к аллергенам.

Полученные результаты имеют прикладное значение для генетической прогностики и профилактики аллергических заболеваний. Выявленные HLA-гаплотипы риска могут быть использованы в качестве молекулярно-генетических биомаркеров предрасположенности к персистирующему аллергическому риниту. Предлагается при скрининге детей из групп риска (с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом) проводить HLA-типирование II класса с целью раннего выявления носителей «неблагоприятных» гаплотипов. Генетически предрасположенных к ПАР детей следует брать под диспансерное наблюдение аллерголога, проводить своевременную профилактику и лечение атопии еще до манифестации заболевания. В частности, при подтвержденном носительстве HLA-гаплотипов риска рекомендуются мероприятия по снижению аллергенной нагрузки в быту (устранение бытовых аллергенов, поддержание оптимальной влажности и др.), назначение аллерген-специфической иммунотерапии при первых признаках сенсibilизации, профилактика прогрессирования ринита в бронхиальную астму. Реализация данных профилактических стратегий способна суще-

ственно уменьшить частоту тяжелых форм atopических заболеваний у детей.

Таким образом, комплексный анализ аллелей HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 позволяет клиницисту прогнозировать риск развития персистирующего аллергического ринита и проводить комплекс превентивных мер до клинического проявления болезни. Данный подход может лечь в основу нового метода персонализированной профилактики аллергических заболеваний у детей.

Выводы

1. HLA-гаплотипы риска ПАР у детей. Установлено, что носительство трехлокусных гаплотипов HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 и HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 достоверно повышает вероятность развития персистирующего аллергического ринита. Эти гаплотипы могут рассматриваться как иммуногенетические маркеры высокого (RR~4–5) и умеренного (RR~2–3) риска заболевания, соответственно.

2. Протективный иммуногенетический фактор. Гаплотип HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 демонстрирует потенциально протективную роль в отношении ПАР (RR<1, p>0,05), снижая риск и потенциально предотвращая часть клинических случаев (PF ~8%). Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения протективной роли этого гаплотипа.

3. Иммуногенетическое различие фенотипов атопии. Установленные иммуногенетические особенности больших ПАР подтверждают наличие отдельных эндотипов в рамках atopических заболеваний, которые требуют дифференцированного подхода к прогнозированию и профилактике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (5) Pt. 2: S147–S334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 Jan.; 145 (1): 70–80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15.
- Wise S.K., Cecelia Damask, Lauren T. Roland et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2023; 13 (Issue 4): 293–859. DOI: 10.1002/alr.23090.
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Аллергический ринит: клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: Медпрактика-М, 2023. 159 с. [Khaitov R.M., editor. *Rossiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. Allergicheskii rinit: Clinical recommendations.* Moscow: Medpraktika-M; 2023. 159 p. (In Russ.)]
- Клинические рекомендации: Аллергический ринит. М., 2020. [Clinical recommendations: Allergicheskii rinit. Moscow, 2020. (In Russ.)]
- Rogkakou A., Villa E., Garelli V., Canonica G.W. Persistent Allergic Rhinitis and the XPERT Study. *World Allergy Organ J.* 2011; 4 (Suppl. 3): S32–S36. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318214ba84.
- Bousquet J., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (6): 728–732. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x.
- Kim H.B., Eckel S.P., Kim J.H., Gilliland F.D. Exhaled NO: Determinants and Clinical Application in Children with Allergic Airway

Disease. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8 (1): 12–21. DOI: 10.4168/air.2016.8.1.12.

9. Waage J., Standl M., Curtin J.A. et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat. Genet.* 2018; 50 (8): 1072–1080.

10. Weidinger S., Willis-Owen S.A.G., Kamatani Y. et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet.* 2013; 22 (23): 4841–4856. DOI: 10.1038/s41588-018-0157-1.

11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 4.02.2022 № 1130н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при аллергическом рините». [Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 1130n dated 02/04/2022 «Ob utverzhdenii standartov meditsinskoi pomoshchi vzroslym pri allergicheskome rinite». Moscow, 2022. (In Russ.)]

12. Шамгунова Б.А., Попов Е.А., Левитан Б.Н. Ассоциация аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1 с сезонным аллергическим ринитом и пылевой бронхиальной астмой // Фундаментальные исследования. 2011. № 11 (3). С. 578–581. [Shamgunova B.A., Popov E.A., Levitan B.N. Association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with seasonal allergic rhinitis and pollen bronchial asthma. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 11 (3): 578–581. (In Russ.)]

13. Астафьева Н.Г., Шамгунова Б.А., Кобзев Д.Ю., Михайлова И.Э. Ассоциативные связи между атопией, генами комплекса HLA и другими генами // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 3. С. 5–25. [Astaf'yeva N.G., Shamgunova B.A., Kobzev D.Y., Mikhailova I.E. Associative relationship between atopy, HLA complex genes and other genes. *Russian Journal of Allergy.* 2019; 16 (3): 5–25. DOI: 10.36691/RJA1206 (In Russ.)]

14. Иллек Я.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В. и др. Иммуногенетические параметры при atopическом дерматите с сопут-

ствующим аллергическим ринитом и при самостоятельном аллергическом рините у детей // Вятский медицинский вестник. 2023. № 2 (78). С. 23–25. [Illek Ya. Yu., Suetina I. G., Khlebnikova N. V. et al. Immunogenetic parameters in children with atopic dermatitis associated with allergic rhinitis and in isolated allergic rhinitis. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 2–78: 23–25. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2023-2-23-25.

15. Moffatt M. F., Gut I. G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (13): 1211–1221. DOI:10.1056/NEJMoa0906312.

16. Ferreira M. A. R., Mathur R., Vonk J. M. et al. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104 (4): 665–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.

17. Greenbaum J., Sidney J., Chung J. et al. Functional classification of class II human leukocyte antigen (HLA) molecules reveals seven different supertypes and a surprising degree of repertoire sharing across supertypes. *Immunogenetics*. 2011; 63 (6): 325–335. DOI: 10.1007/s00251-011-0513-0.

18. Lin H. H., Zhang Y., Duan Z. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2022; 50 (3): 47–53. DOI:10.15586/aei.v50i3.470.

19. Wang J. Meta-Analysis of the Association Study between Allergic Rhinitis and HLA-II Gene (DQB1) in Northern China. *J. Healthc. Eng.* 2021 Sep. 23; 2021: 4356770. DOI: 10.1155/2021/4356770. Retraction in: *J. Healthc. Eng.* 2023 Dec. 6; 2023: 9837419. DOI: 10.1155/2023/9837419. PMID: 34603648; PMCID: PMC8486526.

20. Кравченко П. Н., Олейник Е. К. Механизмы нарушения иммунологической толерантности // Труды Карельского научного центра РАН. 2015. № 12. [Kravchenko P. N., Oleinik E. K. Mekhanizmy narusheniya immunologicheskoi tolerantnosti. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN*. 2015; (12). (In Russ.)]

21. Todd J. A., Walker N. M., Cooper J. D., et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2007; 39 (7): 857–864. DOI: 10.1038/ng2068.

22. Ober C., Yao T. C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 10–30. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.

УДК 159.923:612.13

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-69-73

ТИП ЛИЧНОСТИ Д, ИСХОДНЫЙ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Частоедова И. А., Коледаева Е. В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

Цель исследования: определить частоту встречаемости типа Д у студентов-медиков и выявить взаимосвязи типа личности Д с исходным вегетативным тонусом и показателями гемодинамики у студентов-медиков. В исследование были включены 168 студентов (116 девушек и 52 юноши) 1-го и 2-го курсов Кировского государственного медицинского университета в возрасте от 18 до 23 лет. Определяли тип личности Д, исходный вегетативный тонус по индексу Кердо, прямые и расчетные показатели гемодинамики, кардиореспираторные индексы. Были выделены четыре группы испытуемых: без типа Д (вариант нормы), с типом Д, с высокими баллами по шкале «негативная возбудимость», с высокими баллами по шкале «социальное подавление». В выделенных группах был проведен сравнительный анализ исходного вегетативного тонуса и показателей гемодинамики. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica. В ходе исследования определено, что тип личности Д регистрировался у трети студентов, высокие показатели по шкале «негативная возбудимость» характерны для четверти испытуемых, реже отмечалась склонность к социальному подавлению. Гендерных различий в частоте встречаемости типа личности Д и его компонентов не обнаружено. Выявлены взаимосвязи типа личности Д и его компонентов с доминированием симпатического отдела автономной нервной системы («симпатикотония»), частотой сердечных сокращений, отклонением кардиореспираторных индексов от нормы у девушек.

Ключевые слова: тип личности Д, негативная возбудимость, социальное подавление, кардиореспираторные индексы, индекс Кердо, студенты-медики.

TYPE D PERSONALITY, INITIAL AUTONOMIC TONE AND HEMODYNAMIC INDICATORS IN MEDICAL STUDENTS

Chastoedova I. A., Koledaeva E. V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

The objective of the study is to determine the frequency of type D personality occurrence in medical students and to identify the relationship between type D personality and the initial vegetative tone and hemodynamic profile in medical students. The study included 168 students (116 girls and 52 boys) of the 1st and 2nd years of Kirov State Medical University aged 18–23 years. Type D personality, the initial vegetative tone according to the Kerdo index, direct and calculated hemodynamic indices, and cardiorespiratory indices were determined. Four groups of subjects were identified: without type D (normal variant), with type D, with higher negative excitability, and with higher social suppression. A comparative analysis of the initial vegetative tone and hemodynamic profile was carried out in the identified groups. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica program. Type D personality was registered in a third of the students, higher negative excitability was typical for a quarter of the subjects, and a tendency to social suppression was noted less frequently. Gender differences in the frequency of type D personality and its components were not found. A relationship between type D personality and its components and the dominance of the sympathetic part of the autonomic nervous system ("sympathicotonia"), heart rate, and deviation of cardiorespiratory indices from the norm in girls have been found.

Keywords: personality type D, negative excitability, social inhibition, cardiorespiratory indices, Kerdo index, medical students.

Введение

Тип личности Д («дистрессорный»), при котором отмечается склонность к негативным эмоциям с одновременным подавлением их проявлений при социальных взаимодействиях, является хроническим психологическим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечена высокая частота встречаемости типа Д (35%) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. В исследованиях была выявлена высокая частота (22–33%) встречаемости типа личности Д и в неклинических группах [3–5].

Установлено, что у здоровых студентов-медиков с типом личности Д отмечается преобладание неадекватных стратегий преодоления стресса [6]. Выявлена взаимосвязь типа личности Д с номофобией и зависимостью от смартфонов у студентов [7], изучена связь типа личности Д у медицинских работников с синдромом эмоционального выгорания [8]. У работающего взрослого населения в общей популяции отмечена взаимосвязь типа Д с эмоциональным истощением [9] и развитием бессонницы [10]. Доказано, что нет влияния типа Д на уровень интернет-зависимости [11].

Однако, несмотря на возросший интерес к изучению типа Д как психосоциального фактора риска, в неклинических группах исследования малочисленны.

Цель исследования: определить частоту встречаемости типа Д у студентов-медиков и выявить взаимосвязи типа личности Д с исходным вегетативным тонусом и показателями гемодинамики у студентов-медиков.

Материал и методы

В исследование были включены 168 студентов 1-го и 2-го курсов Кировского государственного медицинского университета (116 девушек и 52 юноши) в возрасте от 18 до 23 лет ($19,55 \pm 0,16$ года). Среди испытуемых не было студентов с высокой физической активностью, занимающихся спортом. Обследование проводили в осеннем семестре, в первой половине дня (до 12 часов), в период, когда не было текущей аттестации (зачетов и коллоквиумов).

Тип личности Д определяли с помощью русскоязычной версии шкалы DS14-RU [12]. Испытуемого относили к типу личности Д, если по обеим шкалам («негативной возбудимости» и «социального подавления») суммарный показатель равнялся или превышал 10 баллов.

У всех испытуемых в состоянии покоя (в положении сидя) с помощью автоматического тонометра AND UA-777 (A&D Company, Ltd., Япония) измеряли систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.). Критерием исключения из исследования было повышение артериального давления во время процедуры измерения. По полученным результатам делали расчет показателей гемодинамики: пульсового давления (ПД, мм рт. ст.), среднего гемодинамического давления (СрГД, мм рт. ст.), ударного объема крови (УОК, мл), минутного объема крови (МОК, л/мин.), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$). Для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы использовали расчеты кардиореспираторных индексов: индекса Робинсона или двойного произведения (ДП, усл. ед.), коэффициента экономичности кровообра-

щения (КЭК усл. ед.), типа саморегуляции кровообращения (ТСК, усл. ед.), индекса Хильдебрандта (ИХ, усл. ед.).

Оценку исходного вегетативного тонуса проводили с помощью расчета индекса Кердо (ВИК, усл. ед.). Значения ВИК от -10 усл. ед. до $+10$ усл. ед. характеризуют равновесие между симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы (АНС), показатели, превышающие $+10$ усл. ед. свидетельствуют о симпатикотонии (преобладании тонуса симпатического отдела), а меньше -10 усл. ед. – о ваготонии (преобладании тонуса парасимпатического отдела) [13].

Все расчеты проведены с помощью таблиц Excel, а для статистической обработки результатов использовали программу Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер 136-394-673. Проверка данных с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка на нормальность распределения показала соответствие некоторых показателей закону нормального распределения, поэтому результаты представлены в виде ошибки среднего арифметического (М) и стандартной ошибки средней ($\pm m$). И тогда для сравнения количественных показателей независимых выборок применяли параметрический t-критерий Стьюдента. При несоответствии данных кривой нормального распределения они описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей, а при сравнении показателей в группах применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественный анализ результатов осуществляли с помощью критерия хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен по критерию Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Тип личности Д выявлен у 49 студентов (29,2%), у девушек незначительно чаще (у 31,9% респондентов, 37 человек), чем у юношей (у 23,1% опрошенных, 12 человек) (рис.), что согласуется с данными литературы [3–5]. У остальных обучающихся (119 студентов) не отмечен тип личности Д, однако лишь у 60 студентов баллы по обеим шкалам опросника были ниже 10 и соответствовали нормальным значениям. Тенденция испытывать негативные отрицательные дистрессорные эмоции (высокие баллы по первой шкале опросника) зарегистрирована у 25,9% девушек (30 человек) и 23,1% юношей (12 человек). Склонность к социальному подавлению эмоций (т.е. меньшее количество персональных связей и нежелание разделять отрицательные эмоции с другими людьми, дискомфорт при общении с незнакомцами) выявлена

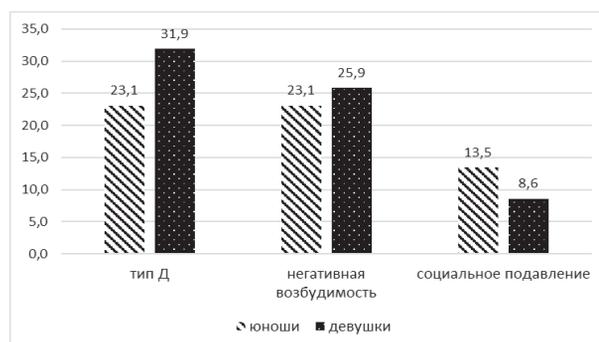


Рис. Частота встречаемости типа личности Д и его компонентов у юношей и девушек

Таблица 1

Частота встречаемости обучающихся с различными типами вегетативного тонуса в исследуемых группах

Исследуемые группы	1-я группа, вариант нормы, n=60		2-я группа, тип Д, n=49		3-я группа, негативная возбудимость, n=42		4-я группа, социальное подавление, n=17	
	ю, n=21	д, n=39	ю, n=12	д, n=37	ю, n=12	д, n=30	ю, n=7	д, n=10
Исходный вегетативный тонус	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
«Нормотоники»	8 (38,1)	15* (38,5)	6 (50,0)	10 (27,0)	3 (25,0)	5* (16,7)	3 (42,9)	2 (20,0)
«Симпатотоники»	7 (33,3)	19* (48,7)	3 (25,0)	21 (56,8)	6 (50,0)	22* (73,3)	4 (57,1)	6 (60,0)
«Ваготоники»	6 (28,6)	5 (12,8)	3 (25,0)	6 (16,2)	3 (25,0)	3 (10,0)	0 (0)	2 (20,0)

Примечание: ю – юноши; д – девушки, * – статистически значимые различия между группами по критерию хи-квадрат.

Таблица 2

Показатели гемодинамики у юношей в исследуемых группах

исследуемые группы	1-я группа, вариант нормы, n=21	2-я группа, тип Д, n=12	3-я группа, негативная возбудимость, n=12	4-я группа, социальное подавление, n=7
САД, мм рт. ст.	120,0 [110,0; 125,0]	116,0 [110,0; 127,0]	120,0 [116,0; 131,5]	128,0 [102,0; 130,0]
ДАД, мм рт. ст.	77,0 [709,0; 80,0]	71,0 [70,0; 80,0]	76,0 [72,0; 85,0]	78,0 [70,0; 80,0]
ЧСС, уд./мин.	77,8±2,3*	74,3±3,2	80,5±3,9	87,9±4,1*
ПД, мм рт. ст.	40,0 [40,0; 50,0]	40,0 [40,0; 50,0]	44,0 [36,5; 55,0]	44,0 [35,0; 56,0]
СрГД, мм рт. ст.	93,3 [83,3; 96,7]	89,2 [83,3; 93,3]	94,5 [89,3; 96,3]	90,7 [85,0; 94,7]
УОК, мл	65,8±1,3	67,0±2,3	66,3±2,6	66,8±3,3
МОК, л/мин.	5,2±0,2	5,0±0,3	5,4±0,4	5,9±0,4
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵	1394,9 [1264,4; 1643,7]	1508,3 [1252,9; 1614,0]	1399,9 [1131,8; 1781,2]	1364,5 [1096,3; 1467,9]
ВИК, усл. ед.	4,8 [-14,3; 10,3]	0,0 [-13,0; 10,6]	8,0 [-16,5; 14,8]	11,1 [4,4; 22,7]
ДП, усл. ед.	91,0 [84,0; 107,5]	89,1 [77,6; 93,5]	93,8 [83,4; 116,5]	103,5 [88,4; 117,0]
КЭК, усл. ед.	3360,0 [3000,0; 3600,0]	3330,0 [3030,0; 3600,0]	3020,0 [2610,0; 4859,0]	3960,0 [3150,0; 4648,0]
ИХ, усл. ед.	4,7 [4,1; 5,3]	4,2 [3,9; 4,6]	4,8 [4,3; 6,8]	5,6 [4,2; 7,0]
ТСК, усл. ед.	95,2 [89,7; 114,3]	98,7 [83,3; 113,0]	92,0 [85,2; 116,5]	88,9 [77,3; 95,7]

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

у 8,6% девушек (10 студенток) и 13,5% юношей (7 студентов). Гендерных различий в частоте встречаемости типа личности Д и его компонентов не обнаружено. В литературных источниках показана более высокая частота типа Д и его компонента «негативная возбудимость» у женщин в возрасте старше 55 лет с АГ и /или ИБС [1].

Для сравнительного анализа показателей вегетативного тонуса и параметров гемодинамики все испытуемые были разделены на четыре группы: 1-я группа (60 студентов: 21 юноша и 39 девушек) – не тип Д (вариант нормы); 2-я группа (49 студентов: 12 юношей и 37 девушек) – с типом личности Д; 3-я группа (42 студента: 12 юношей и 30 девушек) – высокие баллы по первой шкале опросника «негативная возбудимость»; 4-я группа (17 студентов: 7 юношей и 10 девушек) – высокие баллы по второй шкале «социальное подавление».

При оценке исходного вегетативного тонуса по индексу Кердо было обнаружено, что большинство испытуемых (89 студентов, 53%) относились к «симпатотоникам», у девушек значительно чаще (p=0,03), чем у юношей, выявлялось доминирование симпатического отдела автономной нервной системы (58,6% и 40,3% соответственно). Высокая частота «симпатикотонии» может быть обусловлена как интенсивной умственной нагрузкой у студентов медицинского вуза, так и процессами адаптации к учебной деятельности на первом и втором курсах. Баланс симпатического и парасимпатического отделов («нормотония») отмечен у 30,4% (51 обучающегося), у юношей незначительно чаще (у 36,5%), чем у девушек (27,6%). Лишь у 16,3% (28 студентов) зарегистрировано доминирование парасимпатического отдела автономной

нервной системы («ваготония»), с небольшим преобладанием у юношей (у 23,1%) над девушками (у 13,8%).

Сопоставление частоты встречаемости различных типов исходного вегетативного тонуса в исследуемых группах (табл. 1) показало, что у юношей достоверных различий не выявлено, а у девушек значительно чаще доминирование симпатического отдела («симпатикотония») и реже баланс двух систем («нормотония») отмечены в 3-й группе.

Таким образом, высокая негативная возбудимость в сочетании с доминированием тонуса симпатического отдела автономной нервной системы может увеличивать риск развития сердечно-сосудистой патологии у девушек. Исследования вегетативной реактивности у студентов-медиков, описанные в мировой литературе, также указывают на повышенную симпатическую активность (хотя и без достоверной разницы между группой с типом Д и без него) и большим сдвигом в вегетативных пробах у девушек [14].

Сравнительный анализ средних и медианных значений параметров гемодинамики в исследуемых группах у юношей показал, что имелась тенденция к повышению САД, МОК, ДП, КЭК и ИХ в 4-й группе в сравнении с первой. Значительно выше (p=0,04) у юношей 4-й группы ЧСС (табл. 2).

У девушек сопоставление средних и медианных значений выявило достоверно более низкие значения САД, ПД и КЭК у девушек 4-й группы в сравнении с данными 1-й группы (табл. 3). Однако анализ лишь усредненных значений не дает полного представления об особенностях гемодинамики у испытуемых, а отсутствие

Показатели гемодинамики у девушек в исследуемых группах

Исследуемые группы Показатели	1-я группа, вариант нормы, n=39	2-я группа, тип Д, n=37	3-я группа, негативная возбудимость, n=30	4-я группа, социальное подавление, n=10
	САД, мм рт. ст.	112,0* [106,0; 120,0]	110,0 [105,0; 120,0]	112,5 [102,0; 120,0]
ДАД, мм рт. ст.	70,0 [67,0; 80,0]	75,0 [66,0; 80,0]	70,0 [60,0; 77,0]	69,0 [60,0; 80,0]
ЧСС, уд./мин.	79,4±1,6	79,7±1,6	82,0±2,1	78,8±3,7
ПД, мм рт. ст.	40,0* [35,0; 46,5]	40,0 [30,0; 42,0]	41,0 [36,0; 46,0]	32,5* [30,0; 38,0]
СрГД, мм рт. ст.	86,7 [80,7; 92,3]	85,3 [80,0; 93,3]	85,5 [76,7; 91,0]	80,8 [70,0; 90,0]
УОК, мл	66,5±1,2	64,3±1,3	67,6±1,4	63,9±1,8
МОК, л/мин.	5,3±0,1	5,1±0,1	5,5±0,5	5,1±0,3
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁵	1285,9 [1144,6; 1539,0]	1292,1 [1188,4; 1554,0]	1176,7 [1063,3; 1306,3]	1110,9 [1080,8; 1547,2]
ВИК, усл. ед.	8,0 [0,0; 19,8]	11,1 [0,0; 16,7]	17,0 [9,1; 22,7]	19,5 [2,8; 25,0]
ДП, усл. ед.	89,1 [79,9; 96,0]	92,4 [74,9; 100,0]	90,6 [78,4; 104,1]	78,1 [72,0; 923,4]
КЭК, усл. ед.	3071,0* [2720,0; 3900,0]	2940,0 [2640,0; 3280,0]	3220,0 [2730,0; 3900,0]	2460,0* [2250,0; 2880,0]
ИХ, усл. ед.	4,8 [4,3; 5,6]	4,6 [4,1; 5,1]	4,7 [4,1; 5,4]	5,3 [4,4; 6,2]
ТСК, усл. ед.	92,0 [80,2; 100,0]	88,9 [83,3; 100,0]	83,0 [77,3; 90,9]	80,5 [75,0; 97,2]

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Таблица 4

Частота встречаемости параметров кардиореспираторных индексов в исследуемых группах

Исследуемые группы Показатели	1-я группа, вариант нормы, n=60		2-я группа, тип Д, n=49		3-я группа, негативная возбудимость, n=42		4-я группа, социальное подавление, n=17	
	ю, n=21	д, n=39	ю, n=12	д, n=37	ю, n=12	д, n=30	ю, n=7	д, n=10
Сердечный тип саморегуляции	8 (38,1)	19 (48,7)*	2 (16,7)	20 (54,1)	6 (50,0)	22 (73,3)*	4 (57,1)	6 (60,0)
Высокое значение ИХ	8 (38,1)	16 (41,0)*	2 (16,7)	14 (37,8)	5 (41,7)	12 (30,8)	3 (42,9)	8 (80,0)*
Ниже среднего значения ДП	7 (33,3)	10 (25,6)	2 (16,7)	13 (35,1)	5 (41,7)	10 (33,3)	5 (71,4)	1 (10,0)
Высокое значение КЭК	16 (76,2)	20 (51,3)*	9 (75,0)	16 (43,2)	6 (50,0)	16 (53,3)	6 (85,7)	2 (20,0)*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами по критерию хи-квадрат.

значимых различий по параметрам гемодинамики как у юношей, так и у девушек может быть обусловлено тем, что в каждой группе были испытуемые с различным исходным вегетативным тонусом и, следовательно, механизмами регуляции.

Корреляционный анализ значений по группам выявил некоторые закономерности. Так, у испытуемых 1-й группы не обнаружены значимые взаимосвязи баллов по шкалам опросника на тип Д с параметрами гемодинамики. У студентов 2-й группы (с типом Д) многочисленные значимые корреляционные связи ($p \leq 0,05$) отмечены у юношей. При повышении баллов по шкале «негативная возбудимость» снижаются ЧСС ($r = -0,78$), ВИК ($r = -0,62$), ДП ($r = -0,76$). У девушек этой группы определена положительная взаимосвязь баллов по шкале «негативная возбудимость» с ЧСС ($r = 0,38$). Такая же тенденция прослеживалась у девушек 3-й группы: чем выше баллы по шкале «негативная возбудимость», тем выше ЧСС ($r = 0,37$). У юношей этой группы значимых корреляционных связей не выявлено. У юношей 4-й группы повышение общего балла по опроснику на тип личности Д привело к снижению МОК ($r = -0,85$).

При оценке кардиореспираторных индексов были получены следующие результаты. Сердечный тип саморегуляции кровообращения (ТСК), как наименее оптимальный среди трех типов, встречался более, чем у половины испытуемых (у 51,8%, 87 человек). Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что у 51,1% студентов первого курса определялся сердечный вариант саморегуляции кровообращения, характеризующийся признаками цент-

рализации вегетативной регуляции с преобладанием симпатических влияний, более высокими значениями частоты сердечных сокращений в покое и минутного объема крови, перенапряжением и срывом механизмов адаптации [15]. У девушек сердечный тип саморегуляции регистрировался значительно чаще ($p = 0,02$), чем у юношей (57,8% и 38,5% соответственно). При сопоставлении частоты встречаемости сердечного типа саморегуляции в сравниваемых группах можно заключить, что у девушек 3-й группы с высокими значениями компонента «негативная возбудимость» он обнаруживался чаще ($p = 0,04$), чем у лиц 1-й группы (табл. 4).

У юношей достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено. Повышение индекса Хильдебрандта (ИХ) может характеризовать рассогласованность в работе дыхательной и сердечно-сосудистой систем [16]. У 40,5% (68 студентов) отмечалось повышение этого показателя, значимых различий между юношами (у 34,6%) и девушками (у 43,1%) не выявлено. Отклонение индекса от нормы чаще обнаруживалось у девушек 4-й группы с высокими значениями компонента «социальное подавление». Значения индекса Робинсона (двойное произведение, ДП) ниже среднего (95–110 усл. ед.) указывают на нарушение регуляции деятельности сердца и косвенно свидетельствуют о недостаточном снабжении сердечной мышцы кислородом [15]. Такие значения были выявлены у трети испытуемых (31,5%, 53 студента), отличия между юношами (у 36,5%, 19 человек) и девушками (у 29,3%, 34 человека) незначительны. Различий показателя между группами не выявлено, однако у юношей имелась тенденция к повышению частоты встречаемости значений

ниже среднего у испытуемых 4-й группы. Повышение коэффициента экономичности кровообращения (КЭК) свыше 3000 усл. ед. указывает на большее затруднение в работе системы и на неэкономный расход энергетических средств для ее деятельности [17]. Высокие значения показателя были обнаружены более, чем у половины обучающихся (у 54,2%, 91 студента), у юношей (в 71,2% случаев, 37 человек) достоверно чаще ($p=0,003$), чем у девушек (в 46,6% случаев, 54 человека). У девушек 4-й группы значительно реже отмечались высокие значения КЭК, чем у девушек 1-й группы. Полученные результаты указывают на снижение функциональных возможностей и резервов сердечно-сосудистой системы у девушек.

Текущее исследование показало, что в большей степени тип личности Д и отдельные его компоненты оказывают влияние на женский организм. Скрининг на тип личности Д и анализ взаимосвязи его компонентов с различными показателями, характеризующими функциональное состояние и здоровье студентов в целом, необходимо продолжать, чтобы изучить причинно-следственные связи и роль этого фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Литература/References

1. Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г. и др. (от имени исследователей 30 российских центров). Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА // Кардиология. 2018. № 58 (11). С. 5–16. [Pogosova N. V., Boitsov S. A., Oganov R. G. et al. (on behalf of the researchers 30 Russian centers). Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the КОМЕТА (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018; 58 (11): 5–16. (In Russ.)]
2. Сумин А. Н., Щеглова А. В. Ассоциация типа личности Д и уровня депрессии с копинг-стратегиями у больных хроническим коронарным синдромом // Артериальная гипертензия. 2024. № 30 (3). С. 304–317. [Sumin A. N., Shcheglova A. V. Association of personality type D and depression level with coping strategies in patients with chronic coronary syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2024; 30 (3): 304–317. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2305.
3. Горшков-Кантакузен В. А., Григорьев А. А. Распространенность личностного типа Д среди студентов высших учебных заведений // Вестник Нижегородского государственного университета. 2017. № 4. С. 96–99. [Gorshkov-Kantakuzen V. A., Grigor'yev A. A. The prevalence of personality type D among students of higher educational institutions. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; 4: 96–99. (In Russ.)]
4. Shengnan Wang, Licai Zhao, Xuji Jia et al. Do the male with type D personality have more mental symptoms? Evidence from coping tendency of Chinese college students. *Personality and Individual Differences*. 2021; 177: 110811. DOI: 10.1016/j.paid.2021.110811.
5. Domagalska J., Rusin M., Razzaghi M., Nowak P. Personality type D, level of perceived stress, insomnia, and depression among high school teachers in Poland. *Front. Psychol.* 2021; 12: 626945. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.626945.
6. Щеглова А. В., Сумин А. Н., Прокашко И. Ю. Оценка копинг-стратегий у студентов с типом личности Д // Байкальский медицинский журнал. 2023. Т. 2. № 3. С. 125–126. [Shcheglova A. V., Sumin A. N., Prokashko I. Yu. Evaluation of coping strategies in students with personality type D. *Baikal'skii meditsinskii zhurnal*. 2023; 2 (3): 125–126. (In Russ.)] DOI: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-125-126.
7. Yuntian Xie, Siyi Luo. The associations among type D personality and nomophobia, metacognitions about smartphone use, smartphone addiction in Chinese university freshmen: a two-wave study. *BMC Psychiatry*. 2024 Sep. 17; 24 (1): 620. DOI: 10.1186/s12888-024-06073-8.
8. Tekin A., Karadag H., Yayla S. The relationship between burnout symptoms and type D personality among health care professionals in Turkey. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2017; 72 (3): 173–177. DOI: 10.1080/19338244.2016.1179168.
9. Van den Tooren M., Rutte C. Explaining emotional exhaustion and work engagement: the role of job demands-resources and type D personality. *Int. J. of Stress Management*. 2016; 23: 147–66. DOI: 10.1037/a0039754.

Выводы

1. Почти у трети студентов выявлен тип личности Д, у четверти испытуемых высокая негативная возбудимость, реже отмечалась склонность к социальному подавлению эмоций.
2. У девушек с высокими значениями по шкале «негативная возбудимость» значительно чаще регистрировалось доминирование симпатического отдела автономной нервной системы (симпатикотония).
3. Выявлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи значений по шкалам опросника на тип личности Д с параметрами гемодинамики у юношей и девушек. У девушек с высокими значениями негативной возбудимости выше частота сердечных сокращений в покое.
4. Сниженные функциональные возможности сердечно-сосудистой системы чаще определялись у девушек 3-й и 4-й групп.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

10. Akram U., McCarty K., Akram A. et al. The relationship between type D personality and insomnia. *Sleep Health*. 2018; 4: 360–363. DOI: 10.1016/j.sleh.2018.04.005.
11. Holdoš J. Type D personality in the prediction of internet addiction in the young adult population of Slovak Internet users. *Curr. Psychol.* 2017; 36: 861–868. DOI: 10.1007/s12144-016-9475-6.
12. Пушкарев Г. С., Мацкеплишвили С. Т., Кузнецов В. А. Новая русскоязычная версия опросника DS14-RU: оценка надежности и валидности // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49. № 2. С. 113–124. [Pushkarev G. S., Matskeplishvili S. T., Kuznetsov V. A. A new Russian-language version of the DS14-RU questionnaire: assessment of reliability and validity. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021; 49 (2): 113–124. (In Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-033.
13. Понкратова Т. В., Першина А. Е., Тюнина О. И. и др. Изменения умственной работоспособности студентов как показателя ментального здоровья // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2020. № 80. С. 82–88. [Ponkratova T. V., Pershina A. E., Tyunina O. I. et al. Changes in students' mental performance as an indicator of mental health. *Nauchno-meditsinskii vestnik Central'nogo Chernozem'ya*. 2020; 80: 82–88. (In Russ.)]
14. Shuba Narasimhan, R. Abhilasha Singh Panwar. Assessment of Cardiac Autonomic Functions in Medical Students With Type D Personality. *J. Clin Diagn Res*. 2016; 10 (2): 15–9. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17516.7214.
15. Сысоева Л. А., Ляхова О. Л., Мезенцева О. А., Ефанов А. М. Тип саморегуляции кровообращения как индикатор адаптации студентов-первокурсников к обучению в вузе // Современные вопросы биомедицины. 2025. Т. 9. № 2 (32). [Sysoeva L. A., Lyakhova O. L., Mezentseva O. A., Efanov A. M. The type of self-regulation of blood circulation as an indicator of the adaptation of first-year students to university studies. *Modern Issues of Biomedicine*. 2025; 9 (2–32). (In Russ.)] DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_02_20.
16. Мокашева Ек. Н., Мокашева Ев. Н., Гребенникова И. В. и др. Быстрая оценка показателей сердечно-сосудистой системы с помощью кардиореспираторных индексов // Успехи современной биологии. 2023. Т. 143. № 2. С. 131–137. [Mokasheva Ek. N., Mokasheva Ev. N., Grebennikova I. V. et al. Rapid assessment of cardiovascular system parameters using cardiorespiratory indices. *Advances in Current Biology*. 2023; 143 (2): 131–137. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0042132423020072.
17. Казантинова Г. М., Чарова Т. А., Власова Т. Н., Цуцаева М. В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у студентов, проживающих в сельской местности // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2021. № 3 (193). С. 171–177. [Kazantinova G. M., Charova T. A., Vlasova T. N., Tsutsayeva M. V. The functional state of the cardiovascular system in students living in rural areas. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta*. 2021; 3–193: 171–177. (In Russ.)] DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2021.3.p171-177.

ДУПЛИКАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ II)

¹Барова Н. К., ²Разин М. П., ³Аксельров М. А., ¹Григорова А. Н., ¹Луныка А. Н., ¹Ескина Е. Н., ¹Мащенко В. Н.,
¹Даниелова Я. Г., ¹Аванесян Д. Р.

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
(350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4), e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия
(610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112)

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия
(625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

Дупликация кишечника – редкая врожденная аномалия, характеризующаяся частичным или полным удвоением различных сегментов кишечной трубки. Локализация дупликации чаще всего отмечается в области илеоцекального клапана, что обусловлено специфическими особенностями эмбрионального кровоснабжения и иннервации данной зоны. Клинические проявления дупликации кишечника варьируются в зависимости от ее размеров, локализации и степени нарушения проходимости кишечного тракта. Бессимптомное течение наблюдается в случаях малых размеров дупликации или при отсутствии компрессии окружающих структур. Прогноз при дупликации кишечника зависит от своевременности диагностики и адекватности проводимого лечения. В большинстве случаев при своевременном хирургическом вмешательстве прогноз является благоприятным. Однако при наличии осложнений, таких как инвагинация или сопутствующие заболевания, прогноз может быть менее оптимистичным, что требует индивидуального подхода к каждому клиническому случаю. В этом обзоре рассматривается эмбриологическое происхождение и описываются анатомические типы дупликаций с описанием основных принципов диагностики и хирургического лечения.

Ключевые слова: дупликация кишечника, удвоение пищеварительного тракта, дети, клиника, диагностика, лечение.

