



научно-практический рецензируемый журнал



# главный ВРАЧ

№5 (97) 2024

ЮГА РОССИИ

WWW.AKVAREL2002.RU

ЖУРНАЛ  
ВАК

ГИНЕКОЛОГИЯ • ХИРУРГИЯ • ПСИХИАТРИЯ  
ПЕДИАТРИЯ • ЭНДОКРИНОЛОГИЯ • МЕДТЕХНИКА

# time to HAIR grow



Программа Time to grow для восстановления роста и густоты волос. Выбор врачей-трихологов.

[www.time-to-grow.pro](http://www.time-to-grow.pro)

## СОВРЕМЕННЫЕ НАУКОЕМКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Линейка реагентов  
«Витал»  
для биохимического анализа



1999г.

НАЧАЛО ПУТИ  
1999 ГОД

- 84 набора для исследования 46 биохимических параметров биологических жидкостей человека
- 33 набора для ИФА

Наборы для  
иммуноферментного  
анализа торговой марки  
«Имаксиз» (IMAXYZ)



2011г.



2015г.



Работаем

25 лет

Для Вас

Серийное производство  
автоматического  
биохимического анализатора  
«Виталлайн 200»



2018г.

Установка  
лабораторная  
для получения воды  
очищенной  
«Продеион»



2016г.

Регистрация биохимического  
анализатора «Виталлайн 800»



2024г.

# ТРИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА TIME TO GROW. КОМПЛЕКСНЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ И ВОЛОС.



Препараты для клинических процедур



Топические лосьоны



Линия средств для ухода

БАД, разработанные для применения в трихологии

time  
to  
grow

Врачи в **БОЛЕЕ ЧЕМ 150  
ГОРОДАХ РОССИИ**  
успешно используют программу  
в лечебной практике!

**TIME TO GROW - ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР  
ВЕДУЩИХ ПРОФИЛЬНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ.**



РАЗРАБОТЧИК И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ПРОГРАММЫ TIME TO GROW -  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕГРАТИВНЫХ МЕТОДИК ИМ. М.Я. МУДРОВА



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИНСТИТУТ  
ИНТЕГРАТИВНЫХ МЕТОДИК  
В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И АНТИВОЗРАСТНОЙ  
МЕДИЦИНЕ ИМ. М.Я. МУДРОВА

Обучение по программе повышения  
квалификации "Практические аспекты  
медицинской трихологии" 144 ак.ч. с  
дипломом установленного гос. образца.



Научно-практический  
рецензируемый журнал  
«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ЮГА РОССИИ»



Крылова О. В. — учредитель  
ИП Круглаковский С. М. — издатель,  
e-mail: Krylova@akvarel2002.ru

Петров Ю. А. — главный редактор, д.м.н., профессор  
ФГБОУ ВО РостГМУ; e-mail: info@akvarel2002.ru

**Редакционная коллегия:**

**Авруцкая В. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Альникин А. Б.** — к.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Бегайдарова Р. Х.** — д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан  
**Беловолова Р. А.** — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Боев И. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ  
**Воробьев С. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Гандылян К. С.** — к.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ  
**Гаража С. Н.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ  
**Дмитриев М. Н.** — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Долгалева А. А.** — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СтГМУ  
**Енгибарян М. А.** — д.м.н., в.н.с. ФГБУ НМИЦ онкологии  
**Караков К. Г.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ  
**Карсанов А. М.** — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА  
**Кит О. И.** — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ФГБУ НМИЦ онкологии  
**Кокоев В. Г.** — начальник ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ  
**Котиева И. М.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Куценко И. И.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО КубГМУ  
**Максюков С. Ю.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Маскин С. С.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
**Моллаева Н. Р.** — д.м.н., ФГБОУ ВО ДГМУ  
**Перескоков С. В.** — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Пшеничная Н. Ю.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Реверчук И. В.** — д.м.н., профессор ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта  
**Ремизов О. В.** — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА  
**Росторгуев Э. Е.** — к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии  
**Сагитова Г. Р.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ  
**Твердохлебова Т. И.** — д.м.н., ФБУН РостовНИИ МП Роспотребнадзора  
**Филиппов Е. Ф.** — министр здравоохранения Краснодарского края  
**Шавкута Г. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ  
**Шатова Ю. С.** — д.м.н., в.н.с. ФГБУ НМИЦ онкологии  
**Шкурят Т. П.** — д.б.н., профессор ФГАОУ ВО ЮФУ

## СОДЕРЖАНИЕ

Современные принципы терапии эндометриоза.....	3
Кислород как лекарство, а также новое оборудование в России для лечения сонного апноэ.....	8
Диагностика и тактика лечения гнойного холангита, ассоциированного с острым билиарным панкреатитом .....	10
Особенности пуринового метаболизма при плацентарной недостаточности .....	18
Сравнительное исследование применения опросников HCL-32 и HCL-33 для выявления гипомании у студентов .....	21
Особенности изменений углеводного обмена при субклинических тиреопатиях и эутиреоидном состоянии.....	28
Фето-фетальный трансфузионный синдром и аномальное прикрепление плаценты – стечение обстоятельств или взаимосвязь?.....	32
Случай массивного гемоперитонеума вследствие разрыва маточных вен у беременной с лапароскопической миомэктомией в анамнезе .....	37
Основные причины, приводящие к рождению недоношенных детей в Карачаево-Черкесской Республике .....	40
Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста .....	45
Характер течения респираторной патологии при лейкопении у детей школьного возраста.....	49
Medivac™ – новое имя с проверенной эффективностью .....	52

**Адрес редакции и издателя:**

344064, г. Ростов-на-Дону, 3-й Холмистый пер., 8  
Тел.: +7 (991) 366-00-67, 8 (918) 524-77-07  
www.akvarel2002.ru, e-mail: info@akvarel2002.ru

Отпечатано в типографии «Лаки Пак», ИП Федосеев В. А.  
г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 112а

Тираж 6000 экз. Заказ №2126

Подписано в печать 10.10.2024. Дата выхода 15.10.2024.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79423 от 27.11.2020.

Журнал входит в Перечень ВАК. Журнал входит в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на платформе eLibrary.ru.

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За содержание и достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.

В соответствии со ст. 38 закона РФ «О рекламе» ответственность за содержание информации в рекламе несет рекламодатель.

Распространяется бесплатно по линии МЗ.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, К. С. Рамазанова, Е. Г. Евдокимова

**Аннотация.** В статье рассматриваются современные подходы в терапии пациенток с эндометриозом – заболеванием, при котором эндометриальные железы и строма имплантируются и растут вне матки, имея генитальную и экстрагенитальную локализацию. Причины такой полиорганной агрессии эндометриоидных гетеротопий пока остаются не объяснимы. Существует множество теорий, но ни одна не предоставляет окончательного ответа. Эндометриоз относится к гормонозависимым патологиям, где эстрогены играют ключевую роль. Наибольшая распространенность эндометриоза (до 50%) – среди женщин репродуктивного возраста, особенно в группе с хроническими

тазовыми болями (до 80–90%). Клиническая характеристика довольно разнообразна, но симптоматику объединяет связь с менструальным циклом. Ведение этой группы пациенток требует мультидисциплинарного подхода, со строго дифференцированным и индивидуализированным принципом лечения, требующим проведения комбинированной медикаментозной терапии и/или «ступенчатого» варианта, часто включающего хирургическое лечение, как одного из необходимых этапов.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, аденомиоз, лечение эндометриоза, тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, гормонотерапия, оперативное лечение.