GASTROINTESTINAL TRACT DUPLICATIONS IN CHILDREN. A LITERATURE REVIEW (PART II)

¹Barova N. K., ²Razin M. P., ³Aksel'rov M. A., ¹Grigороva A. N., ¹Luniaka A. N., ¹Eskina E. N., ¹Mashchenko V. N.,
¹Daniyelova Ya. G., ¹Avanesian D. R.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (350063, Krasnodar, Mitrofan Sedin St., 4),
e-mail: alina.mashchenko@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112)

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

Intestinal duplication is a rare congenital abnormality characterized by partial or complete doubling of various segments of the intestinal tube. Most often, duplication is localized near the ileocecal valve. It is due to specifics of blood and nerve supply of this zone. The clinical manifestations of intestinal duplication vary depending on its size, localization and the degree of intestinal obstruction. The disease is asymptomatic in cases of a small size of duplication or in the absence of compression of the surrounding structures. The prognosis for intestinal duplication depends on the timeliness of the diagnosis and adequacy of the treatment. In most cases, with timely surgical intervention, the prognosis is favorable. However, in case of complications, such as invagination or comorbid diseases, the prognosis can be less optimistic, which requires an individual approach to each clinical case. This review discusses embryological origin and describes the anatomical types of duplications and basic principles of their diagnosis and surgical treatment.

Keywords: intestinal duplication, doubling of the digestive tract, children, clinic, diagnosis, treatment.

Окончание. Начало в № 4 (88)-2025.

Удвоения желудка, представляющие собой одну из форм дупликаций ЖКТ, составляют приблизительно 4–8% от всех случаев дупликаций данной системы [6, 20, 57]. Примечательно, что в отличие от других видов дупликаций удвоения желудка демонстрируют явную гендерную предрасположенность, с более высокой частотой встречаемости у девочек, что подтверждается исследованиями Passos I. D. и соавторов [22]. Морфологи-

чески удвоение желудка чаще всего представляет собой замкнутую кисту овальной или сферической формы, локализирующуюся по большой кривизне или задней стенке основного органа. Согласно данным Passos и коллег, более 80% диагностированных случаев удвоений желудка носят кистозный характер и не имеют сообщения с просветом желудка, что указывает на их структурную и функциональную автономность [47, 58].

Анализ литературных данных указывает на то, что в 35–53,8% случаев удвоение желудка протекает бессимптомно [36, 59]. Такое процентное расхождение может быть обусловлено размерами удвоения и тем, что у большинства пациентов оно не имело сообщения с просветом желудка, что, скорее всего, снижает вероятность манифестации симптомов. Клинические манифестации данного патологического состояния демонстрируют значительную вариабельность, обусловленную рядом факторов, включая анатомическое расположение новообразования, его морфологические характеристики, наличие эктопированной слизистой оболочки, а также наличие или отсутствие сообщения с просветом желудка [35, 56]. В ряде случаев заболевание протекает латентно и может быть выявлено исключительно при проведении рутинных диагностических процедур, таких как эндоскопическое исследование или ультразвуковое сканирование. Однако в других клинических сценариях пациенты могут предъявлять неспецифические жалобы, включая ощущение тяжести в эпигастриальной области, абдоминальные боли различной интенсивности и периодическую рвоту. В некоторых случаях патологический процесс манифестирует острыми клиническими симптомами, свидетельствующими о развитии осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, перфорация стенки желудка или обструкция антрального отдела желудка, что требует незамедлительного медицинского вмешательства. В литературе описаны случаи злокачественной трансформации слизистой оболочки дупликаций желудка, однако эти наблюдения ограничены взрослой популяцией, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области [59].

Для диагностики удвоения желудка применяются разнообразные методы визуализации, каждый из которых обладает своими уникальными характеристиками и возможностями. Ультразвуковое исследование является одним из наиболее информативных методов в данном контексте. При удвоении желудка на УЗИ визуализируется кистозная структура с четкими, ровными контурами, заполненная эхооднородной жидкостью с плотностью менее 10 НУ. Важно отметить, что толщина стенки этой структуры составляет около 4 мм, что соответствует типичным характеристикам стенки желудка. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография также играют значительную роль в диагностике, хотя и не являются основными методами исследования. Эти технологии особенно эффективны при выявлении образований значительных размеров, а также при дифференциальной диагностике со злокачественными новообразованиями и кистозными мальформациями общего желчного протока и поджелудочной железы. Кроме того, они позволяют обнаружить сопутствующую патологию, что существенно повышает точность и полноту диагностики. Рентгеноконтрастное исследование применяется редко и позволяет лишь заподозрить наличие дополнительного образования в области желудка, приблизительно охарактеризовать его размеры и локализацию [36, 56]. Эндоскопическое исследование информативно при сообщающихся формах удвоений желудка. В зарубежной практике широко используется эхоэндоскопическое исследование, которое считается методом выбора в распознавании кистозных удвоений пищевода. Оно позволяет проводить биопсию и дифференцировать кистозное образование от опухолей без лучевой нагрузки для пациента. Специфическим диагностическим признаком удвоений при эхоэндоскопии является наличие перистальтики в образовании [60].

В литературе описаны различные хирургические подходы к лечению удвоения желудка, включая марсупиализацию с последующим разрушением слизистой оболочки, частичную резекцию желудка, гастроэктомию при обширном поражении, создание гастрогастростомического анастомоза между удвоенным сегментом и основным просветом желудка, а также энуклеацию [61]. В современной практике при всех видах удвоений пищеварительного тракта предпочтение отдается методам минимально инвазивной хирургии, таким как торакоскопические, лапароскопические, лапароскопически-ассистированные и внутрипросветные вмешательства [62]. Эти оперативные техники должны соответствовать принципам радикальной хирургии, предусматривающим полное удаление удвоенного сегмента, а в случае невозможности этого – тотальное иссечение слизистой оболочки. В случаях, когда изолированное удаление удвоенного сегмента невозможно, применяется резекция желудка в сочетании с эктопированным образованием. Операция дополняется пластикой пилорического отдела желудка или формированием гастроэнтероанастомоза по Ру на выключенной петле тонкой кишки [47, 59]. В контексте нашего исследования во всех клинических наблюдениях были реализованы радикальные оперативные вмешательства, при этом доля малоинвазивных техник составила 84,6%, что свидетельствует о высокой эффективности применения современных хирургических методик.

Дупликационные кисты двенадцатиперстной кишки представляют собой редкую патологию, составляющую лишь 4% от общего числа дупликаций желудочно-кишечного тракта [5, 26, 60]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости данной аномалии у новорожденных не превышает 1 случая на 100000 рождений [61]. Результаты метаанализа, проведенного в 2010 году, свидетельствуют о том, что за десятилетие было освещено менее 50 случаев дуоденальных дупликационных кист как у детей, так и у взрослых [62]. Впервые данное патологическое состояние было описано Calder в 1733 году, что свидетельствует о его многовековой истории изучения и признания в медицинской науке. Патогенез дуоденальной дупликационной кисты, вероятно, обусловлен компрессией эпителия двенадцатиперстной кишки в процессе роста дорсального бугорка поджелудочной железы или эктопической сегрегацией кишечного эпителия [63]. Клиническая манифестация данного патологического состояния характеризуется значительной вариабельностью, зависящей от размера, локализации кисты и ее анатомических взаимосвязей с окружающими структурами. Интервал между дебютом клинических симптомов и установлением окончательного диагноза является относительно продолжительным, составляя в среднем более одного года. Эта задержка обусловлена недостаточной специфичностью клинической симптоматики и недостаточной осведомленностью медицинского сообщества о данном заболевании. Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями являются абдоминальная боль, тошнота и рвота.

Панкреатит является наиболее распространенным осложнением, патогенез которого может быть обусловлен различными механизмами. Во-первых, это преходящая дуоденальная обструкция, вызванная подвижностью кисты и препятствующая нормальному оттоку содержимого через большой дуоденальный сосочек. Во-вторых, сдавление протоков поджелудочной железы или гепатобилиарной системы крупной кистой [65]. В-третьих, обструкция протоков поджелудочной железы может быть

вызвана миграцией билиарного осадка или микролитов, вязким слизистым секретом или геморрагическим содержимым, возникающим в результате разрыва кисты [33].

В контексте эктопической слизистой оболочки желудка, наблюдаемой в приблизительно 20% случаев, существует риск развития внутрикистозного кровотечения или перфорации кисты, что может привести к желудочно-кишечному кровотечению и перитониту [44]. Внутрипросветные кисты представляют собой диагностическую дилемму, поскольку их трудно дифференцировать от холедохоцеле, особенно в случае холедохоцеле III типа [17, 21]. Окончательный дифференциальный диагноз возможен исключительно на основании патологоанатомического исследования, поскольку дуоденальная дубликационная киста характеризуется наличием слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки как внутри, так и снаружи, с отчетливым слоем гладкой мускулатуры. Диагностический подход включает в себя использование ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии, в зависимости от клинических подозрений. Два ключевых ультразвуковых признака, с высокой вероятностью указывающих на дубликацию кишечника, включают наличие перистальтики и патогномичный признак «двойной стенки». Этот признак проявляется в виде внутреннего гиперэхогенного ободка, соответствующего слизистой оболочке и подслизистой основе, и внешнего гипоехогенного слоя, представляющего собой собственную мышечную оболочку.

УЗИ является основным методом пренатальной диагностики, обеспечивающим тщательное наблюдение за плодом и последующее наблюдение за новорожденными [16]. Эндоскопическое УЗИ может быть полезным для оценки состояния кисты, особенно в случаях желчной непроходимости или панкреатита [65]. Компьютерная томография с контрастным усилением позволяет определить расположение и размер кисты, а также выявить сопутствующие поражения головки поджелудочной железы. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) эффективна для оценки анатомии протоков и их связи с главным протоком поджелудочной железы, что особенно важно при планировании хирургического вмешательства. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография представляет собой неинвазивную альтернативу, особенно у маленьких детей, когда ЭРХПГ нецелесообразна [61].

Интраоперационная цистография может быть полезной для исключения связи кисты с желчным и пищеварительным трактами. Однако из-за редкости заболевания и разнообразия клинических проявлений и рентгенологических данных предоперационный диагноз не всегда оказывается точным [64].

Выбор оптимальной лечебной стратегии для лечения дуоденальных дубликатурных кист представляет собой сложную задачу, требующую детального анализа таких факторов, как размер, локализация кистозного образования и его взаимосвязь с окружающими анатомическими структурами [65]. Традиционно лечебная тактика включает радикальную хирургическую резекцию, которая может быть выполнена посредством локального иссечения или, в случае вовлечения панкреатобилиарного тракта, путем панкреатодуоденэктомии. Однако, в свете высокой вероятности развития хирургических осложнений, обусловленных близким расположением большого дуоденального сосочка, наблюдается возрастающий интерес к эндоскопическим методам лечения. Эндоскопическая марсупиализация, выполняемая с ис-

пользованием игольчатого ножа, сфинктеротома или полипэктомической петли, представляет собой менее инвазивную альтернативу хирургическому вмешательству, что способствует более быстрому восстановлению пациентов. Тем не менее данный подход ограничен в применении и используется лишь в специфических клинических ситуациях, когда анатомическое взаимоотношение кисты с панкреатобилиарным трактом остается неопределенным.

Удвоение желчного пузыря представляет собой редкую билиарную аномалию, частота встречаемости которой составляет 1 случай на 3800–4000 новорожденных [66]. Эта патология была впервые описана Блазиусом (Blasius) в 1674 году при аутопсии тела двухлетнего мальчика в Амстердаме. В 1911 году Sherren представил первый отчет о хирургическом удалении удвоенного желчного пузыря [67]. Анатомические вариации удвоения желчного пузыря классифицируются по системе E. Boyden следующим образом: удвоение желчного пузыря с общей шейкой; наличие двух отдельных желчных пузырей, чьи пузырные протоки сливаются в один общий проток перед впадением в холедох; два желчных пузыря с независимо впадающими в холедох протоками [68]. По данным различных исследователей, удвоение желчного пузыря в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно или проявляется клинической картиной, характерной для желчнокаменной болезни. Это может быть обусловлено недостаточным дренированием желчи, что приводит к застою и образованию конкрементов [69].

Удвоения тонкой кишки встречаются чаще, чем удвоения других отделов пищеварительного тракта. По данным различных исследований, они составляют от 45% до 71% всех случаев дубликаций. При этом 44% удвоений локализируются в терминальном отделе подвздошной кишки [4]. Первые упоминания о «энтерокистах» появились в конце XIX века. В 1880 году Sanger и Henning независимо друг от друга описали кисты тонкой кишки, строение стенок которых было подобно строению стенок тонкой кишки [70]. L. Li и соавторами было представлено исследование кровоснабжения тонкокишечных дубликаций у 80 пациентов. Авторы разделили удвоения тонкого кишечника на два типа в зависимости от типа кровоснабжения. При поражениях первого типа (параллельного) дублирование располагалось на боковой стороне кишки, и у него была собственная артерия. При этом по параллельному сосуду осуществлялось кровоснабжение прилежащего участка здоровой кишки. При поражениях второго типа (внутрибрыжеечного) дублирование находилось непосредственно в брыжейке, и сосуды с обеих сторон брыжейки проходили через дубликацию к здоровой кишке. L. Li и коллеги обнаружили, что поражения второго типа составляют меньшую часть (24,6%), но более 90% из них сочетались с пороками грудного отдела позвоночника. В то же время только 5% поражений первого типа имели подобные особенности. Также было постулировано, что знание анатомии сосудов кишечных дубликаций может помочь при проведении операций по их удалению без необходимости резекции смежной кишки [71].

Клиническая картина удвоения тонкой кишки характеризуется значительным полиморфизмом, обусловленным множеством факторов, включая локализацию, морфологическую структуру и гистологические особенности патологического образования [35, 72]. В большинстве случаев манифестация заболевания происходит в детском возрасте. Патогенетические механизмы,

приводящие к развитию клинической симптоматики, включают компрессию просвета основного кишечного тракта, нарушение его гемодинамики и патологические изменения в стенке смежной кишки или непосредственно в области дубликации. Основные клинические проявления данного заболевания включают болевой синдром, тошноту, рвоту, запоры и наличие пальпируемого объемного образования в брюшной полости. Важно отметить, что вышеупомянутые симптомы не обладают патогномоничностью, что затрудняет первичную диагностику. Наиболее распространенным осложнением удвоения тонкой кишки является кишечная непроходимость. Этиопатогенез кровотечений при различных формах удвоения различен: в случае изолированных форм кровотечение возникает вследствие компрессии сосудов и ишемии соответствующего участка кишки, тогда как при сообщающихся формах кровотечение обусловлено наличием эктопированной слизистой желудочного типа, которая, по данным различных авторов, встречается с частотой от 24% до 35%. Кроме того, в литературе описаны единичные случаи выявления эпителия респираторного типа в стенке тонкокишечных дубликаций [8, 11, 73].

Методы диагностики удвоений тонкой кишки (дубликаций) эволюционировали от инвазивных и трудоемких процедур до современных неинвазивных визуализационных технологий [74]. До внедрения ультразвукового исследования диагностика дубликаций представляла значительные трудности. В настоящее время УЗИ признано методом выбора для выявления дубликаций тонкой кишки, что подтверждается многочисленными исследованиями. Ультразвуковая картина дубликаций тонкой кишки характеризуется наличием кистозной структуры с четкими, ровными контурами, заполненной эхооднородной жидкостью. Стенки кистозной структуры по эхогенности и морфологии аналогичны стенкам прилежащей кишки, включая внутреннюю гиперэхогенную слизистую оболочку и гипоехогенный мышечный слой. Антенатальное УЗИ позволяет установить диагноз дубликации кишечника в 30% случаев, что делает его важным инструментом в пренатальной диагностике. Некоторые авторы предпочитают ультразвуковое исследование по сравнению с компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией, приводя примеры, когда КТ оказалась неинформативной, в то время как УЗИ позволило визуализировать дубликацию. Однако другие специалисты считают МРТ предпочтительным методом диагностики у детей из-за отсутствия лучевой нагрузки и высокой разрешающей способности визуализации [29, 37, 75].

Для выявления эктопии эпителия желудочного типа используется скintiграфия с применением технеция-99m (^{99m}Tc). Этот метод демонстрирует высокую информативность, достигающую 90%, согласно данным В. Ни и соавторов [76]. Удвоение тонкой кишки также может привести к развитию инвагинации, однако подозрения на данную патологию возникают редко, за исключением случаев, когда ранее было выявлено объемное образование в брюшной полости. Среди других осложнений следует выделить перфорацию, которая может быть обусловлена воспалительными изменениями в стенке удвоения, нарушением кровообращения или изъязвлением, связанным с наличием слизистой желудочного типа.

В литературе описаны два основных подхода к хирургическому лечению данного порока. Первый метод включает тотальное иссечение патологического образования вместе с прилежащим сегментом кишечной

трубки. Второй подход предполагает удаление дубликации кишечника без повреждения прилежащих тканей. В рамках последнего метода применяются такие техники, как энуклеация с восстановлением серозно-мышечного слоя кишечной стенки, резекция свободных стенок кисты с коагуляцией остаточной слизистой оболочки и видеоассистированная резекция через расширенный пупочный доступ [77]. Несмотря на обилие публикаций по данной теме, на сегодня не сформировано единого консенсуса относительно оптимального метода хирургического вмешательства при удвоении кишечника. Согласно мнению Dennis P. Lund и других авторов, наиболее предпочтительным методом является радикальное удаление дубликации вместе с несущим ее участком кишечной трубки [64]. Данная операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим доступом. В ряде случаев лапароскопия может быть использована в качестве начального этапа с последующим переходом к видеоассистированному вмешательству через минимальный разрез. Альтернативные подходы предполагают менее радикальные методы лечения, такие как резекция дубликации с восстановлением целостности кишечной стенки путем ушивания дефекта мышечного слоя или с использованием сшивающих аппаратов, энуклеация с эксцизией слизистой оболочки, резекция свободных стенок кисты с коагуляцией остаточной слизистой оболочки и видеоассистированная резекция через пупочный доступ [29, 78].

Аналогичной позиции придерживаются Р. Catalano и соавторы, которые считают оправданным удаление дубликации без резекции прилежащего сегмента кишечной трубки, особенно в случае локализации патологического образования в области илеоцекального угла [51]. В их работе подчеркивается необходимость сохранения илеоцекального клапана у детей при лечении удвоения тонкой кишки. Предпочтительными методами являются энуклеация дубликации или, при наличии общей стенки с кишечной трубкой, выполнение энтеротомии с последующим ушиванием стенки кишечника поперечным швом [51]. Тубулярное удвоение тонкой кишки представляет собой редкое патологическое состояние, которое может варьироваться по протяженности — от ограниченного сегмента до полного дублирования всей тонкой кишки.

Удвоения толстой кишки, представляющие собой редкое явление по сравнению с другими локализациями дубликационных аномалий, составляют, согласно данным различных авторов, от 2–7% [54, 55, 79] до 13% от общего числа всех дубликаций [29, 56, 57]. Первые документированные случаи этого порока развития относятся к 70-м годам XIX века. Так, Schreiber в 1875 году впервые описал частичное удвоение восходящего отдела толстой кишки [24]. Оперативное вмешательство по поводу данного патологического состояния было впервые предпринято в начале XX века. Grohe и Riedel независимо друг от друга в 1900 году сообщили об идентичных хирургических техниках, включающих создание анастомоза между прямой кишкой и слепым концом добавочного кишечного сегмента.

Многообразие клинических проявлений удвоений толстой кишки обусловлено их уникальной анатомической вариабельностью, что приводит к симптоматике, не характерной для других локализаций. Кистозные удвоения, локализующиеся в слепой и начальных отделах восходящей ободочной кишки, составляют около 40% случаев и клинически могут напоминать удвоения подвздошной кишки. Изолированные формы удвоений часто протекают бессимптомно, что подтверждается ис-

следованиями С. Hao-Cheng и соавторов, где вероятность бессимптомного течения достигает 10% [80].

Клиническая картина изолированных удвоений толстой кишки характеризуется разнообразием симптомов. Среди наиболее частых проявлений выделяются хронические запоры, пальпируемые опухолевидные образования в брюшной полости, ректальные кровотечения, болезненная дефекация, тенезмы, недержание мочи и наличие свищей в промежности. Дубликации могут иметь сообщения с основной пищеварительной системой, а также с органами мочевыделительной и половой систем, что наблюдается в 50% случаев, согласно данным ряда авторов. Добавочная кишка может заканчиваться свищом, открывающимся в промежность или мочеполовой тракт, или в виде неперфорированного ануса. У 80% пациентов с данной аномалией выявляются сочетанные пороки развития, преимущественно касающиеся половой и мочевыделительной систем, реже – аномалии позвоночника [17, 41, 82]. Эти данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению удвоений толстой кишки, учитывая их сложную анатомическую и клиническую природу.

Методы диагностики удвоений толстой кишки представляют собой сложную и многогранную задачу, требующую применения различных диагностических подходов. Рентгенография с использованием контрастного вещества является высокоинформативным методом, особенно при наличии сообщающихся форм удвоений [57, 79]. Контрастное вещество вводится в прямую кишку или в добавочное отверстие, если таковое имеется. Согласно данным некоторых исследователей, ирригография с контрастным веществом и колоноскопия являются основными методами диагностики удвоений толстой кишки, позволяя визуализировать структурные аномалии и оценить функциональные характеристики кишечника [3, 59].

Ультразвуковое исследование, хотя и не является первостепенным методом при данном варианте удвоений, может быть полезным в случаях кистозных форм дубликаций. Компьютерная томография демонстрирует высокую информативность, позволяя выявить дополнительные образования рядом с кишечной трубкой, визуализировать питающие сосуды и оценить возможные осложнения, такие как инвагинация и признаки кишечной непроходимости [7, 57].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией также показывает высокую диагностическую ценность. Этот метод позволяет оценить характер слизистой оболочки, исключить злокачественные процессы и минимизировать лучевую нагрузку на пациента [65]. Таким образом, комплексный подход, включающий различные диагностические методы, обеспечивает высокую точность и эффективность выявления и оценки удвоений толстой кишки [16].

Операции при удвоениях толстой кишки представляют собой сложную и многогранную задачу, требующую индивидуального подхода в зависимости от анатомических особенностей и морфологических характеристик образования. В случае кистозного удвоения предпочтительным методом является изолированное удаление образования с сохранением целостности просвета кишечной трубки, аналогично тактике, применяемой при удвоениях тонкой кишки [22, 68, 80].

При протяженных тубулярных удвоениях толстой кишки и локализации образования в прямой кишке, а также при наличии сообщения с урогенитальными органами требуется более сложная хирургическая

стратегия. Некоторые авторы предлагают выполнение дренирующих операций, направленных на устранение застоя каловых масс и секрета слизи в полости дубликации [53, 82]. Эта тактика считается оправданной из-за низкой вероятности пептической язвы, обусловленной редкостью эктопии эпителия желудочного типа в толстой кишке, а также высокой травматичности радикального вмешательства.

Однако другие исследователи указывают на неприемлемость данной стратегии, ссылаясь на повышенный риск развития аденокарциномы в толстой кишке по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта [19, 36, 80]. В этом контексте оперативные доступы для удаления дубликаций толстой кишки варьируются в зависимости от локализации образования. При высоко расположенных образованиях предпочтительны лапароскопический или лапаротомический доступы, в то время как при удвоениях прямой кишки применяются промежностный или заднесагиттальный доступы. Также описаны единичные случаи тотально эндоскопических внутрипросветных операций при данной патологии. Целью хирургического вмешательства является максимально полное удаление образования; в случае невозможности полного удаления производится резекция слизистой оболочки. При низко расположенном проксимальном конце дубликации операция направлена на устранение свища путем отсечения его от мочеполовых органов, с которыми он сообщается, ушивания культи и резекции прямой кишки с низведением сигмовидной кишки. Аналогичная тактика применяется при наличии добавочного заднепроходного отверстия, дополняется удалением второго ануса с косметической целью. В случае низко расположенного удвоения толстой кишки также используется операция Соаве, которая является эффективным методом лечения данной патологии [15, 70, 83].

Заключение

Дубликации желудочно-кишечного тракта представляют собой весьма гетерогенную группу аномалий, манифестирующих в зависимости от множества факторов, включая локализацию, размер и наличие сопутствующих патологических изменений. Анализ гендерного распределения показывает незначительное преобладание мужского пола, при этом кистозные и трубчатые дубликации встречаются с почти одинаковой частотой. Наиболее часто встречающейся локализацией является тонкий кишечник, а именно: подвздошная кишка, что обусловлено анатомическими особенностями данного сегмента ЖКТ. Возрастной аспект также имеет важное значение: приблизительно половина пациентов с дубликациями ЖКТ относятся к неонатальной возрастной группе, причем у них чаще диагностируются трубчатые формы дубликаций. Это наблюдение подчеркивает необходимость ранней диагностики и своевременного вмешательства для предотвращения возможных осложнений. Клиническая диагностика и рентгенография играют ключевую роль в идентификации и верификации дубликаций ЖКТ. Применение современных визуализирующих методов, таких как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, значительно повышает точность диагностики и позволяет более детально оценить анатомические и структурные особенности аномалий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

3. Jeziorczak P.M., Warner B.W. Enteric duplication. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2018; 31: 127–131. DOI: 10.1055/s-0037-1609028.
4. Щербакова О.В., Хабибуллина Л.Р., Лохматов М.М. и др. Диагностика и хирургическое лечение удвоения тонкой кишки у девочки 11 лет // Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № 1. С. 71–76. [Shcherbakova O.V., Habibullina L.R., Lokhmatov M.M. et al. The diagnosis and surgery of small intestine duplication in 11-years girl. *Russian Pediatric Journal.* 2024; 27 (1): 71–76. (In Russ.)] DOI: 10.46563/1560-9561-2024-27-1-71-76.
5. Смирнов А.Н., Гавриленко Н.В. Удвоения желудочно-кишечного тракта у детей // Детская хирургия. 2018. Т. 22. № 6. С. 305–312. [Smirnov A.N., Gavrilenko N.V. Duplication of the gastrointestinal tract in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2018; 22 (6): 305–312. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-6-305-312.
6. Xiang Li., Lan J., Chen B., Li P., Guo Ch. Clinical characteristics of gastrointestinal tract duplications in children: a single-institution series review. *Medicine (Baltim.)*. 2019; 98: e17682 DOI: 10.1097/MD.0000000000017682.
7. Patino M.J, Bettolli M. Alimentary tract duplications in newborns and children: diagnostic aspects and the role of laparoscopic treatment. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 14263–14271. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14263.
8. Olajide A.R., Yisau A.A., Abdulraseed N.A. et al. Gastrointestinal duplications: Experience in seven children and a review of the literature. *Saudi J. Gastroenterol.* 2010; 16 (2): 105–109. DOI: 10.4103/1319-3767.61237.
9. Guerin F., Podevin G., Petit T. et al. Outcome of alimentary tract duplications operated on by minimally invasive surgery: a retrospective multicenter study by the GECl (Groupe d'Etude en Coeliochirurgie Infantile). *Surg. Endosc.* 2012; 26 (10): 2848–2855. DOI: 10.1007/s00464-012-2259-7.
10. Zouari M., Bouthour H., Abdallah R.B. et al. Alimentary tract duplications in children: report of 16 years' experience. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2014; 11 (4): 330–333. DOI: 10.4103/0189-6725.143146.
11. Karnak I., Ocal T., Senocak M.E. et al. Alimentary tract duplications in children: report of 26 years' experience. *Turk. J. Pediatr.* 2000; 42 (2): 118–125.
12. Ladd W.E. Duplications of the alimentary tract. *South. Med. J.* 1937; 30: 363–371.
13. Lima M., Molinaro F., Ruggeri G. et al. Role of mini-invasive surgery in the treatment of enteric duplications in paediatric age: a survey of 15 years. *Pediatr. Med. Chir.* 2012; 34 (5): 217–22. DOI: 10.4081/pmc.2012.57.
14. Dipasquale V., Barraco P., Faraci S. et al. Claudio romano duodenal duplication cysts in children: clinical features and current treatment choices. *Biomed. Hub.* 2020; 5 (2): 1–13. DOI: 10.1159/000508489.
15. Gross R.E. The Surgery of Infancy and Childhood. *W.B. Saunders. Philadelphia.* 1953: 221–245.
16. Демко А.Е., Фомин Д.В., Батыршин И.М. и др. Успешное лечение пациента с тубулярной дубликацией толстой кишки, осложненной перфорацией и перитонитом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023. № 4. С. 66–69. [Demko A.E., Fomin D.V., Baturshin I.M. et al. Surgical treatment of a patient with tubular colonic duplication complicated by perforation and peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023; 4: 66–69. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia202304166.
17. Rattan K.N., Bansal S., Dharni A. Gastrointestinal duplication presenting as neonatal intestinal obstruction: an experience of 15 years at tertiary care centre. *J. Neonatal Surg.* 2017; 6 (1): 5. DOI: 10.21699/jns.v5i4.432.
18. Serafino M., Mercogliano C., Vallone G. Ultrasound evaluation of the enteric duplication cyst: the gut signature. *J. Ultrasound.* 2015; 19 (2): 131–133. DOI: 10.1007/s40477-015-0188-8.
19. Baumann J.L., Patel C. Enteric duplication cyst containing squamous and respiratory epithelium: an interesting case of a typically pediatric entity presenting in an adult patient. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2014; 790326. DOI: 10.1155/2014/790326.
20. Kuraoka K., Nakayama H., Kagawa T. et al. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57 (4): 428–431. DOI: 10.1136/jcp.2003.013946.
21. Jeziorczak P.M., Warner B.W. Enteric duplication. *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2018; 31 (2): 127–131. DOI: 10.1055/s-0037-1609028.
22. Соколов Ю.Ю., Зыкин А.П., Донской Д.В. и др. Диагностика и хирургическая коррекция удвоений пищеварительного тракта у детей // Детская хирургия. 2017. Т. 21. № 3. С. 121–127. [Sokolov Yu.Yu., Zykin A.P., Donskoy D.V. et al. Diagnostics and surgical correction of digestive tract duplications in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2017; 21 (3): 121–127. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-121-127.
23. Caglar O.M., Ersoy F., Gulcin N. et al. Gastrointestinal tract duplications in children: a tertiary referral center experience. *Medeniyet Med. J.* 2022; 37 (2): 138–144. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.46383.
24. Sujka J.A., Sobrino J., Benedict L.A. et al. Enteric duplication in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2018; 34: 1329–1332. DOI: 10.1007/s00383-018-4362-x.
25. Ma H., Xiao W., Li J., Li Y. Clinical and pathological analysis of malignancies arising from alimentary tract duplications. *Surg. Oncol.* 2012; 21 (4): 324–30. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.09.001.
26. Nebot S.C., Salvador L.R., Palacios C.E. et al. Enteric duplication cysts in children: varied presentations, varied imaging findings. *Insights Imaging.* 2018; 9: 1097–1106. DOI: 10.1007/s13244-018-0660-z.
27. Stringer M.D., Spitz L., Abel R. Management of alimentary tract duplication in children. *Brit. J. Surg.* 1995; 74–78.
28. Holcomb G.W., Patrick Murphy J. Ashcraft's Pediatric Surgery – 5th Edition. Hardcover: W.B. Saunders Company, 2010; 1128.
29. Jeziorczak P.M., Warner B.W. Enteric duplication. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2018; 31 (2): 127–31. DOI: 10.1055/s-0037-1609028.
30. Benedict L.A., Bairdain S., Paulus J.K. et al. Esophageal duplication cysts and closure of the muscle layer. *J. Surg. Res.* 2016; 206 (1): 231–234. DOI: 10.1016/j.jss.2016.07.024.
31. Kim S.H., Cho Y.H., Kim H.Y. Alimentary tract duplication in pediatric patients: its distinct clinical features and managements. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020; 23 (5): 423–429. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.5.423.
32. Долецкий С.Я., Давтян Э.М. Удвоение пищеварительной трубки у детей. Ереван: Айстан. 1979. [Doletskiy S.Y., Davtyan E.M. Udvoenie pishchevaritelnoi trubki u detei. Yerevan: Aystan, 1979. (In Russ.)]
33. Sharma S., Yadav A.K., Mandal A.K. et al. Enteric duplication cysts in children: a clinicopathological dilemma. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9: 8–11.
34. Chen J.J., Lee H.C., Yeung C.Y. et al. Meta-analysis: the clinical features of the duodenal duplication cyst. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45 (8): 1598–606.
35. Perveen B., Soysal F.G., Ozbey H. et al. Enteric duplication cysts in children: a single-institution series with forty patients in twenty-six years. *World J. Surg.* 2017; 41: 620–624. DOI: 10.1007/s00268-016-3742-4.
36. Кригер А.Г., Казаков И.В., Калинин Д.В., Берелавичус С.В. Дупликационная киста желудка с малигнизацией // Хирургия. 2014. № 8. С. 79–80. [Kriger A.G., Kazakov I.V., Kalinin D.V., Berelavichus S.V. Duplication cyst of the stomach with malignization. *Khirurgiya.* 2014; 8: 79–80. (In Russ.)]
37. Li Y., Li C., Wu H. et al. Clinical features of gastric duplications: evidence from primary case reports and published data. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16: 368. DOI: 10.1186/s13023-021-01992-1.
38. Sanguesa N.C., Llorens S.R., Carazo P.E. et al. Enteric duplication cysts in children: varied presentations, varied imaging findings. *Insights Imaging.* 2018; 9 (6): 1097–1106. DOI: 10.1007/s13244-018-0660-z.
39. Laje P., Flake A.W., Adzick A.S. Prenatal diagnosis and postnatal resection of intra-abdominal enteric duplications. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45: 1554–1558. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.03.017.
40. Perveen S., Ali S., Israr S. Variety of gastrointestinal duplications in children: experience at tertiary care hospital. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2022; 34 (1): 58–61. DOI: 10.55519/JAMC-01-8870.
41. Khan R.A., Wahab S., Ghani I. Neonatal Intestinal Obstruction: When to Suspect Duplication Cyst of Bowel as the Cause. *J. Neonatal Surg.* 2016; 5 (4): 54–56. DOI: 10.21699/jns.v5i4.467.
42. Salazar E., Sin E.I., Low Y., Khor C.J. Insulated-tip knife: an alternative method of marsupializing a symptomatic duodenal duplication cyst in a 3-year-old child. *Video GIE.* 2018; 3 (11): 356–367. DOI: 10.1016/j.vgie.2018.08.006.
43. Hakda R.Y., Makwana D.V., Shukla R., Parikh U., Chandna S.B. Isolated duodenal duplication cyst in a neonate. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2022; 19 (4): 257–260. DOI: 10.4103/ajps.ajps_176_21.
44. Dogan M.S., Doganay S., Koc G. et al. Imaging findings of intraluminal duodenal duplication cyst in a pediatric patient. *Pediatr. Neonatol.* 2017; 58 (2): 194–195. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.04.006.

45. Ma H., Xiao W., Li J., Li Y. Clinical and pathological analysis of malignancies arising from alimentary tract duplications. *Surg. Oncol.* 2012; 21 (4): 324–30. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.09.001.
46. Gerscovich E. O., Sekhon S., Loehfelm T. W., Wootton-Gorges S. L., Greenspan A. A reminder of peristalsis as a useful tool in the prenatal differential diagnosis of abdominal cystic masses. *J. Ultrason.* 2017; 17: 129–132. DOI: 10.15557/JoU.2017.0019.
47. Демидов В. Н., Кучеров Ю. И., Машинец Н. В. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. Удвоение желудка // Пренатальная диагностика. 2010. Т. 9. № 4. С. 320–322. [Demidov V. N., Kucherov Yu. I., Mashinets N. V. Prenatal diagnostics of rare congenital defects and syndromes. Duplication of the stomach. *Prenatal diagnostics.* 2010; 9 (4): 320–322. (In Russ.)]
48. Liu R., Adler D. G. Duplication cysts: Diagnosis, management, and the role of endoscopic ultrasound. *Endosc. Ultrasound.* 2014; 3 (3): 152–160. DOI: 10.4103/2303-9027.138783.
49. Merrot T., Anastasescu R., Pankevych T. et al. Duodenal duplications. Clinical characteristics, embryological hypotheses, histological findings, treatment. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2006; 16 (1): 18–23. DOI: 10.1055/s-2006-923798.
50. Батаев С.-Х. М., Разумовский А. Ю. Бронхоэктогенные образования заднего отдела средостения. Часть 1. Удвоения пищевода // Детская хирургия. 2000. № 1. С. 44–47. [Bataev S.-H. M., Razumovsky A. Yu. Bronchoectogenic formations of the posterior mediastinum. Part 1. Doubling the esophagus. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2000; 1: 44–47. (In Russ.)]
51. Martin N. D., Kim J. C., Verma S. K. et al. Intra-abdominal esophageal duplication cysts: a review. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11 (6): 773–777. DOI: 10.1007/s11605-007-0108-0.
52. Gonzalez U. M., Hinojosa G. D. E., Padilla A. D. P. et al. Esophageal duplication cysts in 97 adult patients: a systematic review. *World J. Surg.* 2022; 46 (1): 154–162. DOI: 10.1007/s00268-021-06325-8.
53. Хворостов И. Н., Андреев Д. А., Дамиров О. Н. Торакоскопическое лечение новорожденного с протяженным удвоением пищевода // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 8. № 2. С. 84–88. [Khvorostov I. N., Andreev D. A., Damirov O. N. Thoracoscopic treatment in newborn with extended tubular esophageal duplication. *Journal of Pediatric Surgery. Anesthesia and Intensive Care.* 2018; 8 (2): 84–88. (In Russ.)] DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-84-88.
54. Разумовский А. Ю., Смирнов А. Н., Холостова В. В., Гавриленко Н. В. Диагностика и оперативное лечение удвоений желудка у детей // Детская хирургия. 2018. Т. 22. № 2. С. 61–64. [Razumovskiy A. Yu., Smirnov A. N., Kholostova V. V., Gavrilenko N. V. Diagnostics and operational treatment of gastric duplication in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2018; 22 (2): 61–64. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-2-61-64.
55. Passos I. D., Chatzoulis G., Miliats K. et al. Gastric duplication cyst (GDC) associated with ectopic pancreas: Case report and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2017; 31: 109–13. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.033.
56. Солдатов О. М., Кемаев А. Б., Ледяйкина Л. В., Чиркова О. А. Врожденное кистозное удвоение желудка у ребенка 2 месяцев // Детская хирургия. 2021. Т. 25. № 5. С. 337–340. [Soldatov O. M., Kemaev A. B., Ledyaikina L. V., Chirkova O. A. Congenital cystic duplication of the stomach in a child of 2 months. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2021; 25 (5): 337–340. (In Russ.)] DOI: 10.55308/1560-9510-2021-25-5-337-340.
57. Kim S. M., Ha M. H., Seo J. E. et al. Gastric duplication cysts in adults: a report of three cases. *J. Gastric Cancer.* 2015; 15 (1): 58–63. DOI: 10.5230/jgc.2015.15.1.58.
58. Ademuyiwa A. O., Bode C. O., Adesanya O. A., Elebute O. A. Duplication cyst of ascending colon presenting as an ileal volvulus in a child: A case report and review of literature. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2012; 9 (3): 237–9. DOI: 10.4103/0189-6725.104727.
59. Zouirech Y., Manni A., Al J. B. et al. A Rare Case of Bilobed Gastric Duplication Cyst in a Four-Month-Old Infant. *Cureus.* 2025; 17 (3): e81435. DOI: 10.7759/cureus.81435.
60. Cave J. J., Chaudhary A., Tsigka A., Tan Y. W. Vanishing enteric duplication cyst presenting with melaena. *BMJ Case Rep.* 2022; 15 (8): e250012. DOI: 10.1136/bcr-2022-250012.
61. Baek D. H., Kim G. H., Park D. Y. et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol.* 2015; 17: 1–16. DOI: 10.1186/s12876-015-0249-7.
62. Taghavi K., Wilms H., Bann S., Stringer M. D. Duodenal duplication cyst causing recurrent pancreatitis. *J. Paediatr. Child Health.* 2017; 53 (8): 814–816. DOI: 10.1111/jpc.13592.
63. Romeo E., Torroni F., Foschia F. et al. Surgery or endoscopy to treat duodenal duplications in children. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46 (5): 874–878. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.022.
64. Dipasquale V., Barraco P., Faraci S. et al. Duodenal duplication cysts in children: clinical features and current treatment choices. *Biomed. Hub.* 2020; 5 (2): 152–164. DOI: 10.1159/000508489.
65. Bulotta A. L., Stern M. V., Moneghini D. et al. Endoscopic treatment of periampullary duodenal duplication cysts in children: Four case reports and review of the literature. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2021; 13 (10): 529–542. DOI: 10.4253/wjge.v13.i10.529.
66. Галимов О. В., Ханов В. О., Сагитдинов Р. Р. и др. Двойной желчный пузырь // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25. № 5. С. 45–48. [Galimov O. V., Khanov V. O., Sagitdinov R. R. et al. Double gallbladder. *Endoscopic Surgery.* 2019; 25 (5): 45–48. (In Russ.)] DOI: 10.17116/endoskop20192505145.
67. Maggi U., Farris G., Carnevali A. et al. Prenatal and accurate perinatal diagnosis of type 2H or ductular duplicate gallbladder. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 38–43. DOI: 10.1186/s12887-018-1043-9.
68. Goh Y. M., Goh Y. L., Ewan L. C., Turner P. D., Lapsia S. et al. A case report of duplex gallbladder and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2015; 14: 179–81. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.07.022.
69. Шарипов А. М., Шамсзода Х. А., Мазабшоев С. А., Умаров У. Л. Сложности диагностики удвоения желчного пузыря со стриктурой дистального отдела общего желчного протока // Вестник Авиценны. 2022. Т. 24. № 1. С. 140–146. [Sharipov A. M., Shamszoda Kh. A., Mazabshoev S. A., Umarov U. L. The diagnostic challenges presented by patient with duplication of gallbladder with the distal common bile duct stricture. *Avicenna Bulletin.* 2022; 24 (1): 140–146. (In Russ.)] DOI: 10.25005/2074-05812022-24-1-140-146.
70. Застело Е. С., Федулова Э. Н., Гагарина А. И. и др. Клинический случай врожденного удвоения тонкой кишки // Вопросы современной педиатрии. 2024. Т. 23. № 4. С. 229–233. [Zastelo E. S., Fedulova E. N., Gagarina A. I. et al. Congenital duplication of small intestine: Clinical Case. *Pediatrics.* 2024; 23 (4): 229–233. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v23i4.2783.
71. Harputluoglu N., Çelik T., Temir G., Hoşgor M. Thoraco-abdominal duplication cyst of the jejunum presenting as respiratory distress in a young infant: a case report. *Oxf. Med. Case Reports.* 2022; 7: omac070. DOI: 10.1093/omcr/omac070.
72. Caglar O. M., Ersoy F., Gulcin N. et al. Gastrointestinal Tract Duplications in Children: A Tertiary Referral Center Experience. *Medeniyet Med. J.* 2022; 37 (2): 138–144. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.46383.
73. Ерошенко К. П., Болгова И. В., Елгина С. И. и др. Удвоение желудочно-кишечного тракта (клинический случай) // Мать и дитя в Кузбассе. 2021. № 3. С. 103–106. [Eroshenko K. P., Bolgova I. V., Elgina S. I. et al. Duplication of the gastrointestinal tract (clinical case). *Mother and Child in Kuzbass.* 2021; (3): 103–106. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-103-106.
74. Maccioni F., Busato L., Valenti A. et al. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract: current role, recent advancements and future prospectives. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (14): 2410. DOI: 10.3390/diagnostics13142410.
75. Destro F., Marinaro M., Durante E. et al. A retrospective analysis of alimentary tract duplications in pediatric patients: a 14-year single-center experience. *Pediatr. Surg. Int.* 2024; 40 (1): 283. DOI: 10.1007/s00383-024-05881-z.
76. Erginel B., Soysal F. G., Ozbey H. et al. Enteric duplication cysts in children: a single-institution series with forty patients in twenty-six years. *World J. Surg.* 2017; 41 (2): 620–624. DOI: 10.1007/s00268-016-3742-4.
77. Okur M. H., Arslan M. S., Arslan S. et al. Gastrointestinal tract duplications in children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (10): 1507–1512.
78. Zhang X., Di G., Cheng W. et al. Duplication of the transverse colon in adults: a case report and literature review. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1230860. DOI: 10.3389/fonc.2023.1230860.
79. Kumar A., Kumar J., Gadodia A. et al. Multiple short-segment colonic duplications. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38 (5): 567–570. DOI: 10.1007/s00247-007-0730-8.
80. Ke F., Cheng Y., Yin D. A case report of repetitive malformation in the transverse colon descending colon. *Chin. J. Pract. Surg.* 2014; 34 (02): 195. DOI: CNKI: SUN: ZGWK.0.2014-02-038.
81. Li G. B., Han J. G., Wang Z. J. et al. Successful management of tubular colonic duplication using a laparoscopic approach: A case report and review of the literature. *World J. Clin. Cases.* 2020; 8: 3291–3298. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i15.3291.
82. Zhang Z. M., Kong S., Gao X. X. et al. Colonic tubular duplication combined with congenital megacolon: A case report.

World J. Clin. cases. 2022; 10: 12768–12774. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i34.12768.

83. Чусова К. А., Богданов А. В., Старков И. Л. Тубулярное удвоение сигмовидной кишки: описание клинического случая // Колопроктология. 2024. Т. 23. № 1. С. 136–141. [Chusova K. A., Bogdanov A. V., Starkov I. L. Tubular duplication of the sigmoid colon:

clinical case. *Koloproktologia.* 2024; 23 (1): 136–141. (In Russ.) DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-1-136-141.

84. Gonzalez-Valverde F. M., Madrid-Banos B., Ruiz-Marin M. Giant diverticulum of the sigmoid colon. *J. Gastrointest. Surg.* 2021; 25: 1347–1349. DOI: 10.1007/s11605-020-04841-x.

УДК 616.34-002.4-02-07-08]-053.3

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-81-91

ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Разин М. П., ¹Тоинова С. А., ¹Смирнов А. В., ¹Скобелев В. А., ¹Сухих Н. К., ¹Махнева В. А., ²Ефремов И. С.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

Некротизирующий энтероколит – наиболее частое заболевание в экстренной хирургии новорожденных и ведущая причина смертности детей с хирургической патологией в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Универсальной оптимальной хирургической тактики лечения этого заболевания не существует. Потенциал для профилактики и повышения качества лечения некротизирующего энтероколита авторы видят в более глубоком изучении его патофизиологии. В процессе поиска релевантных публикаций были использованы базы данных: PubMed, eLibrary, Scholar и CyberLeninka. В качестве ключевых слов были выбраны: «некротизирующий энтероколит», «хирургия новорожденных», «диагностика некротизирующего энтероколита у детей», «лечение некротизирующего энтероколита у детей». В представленном обзоре подробно разбираются патофизиологические вопросы патогенеза заболевания, его факторы риска, профилактика, классификационные и клинические аспекты некротизирующего энтероколита, ценность лучевых дополнительных методов диагностики, патогенетические подходы к медикаментозному лечению и оперативным вмешательствам. Освещены особенности предоперационной подготовки, осложнений и исходов, а также перспективные направления будущих научно-практических изысканий.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, диагностика и лечение, оперативное лечение, дети.

PROSPECTS FOR PATHOPHYSIOLOGICAL APPROACHES IN TREATMENT FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

¹Razin M. P., ¹Toinova S. A., ¹Smirnov A. V., ¹Skobelev V. A., ¹Sukhikh N. K., ¹Makhneva V. A., ²Efremov I. S.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Vladimirskaia St., 112), e-mail: kf12@kirovgma.ru

²Tyumen' State Medical University, Tyumen', Russia (625023, Tyumen', Odesskaya St., 54)

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common emergency in neonatal surgery and the leading cause of death in neonatal intensive care units. There is no universally accepted surgical treatment for this disorder. The authors think that a more comprehensive understanding of pathophysiology may help in preventing NEC and improving treatment. A literature search was performed using the databases PubMed, eLibrary, Scholar, and CyberLeninka. The keywords included: necrotizing enterocolitis, neonatal surgery, diagnosis of NEC in children, and treatment of NEC. This review discusses pathophysiology of the disease, its risk factors, prevention strategies, classification, and clinical presentation of NEC, the importance of additional radiological diagnostic methods, and pathogenetic approaches to medical treatment and surgical intervention. Preoperative preparation, complications, and outcomes, as well as promising areas for future research are discussed.

Keywords: necrotizing enterocolitis, diagnosis and treatment, surgery, children.

Введение

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – наиболее частое заболевание в экстренной хирургии новорожденных. НЭК – лидирующая причина смертности детей с хирургической патологией в отделениях интенсивной терапии новорожденных. В связи с совершенствованием методов выхаживания недоношенных детей перед детскими хирургами стоит вопрос о своевременном выявлении

и лечении увеличивающегося числа недоношенных детей, так как НЭК чаще всего наблюдается в этой категории пациентов. Несмотря на многолетний опыт, универсальной и оптимальной хирургической тактики лечения НЭК не существует. Потенциал для профилактики и повышения качества лечения некротизирующего энтероколита заключается в изучении его патофизиологии [1].

Распространенность некротизирующего энтероколита составляет от 0,7 до 1,1 случая на 1000 живорожденных. Функциональная зрелость желудочно-кишечного тракта играет важную роль в определении риска развития заболевания. Поэтому НЭК в подавляющем большинстве случаев встречается у недоношенных детей. На доношенных детей приходится только 7–13% всех случаев заболевания. Наибольшая распространенность среди недоношенных детей фиксируется в группах с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (может достигать 10%). По мере увеличения гестационного возраста и массы тела при рождении заболеваемость снижается. Дети первой степени недоношенности почти не подвержены риску заболевания НЭК [2]. Некротизирующий энтероколит, как правило, развивается у недоношенных детей средней степени тяжести через неделю после рождения, в то время как среди недоношенных первой степени – на первой неделе жизни.

Возможные пренатальные факторы риска, приводящие к НЭК: нарушения кровотока в системе мать – плацента – плод [3], эклампсия у матери, внутриутробная гипоксия плода, преждевременное излитие околоплодных вод. К постнатальным факторам риска относятся асфиксия, переохлаждение, респираторный дистресс-синдром, апноэ, врожденные пороки сердца, стойкое фетальное кровообращение, открытый артериальный проток и сепсис. Также высокий риск по заболеваемости НЭК имеют дети с гастрошизисом и болезнью Гишпрунга.

Материал и методы поиска литературы

В процессе поиска релевантных публикаций были использованы базы данных PubMed, eLibrary, Scholar и CyberLeninka с 2011 по 2025 год с учетом нескольких классических более ранних работ. Критерии включения: клинические и экспериментальные исследования по НЭК у новорожденных и лабораторных животных, обзоры, гайдлайны, метаанализы. Критерии исключения: клинические случаи, письма, комментарии, публикации без полнотекстового доступа, нерцензируемые источники. В качестве ключевых слов были выбраны: «некротизирующий энтероколит», «хирургия новорожденных», «диагностика некротизирующего энтероколита у детей», «лечение некротизирующего энтероколита у детей».

Патофизиологические аспекты патогенеза заболевания

Некротизирующий энтероколит является результатом поражения слизистой оболочки кишечника патогенными бактериями, которое часто ассоциируется с энтеральной нагрузкой в восприимчивом организме. Это приводит к повреждению кишечника и разрыванию воспалительного каскада.

НЭК является заболеванием, патофизиология которого до конца не изучена [4, 5]. Важное место в развитии заболевания занимает недостаточность защитных свойств кишечника. В норме барьером служат его механические и немеханические свойства: моторика, ферменты, слизистый слой и плотные клеточные соединения.

В развитие НЭК вовлечены различные факторы – и нарушение микроциркуляции, и неадекватные воспалительные реакции. Нарушение целостности кишечного эпителия дает возможность кишечным бактериям попадать в лимфатические сосуды и систему портальной вены, что является причиной пневматизации кишечника продуктами микробной жизнедеятельности и эмболии портальной вены. Моторика желудочно-кишечного тракта, как правило, развивается в третьем триместре.

У недоношенных детей моторика снижена, что, в свою очередь, увеличивает время контакта потенциально опасных веществ со слизистой оболочкой. Не до конца сформированный кишечник также не имеет достаточной способности поглощать питательные вещества, которые, в свою очередь, могут приводить и к повреждению эпителия из-за снижения рН кишечника.

Муцин – важный защитный барьер слизистой оболочки кишечника. Зрелый муцин обладает высокой буферной способностью, большой вязкостью и бактерицидными свойствами. У недоношенных детей клетки кубического эпителия незрелые, это приводит к недостаточному производству слизи, а она, в свою очередь, не обладает необходимыми защитными свойствами. Недостаточная выработка муцина может привести к снижению сопротивляемости эпителия и бактериальной инвазии, вследствие чего развивается НЭК.

Плотные клеточные соединения отвечают за полупроницаемость кишечного эпителия. Не обладающие достаточной плотностью клеточные соединения у недоношенных детей увеличивают проницаемость слизистой оболочки. Цитокины также вызывают повышенную проницаемость, при взаимодействии с бактериями и их продуктами (такими как липополисахариды).

Некоторые исследования показывают, что метаболизм желчных кислот может играть свою роль в развитии этого заболевания. Уровень желчных кислот в подвздошной кишке может быть повышен у недоношенных детей из-за недостаточности белков, связывающих желчь, необходимых для транспортировки желчных кислот в портальную систему. Недоношенных детей кормят смесью, содержащей большее количество желчных кислот, чем в питании детей, находящихся на естественном вскармливании, что, в свою очередь, также может приводить к развитию НЭК. Факторы роста и цитокины играют важную роль в патофизиологии НЭК. Эпидермальный фактор роста (ЭФР) и гепарин-связывающий эпидермальноподобный фактор роста (ГС-ЭФР) содержатся в грудном молоке человека и играют важную роль в развитии желудочно-кишечного тракта. Эти факторы роста улучшают пролиферацию и дифференциацию клеток кишечника, снижают апоптоз клеток эпителия и способствуют заживлению поврежденной слизистой оболочки после травмы. Снижение уровня этих факторов роста имеет связь с развитием НЭК [6].

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – провоспалительный цитокин, высокие уровни которого способны вызывать шок и полиорганную недостаточность. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) вызывает вазоконстрикцию, пропотевание капилляров и увеличивает проницаемость слизистой оболочки кишечника. У новорожденных, пораженных некротизирующим энтероколитом, были зафиксированы повышенные уровни ИЛ-2 и ФАТ [7]. Эритропоэтин присутствует в грудном молоке, но он не только задействован в регуляции производства эритроцитов, но и важен в развитии желудочно-кишечного тракта ребенка. Иммуноглобулин А (IgA) обычно находится в муциновом слое кишечника, где он связывает бактерии и вирусы. Слизистая оболочка кишечника новорожденных с дефицитом IgA имеет повышенную восприимчивость к инфекциям.

Факторы риска и профилактика

Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование грудного молока и пробиотиков может снизить риск развития НЭК. До тех пор, пока клеточные, биохимические и молекулярные механизмы повреждения кишечника при этом заболевании не будут

до конца выяснены, патогенетическая терапия останется труднодостижимой. В настоящее время медикаментозное лечение НЭК состоит из применения антибиотиков и поддерживающей терапии. Хирургическое лечение в основном предназначено для лечения выраженных стадий и осложнений заболевания.

Вероятно, поэтому методики ведения новорожденных, как показано в исследовании Frost V. L. и Carlan M. S., препятствующие развитию НЭК, играют важную роль в улучшении исходов [8]. Предлагаются следующие методы для предотвращения НЭК:

- 1) раннее грудное вскармливание;
- 2) назначение антибиотиков по строгим показаниям;
- 3) сведение до минимума воздействия кислот;
- 4) раннее удаление центрального венозного катетера;
- 5) использование при искусственном вскармливании только специализированных молочных смесей, предназначенных для вскармливания недоношенных детей (возможно кратковременное использование специализированных продуктов на основе высокогидролизированных сывороточных белков);
- 6) важно избегать ненужных переливаний и экстраемальной анемии;
- 7) по возможности – уход от традиционной назальной CPAP – терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

Грудное молоко человека (ГМЧ) включает много полезных противомикробных и противовоспалительных факторов, таких как секреторные иммуноглобулины, цитокины, лактоферрин, лизоцим и факторы роста. Олигосахариды в молоке способствуют колонизации кишечника полезной флорой.

Метаанализ небольших исследований и более крупное рандомизированное исследование [9–10] показывают, что использование грудного молока человека при кормлении снижает относительный риск развития НЭК, снижает риск смерти и развития осложненных форм, требующих оперативного вмешательства, по сравнению с использованием искусственного вскармливания.

В отличие от ГМЧ, смеси для кормления недоношенных и младенцев с низкой массой тела при рождении дают преимущество в лучшем увеличении массы, наряду с увеличением длины тела и увеличением окружности головы. Отсутствие доступного материнского или донорского грудного молока и большая потребность в добавлении калорий с помощью смеси или загустителя ограничивают исключительное использование ГМЧ.

Характер бактериальной флоры в незрелом детском кишечнике, вероятно, играет роль в патогенезе НЭК у недоношенных новорожденных, у которых наблюдается задержка его колонизации полезными бактериями. Пробиотики – энтеральные пищевые добавки, содержащие жизнеспособные микроорганизмы, которые полезны для развивающегося кишечника. Кроме того, пробиотики также способствуют колонизации ЖКТ симбиотической кишечной флорой и угнетению роста патогенных бактерий, тем самым уменьшают бактериальную транслокацию и воспаление кишечника.

Метаанализ показывает, что пробиотики значительно снижают частоту тяжелых форм НЭК у детей с очень низкой массой тела при рождении [11]. Лучшие результаты были получены с использованием двух или более видов пробиотиков, вводимых в течение 7 дней минимум. Там, где пациенты получали пробиотики, было отмечено снижение общей смертности, в том

числе от НЭК, уменьшение времени госпитализации. Продолжительность общего парентерального питания в группах не отличалась. Не было различий и в долгосрочных результатах развития нервной системы.

В настоящее время широко распространено применение пробиотиков корректируется широким спектром доз (от 6×10^7 до 1×10^9 КОЕ в день) и бактериальными штаммами (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*), используемыми в исследованиях. В связи с отсутствием конкретных подтверждений или рекомендаций пробиотиков у детей с крайне низкой массой тела при рождении следует использовать с осторожностью.

Раннее энтеральное питание недоношенных новорожденных полезно с точки зрения повышения массы тела и снижения потребности в парентеральном питании. К сожалению, с другой стороны, раннее и быстрое введение пищи может травмировать незрелую слизистую кишки и способствовать росту патогенной бактериальной флоры, приводящей к НЭК. Введение минимального энтерального питания (трофическое питание), начатого в первые три дня жизни, не увеличивает риск развития НЭК по сравнению с голодом [12].

Поскольку созревание рефлексов сосания и глотания происходит примерно на 32-й неделе гестации, большинству детей с очень низкой массой тела при рождении требуется кормление через зонд. Прерывистые болюсные кормления могут имитировать физиологическое питание, но непрерывная подача пищи может снизить риск непереносимости кормления. Систематическое наблюдение не выявило зависимости частоты развития НЭК между болюсным и постоянным кормлением [13].

Классификация

Модифицированные критерии классификации Бэлла чрезвычайно полезны для описания состояния пациентов, направления на лечение, для оценки результатов лечения [14].

НЭК является очень вариабельным заболеванием с широким спектром симптоматики и тяжести процесса. В целом пациенты первой стадии имеют клинику подозреваемого НЭК, пациенты со второй стадией имеют подтвержденный НЭК, у пациентов третьей стадии – прогрессирующий НЭК [15]. Первая стадия лечится консервативно, вторая стадия, как правило, требует хирургического лечения, а третья стадия заболевания всегда требует оперативного вмешательства.

Младенцы с ранним некротизирующим энтероколитом демонстрируют неспецифические симптомы, которые становятся более четкими по мере прогрессирования заболевания. Диагноз обычно подтверждается рентгенологически. Ранние признаки НЭК – это симптомы системных заболеваний и сепсиса, включая апноэ, нестабильную температуру тела, брадикардию, вялость, непереносимость пищи, гипогликемию, проявления дыхательной недостаточности. Вздутие живота, рвота желчью, кровь в стуле или картина кишечной непроходимости на рентгенограмме также указывают на подозреваемый НЭК.

Пациенты с прогрессирующим НЭК имеют данные за перфорацию кишечника, такие как бледность и отек передней брюшной стенки, пальпируемая «опухоль» брюшной полости, пневмоперитонеум, проявления тяжелого сепсиса (метаболический ацидоз, тромбоцитопения, нейтропения и ДВС-синдром).

Из-за граммотрицательного сепсиса тромбоциты связываются эндотоксином, вследствие чего тромбоцитопения обнаруживается у 65–90% младенцев с НЭК. Низкое или быстрое падение числа тромбоцитов, как

правило, бывает связано с тяжелым состоянием детей и плохим прогнозом. Постоянный контроль показателей тромбоцитов важен как маркер прогрессирования заболевания и может помочь в определении необходимости и срока оперативного вмешательства. При грамотном лечении сепсиса у новорожденных с НЭК обнаруживаются нейтропения или лейкоцитоз с количеством ниже чем 6000 клеток/ мм^3 . Более значительная нейтропения, как правило, имеет более плохой прогноз.

Индометацин, используемый для лечения открытого артериального протока (ОАП), может быть связан с инициированием НЭК и спонтанным кишечным кровотечением (СКК). Препарат вызывает вазоконстрикцию (блокируя простагландиную синтетазу) и таким образом может увеличивать сосудистое сопротивление, тем самым снижая местный кровоток и уменьшая оксигенацию тканей. В одном из исследований было отмечено, что индометацин увеличивает частоту развития НЭ у детей с гестационным возрастом до 30 недель (но не старше 32 недель). Другие исследования не подтвердили это открытие. Обзор Cochrane (2010) отметил, что ибупрофен может быть столь же эффективным, как индометацин, при закрытии ОАП, в то же время он уменьшает частоту возникновения НЭК.

Хотя энтеральное питание часто прекращают при лечении индометацином из-за возможного развития НЭК, продолжение кормления не приводит к увеличению риска развития НЭК или СКК у таких пациентов [16]. Наличие преэклампсии у матери предопределяет вероятность НЭК у недоношенных детей с коэффициентом вероятности 1,74 (95%-ный доверительный интервал) [17]. Ингибиторы секреции соляной кислоты ассоциированы с НЭК (OR: 1,78), а также с другими инфекциями (сепсис, пневмония и инфекции мочевых путей) у детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) [18].

Трансфузионно-зависимый НЭК – это НЭК, развившийся в течение 48 часов после переливания эритроцитарной массы. Доказательства, связанные с этим состоянием, ограничены наблюдательными ретроспективными исследованиями [19], в то время как в более свежих научных работах на тему контроля над заболеванием не было выявлено более высокой встречаемости НЭК у пациентов после гемотрансфузии. Однако в двух исследованиях поддерживалось питание во время переливания крови, а в другой работе подтверждены изменения в брыжеечном кровотоке при переливании эритроцитов [20].

Длительное исходное эмпирическое лечение антибиотиками у пациентов с отсутствием флоры тоже связывается с увеличением НЭК, так как, видимо, антибиотики отрицательно влияют на микробиоту кишечника [21].

Примерно 10% случаев НЭК наблюдается у доношенных детей. У таких пациентов чаще наблюдаются коморбидные заболевания, такие как врожденные пороки сердца, полицитемия, сепсис или гипотония [22]. У более зрелых новорожденных болезнь чаще всего появляется на первой неделе жизни [23, 24], хотя такие доношенные дети, у которых есть симптомы НЭК в возрасте более одной недели, имеют более плохой прогноз [25]. Доношенные пациенты с НЭК более склонны к вовлечению в процесс толстого кишечника и чаще требуют хирургического лечения.

Ведение таких новорожденных несколько противоречиво, поскольку одни исследования показывают, что раннее вмешательство является наилучшим, в то время как другие отмечают, что показания к операции аналогичны показаниям для недоношенных. Представ-

ленные данные указывают на то, что последствия НЭК одинаковы как у доношенных, так и у недоношенных младенцев.

Некротизирующий энтероколит чаще всего поражает тонкий кишечник. НЭК – заболевание с различными морфологическими вариантами течения. Встречается тотальное или очаговое поражение, но обычно выявляются множественные очаги в нескольких сегментах тонкой кишки, преимущественно в илеоцекальной области. Как правило, не повреждаются желудок, двенадцатиперстная кишка, прямая кишка и первые пять-десять сантиметров проксимальной тонкой кишки. Внешний интраоперационный вид кишки также зависит от степени ишемии. Субсерозный газ может быть выявлен при пневматозе кишечника с жизнеспособными, неперфорированными петлями. Петли кишечника часто растянуты, имеют тонкие стенки и очень восприимчивы к ятрогенному повреждению во время исследования.

Пораженные участки можно разделить на ишемизированные, с частичным и тотальным некрозом стенки и перфорацией кишки. Области ишемии могут быть серого или черного цвета, а иногда могут оказаться и белесыми, с участками колликвационного некроза, возможно сочетание с перфорацией. Но в большинстве случаев гистологическое исследование констатирует воспаление и коагуляционный некроз.

Термин «тотальный НЭК» используется для описания оперативных результатов, когда минимум 80% всего кишечника нежизнеспособны. Это связано с почти 100%-ной смертностью у пациентов с массой тела менее 1000 г, а у всех из оставшихся в живых проявляется тяжелым синдромом короткой кишки. Некоторые хирурги предполагают, что при установлении тотального НЭК следует избегать агрессивных вмешательств и лечения.

Дополнительные методы диагностики

На рентгенограммах брюшной полости у пациентов, начиная со стадии II А, обнаруживается пневмотоз кишечной стенки, который является симптомом НЭК, а пневмоперитонеум, в свою очередь, является классическим показанием для оперативного вмешательства. Пневмотоз тонкого кишечника обнаружен на рентгенограммах у 19–98% младенцев с НЭК и может быть либо кистозным, либо линейным, он является патогномоничным, но не 100%-но специфичным для НЭК и может быть обнаружен при множестве других состояний, включая мальротацию с заворотом подвздошной кишки, болезнь Гиршпрунга, непереносимость углеводов, синдром Бернетта и даже врожденный пилоростеноз.

Газовая эмболия портальной вены наблюдается у 10–30% пациентов с НЭК и, вероятно, является маркером для более значимого поражения кишечника (у 61% пациентов обнаружено менее 20% жизнеспособного кишечника – тотальный НЭК). Газ в портальной вене – случайная находка, следовательно, может присутствовать там чаще, чем предполагалось врачами изначально. В некоторых случаях эмболия становилась поводом для операции, но в других протоколах этот симптом использовался только как базовая точка для принятия решения о том, когда необходимо действовать более решительно. Справедливости ради нужно упомянуть, что имеются данные о том, что некоторые новорожденные с газовой эмболией портальной вены успешно обходились без операции.

Пневмоперитонеум, наблюдаемый у 20–30% пациентов с НЭК, может быть обнаружен в лежачем положении в виде контура на фоне серповидной связки печени. Рентгенограммы в латеральной проекции более информ-

мативны для выявления свободного газа в брюшной полости. Пневмоперитонеум выявляется только в 63% случаев, в дальнейшем он подтверждается интраоперационно. Свободный газ в брюшной полости может быть также обнаружен при пневмомедиастинуме или пневмотораксе у детей с заболеванием легких, находящихся на искусственной вентиляции с высоким положительным давлением.

Типичные рентгенограммы брюшной полости, показывающие стойкое расширение петель кишечника в течение 24–36 часов, могут представлять собой косвенные доказательства некроза всех слоев кишки. Некоторые авторы считают это показанием к операции, поскольку некроз кишки, требующий хирургической операции, встречается почти у 50% пациентов с парезом кишечника. Однако в литературе есть и сообщения о том, что значительное количество этих младенцев выздоравливает без хирургического вмешательства.

Были проведены дополнительные лучевые методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. УЗИ может быть более полезно, поскольку оно позволяет выявить асцит, перфузию кишечника, положение сосудов и толщину стенки кишечника. Исследование также может быть способно идентифицировать пневматоз и газовую эмболию воротной вены, которую не видно на обзорной рентгенограмме. Хотя роль УЗИ четко не определена в диагностике НЭК, это исследование представляется наиболее информативным при диагностике пациентов с комплексом асцита и отсутствием газа в брюшной полости на рентгенограмме.

Пункционное исследование может быть очень полезным средством для подтверждения перфорации в кишечнике любой этиологии. Ультразвуковой контроль ведения помогает в получении перитонеальной жидкости, дает возможность избежать случайной пункции расширенных петель кишечника. Аспират, содержащий гной, кал или грамотрицательную флору, указывает на перфорацию и необходимость оперативного вмешательства.

Медикаментозное лечение

Начальное лечение большинства пациентов с НЭК консервативное. Энтеральный («голодный») покой кишечника и парентеральные антибиотики бывают успешны в 50–75% случаев.

К моменту постановки диагноза процесс деструкции тканей уже начался. Экстренная медицинская помощь включает в себя голод, постановку назогастрального зонда, внутривенное введение жидкости, введение антибиотиков широкого спектра действия и парентеральное питание. Должны быть выполнены следующие анализы: клинический анализ крови, анализ газов крови, С-реактивный белок, электролиты плазмы, посев крови и мочи на стерильность, рентгенограммы брюшной полости.

Для пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, эндотрахеальная интубация и механическая вентиляция наиболее предпочтительны во избежание повышения внутрибрюшного давления, чем носовая канюля или постоянное положительное давление в дыхательных путях. Основываясь на состоянии пациента, может потребоваться вазопрессорная поддержка для коррекции гемодинамических нарушений, а для лечения анемии, тромбоцитопении, коагулопатии – переливание крови. Обычно необходимо парентеральное обезболивание.

Применяют антибиотики широкого спектра действия, воздействующие на анаэробную флору. Реко-

мендации варьируют от ампициллина и клиндамицина до цефалоспоринов третьего поколения в комбинации с метронидазолом, а также ванкомицин, если назокоммальная флора включает метициллин-резистентный стафилококк [26]. Несколькими исследованиями не удалось установить конкретный, основанный на доказательствах, антибактериальный режим [27]. Важно помнить, что использование клиндамицина может быть связано с последующим образованием стриктур кишечника [27, 28]. Противогрибковая терапия должна быть начата в случае длительной антибактериальной терапии, так как грибковый сепсис является частой причиной летальных исходов от НЭК.

Периодические осмотры брюшной полости, рентгенологические снимки и лабораторные исследования проводятся каждые 6–8 часов, чтобы контролировать реакцию пациента на лечение. При стабильном или улучшающемся состоянии пациента можно продолжить наблюдение выжидательным методом и, соответственно, уменьшить частоту проводимых исследований. При клиническом ухудшении или выявлении патологии на рентгенограмме должен быть немедленно решен вопрос о хирургическом вмешательстве.

Если установлен подозреваемый НЭК, антибиотикотерапия и полное парентеральное питание должны продолжаться в течение 7–14 дней. Если функция кишечника восстановлена, возможно возобновление энтерального питания. Пациенты, которые успешно поддаются лечению, предположительно, имеют некроз не всей стенки кишечника. Однако у таких пациентов остается риск развития стриктур кишечника, поскольку происходит заживление и рубцевание язв кишки. Пациенты, у которых возникают признаки кишечной обструкции после консервативного ведения, могут нуждаться в проведении контрастных исследований (после исследования верхних отделов переходят к ирригоскопии), чтобы исключить стриктуру.

Показания к оперативному вмешательству

Пневмоперитонеум или положительный лапароцентез остаются единственными абсолютными показаниями к операции у новорожденных с НЭК, но не всегда присутствуют у пациентов с гангреной или перфорацией кишечника. При наличии у пациента дополнительных клинических критериев в сочетании с ухудшением состояния также должен решаться вопрос о немедленном хирургическом вмешательстве.

Учитывая, что большинство младенцев с НЭК благоприятно реагируют на медикаментозную терапию (антибиотики, голод), важно определить, какие пациенты нуждаются в операции, и установить оптимальный срок вмешательства. В идеале от 20 до 40% пациентов, которые требуют хирургического вмешательства, должны быть идентифицированы до развития некроза всей толщины стенки кишечника и перфорации. В настоящее время нет критериев, которые одинаково для всех указывают на наличие гангрены с угрозой перфорации.

Серийные абдоминальные рентгенограммы являются неотъемлемой частью медицинского наблюдения новорожденных с НЭК, так как, к сожалению, у трети пациентов с перфорацией свободного газа в брюшной полости на рентгенограммах не визуализируется.

Другим критерием является положительный лапароцентез, обнаруживающий содержимое кишечника, такое как: стул, желчь, мутная жидкость или бактерии при окрашивании по Граму. Отрицательный лапароцентез или возврат чистой жидкости не исключают локализованную или прикрытую перфорацию. Время

от времени растяжение, асцит и водянка кишечника могут повышать внутрибрюшное давление младенца в достаточной степени, чтобы вызвать абдоминальный компартмент-синдром с нарушенной перфузией и ухудшением респираторного статуса. Срочная лапаротомия и декомпрессия с лапаростомией могут спасти жизнь малыша.

У многих пациентов с полным некрозом кишечника не визуализируется пневмоперитонеум или лапароцентез отрицателен. В этих ситуациях дополнительные клинические данные могут обеспечить достаточные косвенные доказательства некроза или перфорации, чтобы оправдать операцию. Несмотря на то, что они не являются абсолютными показаниями к операции, однако воспаление клетчатки и отек передней брюшной стенки при пальпации или стойкая дилатация паретичной петли (петель) на рентгенограмме брюшной полости [29] вызывают подозрение на некроз всей толщины кишечной стенки. Несмотря на проводимую терапию, клиническое ухудшение, которое проявляется гемодинамической нестабильностью, повышением давления и вентиляции, а также ухудшением лабораторных показателей (ацидоз и тромбоцитопения), также являются относительными показаниями к оперативному вмешательству [30].

Скопления жидкости, визуализирующиеся на УЗИ, хорошо коррелируют с предшествующей хирургической операцией по поводу кишечной гангрены или перфорации. Лапароцентез или УЗИ могут быть особенно полезны у пациентов с отсутствием газа в брюшной полости и явным асцитом на рентгенограмме брюшной полости.

Kosloske A. M. (1994) был проведен анализ вероятности для многих потенциальных показаний для оперативного вмешательства. Анализ вероятности потенциальных показаний для хирургического вмешательства представлен ниже.

Признаки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Положительная прогностическая ценность (%)
Пневмоперитонеум	48	100	100
Газовая эмболия воротной вены	24	100	100
Парез кишечника	12,5	100	100
«Опухоль»	12,5	100	100
Гиперемия кишечной стенки	8	100	100
Положительный лапароцентез	87	100	97
Тяжелый пневматоз	31	94	91
Клиническое ухудшение	39	89	78

В 1977 году Ein et al. описали эффективность перитонеального дренажа у недоношенных новорожденных с НЭК: примерно трети пациентов пришлось провести ревизию брюшной полости вскоре после постановки дренажа, другая треть нуждалась в отсроченной операции, а одной трети не требовалось дальнейшего оперативного лечения. В общем, первичный перитонеальный дренаж стал методом выбора при ведении недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г. Хотя этот подход остается спорным, в ходе первоначального рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего

перитонеальный дренаж с лапаротомией, было выявлено, что результат эквивалентен с точки зрения смертности, продолжительности пребывания и зависимости от парентерального питания.