## MODERN PRINCIPLES OF ENDOMETRIOSIS THERAPY

N. V. Palieva, Yu. A. Petrov, K. S. Ramazanova, E. G. Evdokimova

**Annotation.** The article discusses modern approaches in the treatment of patients with endometriosis, a disease in which endometrial glands and stroma are implanted and grow outside the uterus, having genital and extragenital localization. The reasons for such multi-organ aggression of endometrioid heterotopias are not yet explained. There are many theories, but none gives an answer. It belongs to the category of hormone-dependent pathologies, where estrogens play a leading role. The highest prevalence of endometriosis (up to 50%) among women of repro-

ductive age, especially in the group with chronic pelvic pain (up to 80–90%). The clinical characteristics are quite diverse, but the symptoms are united by the connection with the menstrual cycle. The management of this group of patients requires a multidisciplinary approach, with a strictly differentiated and individualized treatment principle, requiring combined drug therapy and/or a “stepwise” option, often including surgical treatment, as one of the necessary stages.

**Keywords:** genital endometriosis, adenomyosis, treatment of endometriosis, pelvic pain, abnormal uterine bleeding, hormone therapy, surgical treatment.

С точки зрения современного подхода, эндометриоз рассматривается как хронический патологический процесс, который требует пожизненной терапии для достижения наилучших результатов от медикаментозного лечения и снижения необходимости в инвазивных хирургических вмешательствах. Эндометриоз признан одним из наиболее распространенных доброкачественных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Суть заболевания заключается в распространении, имплантации и последующем развитии ткани, подобной эндометриальной, в различных участках организма. Наиболее часто местом нахождения имплантатов является полость таза и органы, находящиеся в ней (яичники, матка, фаллопиевы трубы, связочный аппарат матки, нижние отделы кишечника, мочевого пузыря, париетальная брюшина) [3]. Клеточная пролиферация, инвазия и неоангиогенез лежат в основе реализации, прогрессирования и рецидива этой патологии. Отторжение эстро-

ген-зависимой эктопической эндометриальной ткани способствует хроническому воспалительному процессу, связанному с перепроизводством воспалительных медиаторов (цитокины, простагландины). Это воспаление с его результирующими фиброзными спайками и рубцами опосредует симптоматику болезни: тазовые боли, дисменорея, диспареуния и другие осложнения, такие как бесплодие [4].

Важность эндометриоза как серьезной причины нарушения здоровья состоит еще и в его социально-экономическом исходе, т. к. затраты, связанные с эндометриозом, сопоставимы с расходами на другие хронические заболевания, такие тяжелые, как сахарный диабет [5–7]. В настоящее время существует много клинических руководств, которые регулярно пересматриваются на основании новых сведений о заболевании. Однако разнообразие доступных методов лечения в сочетании со сложностью этого заболевания и нередко его прогрессии на фоне проводимого лечения или резистентности

к терапии приводит к значительному расхождению мнений экспертов в отношении лечебной тактики, соответственно, и к разночтению между рекомендациями [8].

**Цель исследования** – анализ современных научных данных, изложенных в публикациях библиотечных платформ за последние 10 лет, по вопросу врачебной тактики у пациенток с эндометриозом.

Эндометрий является самой быстрорастущей дифференцированной тканью в человеческом организме, что приводит к более высокому риску митотических ошибок. Большинство этих клеточных ошибок устраняются во время менструации. Менструальный цикл (МЦ) представляет собой строго рассчитанный по времени каскад событий с ростом фолликулов и увеличением выработки эстрогена, овуляции и секреции прогестерона желтым телом. Эстрогены стимулируют рост эндометрия и индуцируют рецепторы прогестерона. Прогестерон, в свою очередь, останавливает рост эндометрия, вызывая изменения в железах и способствуя его

децидуализации. Резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона к концу МЦ приводит к десквамации функционального слоя эндометрия матки, реализуемой в форме маточного менструального кровотечения. Между тем эндокринология эндометрия гораздо сложнее и зависит от гормонального баланса. В частности, одним из важных моментов для функциональной стабильности эндометрия признано соблюдение определенного соотношения уровней эстрадиола и эстрогена [9].

Эндометриоз был описан более века назад как «эндометриеподобная ткань» вне матки. Первоначально это были случайные находки во время операции, но уже в 1960 году эндометриоз стал основной причиной хирургического вмешательства у женщин. После внедрения лапароскопии в 1970-х годах стало понятно, что типичный тазовый эндометриоз часто становится причиной бесплодия или тазовых болей у женщин. В 1986 году неокрашенные очаги были признаны эндометриозом, а в 1990 году описаны его более мелкие глубокие очаги [10].

Существуют три основных типа эндометриотических поражений: поверхностные имплантаты брюшины и яичников; «эндометриомы» (кисты яичников, выстланные эндометриотической слизистой оболочкой); глубокий инфильтрирующий эндометриоз (сложные узлы, состоящие из эндометриотической ткани, жировой ткани и фибромышечной ткани).

Считается, что анатомическое расположение и развитие воспалительной реакции в ответ на эти поражения объясняют симптомы и признаки, связанные с эндометриозом. Боль является наиболее изнуряющим и распространенным симптомом эндометриоза. Эндометриоз может вызывать циклические боли в области таза, обычно во время менструации и часто начинающиеся за несколько дней до месячных у женщины. Распространенная направленная боль в спине и ногах. Помимо острой боли во время менструации женщины также могут испытывать нециклическую боль, глубокую боль во время полового акта и боль, связанную с функциями кишечника и мочевого пузыря. Характерными признаками эндометриотической болезни являются пре-

имущественно циклические нарушения менструального цикла (НМЦ) по типу аномальных маточных кровотечений (АМК). Как и боль, АМК значительно сказываются на качестве жизни женщины с эндометриозом, что подтверждают специфические и неспецифические опросники, результаты которых указывают на выраженное снижение качества жизни при эндометриозе [12–14].

Социально-демографическая ориентированность эндометриоза связана с еще одним важным его клиническим проявлением – бесплодием. Подсчитано, что в 40% эндометриоз сопровождается infertility. Частота встречаемости зависит от формы эндометриоза. В случае наружного генитального эндометриоза равнозначная реализация первичного и вторичного бесплодия, в отличие от внутреннего, при котором определено почти четырехкратное преобладание вторичного бесплодия. Объяснения причин нарушения фертильности нет. Признаются такие основные теории патогенеза бесплодия, как трубно-перитонеальная; эндометриальная (неполноценность эндометрия в результате поломки рецептивности); гормональная (дисфункциональные процессы в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, приводящие к ановуляции, преждевременной лютеинизации фолликула или «дефициту» желтого тела); иммунологическая (аутоиммунная агрессия, миометральная судорожная активация, инактивация сперматозоидов); клеточная (патология прогениторных стволовых клеток, проецируемая на тканевом гомеостазе) [15, 16].

Лечение эндометриоза в целом подразделяется на две основные категории: фармакологическое и хирургическое. До сих пор не существует конкретного препарата, гарантированно замедляющего прогрессирование заболевания. Однако гормональные и негормональные средства успешно используются для облегчения симптомов и повышения уровня фертильности.

Женщинам с симптомами эндометриоза (например, болью в области таза) может быть назначена эмпирическая медикаментозная терапия, даже без гистологического подтверждения заболевания. Поскольку эндометриоз является

хроническим заболеванием и причины его непонятны, лечение симптоматическое и не приводит к излечению.

Для лечения эндометриоза в основном используются следующие препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); комбинированные оральные контрацептивы (КОК); прогестерон; селективные модуляторы рецепторов прогестерон (СМРП), такие как мифепристон, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ-а), ингибиторы ароматазы, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в частности, даназол.

К терапии первой линии эндометриоза относят: НПВП, прогестины и КОК [17].