Как осуществляется перитонеальный дренаж при НЭК? Как правило, младенцы в тяжелом состоянии на ИВЛ уже получают парентеральные обезболивающие препараты. Подготавливается операционное поле в правом нижнем квадранте живота, обрабатывается и накрывается стерильным бельем. Местная анестезия осуществляется аккуратно, так как очень легко пройти в брюшную полость через тонкую брюшную стенку. Производится разрез 8–10 миллиметров. Для прохождения фасции используется электрокоагулятор, отверстие должно быть настолько малым, насколько позволяет коагулятор. Обычно выходит значительное количество экссудата, химуса. Выделенная жидкость отправляется на бактериологическое исследование флоры и ее устойчивость к антибиотикам. Брюшная полость орошается согретым физиологическим раствором до получения чистой промывной жидкости.

Некоторые хирурги выбирают вывод дренажа через контрапертуру в другом квадранте живота. Для предотвращения кровотечения необходимы бережные манипуляции, особенно в печеночной области. Исследования показали, что после установки дренажа поисковая лапаротомия не изменит результат. По-видимому, перитонеальный дренаж наиболее эффективен при лечении спонтанной перфорации кишечника, но также он эффективен и у пациентов с НЭК.

Как вести пациентов с НЭК без положительной динамики после перитонеального дренажа? Rees и др. в рандомизированном исследовании установили, что постановка только дренажа является достаточным лишь в 11% случаев, а метаанализ указал на возможное увеличение смертности при лечении только этим способом. Текущие исследования свидетельствуют о том, что постановка дренажа или выполнение лапаротомии являются эквивалентными. Но хирургам бывает сложно принять окончательное решение об отказе от лапаротомии, когда нет положительной динамики после установки дренажа. Поэтому чаще лапароцентез как самостоятельная лечебная методика применяется при первой стадии НЭК и (как операция отчаяния) – при крайне тяжелых формах тотального НЭК.

Предоперационная подготовка

Пациенты с некротизирующим энтероколитом, ожидающие операцию, должны быть соответствующим образом подготовлены к ней, обязаны получить адекватную анестезию и антибактериальную подготовку. Предоперационный подход у новорожденных с НЭК аналогичен подходу к новорожденным с сепсисом. Как только появляются показания к оперативному лечению, осуществляется венозный доступ и катетеризация мочевого пузыря. Респираторная поддержка осуществляется по мере необходимости. При проведении реанимационных мероприятий необходимо избегать застойных явлений в печени и отека легких. Анемия, тромбоцитопения и коагулопатия корректируются до операции. Необходимо назначить витамин К и антибиотики широкого спектра действия, если они еще не назначены для лечения НЭК или сепсиса. Центрального венозного катетера обычно достаточно для проведения у новорожденных длительных инфузий растворов, парентерального питания и введения антибиотиков.

Несмотря на то, что необходимо проводить поисковую лапаротомию в стерильных условиях операционной,

новорожденного, из-за невозможности безопасной транспортировки, необходимо оперировать прямо в отделении интенсивной терапии новорожденных, создав максимально стерильные условия для этого. Выживаемость пациентов с НЭК в отделениях интенсивной терапии новорожденных различного уровня давно изучена. Центры с высоким уровнем специалистов и большим опытом имеют низкие показатели смертности при НЭК.

Послеоперационная поддержка такая же, как для пациента с желудочно-кишечным сепсисом, включая назогастральную декомпрессию и парентеральное питание. Большинство практикующих врачей ведут пациента на антибиотиках в течение 7–14 дней. В этот момент энтеральное питание может быть постепенно возобновлено после восстановления функции кишечника. Успех введения энтерального питания, как правило, зависит от количества и степени интактности оставшегося кишечника. Прием лекарств, снижающих токсическое действие каловых масс, таких как пектин, или переливание содержимого желудка в дистальную фистулу может усилить возможности энтерального питания.

Уход за такими маленькими пациентами со стомой может вызывать трудности. Поэтому необходимо раннее привлечение родителей в процесс выхаживания новорожденного для получения ими опыта ухода за стомой.

Осложнения и исходы

Почти у половины из пациентов, перенесших НЭК, развиваются осложнения. Наиболее частые хирургические осложнения связаны с послеоперационной раной (инфекция, несостоятельность швов) и стомой (стриктура, некроз, пролапс, ретракция) [31]. Следует ожидать высокого уровня осложнений после постановки стомы. Необходимо учитывать, что одна из целей операции часто заключается в выведении на переднюю брюшную стенку сомнительных сегментов кишечника, чтобы сохранить длину кишки. Пациенты, подвергшиеся первичному перитонеальному дренажу, находятся в зоне риска формирования кожно-брюшной фистулы и образования грыжи.

Редкое, но серьезное осложнение после резекции и подвздошно-ободочного анастомоза для НЭ представляет собой язву анастомоза. Пациенты могут обратиться за помощью или у них может быть выявлено язвенное кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта в ходе колоноскопии. Несмотря на то, что пациентам с таким осложнением показана резекция сегмента, частота рецидивов язвы высока.

Кишечные стриктуры являются результатом фиброзной пролиферации и рубцевания в области ишемии. После НЭК зарегистрированная частота стриктур колеблется от 9 до 57%, что отражает полифоничность заболевания и различное видение лечения НЭК. Пациенты, прошедшие только медикаментозную терапию, имеют более высокую частоту стриктур, чем подвергшиеся оперативной резекции. Более тяжелое течение заболевания (системный характер, длительный курс антибиотикотерапии, обширный пневматоз и более высокий уровень С-реактивного белка) также связано с последующим образованием стриктур [32, 33]. У одной трети пациентов с НЭК-опосредованными стриктурами обнаруживаются множественные стриктуры из-за диффузного характера заболевания. После острой ишемии стриктура может стать клинически значимой через шесть недель или более. Стриктуры, выявленные на ранних этапах выздоровления, разрешаются спонтанно в большинстве случаев.

Контрастное исследование нефункционирующих сегментов кишечника должно выполняться до восста-

новления проходимости на всем протяжении [34]. Несмотря на это, стриктуры могут быть выявлены во время закрытия стомы или позже – при возможном развитии непереносимости пищи.

Авторы считают, что следует изучать анамнез пациентов с НЭК, у которых развивается непереносимость пищи, ректальное кровотечение или клинические признаки кишечной непроходимости. Ирригография должна быть первоначальным исследованием, поскольку наибольшее число стриктур находится в толстой (80%) и подвздошной кишке (15%). Стриктуры, обнаруженные таким образом, должны подвергаться резекции. Исследователи считают, что до 10% пациентов с НЭК будут иметь рецидив заболевания [35]. Манифестация рецидива может занять от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначального эпизода заболевания. Он может быть спровоцирован в ответ на дополнительный стресс, такой как хирургическое вмешательство на сердце. По-видимому, ни назначенный режим кормления, ни выбор антибиотиков не влияют на развитие рецидивирующего течения НЭК [36].

У 70% пациентов, получающих хирургическое лечение, будут проявляться признаки поражения кишечника, связанные с заболеванием печени (IFALD). Подвергаются наибольшему риску те, кто длительное время находился на парентеральном питании, после обширной резекции тонкого кишечника и высокой (проксимальной) еюнестомии. Было показано, что использование раннего послеоперационного энтерального кормления сокращает скорость IFALD на 40% [37].

К сожалению, иногда требуется обширная резекция некротизированного кишечника [38]. Почти четверть (23%) выживших пациентов, получающих хирургическое лечение, имеют признаки синдрома короткой кишки. Вероятно, историческое мнение о том, что для возможного перехода на полное энтеральное питание необходимы по крайней мере 40 см тонкой кишки, слишком упрощено. Жизнеспособность, способность функционировать и расположение остальной кишки важнее абсолютной длины или наличия илеоцекального клапана [39]. Учитывая низкую адаптируемость тощей кишки, состояние пациентов быстро ухудшается после обширных резекций подвздошной кишки. И наоборот, пациенты с ограниченной резекцией тощей кишки имеют тенденцию к улучшению состояния из-за способности подвздошной кишки к адаптационной компенсации.

Смертность от некротизирующего энтероколита связана с массой тела при рождении, гестационным возрастом, необходимостью и объемом хирургического пособия. Вероятные синдром короткой кишки и аномалии развития нервной системы – это отложенные проблемы. Общая смертность новорожденных с НЭК в последние годы существенно снизилась и составляет 25–30%. У новорожденных, получающих медикаментозное лечение без оперативного вмешательства, смертность тесно коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом, для новорожденных массой 1250–1500 г летальность на сегодня составляет 15%, для младенцев, родившихся массой тела менее 750 г, она равняется или превышает 40%.

Различия в подходах к фармакологическому и хирургическому лечению НЭК являются критическими, поскольку потребность в оперативном пособии влияет на частоту осложнений, продолжительность лечения и смертность. Важно то, что смертность от НЭК новорожденных детей после хирургического лечения связана с массой в меньшей степени (даже в группах более до-

ношенных новорожденных). Процент летальных исходов после хирургического лечения возрастает у пациентов с тотальным поражением кишечника.

Синдром короткой кишки – наиболее распространенное осложнение со стороны органов желудочно-кишечного тракта у выживших больных НЭК. Долгосрочные проблемы роста и развития присутствуют у детей даже без клинически выраженных симптомов осложнений. Выжившие остаются ниже пятидесятого перцентиля по высоте и массе в течение длительного времени. Также очень часто встречается дисфункция развития нервной системы, психомоторного развития, которые проявляются задержкой речи, двигательной и интеллектуальной функции [37, 40, 41].

Перспективные направления научно-практических изысканий

По мере того как наше понимание точных патофизиологических механизмов некротизирующего энтероколита у детей углубляется, становится возможным появление новых превентивных и лечебных тактик ведения пациентов. Это приведет к более ранней диагностике, целенаправленному и более эффективному лечению больных указанной категории. В настоящее время активно проводятся исследования в данной области, направленные на снижение тяжести заболевания.

При сопоставлении данных моделирования НЭК на экспериментальных животных с изучением данных морфологических препаратов, полученных у новорожденных с НЭК, становится все более очевидным, что нарушение кишечной микроциркуляции играет важную роль в развитии этого заболевания [42]. Нарушение регуляции обусловлено дисбалансом между эндотелином-1 (ET-1), основным вазоконстриктором, и оксидом азота (NO) – основным вазодилататором у новорожденных [43]. Было показано, что продукция ET-1 повышается в условиях гипоксии и под действием воспалительных цитокинов [43]. С другой стороны, было установлено, что нитрат натрия, обнаруженный в грудном молоке, увеличивает продукцию NO и улучшает кишечную микроциркуляцию [44]. Проводятся активные исследования для дальнейшего изучения комплекса антагонистических механизмов контроля гемомикроциркуляции кишечника. Управление этими механизмами может представлять собой перспективную стратегию профилактики и лечения НЭК.

Инфракрасная спектроскопия (NIRS) – измерение поглощения кислорода тканью – представляет собой новую потенциальную возможность ранней диагностики НЭК. NIRS можно использовать для измерения брыжеечной оксигенации в реальном времени [45]. Хотя нормативных данных у недоношенных новорожденных пока еще недостаточно, уже сейчас появляется возможность выявления недостаточности кишечной перфузии.

Toll-like рецепторы (TLR) являются жизненно важными компонентами врожденной иммунной системы. Они стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, участвующих в защите макроорганизма. Активация TLR (особенно TLR4) связана с прогрессированием НЭК. Повышенное содержание TLR4 индуцирует НЭК при моделировании на животных, тогда как лабораторные животные (мыши) с мутировавшим TLR4 устойчивы к развитию некротизирующего энтероколита. Исследуются возможные терапевтические способы использования связи TLR и НЭК. Ингибиторы TLR4, такие как HSP70, могут снизить риск развития НЭК. CpG-ДНК активирует синтез TLR9 и снижает уровень TLR4. Более детальное изучение роли TLR и их потенциала в терапевтическом

воздействии – предмет интенсивных исследований, которые смогут оказать большое значение в лечении НЭК [46].

Изменение микрофлоры кишечника, безусловно, связано с развитием НЭК у новорожденных. Как было показано, в отличие от взрослых новорожденные имеют быстро меняющуюся флору, для них характерно более быстрое и легкое замещение нормальной флоры на условно-патогенную и патогенную. Состав микробиома у новорожденных детей также варьирует широко. В качестве основного фактора развития НЭК у недоношенных детей была документирована патогенная флора в кишечнике [47, 48].

Использование пробиотиков представляет собой ведущую область исследований терапии НЭК. Цель использования пробиотиков – содействие формированию полезного и защитного кишечного микробиома. При моделировании на животных было выявлено незначительное воспаление и снижение частоты НЭК при введении пробиотиков [49]. Исследования в клинике показали, что назначение пробиотиков недоношенным с очень низкой массой тела при рождении снижает частоту тяжелых НЭК и уровень летальности [11]. Существенным ограничением этого направления является то, что риск возникновения бактериемии из-за введения живых бактерий недоношенным с незрелой иммунной системой может оказать отрицательный эффект после введения пробиотиков. Вопросы к использованию пробиотиков, которые по-прежнему не разрешены: какие штаммы являются наиболее эффективными и какой метод введения пробиотического является оптимальным [50]? Кроме того, большое значение придается долгосрочным, а не временным полезным изменениям в микробиоме.

Для моторики и функции кишечника жизненно важна энтеральная нервная система (ENS). Но у недоношенных детей она не полностью развита, и считается, что эта незрелость может способствовать развитию НЭК. Также и прогрессирование энтероколита становится причиной значительного повреждения нервных и глиальных клеток ENS, что приводит к снижению моторики и усугублению тяжести заболевания. Это повреждение ENS сохраняется даже после разрешения острого периода болезни и все еще присутствует спустя несколько месяцев (во время закрытия стомы у младенцев, например). Терапевтические методы, направленные на улучшение моторики кишечника, могут быть очень полезны для профилактики НЭК [51].

Введение нейронных стволовых клеток (НСК) может защитить ENS от повреждения при НЭК. Сохранение ENS приводит к улучшению перистальтики кишечника, способствует повышению целостности кишечника и снижению смертности. Другие исследования показали, что введение мезенхимальных стволовых клеток, полученных из амниотической жидкости, при моделировании НЭК на животных уменьшает воспаление и апоптоз, увеличивает пролиферацию энтероцитов и снижает частоту и тяжесть НЭК [52]. Проводятся активные исследования для лучшего понимания механизма защиты кишечника от явлений некротизирующего энтероколита стволовыми клетками, эта терапия вполне может быть включена в будущие стандарты лечения.

Большое внимание было уделено влиянию факторов роста для предотвращения и/или лечения НЭК. Факторы роста – это природные белки, стимулирующие пролиферацию клеток и миграцию, они являются важными компонентами восстановления, самой ранней частью процесса репарации повреждения кишечника. При моделировании НЭК на животных добавление факторов роста

в пищу щенкам приводило к защите от НЭК. Кроме того, введение такого корма в сочетании с терапией стволовыми клетками или генетически измененными стволовыми клетками, обладающими желаемыми свойствами определенных факторов роста, обеспечивает лучшую защиту от заболевания. С этой целью чаще всего рассматривались такие факторы роста, как эпидермальный фактор роста (EGF) [53] и гепаринсвязывающий EGF (HB-EGF) [54].

Учитывая неспецифические клинические данные раннего НЭК и тот факт, что к тому времени, когда поставлен диагноз, повреждение кишечника чаще всего бывает уже очень тяжелым, ранняя диагностика и выявление пациентов с риском развития заболевания является краеугольной областью исследования.

В качестве биомаркеров заболевания в последнее время у детей раннего возраста с подозрением на НЭК были выявлены ряд белков мочи (A2ML1, CD14, CST 3, FGA, PEDF, RET4 и VASN), прогностически и диагностически значимые для постановки диагноза [55]. Интеграция этих биомаркеров мочи с клиническими параметрами была использована для создания алгоритма для прогнозирования результатов НЭК. Для новорожденных из группы риска может быть полезным выявление этих маркеров на ранних этапах [56].

Поскольку развитие НЭК зависит от микробиома в кишечнике, неудивительно, что предшествовавшее использование антибиотиков увеличивает риск развития НЭК у новорожденных детей. Для идентификации пациентов с НЭК до развития клинических симптомов может быть полезным мониторинг микробиома с помощью анализа изменения органических соединений в кале [57].

Для оценки патологической реакции в качестве маркеров воспаления изучают количество лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, прокальцитонина, значения лимфоцитарного индекса интоксикации [52–54]. В работах

наших иностранных коллег можно встретить утверждения, что они «отчаянно нуждаются в идентификации биомаркеров сыворотки крови» при НЭК [55–57]. Исследователями из РФ уже более 10 лет назад было предложено определение уровня эндогенного антимикробного пептида кателицидина (LL-37) [58], время показало его перспективность и высокую значимость. Почти невероятно, но уровень LL-37 настолько тесно коррелирует со стадией развития НЭК, что может быть использован даже для выставления показаний к операции при этом заболевании. Более широкое внедрение в клиническую практику определения этого биомаркера в российском детском здравоохранении сдерживается, видимо, только экономическими причинами.

Заключение

Таким образом, проблема диагностики и лечения НЭК у новорожденных видится еще далеко не исчерпанной. Перспективность некоторых патофизиологических звеньев патогенеза заболевания уже доказана довольно убедительно, такие точки приложения используются как мишени терапии заболевания. Другие выводы являются пока сугубо экспериментальными и еще ожидают проведения всесторонних клинических исследований. Однако общий вектор направленности научных изысканий по оптимизации диагностических и лечебных мероприятий при НЭК у новорожденных (в том числе недоношенных) во всем мире свидетельствует об оправданности своего курса, так как уже привел к снижению летальности среди больных данной категории до 15–40% в зависимости от степени незрелости / недоношенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Downard C.D., Renaud E., Peter S.D. et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47 (11): 2111–2122. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.011.
- Yee W.H., Soraisham A.S., Shah V.S. et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 129 (2): 298–304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022.
- Разин М.П., Аксельров М.А., Минаев С.В. и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных: обзор литературы // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2025. Т. 15. № 3. С. 372–381. [Razin M.P., Aksel'rov M.A., Minaev S.V. et al. Necrotizing Enterocolitis in Newborns: Literature Review. *Reproductive Health Eastern Europe.* 2025; 15 (3): 372–381. (In Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2025.15.3.011.
- Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П. и др. Первый опыт проведения лапароскопии недоношенным новорожденным, страдающим некротизирующим энтероколитом // *Вятский медицинский вестник.* 2017. № 2 (54). С. 4–6. [Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Razin M.P. et al. First experience of laparoscopy in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2017; 2 (54): 4–6. (In Russ.)]
- Разин М.П., Скобелев В.А., Сухих Н.К. и др. Современные особенности некротизирующего энтероколита новорожденных детей // *Вятский медицинский вестник.* 2024. № 4 (84). С. 20–23. [Razin M.P., Skobelev V.A., Sukhikh N.K. et al. Modern features of necrotizing enterocolitis in newborn children. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2024; 4 (84): 20–23. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2024-4-20-23.
- Rowland K.J., Choi P.M., Warner B.W. The role of growth factors in intestinal regeneration and repair in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 101–111. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.007.
- Frost B.L., Caplan M.S. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 88–93. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.005.
- Gordon P.V., Swanson J.R. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology.* 2014; 21 (1): 13–19. DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.11.015.
- Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
- Quigley M., McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub3.
- AlFaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid. Based Child Health.* 2014; 9 (3): 584–671. DOI: 10.1002/ebch.1976.
- Morgan J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241.pub6.
- Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А. и др. Детская хирургия: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A. et al. Detskaya khirurgiya: Textbook. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 704 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-56972-2-DHI-2020-1-704.
- Bell M.J., Ternberg J.L., Feigin R.D. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* 1978; 187 (1): 1–7. DOI: 10.1097/0000658-197801000-00001.

15. Walsh M.C., Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. North Am.* 1986; 33 (1): 179–201. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)34975-6.
16. Kelleher J., Salas A.A., Bhat R. et al. Prophylactic indomethacin and intestinal perforation in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2014; 134 (5): e1369–e1377. DOI: 10.1542/peds.2014-0183.
17. Cetinkaya M., Ozkan H., Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2012; 88 (11): 893–898. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.004.
18. More K., Athalye-Jape G., Rao S., Patole S. Association of inhibitors of gastric acid secretion and higher incidence of necrotizing enterocolitis in preterm very low-birth-weight infants. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (10): 849–856. DOI: 10.1055/s-0033-1333671.
19. Mohamed A., Shah P.S. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics.* 2012; 129 (3): 529–540. DOI: 10.1542/peds.2011-2872.
20. Marin T., Moore J., Kosmetatos N. et al. Red blood cell transfusion-related necrotizing enterocolitis in very-low-birthweight infants: a near-infrared spectroscopy investigation. *Transfusion.* 2013; 53 (11): 2650–2658. DOI: 10.1111/trf.12158.
21. Kuppala V.S., Meinzen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J. Pediatr.* 2011; 159 (5): 720–725. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033.
22. Разин М.П., Скобелев В.А., Железнов Л.М. и др. Хирургия новорожденных. Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 328 с. [Razin M.P., Skobelev V.A., Zheleznov L.M. et al. *Khirurgiya novorozhdennykh*. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 328 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/5387-2-SH-2020-1-328.
23. Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К. и др. Новые возможности оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у новорожденных с некротическим энтероколитом на современном этапе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11–5. С. 840–842. [Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K. et al. *Novyye vozmozhnosti optimizatsii diagnosticheskikh i lechebnykh meropriyatiy u novorozhdennykh s nekroticheskim enterokolitom na sovremennom etape*. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; (11–5): 840–842. (In Russ.)]
24. Пантюхина Н.А., Скобелев В.А., Галанина А.В., Щукина А.Ю. Лечение некротического энтероколита у детей // Медицинское образование сегодня. 2018. № 3 (3). С. 5–14. [Pantuykhina N.A., Skobelev V.A., Galanina A.V., Shchukina A.Yu. *Treatment of necrotized enterocolitis in children*. *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. 2018; 3 (3): 5–14. (In Russ.)]
25. Short S.S., Papillon S., Berel D. et al. Late onset of necrotizing enterocolitis in the full-term infant is associated with increased mortality: results from a two-center analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49 (6): 950–953. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.028.
26. Трунова Т.Ю., Разин М.П., Ершкова М.М. и др. Особенности течения некротизирующего энтероколита у новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания // Вятский медицинский вестник. 2019. № 1 (61). С. 31–35. [Trunova T.Yu., Razin M.P., Ershkova M.M. et al. *Features of necrotizing enterocolitis in newborns in the departments of the second stage of nursing*. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 1 (61): 31–35. (In Russ.)]
27. Autmizguine J., Hornik C.P., Benjamin D.K. Jr et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Pediatrics.* 2015; 135 (1): e117–e125. DOI: 10.1542/peds.2014-2141.
28. Скобелев В.А., Разин М.П., Шеломенцев К.С. и др. К проблеме лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных // Медицинское образование сегодня. 2020. № 2 (10). С. 80–87. [Skobelev V.A., Razin M.P., Shelomentsev K.S. et al. *On the problem of treating necrotizing enterocolitis in newborns*. *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. 2020; 2 (10): 80–87. (In Russ.)]
29. Muller A., Schurink M., Bos A.F. et al. Clinical importance of a fixed bowel loop in the treatment of necrotizing enterocolitis. *Neonatology.* 2014; 105 (1): 33–38. DOI: 10.1159/000355064.
30. Присуха И.Н., Белоцерковцева Л.Д., Аксельров М.А. О преимуществах опережающей стратегии хирургического лечения у недоношенных новорожденных детей при острой хирургической патологии с угрозой перфорации кишечника // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99 (1). С. 127–132. [Prisukha I.N., Belotserkovtseva L.D., Aksel'rov M.A. *On the benefits of an advanced surgical treatment strategy in premature newborns with acute surgical pathology with the threat of intestinal perforation*. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99 (1): 127–132. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-127-132.
31. Kastenber Z.J., Lee H.C., Profit J. et al. Effect of deregionalized care on mortality in very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (1): 26–32. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2085.
32. Gaudin A., Farnoux C., Bonnard A. et al. Necrotizing enterocolitis (NEC) and the risk of intestinal stricture: the value of C-reactive protein. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76858. DOI: 10.1371/journal.pone.0076858.
33. Присуха И.Н., Аксельров М.А., Бабич И.И. и др. Выбор способа энтеростомии в лечении врожденных пороков развития и заболеваний желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16. № 4. С. 379–382. [Prisukha I.N., Aksel'rov M.A., Babich I.I. et al. *The choice of the method of enterostomy in the treatment of congenital malformations and diseases of the gastrointestinal tract in premature infants*. *Medical News of the North Caucasus*. 2021; 16 (4): 379–382. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2021.16090.
34. Присуха И.Н., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В. Диагностика и хирургическое лечение при угрозе спонтанной перфорации подвздошной кишки у детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17. № 2. С. 97–101. [Prisukha I.N., Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V. *Diagnosis and surgical treatment in threatened spontaneous perforation of the ileum in infants with extremely low birth weight*. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17 (2): 97–101. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-97-101.
35. Thyoka M., Eaton S., Hall N.J. et al. Advanced necrotizing enterocolitis (part 2): recurrence of necrotizing enterocolitis. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2012; 22 (1): 13–16. DOI: 10.1055/s-0032-1306264.
36. Duro D., Mitchell P.D., Kalish L.A. et al. Risk factors for parenteral nutrition-associated liver disease following surgical therapy for necrotizing enterocolitis: A Glaser Pediatric Research Network Study [corrected]. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (5): 595–600. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31820e8396.
37. Downard C.D., Grant S.N., Matheson P.J. et al. Altered intestinal microcirculation is the critical event in the development of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 2011; 46 (6): 1023–1028. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.023.
38. Tillman E.M., Norman J.L., Huang E.Y. et al. Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before and after the implementation of feeding guidelines. *Nutr. Clin. Pract.* 2014; 29 (2): 234–237. DOI: 10.1177/0884533614522834.
39. Hull M.A., Fisher J.G., Gutierrez I.M. et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218 (6): 1148–1155. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
40. Watkins D.J., Besner G.E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 83–87. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.004.
41. Yazji I., Sodhi C.P., Lee E.K. et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (23): 9451–9456. DOI: 10.1073/pnas.1219997110.
42. Zabaneh R.N., Cleary J.P., Lieber C.A. Mesenteric oxygen saturations in premature twins with and without necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (6): e404–e406. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181fe4278.
43. Lu P., Sodhi C.P., Hackam D.J. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014; 21 (1): 81–93. DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
44. Chen C.C., Allan Walker W. Probiotics and the mechanism of necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 94–100. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.006.
45. Grishin A., Papillon S., Bell B., Wang J., Ford H.R. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 69–75. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.002.
46. Underwood M.A., Arriola J., Gerber C.W. et al. Bifidobacterium longum subsp. infantis in experimental necrotizing enterocolitis: alterations in inflammation, innate immune response, and the microbiota. *Pediatr. Res.* 2014; 76 (4): 326–333. DOI: 10.1038/pr.2014.102.
47. Ofek Shlomai N., Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for preterm neonates: what will it take to change clinical practice?. *Neonatology.* 2014; 105 (1): 64–70. DOI: 10.1159/000354891.
48. Wei J., Zhou Y., Besner G.E. Heparin-binding EGF-like growth factor and enteric neural stem cell transplantation in the prevention of experimental necrotizing enterocolitis in mice. *Pediatr. Res.* 2015; 78 (1): 29–37. DOI: 10.1038/pr.2015.63.

49. Zhou Y., Yang J., Watkins D.J. et al. Enteric nervous system abnormalities are present in human necrotizing enterocolitis: potential neurotransplantation therapy. *Stem. Cell Res. Ther.* 2013; 4 (6): 157. DOI: 10.1186/scrt387.
50. Zani A., Cananzi M., Fascetti-Leon F. et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut.* 2014; 63 (2): 300–309. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303735.
51. Watkins D.J., Zhou Y., Matthews M.A., Chen L., Besner G.E. HB-EGF augments the ability of mesenchymal stem cells to attenuate intestinal injury. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49 (6): 938–944. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.030.
52. Moore J.E. Newer monitoring techniques to determine the risk of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (1): 125–134. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.004.
53. Sylvester K.G., Ling X.B., Liu G.Y. et al. Urine protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. *J. Pediatr.* 2014; 164 (3): 607–612. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.091.
54. Sylvester K.G., Ling X.B., Liu G.Y. et al. A novel urine peptide biomarker-based algorithm for the prognosis of necrotizing enterocolitis in human infants. *Gut.* 2014; 63 (8): 1284–1292. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305130.
55. de Meij T.G., van der Schee M.P., Berkhout D.J. et al. Early Detection of Necrotizing Enterocolitis by Fecal Volatile Organic Compounds Analysis. *J. Pediatr.* 2015; 167 (3): 562–567. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.044.
56. Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 2 (2): CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
57. Shah D., Sinn J.K. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotizing enterocolitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD007448. DOI: 10.1002/14651858.CD007448.pub2.
58. Минаев С.В., Товкань Е.А., Качанов А.В., Исаева А.В. Оптимизация лечебного подхода у новорожденных с некротизирующим энтероколитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. Т. 8. № 3. С. 30–34. [Minaev S.V., Tovkan' E.A., Kachanov A.V., Isaeva A.V. Optimization of the therapeutic approach in newborns with necrotizing enterocolitis. *Medical News of the North Caucasus.* 2013; 8 (3): 30–34. (In Russ.)]

УДК 617-089.87

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-91-96

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Трубникова Е. М., Безалтынных А. А., Горбатенко О. А.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия
(214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28), e-mail: ktrubnikowa@yandex.ru

В обзоре представлен комплексный анализ современных возможностей и перспектив применения интеллектуальных систем на основе искусственного интеллекта в хирургической практике. Рассмотрены ключевые направления внедрения технологий машинного обучения и компьютерного зрения в диагностику, прогнозирование исходов и лечение хирургических заболеваний. Особое внимание уделено системам поддержки принятия решений в экстренной хирургии, автоматизации интраоперационных процессов и послеоперационному мониторингу. На основе анализа международных и российских исследований продемонстрированы доказательства эффективности решений с использованием искусственного интеллекта (ИИ) в повышении точности диагностики, оптимизации хирургических вмешательств и улучшении клинических исходов. Обзор освещает ключевые проблемы внедрения технологий, включая сложности интерпретации решений ИИ, интеграции в клинические процессы и соответствия нормативным требованиям. Материал представляет ценность для хирургов, исследователей и представителей здравоохранения, заинтересованных в цифровой трансформации медицины.

Ключевые слова: искусственный интеллект в экстренной хирургии, компьютерное зрение, искусственная нейронная сеть, системы поддержки принятия решений, машинное обучение, цифровая медицина, прогнозирование исходов.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN SURGICAL PRACTICE: NEW HORIZONS IN DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT (A LITERATURE REVIEW)

Trubnikova E. M., Bezalтынnykh A. A., Gorbatenko O. A.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (214019, Smolensk, Krupskaya St., 28)
e-mail: ktrubnikowa@yandex.ru

This review provides a comprehensive analysis of current capabilities and prospects of artificial intelligence-based intelligent systems in surgical practice. It examines key implementation areas of machine learning and computer vision technologies for diagnosis, outcome prediction, and treatment of surgical diseases. Special attention is given to decision support systems in emergency surgery, automation of intraoperative processes, and postoperative monitoring. Based on the analysis of international and Russian research, the review demonstrates evidence of AI solutions improving diagnostic accuracy, optimizing surgical interventions, and enhancing clinical outcomes. The study highlights critical implementation challenges including interpretation of AI decisions, integration into clinical workflows, and compliance with regulatory requirements. This work is of interest for surgeons, researchers, and healthcare administrators interested in the digital transformation of medicine.

Keywords: artificial intelligence in emergency surgery, computer vision, artificial neural network, decision support systems, machine learning, digital medicine, outcome prediction.

Введение

На данный момент в российском здравоохранении применение технологий искусственного интеллекта является одним из приоритетных направлений реализации национальной стратегии развития искусственного интеллекта (ИИ) в нашей стране [1]. Это способствует внедрению цифровых решений в медицинских организациях на основе ИИ, повышению уровня жизни населения и качества медицинской помощи, включая диагностику, основанную на анализе изображений, прогнозирование возникновения и развития заболеваний, автоматизацию и повышение точности хирургических вмешательств [2]. С наступлением информационной эры начался сдвиг в рабочем процессе и производительности, подобный тому, который произошел во время промышленной революции. Тенденции таковы: хирургия выиграет от нынешнего взрыва информационных технологий [3].

Известно, что при принятии медицинских решений возникают такие проблемы, как недостаток знаний, ограниченные временные ресурсы, неспособность привлечь большое количество компетентных экспертов, иногда недостаточное количество информации о состоянии пациента. В связи с этим существует острая необходимость в более широком использовании различных методов поддержки принятия решений в неотложной хирургии. Системы поддержки принятия решений позволяют хирургу проверять собственные прогностические и диагностические предположения в экстренных случаях и использовать искусственный интеллект в сложных неотложных клинических ситуациях [4].

Использование искусственного интеллекта в диагностике и лечении ургентной патологии тяжелораненых больных

Применение нейросетевых алгоритмов для сегментации рентгенологических изображений и количественной оценки травматических поражений позволило достичь значительного повышения точности диагностики черепно-мозговых травм по данным компьютерной томографии по сравнению с традиционным визуальным анализом [5].

Ogunyemi и соавт. исследовали возможность использования графических моделей в сочетании с 3D-реконструкцией для анализа проникающих травм грудной клетки и живота с целью прогнозирования результатов на основе характера ранений. Разработанный для этой цели инструмент TraumaScan использовал информацию о местоположении входной раны, клинических симптомах и данных физикального состояния пациента в прогнозировании возможных повреждений и наличии осложнений. Установлено, что использование такого программного обеспечения при лечении проникающих ранений является эффективным инструментом, позволяющим сделать лечение пострадавших более эффективным [6].

В научной литературе имеются данные об использовании таких диагностических ИИ-систем, как инструмент FAST (Redbrick A. I.). Его функционал основан на технологиях ускоренной автоматической сегментации, направленных на генерацию структурных аннотаций при обработке цифровых изображений компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Это способствует стандартизации и ускорению анализа

радиологических данных [ai.meta.com/blog/segment-anything-foundation-model-image-segmentation] [7].

Metzger и соавт. доказали эффективность использования различных алгоритмов ИИ для обнаружения сосудистых повреждений на основе первичных параметров пациентов, чтобы помочь в принятии решений по тактике лечения [8].

Gholipour и соавт. в основу своего исследования взяли шкалу TRISS (Trauma and Injury Severity Score – это интегральная шкала, которая используется для оценки вероятности выживания пострадавшего). Оценка рассчитывается с помощью специальных формул и таблиц, которые учитывают статистические данные по выживаемости пострадавших с различными травмами. Данную шкалу использовали для обучения программы на основе искусственного интеллекта с прямой связью для прогнозирования продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и для оценки летальности. Для этой цели клинические данные 95 пациентов с политравмой, поступивших в отделение неотложной помощи, были ретроспективно использованы для обучения ИИ и протестированы на 30 других проспективных случаях. В целом результаты были хорошими, программа на основе ИИ с чувствительностью 75% и специфичностью 96% смогла быстро оценивать состояние пострадавшего, предсказать осложнения и летальный исход у пациентов в реанимационном отделении [9].

Известно недавнее исследование Servia et al., в котором были использованы данные Национального реестра травматических повреждений 52 отделений интенсивной терапии в Испании для проверки возможности прогнозирования летальности на основе девяти классификаторов на основе ИИ, используя данные 9790 пациентов с тяжелыми травмами, показав высокую корреляцию смертности у пациентов с черепно-мозговой травмой и органной недостаточностью. Ученые выявили, что следует выбирать методы машинного обучения для быстроты анализа большого массива данных [10].

В исследовании, проведенном Медицинской Школой Университета Тейкё в Японии, в отделении неотложной помощи, было протестировано оборудование с возможностью захвата данных КТ всего тела пациента со множественными травмами и немедленного их предоставления бригаде врачей, которые были экипированы устройствами дополненной реальности, что позволило точно определить характер травмы [11].

Искусственный интеллект как помощник в диагностике заболеваний и их осложнений

Диагностика полипов и опухолей с помощью искусственного интеллекта достигла чувствительности 95,5% и специфичности 98,5% в исследовании Yuan et al. [12]. Искусственный интеллект может улучшать раннюю диагностику различных онкологических заболеваний, в частности рака молочной железы. I. Schlam et al. отмечают преимущества ИИ в интерпретации маммограмм, повышении точности диагностики, снижении рутинной нагрузки на медицинских работников [13].

В ходе исследования, проведенного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, специалистами компании «Алнисофт» был разработан алгоритм, осно-

ванный на методах искусственного интеллекта. Данный алгоритм реализован в качестве ключевого компонента системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) при проведении колоноскопии («ArtInCol»). Результаты исследования продемонстрировали эффективность предложенного алгоритма для диагностики доброкачественных неоплазий толстой кишки в условиях реальной клинической практики, зафиксировав показатель точности обнаружения новообразований на уровне 83,2% [14].

Современные научные публикации уделяют значительное внимание выпуску усовершенствованной версии ChatGPT-4 (OpenAI, март 2023 г.). Данная система искусственного интеллекта, основанная на архитектуре Generative Pre-trained Transformer (GPT), обучена решению разнообразных задач на обширных массивах данных, включая специализированные медицинские знания (например, хирургический опыт, ошибки, рекомендации). В контексте неотложной хирургии потенциал ChatGPT-4 включает:

1. Оптимизацию хирургического планирования: моделирование подходов для выбора оптимальной тактики, прогнозирования осложнений и повышения успешности вмешательств.

2. Поддержку обучения: выступая в качестве виртуального наставника, система способствует развитию навыков и уверенности молодых хирургов при работе со сложными случаями.

3. Информационно-справочное обеспечение: предоставление структурированных данных о хирургических процедурах, включая показания, противопоказания, риски и ожидаемые исходы.

Благодаря прогрессирующим возможностям обработки естественного языка, ChatGPT-4 потенциально применим на всех этапах хирургической помощи: от первичной оценки тяжести состояния пациента и предоперационной диагностики до интраоперационной поддержки в реальном времени и послеоперационной реабилитации. Появление подобных ИИ-систем открывает многообещающие перспективы для трансформации технологий в неотложной хирургии [15].

Искусственный интеллект в операционной как инструмент для снижения рисков и улучшения результатов

Согласно мнению ряда авторов, интеграция искусственного интеллекта в клиническую практику, в роли ассистента хирурга для диагностической поддержки, прогнозирования исходов и интраоперационного сопровождения, способна предотвращать ошибки в критических ситуациях. Концепция непрерывного интраоперационного наставничества со стороны высокоопытного хирурга, обладающего способностью прогнозировать и устранять любые осложнения без утомления, пока неосуществима. Тем не менее прогресс в методах ИИ открывает перспективы для ее реализации [16].

Интраоперационное использование искусственного интеллекта (ИИ) в роли хирургического ассистента, в особенности актуальное для начинающих хирургов, активно внедряется в современную клиническую практику.

Голосовой и жестовой ввод интерпретируются и представляются в семантической форме. Система сопоставляет вводимые данные с этапами хирургической манипуляции, отслеживает действия пользователя и обеспечивает автоматическую обратную связь. Кроме того, она способна немедленно реагировать для навигационной поддержки и идентификации анатомических структур в критических ситуациях.

Дальнейшее развитие технологий искусственного интеллекта и их интеграция открывают перспективы для внедрения комплексных решений, поддерживающих хирургов как на предоперационном этапе, так и интраоперационно. Ожидается, что это обеспечит новые возможности проведения оперативных вмешательств за счет использования дополненной реальности и высокоинтеллектуальных полуавтономных или автономных роботов-ассистентов. Подобные системы смогут предоставлять средства автоматического оповещения в реальном времени о рисках повреждения критических структур, а также определять безопасные траектории диссекции или разрезов в функционально значимых областях.

Ключевые перспективные задачи для ИИ в хирургии включают определение этапов операции, прогнозирование исходов и осложнений, а также создание основы для интеллектуальных систем поддержки интраоперационных решений. Для снижения интраоперационных ошибок и ятрогенных повреждений структур исследовательские группы разрабатывают подходы, позволяющие ИИ анализировать операционное поле на уровне опытного хирурга.

В частности, одно исследование демонстрирует применение обученных моделей ИИ для анализа лапароскопических холецистэктомий и оценки достижения Critical View of Safety (CVS). Полученные результаты предлагают стратегию объективной видеофиксации CVS, применимую для контроля качества операций, научной коммуникации и разработки моделей глубокого обучения для интраоперационного наведения. Данное исследование подтверждает, что методы глубокого обучения обеспечивают высокоточную автоматическую идентификацию этапов CVS на операционном видео [17].

Еще одним примером применения компьютерного зрения ИИ для анализа интраоперационных этапов служит исследование Hashimoto D. A., Rosman G., Witkowski E. R. et al. В данной работе описано обучение модели искусственного интеллекта для идентификации этапов лапароскопической рукавной резекции желудка. Используя методы компьютерного зрения, система проводит количественный анализ операционного видео, выявляя хирургические этапы оперативного вмешательства [18].

По мере обучения на возрастающих объемах хирургических данных модели искусственного интеллекта (ИИ) приобретут беспрецедентный уровень хирургических знаний, формируя коллективный хирургический опыт. Этот ресурс способен обеспечить хирургов повсеместно поддержкой для оказания пациентам оптимальной помощи.

Дальнейшее развитие данного направления требует создания крупномасштабных наборов данных для достижения высокой точности моделей. Многие исследователи выступают за формирование национальных или международных архивов хирургических видеозаписей – так называемого «коллективного хирургического сознания». Конфиденциальная интеграция таких архивов с данными о клинических исходах, например, из программы Национальной хирургической базы данных по качеству и безопасности National Surgical Quality Improvement Program (программа, разработанная под эгидой Американского колледжа хирургов (American College of Surgeons, ACS), предоставит исследователям обширную базу для валидации алгоритмов. Эти модели смогут анализировать влияние интраоперационных событий, техник и решений на результаты лечения пациентов [19].

Поддержка врачебных решений: возможности искусственного интеллекта в диагностике urgentной хирургической патологии

В 2021 году был опубликован аналитический обзор эффективности систем поддержки принятия решений (DSS – decision support systems) на основе искусственного интеллекта для диагностики, прогнозирования и лечения неотложных хирургических состояний. Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) и включает анализ базы данных PubMed. В обзор вошли все рецензируемые публикации, посвященные применению систем ИИ в неотложной хирургии [4].

В исследовании Park S. Y. и Kim S. M. три архитектуры ИНС (радиальная базисная функция, многослойная, вероятностная), обученные на данных 801 пациента, диагностировали острый аппендицит с точностью 99,8%, 99,4% и 97,8% соответственно, значительно превзойдя шкалу Альваро (72,2%). Авторы пришли к выводу, что искусственная нейронная сеть может быть эффективным инструментом точной диагностики острого аппендицита и позволяют снизить количество «ненужных» аппендэктомий [20].

В исходе исследования Jin Joo Park, Kyung Ah Kim, Yoonho Nam, Moon Hyung Choi, Sun Young Choi, Jeongbae Rhie, которое было проведено в период с декабря 2018 года по май 2019 года по оценке возможности нейросетевого алгоритма диагностики острого аппендицита с использованием компьютерной томографии, у пациентов с острой болью в животе представлены превосходные результаты. Алгоритм диагностики острого аппендицита на основе нейронной сети был обучен с использованием изображений компьютерной томографии 667 пациентов. Обучение программы на основе искусственного интеллекта проводилось с участием рентгенологов, специализирующихся на диагностике заболеваний брюшной полости с 12-летним опытом. Каждый набор изображений был помечен как острый аппендицит или «нормальный аппендикс». Точность алгоритма постановки диагноза «острый аппендицит» на основе искусственного интеллекта составила 91,5% для всех наборов изображений. Во многих стационарах в отделениях неотложной помощи отсутствуют врачи-рентгенологи в ночное время. Это альтернативный метод, который мог бы выполнять функции рентгенологов в это время, повысить эффективность и точность в постановке диагноза острый аппендицит и обеспечить поддержку принятия решений хирурга [21].

В исследовании Aydin et al. (2024) программа на базе искусственного интеллекта обучена на мультимодальных данных 4856 пациентов из пяти клиник, включала следующие данные: лабораторные показатели – уровень нейтрофилов, лейкоцитов (WBC), СРБ; клинические параметры шкалы Альваро: локализация боли, длительность симптомов; результаты дополнительных методов исследования – УЗИ/КТ (включая диаметр аппендикса и отсутствие перистальтики). Данная модель достигла точности 99,6% (ROC-AUC = 0,999) в дифференциальной диагностике острого аппендицита, включая неосложненные и осложненные формы. Это превосходит традиционные шкалы (Альваро – точность 72,2%); ранние ИИ-модели (например, Park & Kim, 2015: 97,8%). Клиническая значимость данного исследования заключается в разработке веб-интерфейса системы поддержки решений хирурга, интеграции в экстренную диагностику при поступлении пациента в приемное отделение, сниже-

нии риска гипердиагностики на 22% ($p = 0,003$), предотвращение ненужных операций, уменьшение количества ложноотрицательных диагнозов в 4 раза по сравнению с традиционными методами диагностики острого аппендицита [22].

Wong et al. разработали искусственную нейронную сеть (ИНС) на основе ретроспективного анализа данных 22 854 пациентов с язвенной болезнью ЖКТ, осложненной кровотечением. Данная система смогла прогнозировать рецидив язвенного кровотечения, учитывая возраст, уровень анемии, локализации язвы в желудке, наличия других заболеваний желудочно-кишечного тракта, злокачественных новообразований и инфекционной патологии. Точность прогноза составила 84,3% [чувствительность 80,1%, специфичность 86,5%]. Результаты подтверждают клиническую значимость искусственного интеллекта как инструмента поддержки принятия решений при выборе тактики ведения пациентов с язвенным кровотечением [24].

Прогнозирование операционных рисков с помощью искусственного интеллекта: интеграция в клинические решения

Хирургическая операция как контролируемое нарушение физиологии человека неизбежно сопряжена с определенными рисками. Перед хирургом, анестезиологом и пациентом встает принципиально важный вопрос: каковы риски, связанные с данным вмешательством? Точное прогнозирование периоперационного риска является краеугольным камнем для принятия обоснованных решений, ориентированных на пациента, а также для оценки и минимизации потенциальных послеоперационных осложнений.

Исторически одним из наиболее распространенных инструментов для оценки периоперационного риска являлась шкала физического статуса Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, ASA). Однако данный подход, основанный преимущественно на субъективной клинической оценке общего состояния здоровья пациента врачом, обладает существенными ограничениями. Ключевыми недостатками шкалы ASA признаются ее высокая степень субъективности (ведущая к вариативности оценок между специалистами) и отсутствие учета специфических рисков, связанных непосредственно с хирургическим вмешательством (таких как сложность, длительность, предполагаемая кровопотеря).

Для преодоления ограничений субъективных шкал и повышения точности прогнозирования современные исследования были направлены на разработку инструментов, использующих большие объемы объективных клинических данных и статистическое моделирование. Ярким примером такого подхода является Калькулятор хирургического риска Национальной программы улучшения качества хирургической помощи Американской коллегии хирургов (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, ACS NSQIP Surgical Risk Calculator). Данный калькулятор, разработанный с применением элементов искусственного интеллекта (в частности, сложной многомерной логистической регрессии) для обработки обширных массивов данных, был обучен на репрезентативной выборке, включавшей 1 414 006 пациентов из 393 медицинских центров США. В настоящее время он нашел широкое применение в клинической практике по всему миру в качестве инструмента поддержки принятия решений [25].

Дальнейшее развитие методов прогнозирования риска связано с активным внедрением алгоритмов ма-

шинного обучения, способных выявлять сложные нелинейные взаимосвязи в данных, недоступные традиционным статистическим моделям. Примером такого инновационного подхода служит интерактивный калькулятор Predictive Optimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER), реализованный в виде мобильного приложения. POTTER, основанный на методе Оптимальных Классификационных Деревьев (Optimal Classification Trees), предназначен для нелинейного прогнозирования послеоперационной смертности и хирургических осложнений у пациентов экстренного хирургического профиля, обеспечивая поддержку принятия решений врачами в режиме реального времени. Важно отметить, что в ходе валидации POTTER продемонстрировал статистически значимо более высокую прогностическую точность по сравнению не только с классификацией ASA, но и со Шкалой неотложной хирургии (Emergency Surgery Score, ESS) и калькулятором ACS NSQIP. Аналогичная технология машинного обучения была применена при создании мобильного приложения Trauma Outcome Predictor (TOP). Его структура позволяет врачам видеть логику решений: каждый вопрос о состоянии пациента (возраст, тип травмы и др.) определяет следующий шаг для анализа. Данное приложение разработано на данных 934 тысяч пациентов из американского реестра травматологии (ACS-TQIP). Прогнозирует летальность (точность 88–95% в зависимости от типа травмы), риск таких осложнений при травме как сепсис, тромбоз эмболия, дыхательная недостаточность. Ключевые преимущества: высокая точность результатов, работает на смартфоне, результаты за 60 секунд, превышает точность ручных шкал (Ranson, APACHE II) [26].

Таким образом, применение методов искусственного интеллекта и машинного обучения знаменует собой качественно новый этап в прогнозировании периоперационного риска. Инструменты, подобные калькулятору ACS NSQIP, POTTER и TOP, демонстрируют значительный потенциал в преодолении ограничений традиционных субъективных шкал, таких как ASA. Ключевыми преимуществами ИИ-подходов являются: способность обрабатывать и выявлять сложные нелинейные взаимосвязи в больших массивах гетерогенных клинических данных, повышение объективности и точности прогнозов, а также возможность персонализированной оценки риска для конкретного пациента с учетом множества факторов его здоровья и специфики планируемого вмешательства. Разработка интерактивных мобильных приложений на базе этих алгоритмов обеспечивает их практическую ценность, предоставляя врачам (особенно в экстренных ситуациях) мощный инструмент для поддержки принятия клинических решений в режиме реального времени, оптимизации предоперационной подготовки и улучшения информированного согласия. Ожидается, что дальнейшее развитие ИИ в этой области будет связано с постоянным совершенствованием моделей за счет обучения на новых данных, их интеграцией в электронные медицинские карты для автоматического анализа, а также исследованием возможностей прогнозирования более широкого спектра исходов.

Обсуждение

Настоящий обзор систематизирует современные подходы к внедрению искусственного интеллекта (ИИ) в хирургическую практику. Ключевой тренд – использование моделей на основе глубоких нейронных сетей (ИНС) и глубокого обучения. На данном этапе современный вектор смещен в сторону точной дифференциальной

диагностики, прогнозирования течения и осложнений заболеваний, что повышает точность, сокращает время и стоимость обследования.

Однако внедрение искусственного интеллекта сталкивается с существенными ограничениями:

1. Качество и доступность данных. Накопленные в медицинской карте пациента данные могут быть неполными, содержать ошибки, неточности и нестандартные термины. В настоящее время отсутствуют эффективные механизмы сбора точной информации. Попытки улучшить качество этих анализов часто терпят неудачу из-за сложности процесса. Для устранения этой проблемы сейчас предлагаются методы обучения ИИ по небольшим объемам достоверной информации.

2. Непрозрачность принятия решений сложными ИНС затрудняет интерпретацию ошибок. Если в алгоритме есть ошибка и система приняла неправильное решение, то ответить на вопрос «почему» будет крайне сложно. В настоящее время ведутся исследования по разработке гибридов системы ANN-Expert, которые направлены на улучшение понимания врачами того, как система принимает решения.

3. Кадровый и ресурсный дефицит. Нехватка специалистов для эффективной эксплуатации и обслуживания ИИ-систем, высокая стоимость их адаптации под локальные данные и инфраструктуру.

4. Информационная безопасность. Риски, связанные с передачей и обработкой конфиденциальных медицинских данных вне стен учреждений, сдерживают внедрение систем на основе ИИ.

5. Высокая стоимость проектов. Это связано с необходимостью настройки новой системы на данные, накопленные в конкретном медицинском учреждении и формированием квалифицированной и мотивированной команды.

Несмотря на существующие проблемы, исследователи видят дальнейшее использование нейросетей в программном обеспечении, которое позволит быстро и точно обрабатывать большие объемы данных, ставить точные диагнозы, предлагать оптимальные тактики лечения. Его способность обрабатывать огромные объемы данных и выявлять сложные закономерности открывает путь к персонализированной, прецизионной и профилактической хирургии.

Для внедрения ИИ в качестве интраоперационного ассистента в сложных клинических случаях требуется сбор большого количества видеозаписей, фиксирующие хирургические оперативные вмешательства, различные их варианты, типы исходов, трудностей. Для этого требуются сотни видеороликов для каждого конкретного типа операции, которые можно использовать и которыми можно делиться с научным сообществом. Чтобы соответствовать этому требованию – сбор, подготовка и анонимизация данных должны стать частью будущей медицинской практики. Это также требует тесного междисциплинарного сотрудничества со стороны центров разработки ИИ и медицинских сообществ.

Заключение

Однозначно, трансформация и широкое внедрение ИИ в медицину, в частности в хирургическую практику, произойдет. И, несмотря на то, что данный процесс будет сталкиваться с некоторыми сложностями, включая недоверие медицинского персонала, непринятие нового в привычный распорядок рутинной диагностики и лечения пациентов, ограничение финансовых ресурсов

государственных больниц и др., невозможно отрицать тот факт, что программы на основе искусственного интеллекта станут незаменимым помощником в обработке огромных массивов медицинских данных, позволяя повысить точность диагностики заболеваний, эффективность лечения, могут стать отличным ассистентом в интраоперационных сложных ситуациях, ведь интеллектуальные системы могут сохранять и накапливать многолетний опыт хирургов, анализ различных процессов и событий, а также быть помощником хирурга в принятии хирургических решений в сложных клини-

ческих ситуациях. Важно понимать, что эта «революция» не исключает врача, а дополняет и усиливает его возможности, а также повышает эффективность и производительность системы здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Указ Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation dated October 10, 2019. No. 490 «O razvitiu iskusstvennogo intellekta v Rossiiskoi Federatsii»] Доступно по: publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910110003. Ссылка активна на: 01.01.2024. (In Russ.)]
2. Гусев А. В., Владимирский А. В., Шарова Д. Е. и др. Развитие исследований и разработок в сфере технологий искусственного интеллекта для здравоохранения в Российской Федерации: итоги 2021 года // *Digital Diagnostics*. 2022. Т. 3. № 3. С. 178–194. [Gusev A. V., Vladimirskiy A. V., Sharova D. E. et al. Development of Research and Development in Artificial Intelligence Technologies for Healthcare in the Russian Federation: 2021 Results. *Digital Diagnostics*. 2022; 3 (3): 178–194. (In Russ.)]
3. Алиев И. А. Искусственный интеллект: новая парадигма в акушерско-гинекологических исследованиях и клинической практике // *Уральский научный вестник*. 2022. Т. 10. № 2. С. 23–36. [Aliyev I. A. Artificial Intelligence: New Paradigm in Obstetric-Gynecological Research and Clinical Practice. *Uralskii nauchnyi vestnik*. 2022; 10 (2): 23–36. (In Russ.)]
4. Litvin A., Korenev S., Rumovskaya S. et al. WSES project on decision support systems based on artificial neural networks in emergency surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021; 16 (1): 50. DOI: 10.1186/s13017-021-00394-9.
5. Hashimoto D. A., Ward T. M., Meireles O. R. The Role of Artificial Intelligence in Surgery. *Advances in Surgery*. 2020; 54: 89–101. DOI: 10.1016/j.yasu.2020.05.010.
6. Ogunyemi O. I., Clarke J. R., Ash N., Webber B. L. Combining geometric and probabilistic reasoning for computer-based penetrating-trauma assessment. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2002; 9 (3): 273–282. DOI: 10.1197/jamia.m0979.
7. Zhang P., Kamel Boulos M. N. Generative AI in Medicine and Healthcare: Promises, Opportunities and Challenges. *Future Internet*. 2023; 15 (9): 286. DOI: 10.3390/fi15090286.
8. Metzger M., Howard M., Kellogg L., Kundi R. Ensemble prediction of vascular injury in trauma care initial efforts towards data-driven, low-cost screening. *Proceedings of 2015 IEEE International Conference on Big Data*. 2015: 2560–2568. DOI: 10.1109/BigData.2015.7364053.
9. Gholipour C., Rahim F., Fakhree A., Ziapour B. Using an Artificial Neural Networks (ANNs) Model for Prediction of Intensive Care Unit (ICU) Outcome and Length of Stay at Hospital in Traumatic Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9 (4): OC19–OC23. DOI: 10.7860/JCDR/2015/9467.5828.
10. Serviá L., Montserrat N., Badia M. et al. Machine learning techniques for mortality prediction in critical traumatic patients: anatomic and physiologic variables from the RETRAUCI study. *BMC Medical Research Methodology*. 2020; 20: 262. DOI: 10.1186/s12874-020-01151-3.
11. Ito K., Sugimoto M., Tsunoyama T. et al. A trauma patient care simulation using extended reality technology in the hybrid emergency room system. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021; 90 (5): e108–e112. DOI: 10.1097/TA.0000000000003086.
12. Yuan Y., Meng M. Q.-H. Deep learning for polyp recognition in wireless capsule endoscopy images. *Medical Physics*. 2017; 44 (4): 1379–1389. DOI: 10.1002/mp.12147.
13. Schlam I., Saad Menezes M. C., Corti C. et al. Artificial intelligence as an adjunct tool for breast oncologists – are we there yet? *ESMO Open*. 2023; 8 (5): 101621. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101643.
14. Ачкасов С. И., Шельгин Ю. А., Ликутов А. А. и др. Эффективность эндоскопической диагностики новообразований толстой кишки с использованием искусственного интеллекта: результаты проспективного тандемного исследования // *Колопроктология*. 2024. Т. 23. № 2. С. 28–34. [Achkasov S. I., Shelygin Yu. A., Likutov A. A. et al. Effectiveness of Endoscopic Diagnosis of Colorectal Neoplasms Using Artificial Intelligence: Results of a Prospective Tandem Study. *Coloproctology*. 2024; 23 (2): 28–34. (In Russ.)]
15. Cheng K., Li Z., Guo Q. et al. Emergency surgery in the era of artificial intelligence: ChatGPT could be the doctor's right-hand man. *International Journal of Surgery*. 2023; 109 (6): 1816–1818. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000410.
16. Bykanov A. E., Danilov G. V., Kostumov V. V. et al. Artificial intelligence technologies in the microsurgical operating room (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2023; 15 (2): 86] DOI: 10.17691/stm2023.15.2.08.
17. Mascagni P., Fiorillo C., Urade T. et al. Formalizing video documentation of the Critical View of Safety in laparoscopic cholecystectomy: a step towards artificial intelligence assistance to improve surgical safety. *Surgical Endoscopy*. 2020; 34 (6): 2709–2714. DOI: 10.1007/s00464-019-07149-3.
18. Hashimoto D. A., Rosman G., Witkowski E. R. et al. Computer Vision Analysis of Intraoperative Video: Automated Recognition of Operative Steps in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Annals of Surgery*. 2019; 270 (3): 414–421. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003460.
19. Dimick J. B., Scott J. W. A Video Is Worth a Thousand Operative Notes. *JAMA Surgery*. 2019; 154 (7): 577. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.5247.
20. Langerman A., Grantcharov T. P. Are We Ready for Our Close-up?: Why and How We Must Embrace Video in the OR. *Annals of Surgery*. 2017; 266 (6): 1010–1011. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002232.
21. Park S. Y., Kim S. M. Acute appendicitis diagnosis using artificial neural networks. *Technology and Health Care*. 2015; 23 (Suppl. 2): S559–S565. DOI: 10.3233/THC-150994.
22. Park J. J., Kim K. A., Nam Y. et al. Convolutional neural network-based diagnosis of appendicitis via CT scans in patients with acute abdominal pain presenting in the emergency department. *Scientific Reports*. 2020; 10: 9546. DOI: 10.1038/s41598-020-66674-7.
23. Aydin O., Polat O., Balci M. C. Appendicitis Diagnosis: Ensemble Machine Learning Model Development and Validation. *Journal of Medical Systems*. 2024; 48 (1): 20. DOI: 10.3390/bdce8090108.
24. Wong G. L., Ma A. J., Deng H. et al. Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 49 (7): 912–918. DOI: 10.1111/apt.15145.
25. Bilimoria K. Y., Liu Y., Paruch J. L. et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013; 217 (5): 833–842. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
26. Bertsimas D., Dunn J., Velmahos G. C., Kaafarani H. M. A. Surgical risk is not linear: derivation and validation of a novel, user-friendly, and machine-learning-based predictive OpTimal Trees in Emergency Surgery Risk (POTTER) Calculator. *Annals of Surgery*. 2018; 268 (4): 574–583. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002956.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616:616.314]-056.7-08-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-97-99

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ДИ ДЖОРДЖИ*Громова С. Н., Игонина М. О., Сычугова А. А., Суетина И. Г., Тоинова С. А.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf32@kirovgma.ru

В данной статье представлен клинический случай лечения ребенка в возрасте 4 лет и 5 месяцев с диагнозом «Синдром Ди Джорджи (del 22q11.2)» – генетическим заболеванием, характеризующимся множественными врожденными пороками и первичным иммунодефицитом. Описывается клиническая картина заболевания, особенности его течения на различных этапах, а также сопутствующие симптомы, влияющие на общее состояние ребенка. Представлены детальный план диагностики, включающий лабораторные инструментальные исследования, а также консультации профильных специалистов. Особое внимание уделено комплексному подходу к лечению пациента, который был реализован при совместной работе врача-педиатра и детского врача-стоматолога. Рассмотрены методы коррекции системных нарушений, профилактики и лечения осложнений, а также специфические стоматологические мероприятия, направленные на улучшение качества жизни ребенка. Статья подчеркивает важность междисциплинарного взаимодействия для успешного ведения пациентов с синдромом Ди Джорджи (Ди Георга).

Ключевые слова: Синдром Ди Джорджи, делеция 22q11.2 хромосомы, комплексный подход к лечению, дети.

COMPREHENSIVE APPROACH TO TREATMENT OF A PATIENT WITH DI GEORGE SYNDROME (A CASE REPORT)*Gromova S. N., Igonina M. O., Sychugova A. A., Suetina I. G., Toinova S. A.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaya St., 112), e-mail: kf32@kirovgma.ru

This article presents a clinical case of a child aged 4 years and 5 months with the diagnosis of DiGeorge syndrome. DiGeorge syndrome, also known as chromosome 22q11.2 deletion syndrome, is a genetic disorder characterized by multiple congenital abnormalities and immunodeficiency. The clinical picture of the disease, its course at different stages, as well as associated symptoms affecting the child's overall condition are described in details. A comprehensive plan of diagnostic assessment including laboratory tests, instrumental examination, and consultations with specialists, is presented. Special emphasis is given to an integrated treatment approach implemented through collaboration between pediatricians and pediatric dentists. Methods for correcting systemic disorders, preventing complications, and specific dental interventions aimed at improving the quality of the child's life are discussed. The article highlights the importance of interdisciplinary collaboration for successful management of patients with DiGeorge syndrome.

Keywords: DiGeorge syndrome, 22q11.2 deletion, comprehensive approach to treatment, children.

Введение

Синдром Ди Джорджи (Ди Георга) – генетически детерминированное заболевание (МКБ: D 82.1), обусловленное делецией длинного плеча 22-й хромосомы (del 22q11.2). Данная нозология впервые была описана американским педиатром-эндокринологом Di George Angelo Mario в 1965 году [1]. Синдром представляет собой совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений. В 85% случаев делеция возникает de novo. Чаще всего делеции подвергается один и тот же участок, на котором локализовано около 40 генов (3 млн пар нуклеиновых оснований). Частота встречаемости 1:4000–6000 новорожденных, что делает его самым распространенным хромосомным заболеванием после синдрома Дауна [2]. Возможными факторами риска появления делеции являются сахарный диабет у матери, воздействие алкоголя и вирусных инфекций в первом триместре беременности [3]. Несмотря на то, что размер выпадающего участка варьирует от 1,5–2 млн парных оснований (10–12% случаев) до 3 млн пар (85–90%), степень выраженности клини-

ческих проявлений не зависит от размера потерянного участка [4].

В основе патологии лежит нарушение формирования органов, происходящих из третьей и четвертой жаберных дуг: верхних отделов сердца и магистральных сосудов, нижней части лицевого скелета, паращитовидной железы, тимуса, в связи с чем клиническая картина синдрома отличается мультивариабельностью проявлений. Их спектр достаточно широк: от врожденных пороков сердца и крупных сосудов, иммунологических нарушений с преимущественным повреждением Т-клеточного звена иммунитета, аутоиммунных заболеваний до поражений носоглоточного аппарата, лицевого скелета и задержки физического, психомоторного, речевого развития. Еще одной проблемой диагностики является широкая полифоничность клинических проявлений синдрома независимо от возраста пациента [5].

Преждевременная потеря временных зубов, ранее нормального предсказуемого времени, может возникнуть в результате местных и системных факторов [6]. Иногда таких детей первыми замечают стоматологи, и тогда их



Рис. 1. Профиль ребенка в возрасте 4 лет и 4 месяцев со специфическими аномалиями внешности

необходимо направить на обследование к педиатру [7]. Преждевременная потеря зубов может привести к трудностям жевания, изменению прикуса и проблемам фонации и даже повлиять на эстетику зубов или лица [8]. Распространенность ранней потери зубов в мире составляет до 65,4% [9]. А это во многом влияет и на качество жизни таких пациентов. Смена протезов должна соответствовать росту зубочелюстной системы у ребенка [10].

Количество признаков и степень их выраженности варьибельны, однако краниофациальная патология требует особо пристального внимания из-за невозможности оказания стоматологической помощи без учета общесоматического статуса ребенка. В связи с этим необходимо формирование единой модели взаимодействия педиатра и врача-стоматолога для улучшения качества жизни пациента.

Цель: дать детализированное описание клинической картины заболевания, его динамического развития на конкретном клиническом примере, проведения комплексной диагностики и разработки стратегии оптимального подхода к лечению синдрома Ди Джорджи совместно с врачом-педиатром и врачом-стоматологом детским.

Клиническое наблюдение

К врачу-педиатру обратились родители мальчика возраста 4 лет и 5 месяцев с жалобами на частые бессимптомные подъемы температуры тела до 38,5 °С, без видимого очага инфекции, низкие прибавки в росте, разрушение зубов.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых родов, протекавших без патологии, от молодых, здоровых и не родственных родителей. Ребенок наблюдается у врача-педиатра с 3 месяцев жизни с диагнозом железодефицитная анемия. Первые беспричинные подъемы температуры тела и нарушения общего самочувствия родители отмечают с 8-месячного возраста. При проведении общего анализа крови были получены следующие данные: гемоглобин 90 г/л, лейкоциты 16–34 тыс/мкл (за счет нейтрофилов), СОЭ 60–110 мм/ч, СРБ 20–100 мг/мл. У ребенка с 2 лет отмечаются повторяющиеся эпизоды стоматита и абсцессы десен, а также

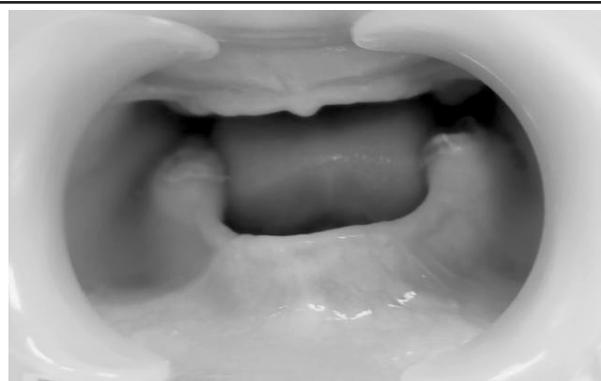


Рис. 2. Внутриротовой осмотр пациента врачом-стоматологом

выявлен множественный кариес. Диагноз – хронический апикальный периодонтит.

С 4-летнего возраста замечено отставание в физическом развитии, ребенок наблюдается у врача-эндокринолога детского. После комплексного обследования врач аллерголог-иммунолог подтвердил предварительный диагноз, установив наличие первичного иммунодефицита неясной этиологии.

При осмотре ребенка получены следующие данные: рост 93 см (SDS роста –2,8), вес 14,2 кг (SDS ИМТ=+0,6). ИМТ 15,1 кг/м². Биологический уровень развития костной ткани сопоставляется с возрастом около 3,5–4 лет, что значительно отличается от фактического возраста пациента. Отмечается умеренное снижение мышечного напряжения. Нижние конечности имеют вальгусное положение, стопы также подвержены этому состоянию; кожа местами сухая и шелушащаяся. У больного наблюдаются признаки специфической аномалии внешности: выдающийся вперед лоб, глубокорасположенные глазницы, наличие небольших по размеру деформированных ушных раковин (рис. 1).

В результате дополнительной лабораторной диагностики были получены следующие данные: концентрация неорганического фосфора составляет 1,2 ммоль/л, что является недостаточным уровнем относительно нормативных значений; содержание общего витамина D находится на уровне 30,73 нг/мл, приближаясь к минимальной рекомендованной норме; активность фермента щелочной фосфатазы зафиксирована на отметке 156 Ед./л, оставаясь в границах нормального диапазона; количество общего кальция составляет 2,37 ммоль/л, а ионизированного кальция – 1,351 ммоль/л, оба показателя соответствуют нормальным параметрам; уровень паратиреоидного гормона установлен на значении 16,58 пг/мл, находясь близко к минимально допустимому уровню нормы; концентрация кортизола определена как 50 нмоль/л, попадая в диапазон физиологической нормы. Проведенный генетический FISH-тест позволил установить наличие микроделеции в участке хромосомы 22q11.2.

Для исключения заболеваний со стороны других органов и систем также были проведены электрокардиография и эхокардиоскопия – патологии не обнаружено, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов мочеполовой системы – без изменений, аудиометрия в норме.

Для анализа стоматологической патологии были использованы методы лучевой диагностики. На интраоральной рентгенограмме в области зубов 7.5 и 8.5 наблюдается разрежение костной ткани, кортикальная пластинка зачатков не повреждена (рис. 3).

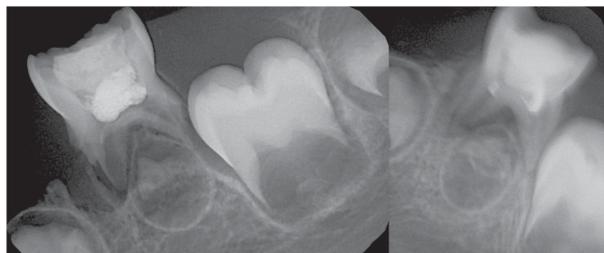


Рис. 3. Рентгенологический снимок зубов 7.5, 8.5

Рекомендации педиатра включают регулярное применение эмоленгов для увлажнения кожи, ограничение длительности водных процедур, а также симптоматическое лечение для облегчения проявлений заболеваний. Для профилактики рекомендуется ежедневный прием витамина D в дозировке 1500 МЕ и калия йодида в дозировке 100 мкг, оба препарата принимаются утром. Эти меры направлены на поддержание здоровья ребенка, улучшение состояния кожи и обеспечение необходимого уровня важных питательных веществ.

Для предотвращения осложнений было выполнено хирургическое удаление пораженных зубов 7.5, 8.5. Пациент направлен к врачу-ортодонт. Основой ортодонтического лечения стало протезирование полными съемными пластиночными протезами на верхнюю и нижнюю челюсти (рис. 4). Смена протезов на частичные съемные пластиночные производилась по мере роста челюстей и прорезывания постоянных зубов. На постоянной основе пациент пользуется реминерализующим гелем дважды в сутки и зубной пастой с содержанием фторидов 1450 ppm. Установлено диспансерное наблюдение за пациентом: у врача-стоматолога детского 1 раз в 3 месяца, у врача-ортодонта – 1 раз в 6 месяцев для коррекции протеза.

В настоящее время ребенок наблюдается у педиатра и стоматолога по месту жительства, получает симптоматическую терапию, самочувствие удовлетворительное.

References/Литература

1. Ворвуль А. О., Кривдина Н. Д., Хмелевская И. Г., Матвиенко Е. В. Врожденный порок сердца при синдроме делеции 22 хромосомы: клиническое наблюдение // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019. № 3. С. 41–45. [Vorvul' A. O., Krivdina N. D., Khmelevskaya I. G., Matviyenko E. V. Congenital heart disease in chromosome 22 microdeletion syndrome: clinical observation. *Humans and their health*. 2019; (3): 41–45. (In Russ.)] DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/06.
2. Тузанкина И. А., Дерябина С. С., Власова Е. В., Болков М. А. Семейный случай синдрома Ди Джорджи (синдрома делеции 22q11.2) // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 1. С. 95–100. [Tuzankina I. A., Deryabina S. S., Vlasova E. V., Bolkov M. A. Familial case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Medical Immunology*. 2017; 19 (1): 95–100. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2017-1-95-100.
3. Халиуллин Е. Р. Синдром Ди Джорджи у четырехлетнего ребенка / V Уральская научно-практическая конференция с международным участием «Заболевания органов дыхания и коморбидные состояния у детей»; Май 23–24, 2024; Пермь. [Khaliullin E. R. DiGeorge syndrome in a four-year-old child. (Conference proceedigs) V Ural'skaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Zabolevaniya organov dyhaniya i komorbidnye sostoyaniya u detei»; 2024 may 23–24; Perm. (In Russ.)]
4. Мельник С. И., Шмелева И. О., Сергеев К. В. Синдром del 22q11.2 в практике педиатра // Медицинский альянс. 2022. Т. 10. № 2. С. 33–39. [Melnik S. I., Shmeleva I. O., Sergeev K. V. del22q11.2 Syndrome in the pediatric practice. *Medical allyans*. 2022; 10 (2): 33–39. (In Russ.)] DOI: 10.36422/23076348-2022-10-2-33-39.