НПВП преимущественно применяются в лечении дисменореи и ациклической тазовой боли, связанной с эндометриозом, из-за их доступности как безрецептурных препаратов и низкого профиля побочных эффектов. Препаратами выбора признаны ибупрофен, напроксен, аспирин и мефанаминовая кислота. Между тем обзор Кохрейна показал отсутствие высококачественных доказательств и отсутствие разницы в облегчении боли по сравнению с плацебо [18]. Однако симптоматическое купирование боли с помощью анальгетиков очень важно для женщин с эндометриозом. Из-за рецидива заболевания и потенциальной хроничности боли женщины, живущие с эндометриозом, нуждаются в доступе к анальгетикам на протяжении всей жизни.

При умеренной или сильной боли НПВП могут быть неэффективными, и тогда используются слабые опиоиды, например, кодеин, но их применение часто ограничено побочными эффектами – в частности запор может усугубить симптомы эндометриоза [3, 7]. Другие возможные побочные эффекты включают тошноту, рвоту, усталость, головокружение и изменения кровяного давления. Существует риск возникновения зависимости от них, при длительном использовании. Опиоиды действуют аналогично обезболивающим веществам, вырабатываемым в организме, влияя на восприятие боли в мозге. Эти препараты относятся к списку «Б» Государственной фармакопеи РФ (список сильнодействующих лекарственных средств),

их разрешено применять только по назначению врача и отпускаются по рецепту с печатью лечебно-профилактического учреждения или личной врачебной печатью. В настоящее время нет достоверных исследований эффективности этих обезболивающих средств при лечении эндометриоза [17, 18].

Еще одной группой, купирующей эндометриоз-ассоциируемую боль, являются нейромодуляторы, которые отличаются от обычных анальгетиков тем, что они влияют на боль, модулируемую центральной нервной системой, а не на периферические механизмы воспаления. Гиперактивная и гиперчувствительная нервная система способствует развитию и поддержанию хронической боли. Основные классы нейромодуляторов представлены трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и нортриптилин), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (дулоксетин) и габапентиноидами (габапентин и прегабалин) [17, 19].

Поскольку эндометриоз считается преимущественно эстрогензависимым заболеванием, то подавление функции яичников гормонами в настоящее время предлагается в качестве альтернативы хирургическому удалению очагов. Тем не менее клиническая практика относительно гормонального лечения эндометриоза ограничена определенными формами эндометриоза, а именно: эндометриоз яичников (кисты не более 4 см); аденомиоз; ретроцервикальный эндометриоз; болевой синдром, связанный с эндометриозом [20]. Как и любой лекарственный препарат, гормональная терапия (ГТ) обладает побочными эффектами, тяжесть и переносимость которых различна. Кроме побочных эффектов, ГТ имеет дополнительные лечебные эффекты. Они меняют профиль менструального кровотечения, нормализуют и снижая его; оказывают контрацептивное действие; стабилизируют гормональный фон. Все это может быть полезным в общем для здоровья женщины.

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) используются для лечения боли, связанной с эндометриозом, в течение нескольких лет. Их эффективность в снижении болевых симптомов хорошо

известна и реализуется за счет уменьшения ретроградных менструаций, вызывая состояние псевдобеременности и децидуализацию и последующую атрофию эутопического и внематочного эндометрия. Преимущества включают умеренный профиль побочных эффектов, возможность персонализированного подбора с учетом гормонального состава, режимов приема, путей введения, однако в случае прекращения приема высока вероятность рецидива боли, связанной с эндометриозом [21].

Наиболее рекомендуемой группой препаратов для медикаментозного лечения эндометриоза, по мнению экспертов, являются прогестины. Они демонстрируют свое терапевтическое действие, подавляя овуляцию и создавая гипоэстрогенную среду, а связываясь непосредственно с рецепторами прогестерона в эндометрии, способствуют децидуализации и атрофии эндометриоидных имплантатов. Кроме того, за счет противовоспалительного эффекта они могут облегчить симптомы боли. Увеличение веса и акне являются потенциальными побочными эффектами, связанными с их приемом. Самыми предпочитаемыми прогестинами стали диеногест (производный 19-нортестостерона), дидрогестерон (синтетический аналог прогестерона), медроксипрогестерона ацетат (МПА) — производное 17-ОН-прогестерона, левоноргестрел-ВМС (ЛНГ-ВМС) и гестринон — производные 19-нортестостерона [8, 9].

Диеногест является наиболее эффективным прогестином, действие которого сопоставимо с агНПГ, но с лучшей переносимостью и меньшим объемом побочных эффектов. МПА обладает слабой степенью доказательности и классифицируется как терапия второй линии, однако рассматривается как эффективный и весьма экономичный способ облегчения боли, связанной с эндометриозом, с значительно меньшей потерей костной массы по сравнению с агНПГ. ЛНГ-ВМС отличается от остальных форм прогестинов локальностью действия и отсутствием системного эффекта. Предполагаемые механизмы включают индукцию атрофии эндометриальных желез, трансформацию стромы, подавление пролиферации эн-

дометриальных клеток и усиление апоптотической активности. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) и Колледж национальной гинекологии и акушерства Франции (CNGOF) указывают, что ЛНГ-ВМС снижает рецидивы дисменореи после хирургического лечения эндометриоза [22, 23].

К терапии второй линии относят все другие гормональные средства. Непрерывное введение агНПГ действует путем конкурентного связывания с рецепторами ФСГ и ЛГ гипофиза и подавления регуляции гипофизарно-яичниковой оси. Это приводит к десенсибилизации гипофиза, падению уровней ЛГ и ФСГ, ановуляции, гипозэстрогении и атрофии эндометрия. Единственные опасения относительно этой терапии связаны с побочными эффектами гипогонадизма, включая потерю костной массы, «приливы», сухость влагалища и головную боль [14].

Могут быть использованы и синтетические аналоги андрогенов, например, «Даназол», оказывающие антигонадотропное действие, тем самым облегчая симптомы эндометриоза, вызывая атрофию эндометриотических гетеротопий. Одновременно формируется гиперандрогенный фон. За счет высокого уровня тестостерона появляются побочные эффекты, признаки маскулинизации, такие как гирсутизм, необратимое понижение голоса, акне, себорея и другие, что также значительно ограничивает их применение [17, 18, 24].

Ингибиторы ароматазы блокируют ферментативную активность ароматазы, снижая синтез эстрогена в яичниках и периферических тканях. В руководстве ASRM утверждается, что их не следует рассматривать как окончательную терапию, поскольку она не одобрена FDA для лечения эндометриоза. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) подчеркивает, что ингибиторы ароматазы можно использовать в сочетании с оральными контрацептивами, прогестагенами или аналогами ГНПГ, чтобы избежать стимуляции яичников. Эндометриоз может поражать до 5% пациентов в постменопаузе. В этой группе ингибиторы ароматазы, по-видимому, являются возможным медицинским лечением, поскольку наибольшее

количество эстрогенов вырабатывается из внеовариальных источников. Длительное использование связано с гипоэстрогенными побочными эффектами, такими как сухость влагалища, «приливы», головная боль, артралгия и повышенный риск переломов костей, остеопороза и остеопении [24].

Помимо вышеуказанных основных групп препаратов, в настоящее время используются также альтернативные группы препаратов — селективные модуляторы эстрогеновых и прогестиновых рецепторов.