Рис. 4. Ортодонтическое лечение полными съемными пластиночными протезами

Заключение

Пациенты с наследственной патологией, в том числе с синдромом Ди Джорджи, зачастую имеют выраженные дентальные проявления. С учетом особенностей клиники для пациентов данного профиля необходима разработка комплексных программ, внедрение которых помогает своевременно выявить сопутствующие патологии, провести полноценную диагностику и обеспечить оптимальный уровень медицинского сопровождения ребенка, гарантируя стабильные результаты. Данный тип патологии диктует императивные требования систематического наблюдения педиатра, врача-стоматолога детского и врачей узких специальностей – детского невролога, кардиолога, эндокринолога и иммунолога-аллерголога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

5. Никитина И. А., Цой Е. Г., Цигельник С. В. Клинический случай синдрома делеции хромосомы 22q11.2 (синдром Ди Джорджи) // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020. № 1 (80). С. 44–47. [Nikitina I. A., Tsoi E. G., Tsigel'nik S. V. Clinical case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *Mother and Child in Kuzbass*. 2020; (1): 44–47. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10008.
6. Spodzieja K., Olczak-Kowalczyk D. Premature Loss of Deciduous Teeth as a Symptom of Systemic Disease: A Narrative Literature Review. *Int J. Environ Res Public Health*. 2022; 19 (6): 3386. DOI: 10.3390/ijerph19063386.
7. Sharma G., Whatling R. Case report: premature exfoliation of primary teeth in a 4-year-old child, a diagnostic dilemma. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011; 12 (6): 312–7. DOI: 10.1007/BF03262830.
8. Nadelman P., Bedran N., Magno M. B. et al. Premature loss of primary anterior teeth and its consequences to primary dental arch and speech pattern: A systematic review and meta-analysis. *Int J. Paediatr. Dent*. 2020; 30: 687–712. DOI: 10.1111/ipd.12644.
9. Monte-Santo A. S., Viana S. V. C., Moreira K. M. S. et al. Prevalence of early loss of primary molar and its impact in schoolchildren's quality of life. *Int J. Paediatr Dent*. 2018; 28: 595–601. DOI: 10.1111/ipd.12416.
10. Кривчикова А. С., Садкова Е. Е., Суетенкова Д. Д. Особенности протезирования в детском возрасте // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015. Т. 5. № 10. С. 1179. [Krivchikova A. S., Sadvkova E. E., Suyetenkova D. D. Features of prosthetics in childhood. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2015; 5 (10): 1179. (In Russ.)]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТАЗИИ

¹Демиденко О. В., ²Коледаева Е. В., ²Тоинова С. А.

¹ГУ «Республиканская детская клиническая больница», г. Сыктывкар, Россия (167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6)

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf4@kirovgma.ru

В статье представлены первый зарегистрированный в Республике Коми клинический случай тяжелой формы инфантильной гипофосфатазии и объяснен объективной сложности ее диагностики. Гипофосфатазия – орфанное заболевание, вызванное дефицитом изофермента тканеспецифичной щелочной фосфатазы. Клиническими проявлениями являются нарушение минерализации костей и зубов, электролитные и дыхательные расстройства, судорожный синдром, задержка физического развития и многие другие. Редкость заболевания, разнообразность клинических проявлений, отсутствие специфических жалоб и лабораторных показателей являются причиной сложности в диагностике этой генетической нозологии. Для лечения тяжелых форм болезни применяется ферментозаместительная терапия рекомбинантной щелочной фосфатазой – асфотазой альфа. В качестве диагностики используются лабораторный анализ крови, в котором определяется уровень щелочной фосфатазы, и анализ мочи для определения содержания кальция и фосфора. В качестве первого этапа диагностики используются биохимические методы (в данной статье приведен опыт использования тандемной масс-спектрометрии). Для верификации диагноза применяют методы молекулярно-генетической диагностики, такие как полимеразная цепная реакция и метод прямого секвенирования.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, асфотаза альфа, судорожный синдром, ферментозаместительная терапия, орфанные болезни.

A CLINICAL CASE OF HYPOPHOSPHATASIA

¹Demidenko O. V., ²Koledaeva E. V., ²Toinova S. A.

¹State Institution "Republican Children's Clinical Hospital", Syktyvkar, Russia (167000, Komi Republic, Syktyvkar, Pushkin St., 116/6)

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: kf4@kirovgma.ru

The article presents the first clinical case of severe infantile hypophosphatasia registered in the Republic of Komi and aspects of diagnostic complexity of this nosology. Hypophosphatasia is an orthopaedic disease caused by a deficiency of the non-specific tissue-based alkaline phosphate isoenzyme. The most common clinical manifestations include bone and tooth demineralization, electrolyte and respiratory disorders, cramp syndrome, delayed physical development. The rarity of the disease, the diversity of clinical manifestations, lack of specific complaints and laboratory indicators make the diagnosis of this genetic nosology difficult. Enzyme-linked therapy of alkaline phosphate – alpha asfotaze is used to treat severe forms of the disease. Blood test, which determines the level of alkaline phosphatase, and urine test to determine the content of compounds and phosphorus are done. Biochemical methods are used as the first stage of diagnosis (this article presents the experience of using tandem mass spectrometry). To verify the diagnosis, molecular genetic diagnostic methods, such as polymerase chain reaction and direct sequencing, are used.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, asfotase alpha, convulsive syndrome, enzyme replacement therapy, orphan diseases.

Введение

Гипофосфатазия (ГФФ) – редкое наследственное рахитоподобное заболевание, связанное с мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканевую неспецифичную щелочную фосфатазу (ТНЩФ). Наследуется как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от целого ряда субстратов [1]. Наиболее важными субстратами являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат [2]. Основная функция ТНЩФ – это участие в регулировании баланса ингибитора минерализации неорганического пирофосфата. ТНЩФ катализирует отщепление фосфатной группы от неорганического пирофосфата с высвобождением фосфатов для последующего их связывания с кальцием и формирования кристаллов гидроксиапатита, не-

обходимых для роста костной ткани. Неорганический пирофосфат соединяется с ионами кальция и образует кристаллы пирофосфата кальция, который, накапливаясь в почках, вызывает нефрокальциноз, а накапливаясь в суставах, становится причиной кристаллического артрита и псевдоподагры. Возможны зубочелюстные и артритические осложнения, такие как потеря зубов, остеомалация, кальцинирующие артропатии [3].

Другой важной функцией ТНЩФ является регулирование поступления витамина В₆ в ткани головного мозга. ТНЩФ, отщепляя фосфат от пиридоксаль-5-фосфата, регулирует поступление пиридоксаля через клеточные мембраны в центральную нервную систему (ЦНС), где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Так как пиридоксаль-5-фосфат служит кофактором многих

нейротрансмиттеров, например, серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в ЦНС при ГФФ приводит к появлению судорог, которые купируются введением витамина В₆.

В зависимости от клинической картины и возраста манифестации первых клинических проявлений выделяют перинатальную, инфантильную, детскую, взрослую формы гипофосфатазии [1].

Перинатальная форма (иногда называемая перинатальной летальной формой) диагностируется при беременности на ультразвуковом исследовании (УЗИ) или сразу после рождения. Новорожденные и плод с перинатальной формой ГФФ имеют значительное снижение минерализации костей, деформации, укорочения конечностей, в иных случаях переломы, полученные внутриутробно. Обычно у таких пациентов отмечаются судороги. Дети с перинатальной формой нуждаются в дыхательной поддержке [4].

При инфантильной форме ГФФ симптомы заболевания обнаруживаются в первые месяцы после рождения. Для таких пациентов характерны дыхательная недостаточность (ДН), судороги, скелетные деформации, краниосиностозы, отставание в развитии. При биохимическом обследовании у пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ обнаруживается гиперкальциемия, которая может приводить к развитию нефрокальциноза. Результаты ретроспективных исследований показали, что 73% пациентов с ГФФ умирают (средняя медиана возраста смерти 8,9 месяца) с вероятностью 31% и 58% к 3 и 12 месяцам соответственно.

К детской форме ГФФ принято относить те случаи, где первые признаки ГФФ проявляются после 6 мес. жизни. Для нее наиболее характерны задержка роста и дефицит массы тела, рахитоподобные изменения, скелетные деформации, ранняя потеря зубов с интактными корнями (в среднем до 5 лет) [5].

Взрослая форма ГФФ характеризуется широким спектром проявлений, таких как частые плохозаживающие переломы, остеопоротические изменения скелета, боли в мышцах, отложения кристаллов в суставах [2]. Взрослая форма гипофосфатазии обычно проявляется в возрасте от 40 до 50 лет, хотя первые симптомы могут возникать и раньше.

Данные о распространенности заболевания различаются в разных странах, но предполагаемая средняя распространенность тяжелых форм ГФФ – 3,3 случая на 1 млн новорожденных. Рассчитанный уровень заболеваемости ГФФ средних форм выражается соотношением примерно 1:6000. В России распространенность ГФФ в популяции – 1 случай на 100 000 населения [2, 6, 7]. В статье описывается первый выявленный клинический случай тяжелой формы инфантильной гипофосфатазии в Республике Коми (2024 г.).

Методы ДНК-диагностики применяются для окончательной верификации диагноза и в случаях, если биохимические изменения не позволяют однозначно установить данный диагноз. Частых мутаций в гене не описано, рекомендуется проведение полного анализа гена ALPL методом прямого секвенирования.

Сегодня единственной патогенетической терапией ГФФ является фермент-заместительная терапия асфатазой альфа (стрензик), специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой (ЩФ), при использовании которой было продемонстрировано улучшение по уровням субстратов ТНЩФ, рентгенологических признаков костных изменений, функции и минерализации костей у пациентов [6].

Клиническое наблюдение

Ребенок М. родился в городском родильном доме Республики Коми. Пациент родился доношенным. Беременность I протекала на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), задержки внутриутробного развития (ЗВРП), угрозы прерывания, маловодия. Роды были индуцированные, в сроке 41-й недели. Была применена вакуум-экстракция плода. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Масса при рождении составила 3270 г, длина тела 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см. Все показатели соответствовали возрастным нормам. Признаков нарушения минерализации костей не отмечалось. Выписан на пятые сутки домой с диагнозом: транзиторное тахипноэ новорожденного, кефалогематома левой теменной области.

На девятые сутки жизни 13.12.2023 ребенок доставлен в городскую больницу с диагнозом: судороги новорожденного, патологическая убыль массы тела. Отмечалось тяжелое состояние за счет неврологической симптоматики: синдрома гипервозбудимости и судорожных эквивалентов. Из-за тяжести состояния ребенок 13.12.2023 доставлен в ОИТР № 2 (отделение интенсивной терапии и реанимации № 2) ГУ РДКБ (Республиканская детская клиническая больница) г. Сыктывкара с диагнозом: «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза, острый период, судорожный синдром. Кефалогематома слева. Белково-энергетическая недостаточность 1–2-й степени. Полицитемия. Эксикоз 1–2-й ст. Метаболические нарушения и нарушения гидро-ионного обмена. Токсическая нефропатия».

За время наблюдения в ОИТР № 2 отмечалась отрицательная динамика состояния за счет прогрессирования судорожного синдрома, дыхательной недостаточности. С 16.12.2023 отмечено появление генерализованных судорог, проведена коррекция противосудорожной терапии, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). На этом фоне достигнута относительная стабилизация состояния ребенка. 19.12.2023 был взят анализ кариотипа для исключения или уточнения НБО (наследственной болезни обмена) или иной хромосомной патологии. 28.12.2023 был взят материал для tandemной масс-спектрометрии (ТМС) в ходе скрининга новорожденных для обнаружения НБО. Генетический материал был направлен в НИИ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». 15.01.2024 для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в ФГБОУ ВО СПбГПМУ с основным диагнозом: «P91.6 Гипоксическая энцефалопатия. НБО? Хромосомная патология?».

Состояние в условиях специализированного стационара продолжало оставаться тяжелым. Отмечались эпизоды тонического напряжения мышц верхних конечностей. На фоне этого была усилена противосудорожная терапия. Назначены глюкокортикостероиды (дексаметазон) из-за гиперкальциемии на фоне снижения форсированного диуреза. 29.01.2024 с метаболической и нейропротективной целью был назначен ряд препаратов согласно клиническим рекомендациям, среди которых был пиридоксин (форма витамина В₆). На фоне этого отмечено улучшение состояния в динамике. Был продолжен курс пиридоксина, после этого выполнены поэтапное снижение глюкокортикостероидов и отмена одного из противосудорожных препаратов (фенобарбитал – отмена 08.02.2024). В результате этого отмечалось улучшение гемодинамических показателей, сохранялась гиперкальциемия.

На 75-е сутки жизни были получены результаты исследования кариотипа. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1171del в экзоне 10-го гена ALPL в гомозиготном состоянии. Учитывая клинико-рентгенологические (разряжение костной ткани скелета, рахитические изменения на серии рентгенограмм – типичные зоны радиопрозрачности по типу «языков пламени»), анамнестические (сохраняющаяся неврологическая симптоматика, судороги (пиридоксин-зависимые) и лабораторные данные (отсутствие активности ЩФ либо ее минимальная активность во всех анализах, слабокупируемая гиперкальциемия) и результат генетического анализа (выявлен вариант нуклеотидной последовательности с. 1171del в экзоне 10-го гена ALPL в гомозиготном состоянии, который следует рассматривать как патогенный у пациентов с перинатальной формой гипофосфатазии) подтвержден клинический диагноз: E83.3 Нарушения обмена фосфора и фосфатазы. Гипофосфатазия, инфантильная форма. Согласно клиническим рекомендациям была продолжена терапия пиридоксином гидрохлоридом 5%-ным с увеличением дозы. 01.03.2024 началось проведение ферментзаместительной терапии рекомбинантной человеческой ЩФ: асфотазой альфа (Стрензик) в дозе 2 мг/кг, подкожно 3 раза в неделю.

За период наблюдения в ГБОУ ВО СПбГПМУ до выписки в ГУ «РДКБ» г. Сыктывкар (возраст ребенка 5 мес. 4 дня) была продолжена терапия респираторной поддержки, купирования неврологической симптоматики. На фоне лечения судорог не отмечалось, гемодинамические показатели компенсированы. По кислотно-основному состоянию (КОС) показатели состояния ребенка также были компенсированы. Отмечались нормогликемия, гиперкальциемия со снижением в динамике на фоне проводимой заместительной ферментной терапии асфотазой альфа и введением глюкокортикостероидов. Для дальнейшей транспортировки ребенка в Республику Коми 17.04.2024 в силу возраста (4 мес.), учитывая сохраняющуюся дыхательную недостаточность III степени и необходимость в продолжительной искусственной вентиляции легких, была выполнена трахеостомия.

08.05.2024 ребенок переведен в ГУ «РДКБ» г. Сыктывкара. При первичном осмотре отмечены: неврологическая симптоматика, нарушение кровообращения, метаболическое нарушение на фоне основного заболевания. Неврологический статус при поступлении: продуктивного сознания нет. Спонтанная двигательная активность снижена. Тремор в верхних конечностях. Эмоциональной

реакции нет. Получал плановую противосудорожную терапию (пиридоксин гидрохлорид 150 мг на 24 часа, внутривенно), судорог и их эквивалентов не отмечается. Глаза приоткрывает, зрачки симметричные, фотореакция положительная, содружественная, вялая. Патологической глазной симптоматики нет. За период пребывания в ОИТР № 2 с 08.05. по 11.06.2024 г состояние очень тяжелое, дыхательная поддержка с помощью ИВЛ. Были отмечены показатели, отражающие стабилизацию по неврологическому статусу, судорог не регистрировалось, ребенок пребывал в сознании. На рентгенограммах признаки рахита, в заключении УЗИ почек отмечались диффузные изменения паренхимы почек, синдром «белых» пирамидок. По результатам компьютерной томографии выявлены признаки смешанной гидроцефалии атрофического генеза. Кефалогематома левой теменной области в стадии оссификации, атрезия правого наружного слухового прохода.

14.05.2024 в возрасте 5,5 мес. проведен консилиум, в ходе которого ребенку присвоен паллиативный статус. 25.06.2024 ребенок выписан из ГУ «РДКБ» в возрасте 6 мес. в районную детскую больницу по месту жительства.

Заключение

Объективные трудности в диагностике инфантильной формы гипофосфатазии обусловлены разнообразием неспецифических клинических симптомов в период манифестации заболевания, сложностями дифференциальной диагностики с заболеваниями ЦНС, других НБО и хромосомных патологий. Важно подчеркнуть недостаточную осведомленность медицинских работников относительно специфической симптоматики гипофосфатазии. Своевременному выявлению этого заболевания способствует тщательное изучение уровней щелочной фосфатазы и кальция в сыворотке крови, а также учет клинических и анамнестических характеристик пациента, включая изменения на рентгенограммах, ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии и положительный эффект от введения витамина В₆ (пиридоксина).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Габруская Т.В., Паниютина Я.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. 2019. Т. 18. № 6. С. 452–457. [Gabrusskaya T.V., Panyutina Ya.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Infantile form of hypophosphatasia: a clinical case. *Issues of modern pediatrics*. 2019; 18 (6): 452–457 (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2065.
2. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Киреева А.С. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24. № 18. С. 1235–1240. [Kalinchenko N.Yu., Tul'pakov A.N., Kireeva A.S. et al. The first experience of enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *Russian Medical Journal*. 2016; 24 (18): 1235–1240 (In Russ.)]
3. Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr; 12 (4): 233–46. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
4. Коликова М.А. Клинический случай гипофосфатазии у новорожденного ребенка // Российский педиатрический жур-

нал. 2022. Т. 3. № 2. С. 408–409. [Kolikova M.A. A clinical case of hypophosphatasia in a newborn child. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 3 (2): 408–409 (In Russ.)]

5. Храмова Е.Б. Трудный диагноз: гипофосфатазия // Университетская медицина Урала. 2016. Т. 2. № 1 (4). С. 89–92. [Khramova E.B. Difficult diagnosis: hypophosphatasia. *Ural University Medicine*. 2016; 2 (1): 89–92 (In Russ.)]

6. Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей // РМЖ. 2016. Т. 24. № 26. С. 1778–1781. [Sosnina I.B., Sukchev M.B., Ivashikina T.M. et al. The experience of retrospective diagnosis of hypophosphatasia in children. *RMJ*. 2016; 24 (26): 1778–1781 (In Russ.)]

7. Нароган М.В. Перинатальная и инфантильная формы гипофосфатазии (этиопатогенез, диагностика, возможности лечения) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 1 (19). С. 38–46. [Narogan M.V. Perinatal and infantile forms of hypophosphatasia (etiopathogenesis, diagnosis, treatment options). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018; 6 (1): 38–46. (In Russ.)]

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИГИСТАМИННЫМ ПРЕПАРАТАМ

¹Осипенко О. В., ²Сырнев В. А., ²Казаченкова М. П., ²Зайцева В. К.

¹Медицинский центр «Мой Доктор», г. Березовский, Россия (623700, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Гагарина, д. 17), e-mail: osi-oksana@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: marishappk@gmail.com

Парадоксальные реакции на антигистаминные препараты при хронической крапивнице остаются редким, но клинически значимым явлением. В статье представлен клинический случай лечения пациентки 27 лет с хронической спонтанной крапивницей, у которой применение H₁-антигистаминных препаратов индуцировало парадоксальное обострение аллергической реакции, характеризующееся генерализованной уртикарной сыпью и системными реакциями (артериальная гипертензия – 150/100 мм рт. ст., тахикардия – 107 уд./мин.), потребовавшее неотложной госпитализации. Серологический анализ выявил гиперпродукцию общего IgE (211 МЕ/л при референсном значении <100 МЕ/л), а кожные провокационные тесты (прик-тесты) подтвердили гиперчувствительность к антигистаминным средствам 1-го (хлоропирамин) и 2-го поколений (левоцетиризин, дезлоратадин). Патогенетическая терапия омализумабом обеспечила клинко-лабораторную ремиссию.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, антигистаминные препараты, лекарственная непереносимость, омализумаб.

CHRONIC URTICARIA AND ANTIHISTAMINES: A CLINICAL CASE OF HYPERRESPONSIVENESS TO ANTIHISTAMINES

²Osipenko O. V., ²Syrnev V. A., ²Kazachenkova M. P., ²Zaytseva V. K.

¹Medical center "My Doctor", Berezovsky, Russia (623700, Berezovsky, Gagarin St., 17), e-mail: osi-oksana@yandex.ru

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: marishappk@gmail.com

Hypersensitivity reactions to antihistamines in chronic urticaria remain rare but they are clinically significant. The article presents a clinical case of a 27-year – old patient with chronic spontaneous urticaria, in whom H₁ antihistamines induced exacerbation of an allergic reaction characterized by generalized urticaria rash and systemic reactions (arterial hypertension – 150/100 mmHg, tachycardia – 107 beats/min), requiring emergency hospitalization. Serological analysis revealed an increase in the level of total IgE (211 IU/l with a reference value of <100 IU/L). Epicutaneous provocation tests have confirmed hypersensitivity to antihistamines of the 1st (chloropyramine) and 2nd generations (levocetirizine, desloratadine). Treatment with Omalizumab has provided clinical and laboratory remission.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, antihistamines, drug intolerance, omalizumab.

Введение

Крапивница – заболевание, характеризующееся образованием волдырей, ангиоотеком или их сочетанием [1]. По течению выделяют острую (до 6 недель) и хроническую (более 6 недель) крапивницу [2]. Кроме того, в тех случаях, когда фактор, провоцирующий сыпь, не определен, крапивницу определяют как спонтанную, а при его выявлении – как индуцированную [1]. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин (соотношение 2:1) [2].

При хронической спонтанной крапивнице (ХСК) ведущую роль играет активация высокоаффинного рецептора FcεRI, связывающего IgE, что подтверждается данными исследований [3].

Лекарственно-опосредованная крапивница имеет сложный патогенез, в основе которого лежит активация тучных клеток в коже. Механизм ее развития может быть связан как с иммунологическими про-

цессами (включающими специфические эффекторы адаптивного иммунитета), так и с неиммунологическими факторами (обусловленными врожденным иммунным ответом) [4]. Клинические проявления – зуд, покраснение и отек – связаны с дегрануляцией тучных клеток (основных клеток, участвующих в патогенезе крапивницы). Они экспрессируют множество рецепторов, например, хемокиновые, простагландиновые, иммуноглобулиновые (ключевым является рецептор иммуноглобулина E (IgE) (FcεRI)). Активация рецепторов ведет к высвобождению вазоактивных медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, цитокины, хемокины, различные протеазы и фактор, активирующий тромбоциты. Они, в свою очередь, способствуют активации эндотелиальных клеток, расширению сосудов, увеличению проницаемости сосудов и накоплению вторичных воспалительных клеток. В совокупности это и приводит к развитию основных симптомов заболевания [3, 5].

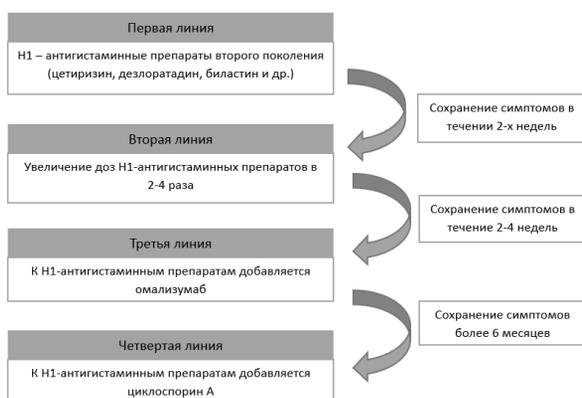


Рис. 1. Алгоритм терапии крапивницы

У части пациентов лекарственная крапивница имеет в основе IgE-опосредованные аллергические реакции. Однако в ряде случаев лекарственной гиперчувствительности наблюдаются псевдоаллергические варианты крапивницы, которые могут быть вызваны НПВП, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими лекарственными средствами [6].

Поскольку многие признаки неспецифичны, поиск точных биомаркеров для диагностики и классификации крапивницы остается важной задачей [7].

Лечение крапивницы включает в себя несколько линий терапии (рис. 1). В основном используются антигистаминные препараты. Основная цель их применения – предотвращение эффектов медиаторов тучной клетки в органах-мишенях. Эта группа лекарственных средств действует как обратный агонист H₁-рецепторов, стабилизируя их в неактивном состоянии [8]. Помимо основного действия, антигистаминные препараты способны действовать на различные рецепторы, что обуславливает их побочные эффекты, к которым относят сонливость, сухость слизистых оболочек, запор, задержку мочеиспускания и другие. В том числе могут возникать реакции гиперчувствительности, всего зарегистрировано несколько таких случаев [9]. Аллергическая реакция на антигистаминные препараты проявляется крапивницей, ангионевротическим отеком, также описаны случаи анафилаксии [10].

В настоящей работе представлен парадоксальный ответ на терапию H₁-антагонистами: вместо ожидаемого купирования симптомов хронической крапивницы наблюдалось ее обострение.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 27 лет, обратилась к врачу аллергологу-иммунологу с жалобами на хроническую крапивницу, сохраняющуюся в течение 1,5 месяца. Высыпания (пятнисто-папулезные элементы с зудом до 4–5 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) локализовались преимущественно на конечностях, периодически сопровождалась отеком нижних век.

В анамнезе – хроническая крапивница длительно – 1,5 месяца, с гиперчувствительностью к терапии антигистаминными препаратами первого и второго поколений (левоцетиризин, дезлоратадин). На фоне приема H₁-антигистаминных средств отмечалось парадоксальное обострение симптомов основного заболевания: зуд, появления уртикарной сыпи на конечностях.

Первичная терапия была проведена во время приема у врача-аллерголога (18.09): дексаметазон 2 мг в/м, хлоропирамин (Супрастин) 1 мг в/м, далее пациенткой



Рис. 2. Генерализованная уртикарная сыпь после приема антигистаминных препаратов

был принят перорально препарат биластин (Никсар) 20 мг.

Через 1 час после приема лекарственных препаратов развилась генерализованная уртикарная реакция: массивные отечные высыпания по всему телу (преимущественно на конечностях) (рис. 2). Интенсивный зуд (8–9 баллов по ВАШ), жжение, болезненность при пальпации. Системные проявления: АД 150/100 мм рт.ст., ЧСС 107 уд./мин., общая слабость, головокружение.

Пациентка была госпитализирована скорой медицинской помощью в центральную городскую больницу, где специфическая терапия не проводилась. Через 4 часа высыпания регрессировали самостоятельно. Был сдан тест на общий IgE – 211 МЕ/л (референсное значение: <100 МЕ/л).

Последующее наблюдение (21.09): на коже сохранялись бледно-розовые пятна и единичные папулы с бледным венчиком. Был проведен прик-тест с дексаметазоном – отрицательный результат, что исключает IgE опосредованную реакцию на глюкокортикоид.

Далее пациентке была назначена первичная терапия: монтелукаст 10 мг/сут перорально. При приеме данного препарата отмечалась положительная динамика: снижение зуда (до 2 баллов по ВАШ), уменьшение



Рис. 3. Результат лечения после 4 недель терапии препаратом монтелукаст

количества высыпаний (индекс активности крапивницы UAS7=14 через 4 недели) (рис. 3).

Пациентка обратилась в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства, где ей провели провокационные кожные тесты (прик-тест) с левоцетиризином, хлоропирамином и дезлоратадином. Резко-положительными оказались тесты на хлоропирамин, дезлоратадин и положительный тест на левоцетиризин. провокационный тест с биластином не проведен из-за отсутствия реагента, однако временная связь между приемом препарата и обострением подтверждает причинно-следственную зависимость.

В качестве фармакотерапии пациентке был назначен лекарственный препарат омализумаб 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели в течение не менее 6 месяцев. Повторный визит был назначен через неделю для оценки эффективности терапии.

С учетом положительной динамики состояния пациентки рекомендовано продлить терапию еще на 2 месяца.

На момент осмотра пациентка жалоб не предъявляет. Спустя месяц терапии пациентка отмечает полное исчезновение симптомов крапивницы. При физикальном обследовании кожные покровы чистые, без признаков волдырей, эритемы или ангиоотека. Гиперемия и отечность отсутствуют. Лимфатические узлы не увеличены.

С учетом достигнутой ремиссии рекомендовано продолжение терапии омализумабом в течение 6 месяцев. Терапия омализумабом продемонстрировала высокую эффективность в достижении ремиссии хронической крапивницы у пациентки с гиперчувствительностью к H₁-антигистаминным препаратам.

Обсуждение

В настоящее время H₁-антигистаминные препараты являются «золотым стандартом» в терапии всех форм крапивницы. Но, как и все лекарственные средства, они имеют ряд нежелательных реакций, которые, как в описанном нами клиническом случае, могут привести к развитию обратного эффекта. В нашем случае у пациентки отмечается обострение крапивницы на фоне приема H₁-антигистаминных средств (дезлоратадин, хлоропирамин и левоцетиризин). В литературе уже отмечались подобные случаи – Rodríguez del Río P. et al. сообщили о пяти случаях крапивницы после приема H₁-антигистаминных препаратов [9].

Патогенез развития подобных нежелательных лекарственных реакций не до конца изучен. Есть несколько версий, среди которых выделяют IgE-опосредованный механизм: при метаболизме антигистаминных препаратов могут образовываться перекрестно-реактивные метаболиты, которые действуют как гаптены и вызывают синтез специфических IgE-антител [10]. В случае пациентки А. данный механизм наиболее вероятен: по результатам анализов выявлен повышенный уровень IgE, появляется специфическая реакция на прием

антигистаминных препаратов, и, что наиболее интересно, есть ответ на терапию монтелукастом – антагонистом цистеинил-лейкотриеновых рецепторов (CysLT1). Цистеинил-лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄) образуются в основном в эозинофилах, тучных клетках и макрофагах в ответ на действие различных раздражителей и усиливают воспалительную реакцию. Монтелукаст блокирует лейкотриеновые рецепторы и предотвращает развитие провоспалительного эффекта [11, 12]. Поэтому применение данного препарата показало положительную динамику в симптоматической терапии крапивницы. В качестве патогенетического лечения, как препарат первого выбора у пациентов с ХСК и гиперчувствительностью на антигистаминные препараты, следует рассматривать омализумаб, который селективно связывает свободный IgE, подавляет активацию тучных клеток и базофилов, тем самым снижая экспрессию FcεRI-рецепторов. Это приводит к уменьшению высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления [3]. Достигнутая ремиссия через 1 месяц подтверждает его высокую эффективность у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным средствам.

Заключение

Парадоксальный ответ на терапию H₁-антигистаминными средствами у пациентки с ХСК иллюстрирует редко встречающийся, однако значимый с точки зрения клинициста иммунопатологический механизм, ассоциированный с IgE-гиперчувствительностью. Ключевыми диагностическими маркерами стали: повышение уровня общего IgE (211 МЕ/л), положительные кожные пробы на антигистаминные средства 1-го и 2-го поколений, а также временная связь между приемом антигистаминных препаратов (хлоропирамин и биластин) и генерализацией уртикарной сыпи. Механизм реакции, вероятно, связан с гаптенными свойствами метаболитов препаратов, индуцирующих синтез специфических Ig E. Частичная эффективность монтелукаста подтвердила вклад лейкотриенов в патогенез воспаления, однако отсутствие полной ремиссии на фоне монотерапии монтелукастом показывает необходимость воздействия на другие медиаторы (гистамин, PAF). Препарат омализумаб рекомендован в качестве патогенетической терапии первой линии для пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК), осложненной гиперчувствительностью к H₁-антигистаминным препаратам. Полная ремиссия достигнута на фоне лечения данным препаратом, что подчеркивает центральную роль IgE-зависимой активации тучных клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Самцов А. В. Современные подходы к терапии хронической крапивницы // Вестник дерматологии и венерологии. 2023. Т. 99. № 5. С. 22–28. [Samstov A. V. Modern approaches to the treatment of chronic urticaria. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023; 99 (5): 22–28. (In Russ.)] DOI: 10.25208/vdv8896.
2. Клинические рекомендации. Крапивница. М., 2025. [Крапивница. Clinical recommendations Moscow; 2025. (In Russ.)]
3. Kaplan A. P., Giménez-Arnau A. M., Saini S. S. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017; (72): 519–533. DOI: 10.1111/all.13083.

4. Catelain A., Freymond N., Queuille E., Nicolas G. Urticaria paradoxically aggravated by H₁ antihistamines. *Ann Dermatol Venerol*. 2004; (131): 451–453. DOI: 10.1016/S0151-9638(04)93638-1.
5. Kaplan A., Lebowitz M., Giménez-Arnau A. M., et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023; (78): 389–401. DOI: 10.1111/all.15603.
6. Елисеева Т. И., Балаболкин И. И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) // Современные технологии в медицине 2016. Т. 8. № 1. С. 159–171. [Eliseeva T. I., Balabolkin I. I. Drug allergic reactions: current

views (review). *Sovremennye tehnologii v meditsine*. 2016; 8 (1): 159–171. (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2016.8.1.22.

7. Zuberbier T., Abdul Latiff A. H., Abuzakouk M. et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77 (3): 734–766. DOI:10.1111/all.15090.

8. Кубанов А. А., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С. и др. Крапивница // Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21. № 1. С. 112–166. [Kubanov A. A., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S. Urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2024; 21 (1): 112–166. (In Russ.)] DOI: 10.36691/RJA16934.

9. Rodríguez D. R. et al. Urticaria caused by antihistamines: report of 5 cases. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2009; 19 (4): 317–320.

10. Rutkowski K., Li P. H., Wagner A. The Paradox of Antihistamine Hypersensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In practice*. 2018; 6 (1): 258–259. DOI:10.1016/j.jaip.2017.10.035.

11. Бодня О. С., Ненашева Н. М. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – место в терапии аллергических заболеваний // Практическая аллергология. 2021. № 1. С. 24–29. [Bodnya O. S., Nenasheva N. M. Leukotriene receptor antagonists – a place in the therapy of allergic diseases. *Practical Allergology*. 2021; (1): 24–29. (In Russ.)] DOI: 10.46393/2712-9667_2021_1_24-29.

12. Alkeraye S. et al. The Addition of Montelukast for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria. *Cureus*. 2021; 13 (7): e16137. DOI: 10.7759/cureus.16137.

УДК 616.3-072.1-089.85-039.74-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-106-109

СТЕНОЗ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТА С ГАСТРОШИЗИСОМ В АНАМНЕЗЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Перепелкин А. И., Шوماх А. И., Синицын А. Г., Власова Е. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия (400066, пл. Павших Борцов, 1), e-mail: similipolai@mail.ru

В статье рассмотрен клинический случай рецидивирующей кишечной непроходимости у пациентки 11 лет, которой в период новорожденности выполнено оперативное лечение по поводу гастрошизиса. На протяжении последних 6 лет у ребенка появлялись рецидивирующие боли в животе. Несмотря на неоднократные госпитализации и консервативное лечение, клиническая симптоматика сохранялась. Детальное лапароскопическое исследование выявило стеноз подвздошной кишки, который не был обнаружен во время первой операции и при последующих госпитализациях из-за отсутствия патогномичных рентгенологических признаков. Этот случай подчеркивает важность учета возможных осложнений в отдаленном периоде при рецидивирующих болях в животе у пациентов с гастрошизисом в анамнезе, таких как спаечный и воспалительный процесс в брюшной полости. Стеноз тонкой кишки возник у пациентки либо в перинатальном периоде под воздействием воспалительного процесса в ней и фиброзировании всех слоев ее стенки, либо в позднем периоде, последовавшем после реконструкции передней брюшной стенки, в результате воздействия спаек на стенку кишки, которые также вызвали хроническое воспаление и рост соединительной ткани, способствующие рецидивирующей кишечной непроходимости. Лапароскопически-ассистированная техника оперативного вмешательства, заключающаяся в резекции кишки с наложением анастомоза, привела к успешному результату.

Ключевые слова: гастрошизис, лапароскопия, стеноз подвздошной кишки, хирургическое лечение, дети, клинический случай.

ILEAL STENOSIS IN THE LONG-TERM PERIOD IN A PATIENT WITH A HISTORY OF GASTROSCHISIS (A CASE REPORT)

Perpevolkin A. I., Shomakh A. I., Sinitsyn A. G., Vlasova E. V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400066, Pavshih Bortsov Sq., 1), e-mail: similipolai@mail.ru

This report discusses diagnosis and surgical treatment of a female patient with congenital gastroschisis. The patient developed recurrent acute bowel obstruction over a 6-year period that was managed as being adhesive small bowel obstruction (ASBO). Despite several hospitalizations and conservative treatment, the patient's symptoms persisted. Laparoscopic exploration revealed ileal stenosis, which was detected neither during the 1st operation nor during the following two admissions for suspected ASBO due to the lack of pathognomonic radiological signs characteristic of the pathology. This case highlights the importance of taking into account possible complications in the long term in patients with a history of gastroschisis, such as adhesions and inflammation in the abdominal cavity. Intestinal stenosis occurred either in the perinatal period due to intestinal inflammation and fibrosis of all layers of the intestinal wall, or in the late period following the reconstruction of gastroschisis, as a result of adhesions on the intestinal wall, which also generate chronic inflammation and fibrosis, contributing to recurrent intestinal obstruction. Laparoscopic intervention followed by resection and anastomosis led to a successful postoperative outcome.

Keywords: gastroschisis, laparoscopy, adhesive disease, stenosis of the ileum, surgical treatment, children, case report.

Введение

Гастрошизис (ГШ) – врожденное заболевание, характеризующееся параумбиликальным дефектом брюшной стенки, обычно расположенным справа от пупочного кольца, что приводит к эвентрации через него внутренних органов. Кишечник и другие органы, выпавшие через дефект в передней брюшной стенке, обычно покрыты лишь висцеральной брюшиной [1–3]. Различают простую и сложную формы ГШ. При сложной форме он сопровождается атрезией или ишемией кишечника, сегментарным или среднекишечным заворотом, перфорацией кишечника или некротизирующим энтероколитом [3, 4]. Хотя только у 30% пациентов наблюдается сложный ГШ [5], пациенты с простой формой также подвержены риску послеоперационных осложнений, включая кишечную непроходимость. Это может быть связано с образованием спаек, образующихся после операции, что является распространенным явлением, обусловленным контактом кишечника с (возможно – инфицированной) амниотической жидкостью во внутриутробном периоде [3, 6]. После закрытия дефекта передней брюшной стенки длительное время в брюшной полости сохраняется воспалительный процесс, который приводит к патологическим изменениям со стороны как кишечной стенки, так и брюшины [7]. Лечение предполагаемой спаечной кишечной непроходимости (СКН) обычно начинается с консервативных методов, включая восполнение объема жидкости и энтеральное введение гипоскопичных водорастворимых контрастных агентов, таких как диатризоат (Gastrografin®). Рентгеноконтрастное исследование позволяет определить необходимость хирургического вмешательства при отсутствии или задержке прохождения контраста в толстую кишку [8, 9].