Хирургическое вмешательство принято в качестве потенциально-го варианта лечения эндометриоза, даже несмотря на то что оно влечет за собой ряд рисков, связанных с осложнениями. Основным доступом признан лапароскопический. При выполнении лапароскопической операции рекомендуется удалять все видимые эндометриодные поражения и спайки. Показания для хирургического вмешательства: бесплодие, эндометриодные кисты более 4 см в диаметре, неэффективность медикаментозного лечения. Основное преимущество оперативного — повышение способности к зачатию и одновременно купирование болевого тазового синдрома, т. к. за счет максимального удаления гетеротопий значительно снижается локальная воспалительная среда в полости малого таза. В случае же распространённых и тяжелых форм эндометриоза эффективность хирургического лечения в отношении бесплодия сомнительна [19, 25].

Хирургическое лечение эндометриодных кист яичников по-прежнему является сложной задачей. Используется несколько вариантов: цистэктомия, вапоризация капсулы кисты и дренаж кисты. Накопленные данные показывают, что цистэктомия или абляция может снизить овариальный резерв и негативно сказаться на фертильности. Риск увеличивается у женщин с большими, рецидивирующими или двусторонними эндометриомами. Необходимо рассмотреть возможность измерения АМГ перед операцией на яичниках и вариант замораживания ооцитов у молодых женщин до операции. Вне зависимости от выбранного хирургического метода, ключевым аспектом долж-

на стать концепция минимизации негативных последствий для овариального резерва. Поэтому рекомендуется по возможности выполнять цистэктомию вместо абляции или других терапевтических подходов [25].

Не менее сложная ситуация обстоит с глубокими инфильтративными очагами и очагами аденомиоза, имеющими тяжелую клиническую симптоматику. Иссечение глубоких инфильтрирующих эндометриозных узлов при болях, связанных с эндометриозом, из-за своей сложности должна выполняться опытными хирургами, т. к. это связано со значительными интраоперационными и послеоперационными осложнениями (свищи, ректальная дисфункция и атония мочевого пузыря). Рекомендована предоперационная визуализация очагов с помощью ультразвука или магнитно-резонансной томографии [6, 25].

В случае симптоматической формы аденомиоза в ряде ситуаций может быть рассмотрена возможность хирургического удаления матки (гистерэктомия). Эндометриальные имплантаты, расположенные вблизи матки, могут быть удалены одновременно. Большинство женщин рассматривают возможность гистерэктомии только в том случае, если эндометриоз является реальной проблемой в повседневной жизни, другие методы лечения не дали результатов и нет репродуктивных планов. Возраст женщины играет важную роль при принятии решения о проведении гистерэктомии. И осуществление такого рода операции имеет смысл только в том случае, если есть вероятность устранения симптомов [26, 27], что само по себе не гарантировано, т. к. если фаллопиевы трубы и яичники также не будут удалены, у женщин все еще может сохраняться симптоматика. Возникает дилемма: удаление яичников приведет к выраженной клинике климактерического синдрома, сохранение — к вероятному сохранению эндометриодной симптоматики [25, 28].

Таким образом, для успешного лечения эндометриоза требуется тщательное комплексное обследование, целью которого является точное установление стадии заболевания, выраженности симптоматики, сочетанной патологии,

наличия спаечного процесса и психологического статуса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что у трети пораженных эндометриозом женщин, которые не получают никакого лечения, может наблюдаться спонтанный регресс заболевания. Однако чаще фиксируется иная картина, а также рецидивирование, частота которого после операции варьируется от 6 до 67%. Потенциальные факторы риска, предсказывающие возможный рецидив, полностью не определены, но предполагается, что они могут возникать из клеток *de novo* или остаточной эндометриодной ткани. Эффективность медикаментозного лечения также непредсказуема, т. к. у 5–59% пациенток боль продолжает сохраняться и по окончании терапии. Иначе ни один известный вариант лечения эндометриоза не может гарантировать 100% эффективности. В связи с чем окончательное решение о том, какого подхода в лечении следует придерживаться, должно приниматься согласовано с пациенткой после подробного объяснения всех возможных рисков и преимуществ, связанных с каждым видом лечения, взвешивая все за и против. Несомненно, решающую роль в выборе тактики играют возраст и реализация репродуктивной функции женщиной. К числу обязательных условий следует отнести и учитывать форму, распространенность, тяжесть эндометриоза, характер течения (рецидивирование), чувствительность к уже проводимой ранее терапии эндометриоза, ее переносимость, комплаентность к ней и сопутствующую экстрагенитальную и коморбидную генитальную патологию. Иначе говоря, в современных условиях медицины необходим строго персонифицированный и пациентоориентированный подход. При ведении таких пациенток необходимо более тщательно соблюдать принцип преемственности и учитывать анамнестические данные, а медикаментозная терапия должна носить долгосрочный характер во избежание рецидивов, т. к. характер заболевания хронический [28, 29].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion // *Fertil. Steril.* 2014. V. 101. P. 927–935.
2. Тарасова А. Ю., Палиева Н. В., Петров Ю. А., Тищенко Е. Э. Психологическая помощь в комплексном подходе к решению проблем репродуктивного здоровья // *Главный врач Юга России.* 2023. №4 (90). С. 45–48.
3. DiVasta A. D., Vitonis A. F., Laufer M. R., Missmer S. A. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 218 (3). P. 324.e1–324.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.007.
4. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: basic science and new insights based on gene expression / M. Samimi, M. H. Pourhanifeh, A. Mehdizadehkashi, T. Eftekhari, Z. Asemi // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234 (11). P. 19384–19392. DOI: 10.1002/jcp.28666.
5. Миронова В. Г., Тарасова А. Ю., Петров Ю. А., Палиева Н. В. Особенности психологии и супружеских отношений у пациенток с гинекологическими заболеваниями // *Главный врач Юга России.* 2023. №1 (87). С. 22–24.
6. Палиева Н. В., Тарасова А. Ю., Петров Ю. А., Демидова А. Е. Психологические особенности женщин в пред- и послеоперационный период // *Главный врач Юга России.* 2023. №2 (88). С. 51–54.
7. Палиева Н. В., Петров Ю. А., Тарасова А. Ю. Медицинские и психологические нюансы планирования семьи: Монография. М.: Международная издательская группа «Медицинская книга», 2023. 304 с.
8. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines / D. R. Kalaitzopoulos, N. Samartzis, G. N. Kolovos, E. Mareti, E. P. Samartzis, M. Eberhard, K. Dinas, A. Daniilidis // *BMC Womens Health.* 2021. V. 21 (1). P. 397.
9. Щелкунова Т. А., Морозов И. А. Молекулярные основы и тканевая специфичность действия прогестинов // *Молекулярная биология.* 2015. №5 (49). С. 649–667.
10. Молекулярные механизмы действия прогестерона в эндометрии / Е. Н. Карева, А. А. Соломатина, Л. Х. Бехбудова, Н. А. Коцюбинская, О. С. Горенкова, Д. А. Тихонов, Т. Н. Ивановская, Л. С. Булатова // *Молекулярная медицина.* 2016. №3 (14). С. 9–16.
11. Fritzer N., Tamma A., Salzer H., Hudelist G. Dyspareunia and Quality of Sex Life after Surgical Excision of Endometriosis: A Systematic Review // *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2014. V. 173. P. 1–6.
12. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents / J. S. Gallagher, A. D. DiVasta, A. F. Vitonis, V. Sarda, M. R. Laufer, S. A. Missmer // *Journal of Adolescent Health.* 2018. V. 63. P. 766–772. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2018.06.027.
13. Diagnosis Delay and Assessment of the Quality of Life of Patients with Endometriosis Using the Endometriosis Health Profile 5 Questionnaire in a Sub-Saharan Population / M. Sibbo, M. Esimo, M. Lobota, I. Monka, K. K. Kayembe, T. Grace, S. Kevine, M. Patrick, N. Kabuya, A. Naomie, M. Fastrez, B. Ikoko, N. Ally, S. Georges, B. Berthe, M. Pita, L. Mbenza, C. Ferrier, E. Darai // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2023. V. 13. P. 907–917.
14. Evaluation of quality of life in endometriosis patients before and after surgical treatment using the EHP30 questionnaire / D. Tiringir, A. S. Pedrini, M. Gstoettner, H. Husslein, L. Kuessel, A. Perricos, R. Wenzl // *BMC Women's Health* 2022. V. 22. P. 538. DOI: 10.1186/s12905-022-02111-3.
15. Фархат К. Н., Савилова А. М., Макиян З. Н., Адамян Л. В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2016. №1 (22). С. 20–27.
16. Effect of Ovarian Endometrioma on Uterine and Ovarian Blood Flow in Infertile Women / A. El-Mazny, A. Kamel, W. Ramadan, S. Gad-Allah, S. Abdelaziz, A. M. Hussein // *International Journal of Women's Health.* 2016. V. 8. P. 677–682.
17. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *F1000Res.* 2019. V. 8. P. F1000. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1.
18. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / J. Brown, T. J. Crawford, C. Allen, S. Hopewell, A. Prentice // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 1 (1). P. CD004753. DOI: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.
19. Шмидт А. А., Гайворонских Д. И., Кремлев Д. И., Абашин В. Г. Эндометриоз – современная болезнь – современный взгляд на проблему // *Клиническая медицина.* 2021. №99 (11–12). С. 615–620.
20. Денисова В. М., Ярмолинская М. И., Полякова В. О., Рулев В. В. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе // *Молекулярная медицина.* 2014. №5. С. 29–32.
21. Brown J., Crawford T. J., Datta S., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. V. 5. P. CD001019.
22. Prognostic Factors for Assisted Reproductive Technology in Women with Endometriosis-related Infertility / C. Maignien, P. Santulli, V. Gayet, M. C. Lafay-Pillet, D. Korb, M. Bourdon, L. Marcellin, D. de Ziegler, C. Chapron // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. V. 216 (3). P. 280.
23. Солопова А., Чуканова Е. Диагностика и лечение эндометриоза: новый взгляд // *Врач.* 2017. №10. С. 15–18.
24. Pavone M. E., Bulun S. E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis // *Fertil. Steril.* 2012. V. 98 (6). P. 1370–1379.
25. Working group of ESGE, ESHRE and WES. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis // *Hum. Reprod. Open.* 2020. V. 11 (4). P. 269–297.
26. Игенбаева Е. В., Узлова Т. В., Куренков Е. Л. Эндометриоз – вопросы прежние... // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. №6. С. 58–67.
27. Sanis M., Bourde N., Chauvet P. Years of unjustified hypoestrogenism, fear, and stress will not improve the management of chronic pelvic pain! // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. V. 221 (2). P. 170–171.
28. Мешвелиани Г. Р., Тарасова А. Ю., Петров Ю. А., Палиева Н. В. Психологическое здоровье женщины в период беременности // *Главный врач Юга России.* 2023. №1 (87). С. 37–40.
29. Оптическая когерентная томография как инструмент репродуктивной гинекологии / О. Г. Пантелеева, И. А. Кузнецова, О. В. Качалина, Д. Д. Елисеева, Е. В. Гребенкина, С. В. Гамаюнов, С. С. Кузнецов, Е. Э. Юнусова, Е. В. Губарькова, М. Ю. Кириллин, Н. М. Шахова // *Современ. технол. в медицине.* 2015. №1. С. 89–96.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Палиева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: nat-palieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2278-5198.

Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809.

Рамазанова Камила Сериковна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: kafedra.ginekologii2rostgm@yandex.ru.

Евдокимова Екатерина Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: eka\_evdokimova@mail.ru.

# КИСЛОРОД КАК ЛЕКАРСТВО, А ТАКЖЕ НОВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОННОГО АПНОЭ

Двадцатые годы третьего тысячелетия, к сожалению, преподнесли нам неприятные сюрпризы. Рекордное количество стихийных бедствий, войны и эпидемии — печальная действительность нашего времени. В этих обстоятельствах растет роль экстренной медицины и передовых медицинских технологий.

В ходе специальной военной операции медики спасают жизни раненых военнослужащих и мирных жителей. По оценке врачей, преобладают осколочные, минно-взрывные ранения, термические, термо-ингаляционные поражения и ожоги верхних дыхательных путей. Обожженные раненые, по мнению врачей, самые сложные пациенты.

В этих условиях как никогда жизненно необходим кислород. Кроме традиционного использования кислорода при операциях с наркозными аппаратами и аппаратами искусственной вентиляции легких таким тяжелым пациентам необходимо проводить ингаляции. Стоит подчеркнуть, что кислород используется и для реабилитации выздоравливающих.

До недавних пор в военных условиях применялись кислородные баллоны. Однако их использование таит в себе угрозу и в мирное время, ведь в этих баллонах кислород находится под высоким давлением, он взрывоопасен и является мощным источником возгорания, а в военных условиях хранение баллонов на складе и их перевозка также сопряжены с определенным риском.

Поэтому сегодня разумно применять не кислородные баллоны, а кислородные концентраторы. Это абсолютно безопасные приборы, которые могут непрерывно производить чистый кислород.

По-прежнему сохраняется и опасность заражения ковидом. Этот вирус не сдается и все время мутирует. Мутации у вирусов происходят непрерывно — таков у них механизм приспособления. Новый вариант, который назвали ХЕС, впервые был выявлен в Германии в июне 2024 года. С тех пор он распространился уже в нескольких странах — Великобритании, Дании, США и других. ХЕС более заразен,

чем другие варианты; именно он может стать доминирующим предстоящей зимой. Опасность данного коронавируса в том, что даже после его легкой формы другие болезни переносятся тяжелее.

Симптомы тяжелых форм болезни — развитие у больных гипоксии (низкий уровень кислорода в крови) на фоне острой дыхательной недостаточности. Для лечения применяется оксигенотерапия, т. е. кислородная терапия. Кислородная терапия жизненно необходима и при традиционных болезнях легких, таких как кислородная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и др.

Наша компания, ООО «ЛайфКор Интернешнл», является эксклюзивным представителем ведущего мирового производителя AirSep Corporation (Caire Inc.) и более 27 лет успешно работает, помогая спасать и продлевать человеческие жизни, поставляя в Россию и страны СНГ медицинские кислородные концентраторы, т. е. жизненно важное оборудование.

Линейка наших кислородных концентраторов уникальна и охватывает все секторы использования кислорода — это портативные, терапевтические, операционные концентраторы, а также кислородные заводы любой мощности.

## ЛЕЧЕНИЕ СОННОГО АПНОЭ

Кроме кислородных концентраторов, в линейке оборудования, предлагаемого нашей компанией, в 2024 году появились уникальные приборы, используемые для лечения очень распространенной болезни — сонного апноэ.

Сонное апноэ — это состояние организма, при котором возможна остановка дыхания. Оно возникает вследствие ожирения, ослабления мышц, возрастных изменений; причиной может быть и наследственность. Если вы ощущаете чрезмерную сонливость в дневное время, храпите во время сна, то возможна остановка дыхания во сне, утренняя головная боль, наблюдается увеличение веса или нарушение концентрации внимания —

и это только некоторые признаки наличия данного состояния. При этом заболевании дыхание человека прерывается на короткое время в период сна; это вызывает остановку дыхания на несколько секунд или даже минут, что снижает уровень кислорода в крови. Последствиями при сонном апноэ могут стать сердечно-сосудистые заболевания, такие как тахикардия или аритмия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, нарушение кровообращения мозга и даже инсульт!