Лечение рецидивирующей СКН у этой группы больных остается дискуссионным вопросом. Консервативные методы лечения (КМЛ) демонстрируют свою эффективность в 70–90% случаев. Несмотря на эффективность КМЛ, растет тенденция к раннему хирургическому вмешательству у таких пациентов для минимизации риска будущих эпизодов. Оперативное лечение может включать адгезиолизис, резекцию кишечника или другие корректирующие меры, адаптированные к специфическим аномалиям кишечника. Хирургическое вмешательство может проводиться путем как лапаротомии, так и лапароскопии. Исследования показывают, что лапароскопия связана с более низким риском осложнений

по сравнению с лапаротомией у тщательно отобранных пациентов. Поэтому для хирургов важно определять время и тип вмешательства на основе состояния пациента и потенциальных долгосрочных перспектив выздоровления [10, 11].

Клиническое наблюдение

Девочка М., 11 лет, с острой болью в животе госпитализирована в срочном порядке в клиническую больницу скорой медицинской помощи № 7 г. Волгограда. Из анамнеза известно, что в родильном доме ей был установлен диагноз гастрошизис, по поводу которого она была оперирована. В первые 4 года жизни у ребенка не наблюдались симптомы, указывающие на какие-либо проблемы с желудочно-кишечным трактом. Однако в период с 2016 по 2022 год пациентка была трижды госпитализирована с острой болью в животе. Консервативное лечение, при котором исключалась энтеральная нагрузка, выполнялись декомпрессия желудка с использованием назогастрального зонда и постановка сифонных клизм, проводилась стимуляция кишечника комбинацией неостигмина и метоклопрамида, а также инфузионная терапия, приводило при первых двух госпитализациях к исчезновению болевого синдрома.

Во время третьей госпитализации в январе 2022 года при поступлении у пациентки наблюдались признаки кишечной непроходимости, включая боль в животе, его вздутие и рвоту кишечным содержимым. Физикальное обследование выявило умеренную разлитую болезненность в области живота. При аускультации отмечались отсутствие перистальтики в некоторых областях брюшной полости и усиленная перистальтика в других.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости, выполненной при поступлении в прямой проекции в вертикальном положении, были выявлены расширенные петли тонкой кишки и горизонтальные уровни жидкости, характерные для кишечной непроходимости (рис. 1). Как и в предыдущих двух случаях госпитализации девочки с острой болью в животе, принятые КМЛ успешно устранили острые симптомы и признаки обструкции во время третьего эпизода приступа. Результаты контрастной рентгенографии кишечника продемонстрировали свободное заполнение толстой кишки без наличия остаточного контраста в тонкой кишке и признаков сохраняющегося ее расширения (рис. 1).

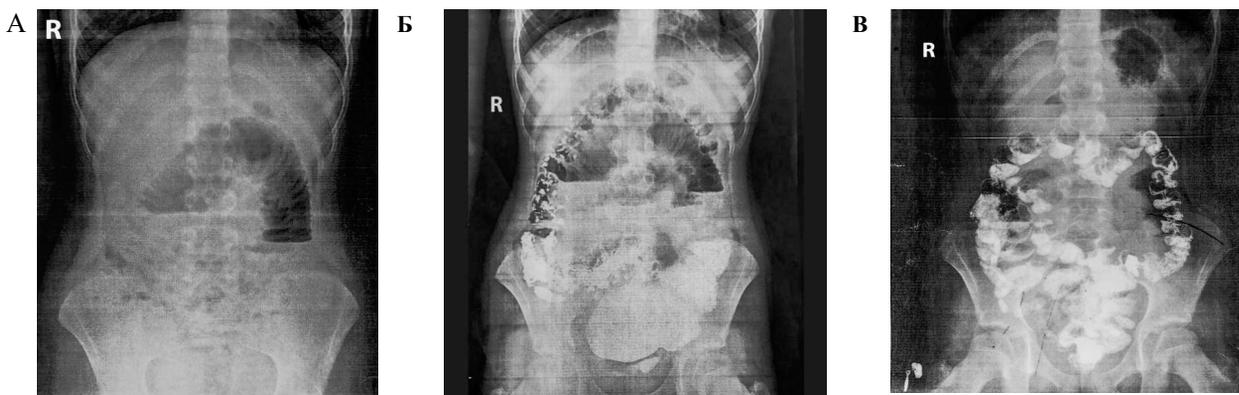


Рис. 1. Рентгенологическое исследование органов брюшной полости пациентки М., 11 лет.

А: обзорная рентгенограмма брюшной полости в прямой проекции в вертикальном положении, расширенные петли тонкой кишки и горизонтальные уровни жидкости; Б, В: серия снимков контрастного исследования кишечника (бариевый пассаж) (Б: снимок, выполненный через 12 часов, замедленное прохождение контраста в толстую кишку; В: снимок через 24 часа, свидетельствующий о прохождении контраста в толстую кишку)

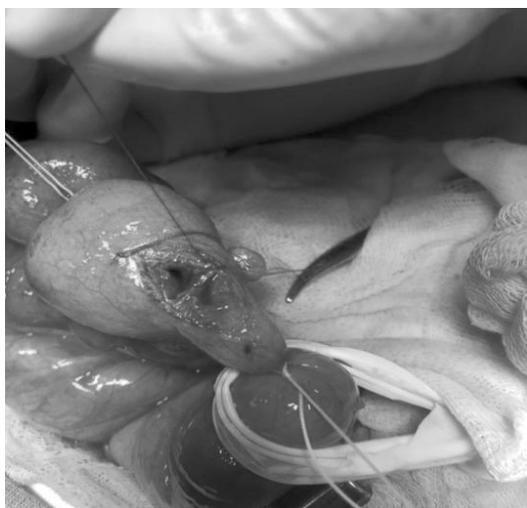


Рис. 2. Продольная энтеротомия через стенозированный сегмент подвздошной кишки с выявлением фибринозных изменений стенки кишки, напоминающих мембранозную форму атрезии

Учитывая данные анамнеза, объективного обследования, лабораторных, ультразвукового и рентгенологических методов исследования было решено выполнить диагностическую лапароскопию. В ходе осмотра брюшной полости были выявлены спайки между петлями кишечника и левой долей печени, которые были рассечены. При дальнейшей ревизии было обнаружено циркулярное сужение подвздошной кишки, располагающееся примерно в 50 см от илеоцекального клапана (рис. 2). Сегмент кишки, расположенный проксимально от зоны стеноза, оказался расширенным, а ведущая петля кишечника была утолщена и инфильтрирована, что указывало на хроническую обструкцию. Была выполнена резекция подвздошной кишки на расстоянии 40 см с последующим наложением анастомоза «конец в конец».

Резецированный сегмент подвздошной кишки, включая суженный участок, был отправлен на морфологическое исследование. При макро- и микроскопическом исследовании препарата было выявлено, что резецированный участок подвздошной кишки длиной 40 см имел расширенный проксимальный сегмент, его стенки были утолщены, дистальный сегмент узкий и недоразвитый. Стенозированный участок представлен тонкой фиброзной мембраной, вызывающей обструкцию просвета. Мембрана состоит из фиброзной ткани, без признаков мышечных слоев. Проксимальный расширенный сегмент кишки демонстрирует признаки хронической обструкции: гипертрофия мышечной стенки и утолщение слизистой оболочки.

После операции у ребенка боли в животе и вздутие исчезли, стул восстановился, что позволило начать энтеральное питание на пятый день после операции. Раны зажили без осложнений, а контрольное ультразвуковое исследование подтвердило отсутствие свободной жидкости или обструкции кишечника.

Литература/References

1. Bhat V., Moront M., Bhandari V. Gastroschisis: a state-of-the-art review. *Children*. 2020; 7 (12): 302.
2. Разин М.П., Железнов Л.М. К вопросу о тератогенезе гастрошизиса // *Детская хирургия*. 2018. Т. 22. № 6. С. 321–322. [Razin M. P., Zheleznov L. M. To the question of the teratogenesis of gastroschisis. *Detskaya khirurgiya*. 2018; 22 (6): 321–322. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-6-321-322.

Обсуждение

Возникновение спаечной кишечной непроходимости у детей с гастрошизисом в анамнезе является частым осложнением. Описываемый случай подчеркивает важность учета имеющихся длительных воспалительных изменений в стенке кишки, приводящих к ее стенозу, как возможной причины повторяющихся обструкций данной группы пациентов. Ограниченные возможности рентгенологических методов исследования при диагностике частичной кишечной непроходимости подчеркивают значимость лапароскопической диагностики в таких случаях.

Один из ключевых аспектов заключается в выборе подходящего хирургического метода. Хотя лапароскопический адгезиолизис может минимизировать образование дополнительных спаек и сократить время восстановления, утолщенный протяженный рубец от предыдущей операции в данном случае создавал трудности при размещении портов и обеспечении должного визуального контроля. Предоперационное ультразвуковое исследование показало дилатацию кишечных петель с одной стороны, что помогло правильно выбрать место для введения первого лапароскопического порта в эпигастральной области, чтобы избежать повреждения кишечника. Несмотря на эти меры, лапароскопия при повторяющихся обструкциях после обширных предыдущих операций, таких как восстановление передней брюшной стенки при гастрошизисе, остается сложно выполнимой. Среди проблем – плотные спайки, уменьшенное рабочее пространство и потенциальные травмы кишечника. Кроме того, серьезные спайки или плотные рубцы после лапаротомии могут быть противопоказанием для лапароскопии, поскольку они могут ухудшить визуализацию и увеличить риск операции. Следовательно, тщательное предоперационное планирование, включая использование изображений и учет анатомических изменений после предыдущих операций, крайне важны при принятии решения о лапароскопическом вмешательстве в сложных клинических случаях.

Заключение

Рассмотренный случай подчеркивает необходимость тщательной оценки повторяющейся кишечной непроходимости у пациентов с таким врожденным дефектом брюшной стенки в анамнезе, как гастрошизис. Хотя спаечная кишечная непроходимость является распространенным осложнением, необходимо учитывать возможность возникновения и такого патологического состояния, как стеноз подвздошной кишки, при котором консервативное лечение не дает существенных положительных результатов. Лапароскопия брюшной полости оказалась ценным методом как для диагностики, так и для лечения пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

3. Rentea R. M., Gupta V. Gastroschisis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Ledbetter D. J., Chabra S., Javid P. J. Abdominal wall defects. In book: *Avery's Diseases of the Newborn*, Elsevier. 2018; 1068–1078.
5. Haghshenas M., Rolle U., Hutter M., Theilen, T. M. Incidence of surgical procedures for gastrointestinal complications after abdominal

wall closure in patients with gastroschisis and omphalocele. *Pediatric Surgery International*. 2021;37 (11): 1531–1542.

6. CDC. Gastroschisis. Birth Defects. 2024. www.cdc.gov/birth-defects/about/gastroschisis.html.

7. Vinit N., Talbotec C., De Tristan M. A. et al. Predicting Factors of Protracted Intestinal Failure in Children with Gastroschisis. *J. Pediatr*. 2022; (243): 122–129.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.004.

8. Lin L.H., Lee C.Y., Hung M.H., Chen D.F. Conservative treatment of adhesive small bowel obstruction in children: a systematic review. *BMJ Open*. 2014; 4 (9): e005789.

9. Patwardhan U.M., Floan G.M., Calvo R.Y. et al. Trends in Management of Index Adhesive Small Bowel Obstruction in Children. *Journal of Surgical Research*. 2023; (292): 258–263.

10. Miyake H., Seo S., Pierro A. Laparoscopy or laparotomy for adhesive bowel obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*. 2018; (34): 177–182.

11. Lee J., Tashjian D.B., Moriarty K.P. Surgical management of pediatric adhesive bowel obstruction. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2012; 22 (9): 917–920.

УДК 340.6

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-109-112

БОЛЕЗНЬ ПЕЛЛЕГРИНИ–ШТИДЫ: ЭКСПЕРТНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹Сундуков Д. В., ^{1,2}Смирнов А. В., ³Путинцев В. А., ^{1,4}Баринов Е. Х., ⁵Мальцев А. Е.

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6), e-mail: sundukov-dv@rudn.ru

²ФГАОУ ВО «Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина», Москва, Россия (125993, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, 9/2)

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4)

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1)

⁵ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112)

В статье приводится случай наблюдения редкой патологии – посттравматической оссификации в мягких тканях, прилегающих к коленному суставу, известной как болезнь (синдром) Пеллегрини–Штиды), у пострадавшего в результате автомобильной травмы молодого мужчины. В ходе проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы в отношении потерпевшего были изучены медицинские документы (медицинские карты стационарного и амбулаторного больного), а также заключение первичной судебно-медицинской экспертизы по материалам гражданского дела. При этом была установлена морфологическая сущность телесных повреждений, причиненных потерпевшему в результате автомобильной травмы, уточнен механизм и условия их образования, а также проведена экспертная оценку степени тяжести вреда, причиненного здоровью потерпевшего. Показано, что клинический диагноз «гетеротопический оссификат в области правого коленного сустава» (болезнь Пеллегрини–Штиды) не является осложнением автотравмы и может быть трактован как индивидуальное проявление репаративной регенерации гематомы мягких тканей правого бедра без нарушения функции конечности.

Ключевые слова: болезнь Пеллегрини–Штиды, дорожно-транспортное происшествие, судебно-медицинская экспертиза.

PELLEGRINI–STIEDA DISEASE: EXPERT OBSERVATION

¹Sundukov D. V., ^{1,2}Smirnov A. V., ³Putintsev V. A., ^{1,4}Barinov E. Kh., ⁵Mal'tsev A. E.

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6), e-mail: sundukov-dv@rudn.ru

²Kutafin Moscow State Law University, Moscow, Russia (125993, Moscow, Sadovaya-Kudrinskaya St., 9/2)

³Tver State Medical University, Tver, Russia (170100, Tver, Sovetskaya St., 4)

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20/1)

⁵Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112)

The article presents a case of a rare pathology – post-traumatic ossification in the soft tissues adjacent to the knee joint, known as Pellegrini–Stieda disease (syndrome), in a young man after traumatic injury. During the forensic medical examination of the victim, medical records of inpatient and outpatient patients, as well as the forensic report were examined. The morphological nature of the injuries inflicted as a result of a car injury was established. The mechanism and conditions of their formation were clarified, and the severity of the damage caused to the victim's health was assessed. It is shown that the clinical diagnosis of «heterotopic ossification in the right knee joint» (Pellegrini–Stieda disease) is not a complication of a car accident and can be interpreted as an individual manifestation of the reparative regeneration of the hematoma of the soft tissues of the right thigh without impaired limb function.

Keywords: Pellegrini–Stieda disease, traffic accident, forensic medical examination.

Введение

В Российской Федерации ежегодно регистрируется свыше 120 тысяч дорожно-транспортных происшествий, при этом телесные повреждения выявляются у более чем 90 тысяч человек. Из них около 60% проходят медицинскую реабилитацию в связи с фактом травмы [1]. Автомобильный травматизм является одной из наиболее социально значимых проблем системы отечественного здравоохранения в части как установления причин и частоты наступления смертельных исходов, так и нетрудоспособности, а также инвалидизации граждан [2]. В связи с этим тема судебно-медицинской оценки тяжести телесных повреждений, полученных в результате дорожно-транспортного происшествия, представляется особенно актуальной. В данной статье мы приводим случай наблюдения болезни Пеллегрини–Штиды, возникшей после автомобильной травмы у 26-летнего мужчины, и даем его судебно-медицинскую оценку на основе исследования медицинской документации в рамках комиссионной судебно-медицинской экспертизы.

Болезнь Пеллегрини–Штиды (синонимы: болезнь Кёлера–Пеллегрини–Штида; синдром Штиды–Пеллегрини; перелом Штиды; большеберцовый коллатеральный бурсит, обызвествляющий периартрит области коленного сустава, перитендинит коленного сустава, посттравматическая паракондиллярная оссификация бедра, код по МКБ-10: M76.4) представляет собой посттравматическое гетеротопическое костеобразование в околосуставных тканях в области медиального надмышечка бедренной кости. Особенно часто оссификаты возникают в верхней части медиальной коллатеральной связки колена. Свое название данная патология получила по фамилиям итальянского хирурга А. Pellegrini (р. 1877) и немецкого хирурга А. Stieda (1869–1945), давших ее описание в 1905 и 1907 годах соответственно [3, 4]. Современные морфологические и гистохимические исследования показали, что в основе заболевания лежит атипичная регенеративная реакция организма в ответ на повреждение [5]. Заболевание наблюдается преимущественно мужчин в возрасте 25–45 лет с определенной наследственной предрасположенностью и развивается обычно после прямого удара в область медиального мыщелка бедренной кости, насильственного отведения голени или резкого неординаризованного сокращения приводящих мышц бедра. При этом возникает кровоизлияние в сухожилие большой приводящей мышцы или большеберцовую коллатеральную связку. С течением времени в результате периостальной оссификации или метаплазии соединительнотканых элементов развивается локальное обызвествление или окостенение, при этом микроскопически участок оссификации представляет собой костную ткань, состоящую из тонких пластинок, между которыми имеются широкие костномозговые пространства.

Основные симптомы болезни Пеллегрини–Штиды – нарушение функции конечности, боль в области медиального надмышечка бедренной кости при движениях в коленном суставе и пальпации, длительный отек коленного сустава, ограничение его подвижности, позднее – атрофия мышц бедра. Через 3 недели после травмы на рентгенограммах области коленного сустава обнаруживается костная тень в форме скобки, серпа или треугольника в типичном месте – у верхнего края медиального надмышечка бедренной кости параллельно его корковому веществу, отделенная от надмышечка светлым промежутком. Прогноз благоприятный, лечение (в основном консервативное) приводит к восстановлению

функции конечности, иногда рентгенологически обнаруживается обратное развитие обызвествления.

Материалом для настоящего исследования явились медицинские документы (медицинские карты стационарного и амбулаторного больного), а также заключение первичной судебно-медицинской экспертизы по материалам гражданского дела.

Экспертное наблюдение

5 июня 2022 года потерпевший гражданин N обратился за медицинской помощью в ГБУЗ «Городская клиническая больница Y» по поводу травм, полученных, со слов потерпевшего, при переходе по нерегулируемому пешеходному переходу и наезде на него легковой автомашины. В лечебном учреждении был осмотрен нейрохирургом, отметившим в медицинской карте стационарного больного: «Локальный статус: ушибленная рана левой теменной области под повязкой, ссадины в области правого и левого предплечья, болезненность при пальпации правого бедра». По результатам дополнительных обследований (УЗИ плевральной полости, брюшной полости, КТ головного мозга, рентгенография органов грудной клетки и правой бедренной кости) патологии не выявлено. После произведенной первичной хирургической обработки раны в тот же день выписан с заключительным клиническим диагнозом: «Ушибленная рана левой теменной области. Ушиб мягких тканей правого бедра».

В дальнейшем гражданин N проходил амбулаторное лечение, в связи с чем был оформлен листок нетрудоспособности с 10 по 13 июня 2022 г. По неизвестной причине гражданин N не явился на очередной прием 13 июня, и лечение было прервано до 20 июня, когда был оформлен второй листок нетрудоспособности (21–23.06.2022). Таким образом, общий срок временной нетрудоспособности потерпевшего составил 7 дней включительно.

Из копии медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях в ГБУЗ «Городская поликлиника № ...» известно, что гражданин N обращался к врачу-травматологу 7, 10, 20, а также 23 июня 2022 г. с жалобами на головные боли. При этом 07.06.2022 и 10.06.2022 ему был поставлен диагноз: «Ушибленная рана головы. Ушибы мягких тканей головы». Повреждение мягких тканей головы описано следующим образом: «Местный статус: ...ушибленная рана размером 0,5×3 см. Края раны неровные. Из раны кровотечение. Рана ушита швами. Швы состоятельны, без признаков воспаления. Вид кровотечения: венозное. Болезненность в области травмы при пальпации незначительная. Отечность в области травмы: присутствует, в области лба припухлость размером 1×3 см. При пальпации болезненность, деформации нет». Неврологическая симптоматика отсутствовала. Производился туалет раны.

20.06.2022 швы на голове были сняты. Описано повреждение мягких тканей правого бедра, не упомянутое в данной медицинской карте прежде («В области правого бедра обширная гематома размером 5×6 см, синего цвета, деформации нет»), и поставлен диагноз: «Ушибленная рана левой теменной области. Ушиб мягких тканей правого бедра».

При заключительном обращении к врачу-травматологу 23.06.2022 гражданин N предъявлял жалобы на головные боли и боль в правом коленном суставе. Местный статус (в области правого бедра) – без изменений. Диагноз: «Ушибленная рана левой теменной области, ушиб мягких тканей правого бедра. Закрытый пере-

лом внутреннего мыщелка правой бедренной кости?». В тот же день проведена контрольная рентгенография правого коленного сустава: «...Соотношение суставных поверхностей в суставе правильное, рентгеновская щель равномерна, не сужена. Контуры надколенника ровные, без патологических перерывов. На снимке в прямой проекции на уровне медиального мыщелка правого бедра определяется некоторая неоднородность мягких тканей в виде полосовидного уплотнения. Заключение: без признаков свежих костно-травматических изменений».

29.06.2022 гражданину N в ГБУЗ «Городская поликлиника № ...» была проведена компьютерная томография коленных суставов, при этом справа «форма костей, формирующих коленный сустав, не изменена, костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Суставы: взаимоотношения суставных поверхностей не нарушены, суставная щель обычной конфигурации, смежные суставные поверхности не изменены, субхондральные отделы не изменены, в полости сустава определяется небольшое количество выпота. Окружающие мягкие ткани: в области медиального надмыщелка бедренной кости визуализируется пластинчатый оссификат 35×8 мм», слева «форма костей, формирующих коленный сустав, не изменена, костно-травматических изменений не выявлено, в проксимальном метадиафизе левой большеберцовой кости визуализируется достаточно гомогенное остеосклеротическое образование, расположенное субкортикально, размерами 63×18×10 мм, периостальной реакции не выявлено. Суставы: взаимоотношения суставных поверхностей не нарушены, суставная щель обычной конфигурации, смежные суставные поверхности не изменены, субхондральные отделы не изменены, в полости сустава выпот не визуализируется. Окружающие мягкие ткани без особенностей». Заключение: «КТ-картина оссификации в мягких тканях на уровне медиального надмыщелка правой бедренной кости (болезнь Пеллегрини–Штиды). КТ-признаки субкортикального остеосклеротического образования проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости, следует дифференцировать между мелорееостозом, остеомой, обызвествленной эозинофильной гранулемой и т.д.».

В ходе осмотра гражданина N врачом-травматологом 01.07.2022 (проведенном до получения результатов КТ коленных суставов) зафиксированы жалобы на незначительные боли в правом коленном суставе при ходьбе. Диагноз: «Ушибленная рана левой теменной области. Ушиб мягких тканей правого бедра».

Необходимо подчеркнуть, что дальнейшие обращения потерпевшего к врачам имели консультативный характер с целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики с такими заболеваниями как мелорееостоз, остеома, обызвествленная эозинофильная гранулема. Так, при осмотре гражданина N врачом-терапевтом в ГБУЗ «Городская поликлиника № ...» 04.07.2022 ему была рекомендована консультация онколога и поставлен диагноз: «Доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности». При осмотре в ГБУЗ «Городская онкологическая больница № ...» 09.07.2022 гражданину N был поставлен диагноз «Доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности, остеома левой большеберцовой кости?» и дано направление в «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» Минздрава России, где он был осмотрен врачом-онкологом 14.07.2022. При этом отмечены жалобы на умеренную деформацию и периодические боли в правом колене, усиливающиеся при сгибании и иногда возникающие в ночное время,

без ограничения функции сустава. Местный статус: «визуально и пальпаторно в области правого коленного сустава без явных опухолевых образований». Клинический диагноз: «Гетеротопический оссификат в области правого коленного сустава. Мелорееостоз левой большеберцовой кости». Рекомендовано проведение остеосцинтиграфии.

06.09.2022 гражданин N амбулаторно осмотрен врачом-травматологом. Жалоб не предъявлял. Диагноз: «Ушибленная рана теменной области. Ушиб мягких тканей правого бедра».

В заключении эксперта (судебно-медицинская экспертиза живого лица) от 19.10.2022 были отмечены «жалобы на боль в правом коленном суставе при сгибании и ходьбе. Объективно: в теменной области слева рубец ориентирован косо-вертикально 3,2×0,3 см, розоватого цвета, мягкий, выпуклый с неровными контурами. На правом предплечье на тыльной поверхности в нижней трети участок пигментации кожи 4,0×1,5 см, розового цвета с повышенным блеском. На левом предплечье на задней поверхности в верхней трети аналогичный участок пигментации кожи 3,0×1,5 см. Движения в правом коленном суставе в полном объеме. Других каких-либо повреждений, а также следов их заживления, относящихся к рассматриваемому периоду времени, обследованием не выявлено». В выводах общий срок лечения гражданина N указан «с 05 по 30 июня 2022 г.», на основании чего выявленные у него повреждения квалифицированы как вред здоровью СРЕДНЕЙ тяжести по признаку временной нетрудоспособности (длительного расстройства здоровья) продолжительностью свыше трех недель (более 21 дня).

Обсуждение

При анализе вышеприведенных данных можно сделать заключение о том, что повреждения, причиненные пострадавшему, образовались в результате ударного и скользящего травматического воздействия тупым твердым предметом (тупых твердых предметов), на что указывают преимущественно закрытый характер травмы, односторонняя локализация в сочетании с центростремительным вектором травмирующего воздействия и морфологические особенности выявленных повреждений (ушибленная рана, гематома, ссадины). Высказаться о форме, конструктивных особенностях, рельефе, материале травмирующего предмета не представляется возможным ввиду отсутствия признаков (особенностей), отображающих свойства травмирующей поверхности в представленных копиях материалов дела. Местами приложения травмирующих воздействий были: левая теменная область; задняя область правого предплечья в нижней трети; задняя область левого предплечья в верхней трети; передняя область правого бедра в нижней трети (в проекции внутреннего надмыщелка бедренной кости), на что указывает локализация выявленных повреждений в данных областях. Направление травмирующих воздействий (при условии правильного вертикального положения тела): в левой теменной области (волосистая часть) – слева направо и несколько спереди назад; в задней области правого предплечья – сзади наперед; в задней области левого предплечья – сзади наперед; в передней области правого бедра в нижней трети – слева направо и сзади наперед, на что указывает центростремительный вектор воздействия травмирующей силы и морфология повреждений.

Таким образом, комплекс имевшихся повреждений не исключает их возникновение в результате автомо-

бильной травмы от столкновения движущегося легкового автомобиля с пешеходом, о чем свидетельствуют характер (все повреждения возникли от тупого воздействия) и локализация (расположение повреждений на разных частях тела и на разных его поверхностях) повреждений, их разнообразность, последовательность образования повреждений в результате нескольких определенных механизмов.

Причиненные одновременно множественные повреждения – ушибленная рана левой теменной области (волосистой части головы), гематома мягких тканей в нижней трети правого бедра и ссадины верхних конечностей как в отдельности, так и по совокупности не являлись опасными для жизни пострадавшего в момент их причинения, однако повлекли за собой кратковременное расстройство здоровья на срок не более трех недель (до 21 дня включительно), что соответствует ориентировочным срокам временной нетрудоспособности при травмах, отравлениях и других последствиях воздействия внешних причин [6] и квалифицируется в совокупности как повреждение, причинившее легкий вред здоровью человека, согласно пункту 8.1. Приложения к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н [7]. Напомним, что в «Заключении эксперта» от 19.10.2022 данные повреждения были квалифицированы врачом – судебно-медицинским экспертом как вред здоровью средней тяжести.

Установленный потерпевшему 14.07.2022 клинический диагноз «мелореостоз левой большеберцовой кости» не следует считать осложнением травмы, приведшим к длительному расстройству здоровья, потому что мелореостоз является заболеванием, связанным прежде всего с аномалией остеогенеза, в причинной связи с травмой не находится и, согласно пункту 24 Приложения к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н, не рассматривается как причинение вреда здоровью [7].

В то же время диагноз «гетеротопический оссификат в области правого коленного сустава» (описан

при проведении КТ коленных суставов 29.06.2022 как болезнь Пеллегрини – Штиды) является у потерпевшего индивидуальным проявлением репаративной регенерации (заживления) гематомы мягких тканей правого бедра без каких-либо последствий в виде нарушения функции правой нижней конечности, поскольку объем движений в правом коленном суставе при осмотре потерпевшего врачом-онкологом 14.07.2022 и на момент судебно-медицинского освидетельствования 19.10.2022 был полный.

Все дальнейшие обращения потерпевшего к врачам после завершения амбулаторного лечения (после 01.07.2022) не связаны с ухудшением состояния его здоровья и лечения, вызванные характером какого-либо повреждения и травмы в целом, а имели консультативный характер с целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики с «Остеомой?» и другими заболеваниями.

Заключение

Таким образом, анализ данных медицинских документов в рамках повторной (комиссионной) судебно-медицинской экспертизы с учетом норм действующего законодательства РФ позволил:

1. установить морфологическую сущность телесных повреждений, причиненных потерпевшему в результате автомобильной травмы;
2. уточнить механизм и условия их образования;
3. провести экспертную оценку степени тяжести вреда, причиненного здоровью потерпевшего и показать, что поставленный ему клинический диагноз «гетеротопический оссификат в области правого коленного сустава» (болезнь Пеллегрини – Штиды) не является осложнением автотравмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Силаева П.А., Косухина О.И., Баринов Е.Х. Осложнения телесных повреждений, которые возникли в результате дорожно-транспортного происшествия // Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и медицинской криминалистики: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 22 декабря 2023 г. М.: РУДН, 2024. С. 283–288. [Silayeva P.A., Kosukhina O.I., Barinov E.Kh. Oslozhneniya telesnykh povrezhdenii, kotorye vznikli v rezul'tate dorozhno-transportnogo proisshestiya. In: Proceedings of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with International participation «December readings on forensic medicine at RUDN University: current issues of forensic medicine and medical criminology»; Moscow, 22 December 2023. Moscow: RUDN University; 2024. P. 283–288. (In Russ.)]
2. Ковалев А.В., Забродский Я.Д. Роль анализа и нормативного правового регулирования судебно-медицинской экспертной деятельности в профилактике транспортного травматизма (на примере смертельной автомобильной травмы) // Медицинский вестник МВД. 2022. Т. 117. № 2. С. 73–76. [Kovalyov A., Zabrodskiy Ya.D. The role of analysis and legal regulation of forensic medical expert activity in prevention of traffic accidents (the case of a fatal motor-vehicle accident). *MIA Medical Bulletin*. 2022; 117 (2): 73–76. (In Russ.)]
3. Vanhoenacker F.M., Bazzocchi A., Guglielmi G. History Page: Leaders in MSK Radiology Augusto Pellegrini, 1877–1958. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2023; 27 (03): 393–394. DOI: 10.1055/s-0043-1761958.

4. Barrera L., Silverstein R., Mcgraw-Heinrich J., Kushare I. Pellegrini–Stieda lesions in the pediatric population: A case series. *Sport Orthopaedie Traumatologie*. 2024; 40 (2): 142–147. DOI: 10.1016/j.orthtr.2024.02.002.

5. Корж А.А. Гетеротопические травматические оссификации. М.: Медгиз, 1963. 270 с. [Korz A.A. Geterotopicheskie travmaticheskie ossifikatsii. Moscow: Medgiz; 1963. 270p. (In Russ.)]

6. Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах» (в соответствии с МКБ-10) (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21 августа 2000 г. № 2510/9362-34, 02-08/10-1977П) [Recommendations for heads of medical institutions «Orientirovochnye sroki vremennoi netrudospobnosti pri naibolee rasprostranennykh zabolevaniyakh i travmakh» (in accordance with ICD-10) dated August 21, 2000 N 2510/9362-34, 02-08/10-1977P) (In Russ.)]

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (с изменениями и дополнениями). [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 194n dated April 24, 2008 «Ob utverzhdenii Meditsinskikh kriteriev opredeleniya stepeni tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka» (with amendments and additions). (In Russ.)]

ТРУДНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ВЫПОЛНЕНИЮ РЕОПЕРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Трубникова Е. М., Безалтынных А. А., Сухаруков А. С.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28), e-mail: ktrubnikowa@yandex.ru

До настоящего времени перитонит остается одной из главных причин смерти больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Несмотря на достижения современной медицины, своевременная диагностика и лечение тяжелых форм перитонита остаются одной из сложных задач абдоминальной хирургии. К тяжелым формам перитонита относится послеоперационный перитонит, который является одним из наиболее высоколетальных, «убивающим от одной трети до половины пациентов».

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, послеоперационные осложнения, методы диагностики послеоперационного перитонита, показания к реоперации.

DIFFICULTIES IN DETERMINING INDICATIONS FOR REOPERATION: A CLINICAL CASE ILLUSTRATION

Trubnikova E. M., Bezaltnynych A. A., Sukharukov A. S.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (214019, Smolensk, Krupskaya St., 28), e-mail: ktrubnikowa@yandex.ru

To date, peritonitis remains one of the leading causes of death in patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity. Despite advances in modern medicine, the timely diagnosis and treatment of severe forms of peritonitis continues to be one of the challenging tasks in abdominal surgery. Among the severe forms of peritonitis is postoperative peritonitis, which is one of the most lethal, "killing from one-third to half of the patients."

Keywords: postoperative peritonitis, postoperative complications, diagnostic methods for postoperative peritonitis, indications for reoperation.

Введение

Несмотря на совершенствование современных диагностических методов, раннее определение послеоперационного перитонита все еще остается одной из самых актуальных и сложных задач как в плановой, так и в ургентной абдоминальной хирургии [1–5]. Это обусловлено трудностью диагностики, связанной с нивелированием патогномичных симптомов: боль, вздутие и напряжение живота, отсутствие кишечных шумов, маскирующихся за ожидаемыми подобными признаками нормального послеоперационного течения. Применение анальгетических препаратов в раннем послеоперационном периоде во многом затушевывает остроту клинических проявлений.

В ряде клиник показания к реоперации при неблагоприятном течении послеоперационного периода zvyšаются, в других стационарах мы встречаемся со сдержанным отношением к выполнению реоперации [6–8]. Особые сложности возникают у больных пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с сочетанной патологией травматического характера (черепно-мозговая травма, переломы ребер, таза, позвоночника), когда ценность клинической картины резко снижается и становится значительно труднее диагностировать осложнения в послеоперационном периоде. Особого подхода к диагностике возможных послеоперационных осложнений требуют пациенты, имеющие психосоматическую патологию, а также онкологические пациенты, получающие химиотерапию или больные на искусственной вентиляции легких [9].

Пациенты с нарушением мезентериального кровотока атеросклеротического генеза также стоят особняком при диагностике послеоперационных осложнений.

У данной категории больных клиническая картина нарастает постепенно, симулируя другую патологию органов желудочно-кишечного тракта, а значит и показания к операции или реоперации возникают лишь при развитии обширного инфаркта кишечника, что заведомо ухудшает течение послеоперационного периода [4, 9].

По информации из опубликованных литературных источников, отмечены неудовлетворительные результаты лечения больных с послеоперационным перитонитом [10, 11]. Общая летальность после реоперации остается высокой, достигающая 50%, что связано с несвоевременной диагностикой и, как результат, запоздалым повторным хирургическим вмешательством [10].

Клиническое наблюдение

Больная Ш., 67 лет, поступила в отделение колопроктологии КБСМП города Смоленска для выполнения реконструктивно-восстановительной операции на толстой кишке. Пациентке в 2022 году была выполнена обструктивная резекция сигмовидной кишки по Гартману по поводу перфорации дивертикула и распространенного гнойно-фибринозного перитонита. На амбулаторном этапе пациентка была обследована: общий анализ крови: $Eg - 4,22 \times 10^{12}$, $Hb - 124$ г/л, $Ht - 38.5\%$; коагулограмма: протромбиновое время – 9,6 сек., МНО – 0,88 отн. ед., АЧТВ – 24,3 сек. Видеоколоноскопия: геморрой вне обострения, сигмостома, поверхностный колит, дивертикулез левой половины ободочной кишки (явления дивертикулита на момент осмотра отсутствуют). Исследование функции внешнего дыхания: небольшие нарушения по обструктивному типу с умеренно выраженным бронхоспазмом. Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. УЗИ вен нижних конечностей: тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних

конечностей не выявлено. Осмотрена терапевтом: ИБС (атеросклеротический кардиосклероз). Артериальная гипертензия 2-й степени, риск С. Учитывая результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, противопоказаний к оперативному лечению не выявлено.

Операция выполнена 05.06.2023 – «Реконструктивно-восстановительная операция (формирование толстокишечного анастомоза)». Интраоперационные осложнения: отсутствуют. Послеоперационный диагноз: «Дивертикулярная болезнь нисходящего отдела ободочной кишки. Колостомы».

В раннем послеоперационном периоде пациентке проводилось комплексное лечение: внутривенные инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов, введение наркотических (промедол 2%-ный – 1,0 в/м) и ненаркотических (кеторолак 3%-ный – 1,0 в/м) анальгетиков, антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 в/в × 1 р/д), гепаринотерапия (5 тыс. МЕ 4 р/день), введение ингибиторов протонной помпы (сначала в/в; далее – энтерально), прокинетики (метоклопрамид 0,5%-ный 2,0 в/в болюсно), оксигенотерапия, контроль лабораторных анализов, ЭКГ. Проводились ежедневные перевязки, динамическое наблюдение.