Однако существует оборудование, которое специально создано для лечения сонного апноэ. Компания «ЛайфКор Интернешнл» предлагает нашим клиентам два революционных решения — СИПАП- и БиПАП-оборудование.

СИПАП (Continuous Positive Airway Pressure) — это оборудование, которое помогает пациентам дышать легче во время сна с помощью специальных масок или канюль, создающих небольшое давление в начале дыхательных путей, давая проход кислороду или воздуху, что способствует снижению количества приостановок в дыхании и позволяет привести в норму общее состояние организма.

БиПАП (Bilevel Positive Airway Pressure) — это новое поколение оборудования, которое также используется для лечения сонного апноэ. Устройство обеспечивает пациентам два уровня давления воздуха: высокий (для вдоха) и низкий (для выдоха). Это дает возможность дыхательным путям открываться и нормализует дыхание во время сна.

Таким образом, если у вас есть признаки сонного апноэ, не игнорируйте опасные симптомы и позаботьтесь о своем здоровье. Обратитесь к нашим специалистам по СИПАП- и БиПАП-оборудованию, и они помогут вам найти самое подходящее решение. Сделайте заказ прямо сейчас — и начните лучше и качественнее спать и жить!

Всё оборудование, поставляемое «ЛайфКор Интернешнл», отличается надежностью, долговечностью и качеством. Имеет регистрационное удостоверение Росздравнадзора.

от ведущего мирового  
производителя — компании



# ЛайфКор<sub>2</sub>Р

Интернешнл

## ПОРТАТИВНЫЕ КИСЛОРОДНЫЕ КОНЦЕНТРАТОРЫ



**ФриСтайл Комфорт** – миниатюрный, легкий, переносной кислородный концентратор до 5 л/мин. Вес: 2,3 кг.  
Индивидуальный концентратор для занятия спортом и путешествий.

**Эклипс 5** – работает в 2-х режимах, постоянный поток до 3 л/мин, в импульсном режиме до 5 л/мин, вес 8,3 кг.  
Для удобства перемещения комплектуется тележкой.  
Используется МЧС в чрезвычайных ситуациях.



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КИСЛОРОДНЫЕ КОНЦЕНТРАТОРЫ

### серии НьюЛайф

Производительность 5л/мин. (также с доп. воздушным выходом для ингаляций).

**НьюЛайф Интенсити** – 10 л/мин с одним кислородным выходом, с двумя кислородными выходами – для двух пациентов одновременно.  
Давление от 0,6 до 1,4 атм.

**ВижнЭйр** - легкий, компактный и практически бесшумный концентратор до 5 л/мин.  
Вес: 13,6 кг.



## ОПЕРАЦИОННО-РЕАНИМАЦИОННЫЕ КОНЦЕНТРАТОРЫ

### Релайент

Обеспечивает работу одного наркозного или ИВЛ аппарата.  
Производительность: 8 л/мин, давление кислорода 3,4 атм с внешним накопителем объемом 227 литров.

### MZ-30 и MZ-30 плюс

Обеспечивает одновременную работу двух наркозных аппаратов или двух аппаратов ИВЛ.  
Производительность кислорода 15 л/мин, давление 3,4 атм с внешним накопителем объемом 227 литров.  
Дополнительная производительность медвоздуха 40 л/мин.



## ЗАВОДЫ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КИСЛОРОДА

любой производительности для автономного обеспечения всего больничного комплекса или промышленного предприятия с размещением в блок-контейнере.

ЛайфКор Интернешнл

Эксклюзивный представитель компании Caire (AirSep), США  
125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, дом 13 корп. 3, пом. 5  
Тел/факс: (495) 944-06-66, (495) 495-40-00, (495) 495-50-00  
www.lifecore.ru E-mail: lifecore@lifecore.ru

Прямые поставки и обслуживание  
«ЛайфКор Интернешнл».  
На всю продукцию имеются  
Регистрационные Удостоверения  
Росздравнадзора.

# ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОСТРЫМ БИЛИАРНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Б. М. Белик, З. А. Абдурагимов, С. С. Тодоров, Р. Ш. Тенчурин, А. В. Родаков, С. Ю. Ефанов,  
В. В. Скорляков, Ю. В. Лукаш, А. А. Усаткина

**Аннотация.** Представлены результаты обследования и лечения 22 пациентов гнойным холангитом, ассоциированным с острым билиарным панкреатитом (ОБП). Всем пациентам выполняли эндоскопическую папиллосфинктеротомию, литоэкстракцию и назобилиарное дренирование. В качестве методов объективного контроля функционального состояния желчевыводящих путей (ЖВП) после выполнения неотложной декомпрессии билиарного тракта у больных в режиме мониторинга применяли холангиоманометрию, определяли вязкость желчи, проводили цитологическое и бактериологическое исследование желчи, а также верификацию в ней микробных маркеров (хромато-масс-спектрометрия). Тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью балльных систем APACHE II и Imrie/Glasgow. Процесс лечения больных был разделен на

два этапа. На первом этапе осуществляли неотложную декомпрессию билиарного тракта и активную санацию ЖВП на основе разработанного нами способа. На втором этапе выполняли лапароскопическую холецистэктомию в рамках одной госпитализации у пациентов с легким и среднетяжелым течением ОБП. Применение данной лечебной тактики у больных гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, позволило во всех случаях добиться полноценной ликвидации бактериального воспалительного процесса в ЖВП, исключить риск развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов.

**Ключевые слова:** гнойный холангит, острый билиарный панкреатит, декомпрессия желчевыводящих путей, санация билиарного тракта.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PURULENT CHOLANGITIS ASSOCIATED WITH ACUTE BILIARY PANCREATITIS

B. M. Belik, Z. A. Abduragimov, S. S. Todorov, R. Sh. Tenchurin,  
A. V. Rodakov, S. Yu. Efanov, V. V. Skorlyakov, Yu. V. Lukash,  
A. A. Usatkina

**Annotation.** The results of examination and treatment of 22 patients with purulent cholangitis associated with acute biliary pancreatitis (ABP) are presented. All patients underwent endoscopic papillosphincterotomy, lithoextraction and nasobiliary drainage. Cholangiomanometry, determination of bile viscosity, cytological and bacteriological examination of bile, as well as verification of microbial markers in it (chromato-mass spectrometry) were used as methods of objective control of the functional state of the biliary ducts (BD) after performing emergency decompression of the biliary tract in patients in monitoring mode. The severity of the

patients' condition was assessed using the APACHE II and Imrie/Glasgow scoring systems. The process of treating patients was divided into two stages. At the first stage of treatment, emergency decompression of the biliary tract and active sanitation of the BD were performed based on the method developed by us. At the second stage of treatment, laparoscopic cholecystectomy was performed as part of a single hospitalization in patients with mild to moderate ABP. The use of this therapeutic tactic in patients with purulent cholangitis associated with ABP made it possible in all cases to achieve complete elimination of the bacterial inflammatory process in the BD, eliminate the risk of severe infectious complications and deaths.

**Keywords:** purulent cholangitis, acute biliary pancreatitis, decompression of the biliary tract, rehabilitation of the biliary tract.

Гнойный холангит — острое бактериальное воспаление желчевыводящих путей (ЖВП), возникающее при нарушении их проходимости различного генеза. Гнойный холангит относится к числу наиболее тяжелых и опасных инфекционных осложнений заболеваний ЖВП, которое проявляется не только местным воспалительно-деструктивным процессом в желчных протоках, но и выраженными системными расстройствами, сопровождающимися эндотоксикозом и прогрессирующей полиорганной дисфункцией [1, 2].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, включая применение малоинвазивных хирургических способов дренирования ЖВП, гнойный холангит до настоящего времени остается главной причиной смерти пациентов после операций на билиарном тракте. По данным различных исследователей, летальность при гнойном холангите колеблется в пределах 13–60%, а при развитии множественных абсцессов печени и билиарного сепсиса достигает 90% [3, 4]. При отсутствии хирургического лечения гнойный холангит приводит к смерти в 100% случаев [4].

Основными причинами гнойного холангита являются осложненные формы желчнокаменной болезни, сопровождающиеся нарушением проходимости ЖВП и механической желтухой. Гнойный холангит развивается у 23,6–50,6% пациентов с холедохолитиазом, рубцово-воспалительными стриктурами общего желчного протока (ОЖП) и большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) [1, 3]. Наиболее тяжелые нарушения пассажа желчи с развитием гнойного холангита чаще всего возникают при сочетании холедохолитиаза с рубцовыми стриктурами ЖВП [2].

При вклинении желчного конкремента в БСДПК (как правило, на фоне рубцового стеноза Фатерова сосочка) со сдавлением устья протока поджелудочной железы возникает нарушение оттока в двенадцатиперстную кишку (ДПК) не только желчи, но и панкреатического сока, что приводит к развитию гипертензии в панкреатической протоковой системе и является основной причиной инициации острого панкреатита. В этом случае заболевание расценивается как острый билиарный панкреатит (ОБП) (или желчнокаменный панкреатит по зарубежной терминологии — *gallstone pancreatitis*), что

подчеркивает связь острого воспаления в поджелудочной железе с патологическими изменениями ЖВП на фоне холелитиаза [5].

Развитие гнойного холангита в ассоциации с ОБП, особенно при деструктивных формах воспаления поджелудочной железы, приводит к существенному взаимному отягощению течения этих заболеваний и значительно повышает риск неблагоприятного исхода. Чаще всего это происходит при наличии множественного холедохолитиаза на фоне обструктивных изменений ОЖП или БСДПК [6, 7].

Основным патогенетическим звеном в лечении гнойного холангита, обусловленного холедохолитиазом и/или рубцовой стриктурой ЖВП, является неотложная декомпрессия билиарного тракта. В настоящее время оптимальным методом декомпрессии ЖВП при гнойном холангите считают эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства на БСДПК и ОЖП. Как правило, выполняют эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) в необходимом объеме, инструментальную ревизию ЖВП и извлечение конкрементов из ОЖП с помощью корзинки Dormia. ЭПСТ в большинстве случаев сочетают с назобилиарным дренированием (НБД) путем ретроградного заведения тонкого зонда в ОЖП. При невозможности выполнения одномоментной полноценной санации билиарного тракта (наличие крупных конкрементов в ЖВП, протяженные стриктуры ОЖП, общая тяжесть состояния пациента) осуществляют НБД с установкой зонда проксимальнее зоны обструкции ЖВП или билиодуоденальное стентирование с целью предупреждения повторного вклинения камней и обеспечения адекватной декомпрессии желчных протоков [1, 8, 9].

При наличии технических затруднений выполнения эндоскопического ретроградного доступа к БСДПК производят антеградную декомпрессию билиарного дерева путем чрескожной чреспеченочной холангиостомии или холецистостомии под ультразвуковым контролем с наружным отведением желчи. Однако лечебный эффект транскутанных чреспеченочных методов декомпрессии билиарного дерева при гнойном холангите значительно уступает эндоскопическому ретроградному дренированию ЖВП [1, 4].

При отсутствии возможностей для выполнения малоинвазивных методов декомпрессии билиарного тракта у пациентов с гнойным холангитом в неотложном порядке прибегают к традиционным хирургическим вмешательствам открытого типа — холедохолитотомии, санации и наружному дренированию ЖВП [1, 4].

Помимо наружного или внутреннего отведения желчи важным компонентом лечения гнойного холангита является санация билиарного дерева путем проточного диализа ЖВП. С этой целью отдельные исследователи на фоне дренирования ЖВП производят их фракционное промывание с использованием различных лекарственных смесей на основе антибактериальных и противовоспалительных препаратов [10].

Кроме хирургического лечения всем пациентам с гнойным холангитом проводится системная деэскалационная антибактериальная терапия, основанная на результатах бактериологического исследования желчи. Наиболее тяжелым пациентам с клиническими признаками токсического шока, выраженного интоксикационного синдрома,

сепсиса и органических дисфункций декомпрессию ЖВП сочетают с комплексной интенсивной терапией, направленной на коррекцию системных расстройств [1, 2, 4].

Вместе с тем в доступной литературе отсутствуют сведения об особенностях диагностики и тактики лечения гнойного холангита, ассоциированного с ОБП. К числу обсуждаемых вопросов комплексного лечения гнойного холангита следует отнести применение методов активной санации билиарного тракта, мониторинг микробного пейзажа и функционального состояния ЖВП, а также определение оптимальных сроков их дренирования. Таким образом, совершенствование подходов к диагностике и лечению больных гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, является актуальной и значимой проблемой неотложной абдоминальной хирургии.

**Цель исследования** — оптимизация методов диагностики и тактики лечения больных гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический анализ включает 209 пациентов с ОБП, находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н. А. Семашко» Ростова-на-Дону за период 2019–2020 гг. Из их числа у 112 (53,6%) больных была диагностирована обструктивная форма ОБП, характеризующаяся развитием острой блокады панкреатобилиарных путей. У данных пациентов при неотложной эзофагогастроудоденоскопии выявлено вклинение конкремента в БСДПК с нарушением пассажа желчи и панкреатического сока в ДПК. У всех больных с обструктивной формой ОБП имелись отчетливые ультразвуковые признаки внутрипротоковой гипертензии с дилатацией билиарного дерева (диаметр ОЖП —  $8,5 \pm 0,26$  мм). У 22 (10,5%) пациентов с обструктивной формой ОБП на фоне патологических изменений ЖВП (множественный холедохолитиаз, рубцово-стенозирующий папиллит) ущемление конкремента в БСДПК сопровождалось развитием гнойного холангита.

У всех пациентов с гнойным холангитом при вклиненном камне в БСДПК и стенозе папиллы выполняли неканюляционную ЭПСТ методом предрассечения (precut papillosphincterotomy), что позволяло продолжить манипуляции без серьезных повреждений структур перипапиллярной зоны для достижения глубокой канюляции желчных путей. При выполнении процедуры precut-сфинктеротомии использовали игольчатый (торцевой) папиллотом. Рассечение БСДПК торцевым папиллотомом производили в направлении от устья сопочка вверх. После рассечения большей части «крыши» БСДПК, как правило, отмечали выпадение конкремента в просвет ДПК, обильное поступление желчи с гноем и крошковидными массами, а также появление оттока панкреатического секрета (рис. 1).

Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) выполняли после атипичной (precut) ЭПСТ. Необходимость дальнейшего увеличения рассечения папиллы зависела от результатов ЭРХПГ. При этом длину рассечения папиллы всегда соотносили с характером предполагаемого эндоскопического вмешательства на ОЖП. Удаление конкрементов и микролитов из ЖВП осуществляли корзинкой Dormia по стандартной методике. В отдельных случаях, когда размеры конкремента

превышали диаметр устья ОЖП после ЭПСТ, при удалении камней использовали механические литотриптеры. После внутривнутрипротокового разрушения крупного желчного конкремента его фрагменты низводили в просвет ДПК корзинкой Dormia, проведенной через биопсийный канал дуоденоскопа.