На первые сутки состояние больной соответствовало послеоперационному периоду: жалобы на боли в области послеоперационной раны, слабость. Объективно: перистальтика выслушивалась слабо, живот несколько вздут, по дренажам из брюшной полости следы серозно-геморрагического отделяемого, по зонду незначительное количество желудочного содержимого, диурез 50 мл/час. В анализе крови: Le – $8,9 \times 10^9$ с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, Eg – $4,0 \times 10^{12}$, Hb – 100 г/л, артериальное давление со склонностью к гипертензии – АД 150/70 мм рт. ст. Это все расценивалось как штатное течение послеоперационного периода.

На вторые сутки послеоперационного периода объективно: артериальное давление стабильное, болезненность живота в области послеоперационной раны, в местах стояния дренажей, а также в нижних отделах живота. Живот поддут, перистальтика вялая, по назогастральному зонду около 750 мл желудочного отделяемого, диурез 700 мл за сутки, в лабораторных анализах обращало на себя внимание: анемия средней степени тяжести (от 08.06.2023 Eg – $2,9 \times 10^{12}$, Hb – 85 г/л, Ht – 27,1%), повышение креатинина (169,6 мкмоль/л), печеночных ферментов (АСТ 66,6 Ед/л).

На третьи сутки после оперативного вмешательства состояние пациентки – с отрицательной динамикой: усиление болей в животе, больше в нижних отделах живота, исчезновение перистальтических шумов, появление положительных симптомов раздражения брюшины. У больной артериальное давление со склонностью к гипотензии – 90/60 мм рт. ст. В крови: Le – $10,68 \times 10^9$, С-реактивный белок – 1 мг/л. Пациентке выполнена нативная спиральная компьютерная томография органов брюшной полости: свободного газа, жидкости в брюшной полости не выявлено.

В связи с клинической картиной послеоперационного перитонита на 3-и сутки после операции выполнено оперативное пособие – «релапаротомия, субтотальная резекция тонкой кишки, резекция илеоцекального угла, санация и дренирование брюшной полости». Операция выполнена 08.06.2025: под общим обезболиванием сняты швы, рана разведена. В брюшной полости – до 200 мл серозного выпота (осушен и взят на бак посев) с гнилостным запахом. При ревизии – около 80 см тонкой кишки черного цвета (рис. 1). Купол слепой кишки – так-



Рис. 1. Некроз тонкой кишки (около 80 см)

же с явлениями ишемизации (кишка синюшного цвета, перистальтика отсутствовала). Проксимальный отдел тонкой кишки на протяжении 100 см от связки Трейца несколько гиперемирован, перистальтирует, признан жизнеспособным. Восходящий отдел толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, нисходящий отдел ободочной кишки не изменены. Сигморектальный анастомоз состоятелен.

Выполнена субтотальная резекция тонкой кишки, резекция илеоцекального угла, сформирован еюноасцендоанастомоз «бок-в-бок». Брюшная полость промыта 2 литрами раствора фурацилина, дренирована. Послойно швы на рану. Послеоперационный диагноз: Острое нарушение мезентериального кровообращения в бассейне верхней брыжеечной артерии. Некроз подвздошной кишки (на микропрепарате: выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация и очаговые кровоизлияния (рис. 2). Распространенный серозный перитонит. Учитывая вышеописанную картину, можно предположить, что острое нарушение мезентериального кровообращения в данном клиническом случае возникло внезапно, что могло явиться следствием эмболии мезентериальных сосудов. Не исключается, что данная ситуация могла осложниться и наличием атеросклероза мезентериальных сосудов у пациентки пожилого возраста.

В раннем послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось тяжелым, больная находилась на ИВЛ, гемодинамика нестабильная с инотропной поддержкой. Живот поддут, на пальпацию не реагирует. По дренажу из брюшной полости – следы серозно-

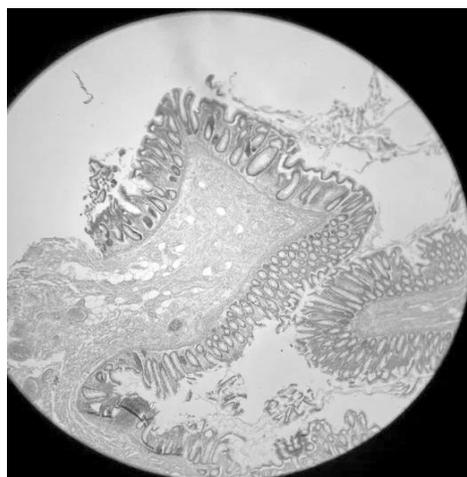


Рис. 2. Некроз тонкой кишки. Окраска гематоксилин. Ув. ×40



Рис. 3. Продолженный некроз тонкой кишки

геморрагического отделяемого. Перистальтика не выслушивается. По назогастральному зонду – застойное отделяемое 400 мл. Диурез по мочевому катетеру – 10 мл/час. В лабораторном анализе крови: $Lei\ 5,0 \times 10^9$ с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, $Eg\ -\ 2,75 \times 10^{12}/л$, $Hb\ -\ 84\ г/л$, $Hct\ -\ 26,3\%$, повышение креатинина до $305,6\ мкмоль/л$ и мочевины до $20,7\ ммоль/л$. Пациентке проводилось интенсивное лечение в условиях отделения реанимации. Выполнено повторное нативное компьютерное исследование органов брюшной полости, заключение: петли кишечника пневматизированы, в малом тазу следы жидкости.

Несмотря на проводимое интенсивное лечение, состояние пациентки ухудшалось: прогрессировала полиорганная недостаточность, появились признаки нарушения микроциркуляции верхних и нижних конечностей. Гемодинамика была стабильной со склонностью к гипертензии: АД=149/84 мм рт. ст. Пульс 101 в мин., ритмичный. Объективно: Живот вздут, на пальпацию не реагирует. Перистальтика не выслушивается. По назогастральному зонду – 1000 мл темного застойного отделяемого за сутки. Диурез значительно снижен. В общем анализе крови количество: $Lei\ -\ 9,8 \times 10^9$. Учитывая данную клиническую картину, на 4-е сутки после релапаротомии-1 у пациентки заподозрено наличие продолжающегося послеоперационного перитонита. Исходя из этого, выполнены: «релапаротомия II, резекция тонкой кишки с анастомозом, раздельная еюнотранsverзостомия, санация и дренирование брюшной полости». 12.06.2023: Под общим обезболиванием сняты швы с послеоперационной раны. В брюшной полости во всех ее отделах кишечное содержимое, на петлях тонкой кишки наложения фибрина. При дальнейшей ревизии выявлен продолженный некроз дистальной части тонкой кишки (рис. 3). Тонкая кишка на протяжении 20 см от ранее сформированного тонко-толстокишечного анастомоза синюшная с участками некроза грязно-зеленого цвета, в области анастомоза перфорация из которой поступает кишечное содержимое, выполнена резекция тонко-толстокишечного анастомоза с некротизированной тонкой кишкой. Брюшная полость промыта 2 литрами раствора фурацилина. В левом подреберье сформирована одностольная трансверзостома. В мезогастральной области справа сформирована одностольная еюностома. Длина оставшейся тонкой кишки около 100 см. В малый таз и правое подпеченочное пространство установлены дренажи. Послойно швы на рану. Послеоперационный

диагноз: Острое нарушение мезентериального кровообращения в бассейне верхней брыжеечной артерии. Продолженный некроз кишечника. Некроз и перфорация тонкой кишки. Фибринозно-гнойный перитонит.

Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации, продолжена искусственная вентиляция легких. В анализе крови $Lei\ -\ 10,49 \times 10^9$, отмечалось повышение печеночных ферментов, креатинина, мочевины. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: пневматизация петель кишечника, визуализация затруднена.

На 4-е сутки после релапаротомии II (16.06.2025) по дренажу из брюшной полости отмечено желчное отделяемое, пациентке выполнены: «релапаротомия III, холецистэктомия, санация и дренирование брюшной полости». 16.06.2025 протокол операции: под эндотрахеальным наркозом сняты швы с послеоперационной раны. При ревизии в брюшной полости – до 500 мл содержимого с примесью желчи. Осмотрена тонкая кишка до еюностомы, последняя жизнеспособная без перфоративных отверстий, стенка кишки с наложениями фибрина. При дальнейшем осмотре выявлен некроз желчного пузыря, последний грязно-зеленого цвета, дряблый с перфоративным отверстием по передней стенке, из которого поступает желчь. Камней в желчном пузыре не определяется. Выполнена холецистэктомия «от шейки». Брюшная полость промыта 2 литрами раствора фурацилина, осушена. Брюшная полость редренирована. Иссечены некротизированные края апоневроза. Лапаротомная рана ушита. Послеоперационный диагноз: Острый гангренозный перфоративный бескаменный холецистит. Желчный перитонит. В дальнейшем послеоперационном периоде состояние пациентки с отрицательной динамикой, нарастали признаки полиорганной недостаточности, сохранялась субфебрильная температура, в клиничко-лабораторном мониторинге: лейкоцитоз ($16,5 \times 10^9/л$), гипербилирубинемия (общий билирубин-27,8 мкмоль/л, прямой билирубин – 7,6 мкмоль/л), повышение креатинина (713,8 мкмоль/л), гиперазотемия (мочевина – 46 ммоль/л), повышение печеночных трансаминаз (АЛТ – 70,0 Ед./л, АСТ – 390,0 Ед./л). Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось и 20.06.2023 в 13:40 зафиксирована биологическая смерть.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности своевременной диагностики сложности своевременной диагностики сложности своевременной диагностики в послеоперационном периоде. Несмотря на отсутствие отклонений в лабораторных показателях крови, развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде сопровождалось неспецифической симптоматикой, что привело к задержке в постановке диагноза и, как следствие, запоздалому хирургическому лечению осложнений.

К тому же определенным отягощающим фактором у больной стало возникновение острого нарушения мезентериального кровообращения. Данное заболевание возникает постепенно, давая о себе знать на стадии инфаркта кишечника с развитием перитонита. А потому пациенты с наличием атеросклероза мезентериальных сосудов также находятся в зоне риска по возникновению послеоперационного перитонита. Исходя из этого, особо важным является создание центра по диагностике и лечению пациентов с хронической мезентериальной ишемией. Это необходимо для проведения профилак-

тических мероприятий по возникновению мезентериального тромбоза на догоспитальном этапе.

Анализируя представленное клиническое наблюдение, делаем вывод, что прослеживаются острая необходимость эффективного анализа мультимодальных данных, необходимость алгоритмов, способных обрабатывать данные компьютерной томографии, в том числе в ангиорежиме, и динамику клинических симптомов, что могло бы сократить время до постановки диагноза за счет выявления скрытых паттернов, неочевидных при рутинной интерпретации.

Описанный клинический случай еще раз демонстрирует, что рутинные методы диагностики (лабораторно-физикальное обследование, инструментальные методы исследования) не всегда могут быть достаточно чувствительными для раннего выявления послеоперационных осложнений, а потому необходимо внедрять новые методы диагностики, которые стали бы ключевыми в принятии решения.

Ключевым выводом является необходимость пересмотра диагностического алгоритма у пациентов с подозрением на послеоперационные осложнения. В описанном случае выполнение КТ-ангиографии брюшной полости на ранних этапах могло бы сократить время до верификации осложнений, предотвратив прогрессирование патологии. Это подчеркивает ограниченную информативность рутинных анализов крови в подобных ситуациях и требует смещения акцента в сторону методов улучшенной визуализации.

Несмотря на достижения в современной хирургии, включая область систем оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода, ранняя диагностика послеоперационных осложнений остается сложной задачей и вопросы диагностики и лечения послеоперационного перитонита далеки от своего решения. Распознавание осложнений послеоперационного периода представляет определенные трудности, что приводит к запоздалым повторным вмешательствам и увеличению осложнений,

Литература/References

1. Абдуллаев У.М. Диагностика, профилактика и лечение послеоперационного распространенного перитонита у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М.: МИМСУ; 2008. 24 с. [Abdullayev U.M. Diagnostika, profilaktika i lechenie posleoperatsionnogo rasprostrannogo peritonita u bol'nykh pozhilogo i starsheskogo vozrasta. [Dissertation]. Moscow, 2008. 24 p. (In Russ.)]
2. Абдулжалилов М.К., Нажмутинов У.М. Анализ причин релапаротомий в больнице скорой медицинской помощи / Материалы Международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии». Ростов н/Д; 2005. с. 109. [Abduljalilov M.K., Nazhmutinov U.M. [Analiz prichin relaparotomii v bol'nitse skoroi meditsinskoj pomoshchi]. Materialy Mezhdunarodnogo khirurgicheskogo kongressa «Novye tekhnologii v khirurgii». Rostov-on-Don; 2005. p. 109. (In Russ.)]
3. Абуов С.М., Жанталинова Н.А., Босынбек Г.К. и др. Причинные факторы релапаротомий в хирургии // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018. № 4. С. 43–46. [Abuov S.M., Zhantalinova N.A., Bosynbek G.K. et al. Causal factors of relaparotomies in surgery. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniia vrachei*. 2018; 4: 43–46. (In Russ.)]
4. Белобородов В.А., Борисов Р.Н. Современные принципы и перспективы хирургии тяжелых форм перитонита // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 3 С. 3–7. [Beloborodov V.A., Borisov R.N. Modern principles and prospects of surgery for severe forms of peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2008; 3: 3–7. (In Russ.)]
5. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдошенко А.Л. Перитонит. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002. 240с. [Gostishchev V.K., Sazhin V.P., Avdovenko A.L. Peritonit. M.: GEOTAR-Med; 2002. 240 p. (In Russ.)]

которые требуют длительного интенсивного лечения в условиях реанимационного отделения и нередко заканчиваются летальным исходом [9, 12, 13]. Высокая летальность у больных с послеоперационным перитонитом вызывает обеспокоенность. Поэтому любые новые аспекты в диагностике и лечении данных осложнений, позволяющие в более ранние сроки выявить возникшее осложнение и провести его лечение с наименьшей травмой для организма больного, заслуживают самого пристального внимания.

Заключение

Своевременная диагностика послеоперационных осложнений имеет решающее значение в эффективности лечения данной тяжелой патологии. Необходимо усовершенствовать лечебно-диагностическую тактику при осложненном течении послеоперационного периода, ведь своевременная хирургическая помощь до начала развития абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности может снизить заболеваемость и летальность при послеоперационном перитоните.

Интеграция искусственного интеллекта в хирургическую практику, включая использование в диагностике и анализе данных, возможно окажет существенную помощь хирургу в принятии своевременного решения для выполнения реоперации. Ведь даже небольшое сокращение времени до постановки диагноза может спасти жизнь пациента. По данным современной литературы, совместная работа хирургов и искусственного интеллекта позволит создать инструменты, способные в режиме реального времени генерировать дифференциальные диагнозы при неспецифических симптомах [14–17].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

6. Антипина В.П. Ранние послеоперационные осложнения у больных с заболеваниями органов брюшной полости: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Ташкент; 1982. [Antipina V.P. Rannie posleoperatsionnye oslozhneniia u bol'nykh s zabolevaniiami organov briushnoi polosti [Dissertation]. Tashkent; 1982. (In Russ.)]
7. Томнюк Н.Д., Рябков И.А., Давыдова Е.Н. Структура послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии и ранние повторные операции // Успехи современного естествознания. 2008. № 2. С. 32–35. [Tomniuk N.D., Riabkov I.A., Davydova E.N. The structure of postoperative complications in abdominal surgery and early reoperations. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia*. 2008; 2: 32–35. (In Russ.)]
8. Шептунов Ю.М. Послеоперационный перитонит. Ранняя диагностика и особенности лечения (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Воронеж; 1998. [Sheptunov Yu.M. Posleoperatsionnyi peritonit. Ranniia diagnostika i osobennosti lecheniia (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie) [Dissertation]. Voronezh; 1998. (In Russ.)]
9. Рычагов Г.П., Барсуков К.Н. Послеоперационный перитонит: причины, диагностика, лечение // Хирургия. Восточная Европа. 2012. Т. 3. № 3. С. 103–104. [Rychagov G.P., Barsukov K.N. Postoperative peritonitis: causes, diagnosis, treatment. *Khirurgiia. Vostochnaia Evropa*. 2012; 3 (3): 103–104. (In Russ.)]
10. Ивахов Г.Б. Современные подходы к хирургическому лечению распространенного перитонита: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Москва; 2021. [Ivakhov G.B. Sovremennye podkhody k khirurgicheskomu lecheniiu rasprostrannogo peritonita [Dissertation]. Moscow; 2021. (In Russ.)]
11. Van Ruler O., Boer K.R., Reuland M.C. et al. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal

sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg.* 2011; 11: 38. DOI: 10.1186/1471-2482-11-38.

12. Mulier S., Penninckx F., Verwaest C. et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: Multivariate analysis in 96 patients. *World J. Surg.* 2003; 27 (4): 379–384. DOI: 10.1007/s00268-002-6705-xio

13. Ашрафов Р.А., Давыдов М.И. Послеоперационный перитонит: диагностика и хирургическое лечение // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2000. № 5. С. 114–118. [Ashrafov R.A., Davydov M.I. Posleoperazionnyi peritonit: diagnostika i khirurgicheskoe lechenie. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2000; 5: 114–118. (In Russ.)]

14. Cheng K., Li Z., Guo Q., Sun Z., Wu H., Li C. Emergency surgery in the era of artificial intelligence: ChatGPT could be the doctor's

right-hand man. *Int. J. Surg.* 2023; 109 (6): 1816–1818. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000379.

15. Park J.J., Kim K.A., Nam Y. et al. Convolutional-neural-network-based diagnosis of appendicitis via CT scans in patients with acute abdominal pain presenting in the emergency department. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 9556. DOI: 10.1038/s41598-020-66474-z.

16. Pauly S., Schulze F.P., Horstmann O. et al. Value of one stage surgical treatment of diffuse peritonitis (relaparotomy on demand): a single-center analysis. *Zentralbl. Chir.* 2013; 138 (3): 289–294. DOI: 10.1055/s-0032-1328006.

17. Hashimoto D.A., Ward T.M., Meireles O.R. The Role of Artificial Intelligence in Surgery. *Adv. Surg.* 2020; 54: 89–101. DOI: 10.1016/j.yasu.2020.04.003.

УДК 617.7-089.87

DOI 10.24412/2220-7880-2026-1-117-120

НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА НИЖНЕГО КОНЪЮНКТИВАЛЬНОГО СВОДА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПРОСТОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Югай Н.М., Катаев М.Г.

ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а), e-mail: nikolayugay@yandex.ru

Анофтальмический синдром (АС) – это комплекс морфофункциональных изменений, возникающих после удаления глаза. Патогенетическим механизмом развития АС считается перераспределение мягких тканей глазницы. Несмотря на то, что имплантация эндопротеза является эффективным методом профилактики АС, использование орбитального имплантата при формировании опорно-двигательной культы происходит менее чем в половине случаев. Лечение пациентов после простой энуклеации направлено на восстановление объема мягких тканей, функции век и стабильность положения глазного протеза. Важное значение имеет состояние нижнего свода, недостаточность которого приводит к нарушению положения протеза, снижению его подвижности, хронической травматизации конъюнктивальной полости. Отсроченная пластика опорно-двигательной культы с имплантацией эндопротеза позволяет восполнить дефицит мягких тканей глазницы, но не всегда обеспечивает достаточную глубину и форму нижнего свода. Цель: разработать метод хирургического лечения пролапса нижнего свода с учетом нового этиологического фактора у пациента после простой энуклеации. Предложен метод хирургической коррекции АС и пролапса нижнего свода у пациента после простой энуклеации. Отличительная особенность технического исполнения заключается в реконструкции нижнего свода до наложения стабилизирующего шва. Описан клинический случай пациента, которому была выполнена операция по предложенному нами методу. Дооперационное обследование включало объективный осмотр, стандартные и специальные методы, в том числе КТ глазниц и пальпаторно-компрессионную пробу нижнего свода. Оценка результатов проводилась через 6 месяцев, после подбора индивидуального глазного протеза. Достигнуто улучшение функциональных и косметических показателей: восполнен дефицит мягких тканей, увеличилась подвижность опорно-двигательной культы, глазного протеза, уменьшилась асимметрия глазных щелей, энтофтальм, западение орбито-пальпебральной борозды, восстановлены глубина и ориентация нижнего свода. Представленный метод хирургического лечения пациента с пролапсом нижнего свода после простой энуклеации, обусловленной новым этиологическим фактором, улучшает функциональные и косметические показатели.

Ключевые слова: анофтальмический синдром, пролапс нижнего свода, отсроченная пластика культы.

A NEW METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF LOWER FORNIX PROLAPSE IN PATIENT AFTER SIMPLE ENUCLEATION (CLINICAL CASE)

Yugay N.M., Katayev M.G.

Fyodorov National Medical Research Center «Eye Microsurgery», Moscow, Russia (127486, Moscow, Beskudnikovskiy Blvd, 59a), e-mail: nikolayugay@yandex.ru

Post-enucleation socket syndrome (PESS) is a multifactorial syndrome caused by orbital soft tissues redistribution and volume loss with retraction of extraocular muscles after eye removal. Orbital implantation is considered to be the most effective way for the prevention of PESS. However orbital implantation is performed in less than half of cases. The purpose of patient treatment after simple enucleation is to restore orbital volume, recover lid function and ocular prosthesis stability. Lower fornix sufficiency is imperative for ocular prosthesis stability and motility. Shallow

lower fornix clinically results in prosthesis instability, chronic conjunctival inflammation, recurrent conjunctivitis. Conventional secondary orbital implantation restores orbital volume deficiency, though in some cases the depth of lower fornix remains insufficient. Objective: to develop a surgical method for treatment of lower fornix prolapse caused by new etiological factor in patient after simple enucleation. Modified surgical method for PESS combined with lower fornix prolapse treatment is proposed. In presented clinical case the patient underwent surgical treatment using the proposed technique. Preoperative evaluation included objective examination with assessment of functional and cosmetic parameters, standard and special diagnostic methods including computed tomography of the orbit and palpation-compression test of the lower fornix. Patient examination was carried out the day after the operation, 1, 3 and 6 months. Postoperative outcomes were assessed following the fitting of an individual ocular prosthesis, 6 months after surgery. The novel surgical method improves functional and cosmetic outcomes: volume deficit was restored, mobility of the socket and ocular prosthesis increased, palpebral fissure asymmetry, enophthalmos and depth of superior orbital fissure decreased, lower fornix was deepened and sufficient. Secondary orbital implantation and lower fornix reconstruction for treatment of PESS combined with lower fornix prolapse caused by new etiological factor results in improvement of cosmetic and functional parameters, restoration of the stable position of the ocular prosthesis.

Keywords: post-enucleation socket syndrome, lower fornix prolapse, secondary orbital implantation.

Введение

Анофтальмический синдром (АС) – симптомокомплекс, возникающий после удаления глазного яблока и включающий такие симптомы, как снижение подвижности опорно-двигательной культи (ОДК), углубление верхней глазничной борозды, глубокое расположение глазного косметического протеза (ГКП), птоз верхнего века, слабость нижнего века, уменьшение объема конъюнктивальной полости, недостаточность сводов [1]. Патогенез АС связан с перераспределением мягких тканей глазницы по вращательному (ротаторному) механизму – от верхних отделов к заднему полюсу и от заднего полюса к ниже-переднему отделу [2]. Методом профилактики АС при удалении глазного яблока является пластика ОДК с имплантацией орбитального имплантата [3, 4]. Несмотря на эффективность и относительную простоту метода, первичное эндопротезирование орбиты проводится менее чем в половине случаев [4, 5], что приводит к низким функциональным и косметическим показателям, неудовлетворенности пациентов.

Хирургическая коррекция АС у пациентов после простой энуклеации – многоэтапный процесс [6]. Он включает в себя восполнение дефицита мягких тканей глазницы, коррекцию недостаточности конъюнктивальной полости и сводов, восстановление нарушенных функций век [7]. Положительным результатом лечения являются улучшение функциональных и косметических показателей, стабильное и правильное положение ГКП.

Подбор и постоянное ношение ГКП является важным этапом реабилитации пациентов после удаления глазного яблока. Своевременно проведенное протезирование позволяет скрывать анатомический дефект [8], тогда как изменение конъюнктивальной полости изменяет положение протеза, снижает его подвижность, не позволяет сделать его сбалансированным по размеру и форме. Нарушение стабильного положения протеза происходит,

в том числе, в результате недостаточности нижнего свода [9]. Среди описанных в литературе факторов, приводящих к недостаточности нижнего свода, упоминаются уменьшение объема и сокращение конъюнктивальной полости, слабость нижнего века, а также перераспределение мягких тканей глазницы, приводящих к пролапсу нижнего свода [10]. В результате ГКП смещается кверху и кпереди, уменьшается его подвижность и нарушается стабильность. У пациентов после простой энуклеации формирование пролапса нижнего свода может быть связано с дистопией нижней косой мышцы глаза в результате изменения топографо-анатомических взаимоотношений мягких тканей глазницы, однако роль этого фактора в отечественной и зарубежной литературе в настоящее время освещена недостаточно.

Методом хирургического лечения пациентов после простой энуклеации является отсроченная пластика ОДК с имплантацией эндопротеза [11]. При нестабильности нижнего свода в конце операции накладывается стабилизирующий П-образный шов, который подшивается к нижнему краю имплантата или нижней прямой мышце. Также возможно наложение швов с выведением их на кожу, например после полного ушивания раны [12]. Однако данная методика не всегда позволяет добиться удовлетворительной глубины нижнего свода для последующего подбора сбалансированного ГКП.

Таким образом, цель данной работы – разработать метод хирургического лечения пролапса нижнего свода с учетом нового этиологического фактора у пациента после простой энуклеации.

Материал и методы

Представлен клинический случай лечения пациента с АС после простой энуклеации. После сбора анамнеза выполнены стандартные и специальные методы обследования. Во время объективного осмотра



Рис. 1. Прямые мышцы выделены и взяты на швы-держалки

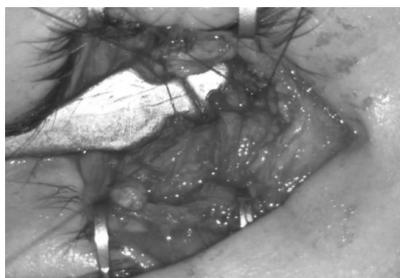


Рис. 2. Мышцы сшиваются на передней поверхности орбитального имплантата



Рис. 3. Выделение нижней косой мышцы глаза

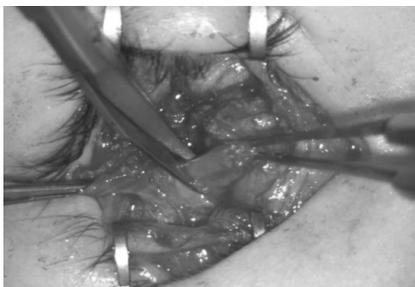


Рис. 4. Иссечение нижней косой мышцы глаза

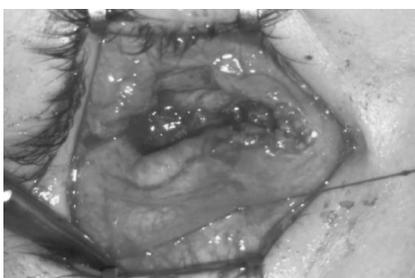


Рис. 5. Наложение П-образного шва, стабилизирующего нижний свод

ра проводилась оценка глубины западения верхней орбито-пальпебральной борозды, энофтальма, симметричности ширины глазных щелей, подвижности ОДК, ГКП, осмотр век и конъюнктивальных сводов, пальпаторно-компрессионная проба нижнего свода (инструментальная) на стороне анофтальма. Пальпаторно-компрессионная проба нижнего свода с использованием стеклянного глазного шпателя использовалась для оценки консистенции и эластичности пролабирующих тканей глазницы. Также была выполнена компьютерная томография (КТ) глазниц в мягкотканном режиме, анализ изображения проводился в сагитальном срезе.

На основе полученных данных были определены показания к хирургическому лечению: АС, нестабильное положение ГКП, неудовлетворенность косметическим результатом. Пациенту было проведено хирургическое лечение по разработанной методике (патент на изобретение № 2849262 от 23.10.2025). Осмотр пациента и оценка результатов лечения проводились на следующий день после операции, через 1, 3 и 6 месяцев.

Техника хирургического лечения

Операция выполнена с использованием местной инфильтрационной анестезии (Sol. Lidocaini 2%-ный). После обработки операционного поля проведен горизонтальный разрез конъюнктивы по центру конъюнктивальной полости. Конъюнктивна отсепарована по направлению к сводам. Тупым и острым методом произведено разделение мягких тканей, спайки и рубцы иссечены. Под визуальным контролем выполнены выделение, прошивание и мобилизация прямых глазодвигательных мышц (рис. 1). Тупым методом с тактильной верификацией сформировано пространство в мышечном конусе. После этого проведена имплантация эндопротеза (пористый эндопротез из политетрафторэтилена диаметром 18 мм). Ушивание прямых мышц проведено на передней поверхности имплантата (рис. 2). На следующем этапе в области нижнего свода из окружающих тканей выделена нижняя косая мышца и выполнено ее иссечение (рис. 3, 4). Далее, П-образным швом конъюнктивна нижнего свода фиксирована к нижней прямой мышце (рис. 5). Ткани ушиты послойно узловыми или непрерывными швами. В конъюнктивальную полость помещен времен-

ный лечебный глазной протез, выполнена блефарорафия. Операция закончена инъекцией антибиотика, наложена давящая бинтовая повязка.

Результаты

Пациент А., 39 лет, обратился в отделение реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» с жалобами на неудовлетворительный косметический результат, постоянное выпадение ГКП, сложность протезирования.

Из анамнеза: в 2013 году тупая травма правого глаза, по месту жительства проведена простая энуклеация.

Объективный осмотр до операции. Полость протезирована, ГКП крупный, с выступами, подвижность низкая (5–10°). Верхняя орбито-пальпебральная борозда глубокая, западает на 8 мм. Энофтальм – 4 мм, лагофтальм – 4 мм. ОДК пустая, плоская, умеренно подвижная (суммарно – 61°). Верхний свод глубокий, нижний – пролабирует. При проведении пальпаторно-компрессионной пробы нижнего свода определяется неэластичная ткань плотной консистенции, при надавливании не репонируется в глазницу. Данные дооперационного осмотра представлены в таблице 1. По данным КТ ГКП смещен кверху и кнаружи, нестабилен, культя пустая, в сагитальном срезе в области нижнего свода определяется линейная, уплотненная, неоднородная, смещенная кпереди мягкотканная структура.

Таблица 1

Данные объективного осмотра до операции

Параметр	Результат
Западение верхней орбито-пальпебральной борозды (мм)	8
Энофтальм (мм)	4
Асимметрия ширины глазных щелей (мм)	4
Суммарная подвижность ОДК (°)	61
Суммарная подвижность ГКП (°)	5–10
Пальпаторно-компрессионная проба нижнего свода	Ткань плотной консистенции, неэластична, свод ригиден, глубина 2 мм

Диагноз: ОД Анофтальмический синдром, недостаточность ОДК, пролапс нижнего свода.

Пациенту проведены одномоментная отсроченная пластика ОДК с имплантацией эндопротеза и реконструкция нижнего свода. В течение 6 месяцев после операции пациент проходил ступенчатое протезирование. Оценка послеоперационных результатов проводилась через 6 месяцев, после подбора индивидуального ГКП.

Объективный осмотр через 6 месяцев после операции. Полость протезирована, ГКП сбалансирован по размеру и форме, подвижен (суммарно – 82°), стабильно расположен в полости. Верхняя орбито-пальпебральная борозда западает на 2 мм. Энофтальм – 1 мм, веки полностью смыкаются. ОДК объемная, подвижная (суммарно – 107°). Своды глубокие. При проведении пальпаторно-компрессионной пробы нижнего свода определяется мягкая эластичная ткань, глубина свода 7 мм. Данные послеоперационного осмотра представлены в таблице 2. По данным КТ, в области мышечного конуса визуализируется орбитальный имплантат сферической формы, занимает центральное положение. Внешний вид пациента до и после операции представлен на рисунке 6.

Таблица 2

Данные объективного осмотра через 6 месяцев после операции

Параметр	Результат
Западение верхней орбито-пальпебральной борозды (мм)	2
Энофтальм (мм)	1
Асимметрия ширины глазных щелей (мм)	1
Суммарная подвижность ОДК (°)	107
Суммарная подвижность ГКП (°)	82
Пальпаторно-компрессионная проба нижнего свода	Нижний свод глубокий, эластичный, глубина – 7 мм

Заключение

Определение этиологии пролапса нижнего свода является важным этапом дооперационной диагностики пациентов с приобретенным анофтальмом. Пальпаторно-компрессионная проба нижнего свода (инструментальная) и КТ глазниц в мягкотканном режиме позволяют выявить новый этиологический фактор пролапса – дистопию нижней косой мышцы глаза.

Модифицированная методика хирургического лечения – одномоментная отсроченная пластика ОДК с имплантацией эндопротеза и реконструкция нижнего свода – позволяет восполнить дефицит мягких тканей глазницы, улучшает функциональные и косметические показатели, обеспечивает достаточную глубину нижнего свода, обеспечивая стабильное положение сбалансированного по размеру и форме ГКП. Данная методика более сложна в техническом плане по сравнению со стандарт-

Литература/References

- Vistnes L. M. Mechanism of upper lid ptosis in the anophthalmic orbit. *Plast Reconstr Surg.* 1976; 58 (5): 539–46.
- Rokohl A. C., Kopecky A., Trester M. et al. Post-enucleation socket syndrome – a novel pathophysiological definition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022; 260 (8): 2427–31. DOI: 10.1007/s00417-022-05648-z.
- Филатова И. А., Вериге Е. Н., Пряхина И. А. Удаление глаза: характер офтальмопатологии, клинические проявления механической травмы, сроки и методы операций // Голова и шея. 2014. № 3. С. 30–35. [Filatova I. A., Verigo E. N., Pryakhina I. A. Ophthalmectomy: characteristics of ophthalmic pathology, clinical manifestation of mechanical trauma, time constraints and methods of surgery. *Golova i sheya.* 2014; (3): 30–35. (In Russ.)]
- Вериге Е. Н., Гундоров Р. А., Садовская Е. П. Сравнительная характеристика подвижности культи и протеза в зависимости от метода удаления глазного яблока // Российский офтальмологический журнал. 2012. № 2. С. 14–19. [Verigo E. N., Gundorova R. A., Sadovskaya E. P. Sravnitel'naya kharakteristika podvizhnosti kul'ti i proteza v zavisimosti ot metoda udaleniya glaznogo yabloka. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal.* 2012; (2): 14–19. (In Russ.)]
- Перфильева Е. А., Фролов М. А., Шклярчук В. В. Исследование качества жизни у пациентов с глазными протезами // Качество жизни, психология здоровья и образование: междисциплинарный подход. 2014. С. 227–229. [Perfil'yeva E. A., Frolov M. A., Shklyaruk V. V. Issledovanie kachestva zhizni u patsientov s glaznymi protezami. *Kachestvo zhizni, psikhologiya zdorovya i obrazovanie: mezhdistsiplinarnyy podkhod.* 2014: 227–229. (In Russ.)]
- Quaranta-Leoni F. M., Toro M. D., Longo A. et al. Anophthalmic socket syndrome: prevalence, impact and management strategies. *Clin. Ophthalmol.* 2021; 15: 3267–81.

Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 13,02. Тираж 150 экз. Заказ № 0408.

Подписано в печать 23.03.2026. Дата выхода в свет СМИ: 27.03.2026. Свободная цена.

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография». 610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в. www.printkirov.ru

А.



Б.



Рис 6. Внешний вид пациента: А) до проведения хирургического лечения; Б) через 6 месяцев после хирургического лечения

ной пластикой ОДК. Однако у пациентов с пролапсом нижнего свода, обусловленного дистопией нижней косой мышцы, она является предпочтительной, так как позволяет добиться достаточной глубины нижнего свода, повышает стабильность положения и подвижность ГКП, не увеличивает риск послеоперационных осложнений, незначительно увеличивает продолжительность операции (на 3–7 минут) и не требует дополнительных расходных материалов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

- Катаев М. Г. Возможности коррекции анофтальмического синдрома // Вестник офтальмологии. 1986. № 3. С. 48–51. [Katayev M. G. Vozmozhnosti korrektsii anofthalmicheskogo sindroma. *Vestnik oftalmologii.* 1986; (3): 48–51. (In Russ.)]

- Нероев В. В., Саакян С. В., Филатова И. А. et al. Дифференцированный подход к выбору метода удаления глаза: методическое пособие. М.: МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 2015. 52 с. [Neroev V. V., Saakyan S. V., Filatova I. A. et al. Differencirovannyj podkhod k vyboru metoda udaleniya glaza: Manual. Moscow: Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases; 2015. 52 p. (In Russ.)]

- Shah C. T., Hughes M. O., Kirzhner M. Anophthalmic syndrome: a review of management. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014; 30 (5): 361–5.

- Detorakis E. T., Drakonaki E. E., Papadaki E. et al. Functional anatomy of the anophthalmic socket: insights from magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (10): 4301–5.

- Quaranta-Leoni F. M., Sposato S., Lorenzano D. Secondary orbital ball implants after enucleation and evisceration: surgical management, morbidity, and long-term outcome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015; 31 (2): 115–8.

- Энуклеация, эвисцерация: показания, хирургическая техника, реабилитация: клинические рекомендации. М.: Ассоциация врачей-офтальмологов, 2015. 51 с. [E nukleatsiya, evisceratsiya: pokazaniya, khirurgicheskaya tekhnika, rehabilitatsiya: clinical recommendations. Moscow: Assotsiatsiya vrachei-ofthalmologov, 2015. 51 p. Доступно по: eyepress.ru/section.aspx?2628. Ссылка активна на 30.10.2023.