У всех пациентов с гнойно-воспалительным процессом в ЖВП применяли разработанный нами способ лечения гнойного холангита при ОБП [11]. Указанный способ заключается в следующем. После выполнения ЭПСТ в максимальном объеме, ЭРХПГ и инструментальной ревизии желчных протоков с извлечением конкрементов с помощью дуоденоскопа с боковым расположением оптики в ОЖП под визуальным контролем максимально высоко заводили назобилиарный зонд диаметром 2,5 мм с боковыми отверстиями. Дистальный конец назобилиарного дренажа выводили через носовой ход и соединяли с водным манометром Вальдмана с градуированной шкалой и системой для перфузии изотонического раствора натрия хлорида в желчные пути. При выполнении холангиоманометрии применяли унифицированную методику В. В. Виноградова и соавт. [12]. Нулевое деление манометра устанавливали на уровне интубации ОЖП (примерно на уровне средней подмышечной линии). При этом сначала регистрировали исходное внутривнутрипротоковое давление, а затем осуществляли перфузию в желчные пути теплого (36–37 °С) изотонического раствора натрия хлорида в течение 30 секунд и определяли величину остаточного давления в ЖВП после его стабилизации по окончании перфузии жидкости (давления, при котором заканчивалось поступление жидкости из желчных путей).

После завершения холангиоманометрии дистальный конец назобилиарного дренажа присоединяли к аппарату активной аспирации, создавая отрицательное давление в диапазоне 7–14 мм рт. ст. Начиная с первых суток через назобилиарный дренаж в ОЖП осуществляли введение через инфузомат лекарственной смеси (10 мг химотрипсина + 8 мг дексаметазона, разведенных в 40–50 мл 0,9% раствора натрия хлорида) два раза в сутки с интервалом 3 часа. Через 30 минут после каждого введения назобилиарный дренаж повторно подключали к аппарату активной аспирации с прежними значениями отрицательного давления. После восстановления оттока желчи в ДПК и снижения внутривнутрипротокового давления до 140 мм вод. ст. и ниже через назобилиарный дренаж в ОЖП с помощью инфузомата производили введение 500 мл озонированного 0,9% раствора натрия хлорида (60–100 капель/мин) два раза в сутки в течение 5 дней. Озононасыщенный изотонический раствор для эндобилиарной инфузии получали путем его барбитажом озон-кислородной смесью в озонаторе «Медозонс БМ» (концентрация озона в диапазоне от 0,8 до 1,5 мг/л). Проточно-промывной лаваж ЖВП озонированным раствором проводили в режиме активной аспирации перфузата под контролем показателей холангиоманометрии. Продолжительность НБД и санации билиарного тракта у больных с гнойным холангитом и ОБП определялись динамикой регресса внутривнутрипротоковой гипертензии и признаков острого воспаления ЖВП, а также сроками нормализации реологических свойств желчи.

Технический результат предложенного нами метода лечения гнойного холангита у больных с ОБП достигался за счет активной санации билиарного тракта, которая

способствовала ускоренному лизису фибриновых наложений, уменьшению воспалительного отека стенки ОЖП, а также обеспечивала пролонгированный бактерицидный и антисептический эффект.

Реологические свойства желчи оценивали путем определения ее кинематической вязкости с помощью стандартного вискозиметра ВПЖ-2. Также в динамике лечения у пациентов забирали пробы внутривнутрипротоковой желчи для бактериологического и цитологического исследований. Обработка, культивирование и идентификация материала производились в бактериологической лаборатории с использованием общепринятых микробиологических методов. Кроме того, в пробах желчи определяли качественное и количественное содержание микробных маркеров (титр микробных тел) методом хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ). Цитологические исследования желчи проводились в морфологическом отделе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Использование указанных дополнительных диагностических методов позволяло в динамике лечения объективно оценивать функциональное состояние ЖВП после эндоскопического устранения протоковой гипертензии, выявлять нарушения реологических и морфологических свойств желчи (включая ее литогенность), а также осуществлять этиотропную дезэскалационную антибактериальную терапию с учетом характера микробного пейзажа желчи.

Тяжесть состояния пациентов оценивали на основе мультифакторных шкальных систем APACHE II и Imrie/Glasgow с выделением легкой, среднетяжелой и тяжелой степени заболевания. Это позволяло определить оптимальный объем комплексной интенсивной терапии, а также обосновать рациональную тактику и стратегию лечения пациентов.

При статистической обработке данных использовали программное обеспечение MS Excel 2011 г. со статистическим пакетом SPSS 17. Данные проверялись на соответствие нормальному распределению на основе критерия Колмогорова — Смирнова. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего арифметического. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании проб внутривнутрипротоковой желчи у больных гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, чаще всего выделяли грамотрицательные аэробные и факультативно анаэробные бактерии (эшерихии, клебсиеллы, протей, псевдомонады), а также облигатные анаэробные микроорганизмы (клостридии, бактероиды, фузобактерии) и кандиды. Значительно реже высевались грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*

При исследовании желчи у данных пациентов методом ХМСМ микробных маркеров в каждой пробе материала определялось не менее 15–22 видов микроорганизмов (в среднем —  $17,6 \pm 2,3$  вида микробов). По данным ХМСМ, в пробах внутривнутрипротоковой желчи у больных в качестве микробных маркеров преобладали микроскопические грибы различных видов (выявлялись в  $95,4 \pm 2,3\%$  случаев) и анаэробные бактерии, из которых чаще всего обнаруживались *Ruminococcus spp.*, *Clostridium*

Результаты исследования внутрипротоковой желчи методом ХМСМ микробных маркеров при гнойном холангите у больных ОБП ( $M \pm m$ )

Микробные маркеры	Число наблюдений (n = 22)		Концентрация в кл/г $\times 10^5$ ( $M \pm m$ )
	Абс.	( $P \pm m$ ) %	
Аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Streptococcus spp.</i>	3	13,6 $\pm$ 2,4	21,08 $\pm$ 7,44
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	13,6 $\pm$ 2,1	426,18 $\pm$ 63,42
<i>Rhodococcus spp.</i>	18	81,8 $\pm$ 5,2	178,10 $\pm$ 25,93
<i>Klebsiella spp.</i>	14	63,6 $\pm$ 4,3	73,57 $\pm$ 12,29
Анаэробные бактерии			
<i>Ruminococcus spp.</i>	22	100,0	4358,45 $\pm$ 233,78
<i>Streptococcus mutans</i>	21	95,4 $\pm$ 2,6	976,39 $\pm$ 78,41
<i>Eubacterium spp.</i>	5	22,7 $\pm$ 4,2	2207,51 $\pm$ 112,85
<i>Eubacterium spp./Clostridium coccooides</i>	4	18,2 $\pm$ 2,8	2766,59 $\pm$ 175,93
<i>Clostridium ramosum</i>	20	90,9 $\pm$ 3,1	9135,74 $\pm$ 457,21
<i>Clostridium propionicum</i>	4	18,2 $\pm$ 4,5	365,29 $\pm$ 38,57
<i>Clostridium coccooides</i>	17	77,3 $\pm$ 4,8	907,24 $\pm$ 79,38
<i>Clostridium difficile</i>	22	100,0	369,62 $\pm$ 45,75
<i>Prevotella spp.</i>	19	86,3 $\pm$ 4,6	192,81 $\pm$ 23,14
<i>Fusobacterium spp./Haemophilus</i>	21	95,4 $\pm$ 1,2	206,91 $\pm$ 65,33
<i>Lactobacillus spp.</i>	21	95,4 $\pm$ 2,8	7209,67 $\pm$ 391,82
<i>Actinomyces spp.</i>	21	95,4 $\pm$ 1,2	498,46 $\pm$ 77,38
<i>Pseudonocardia spp.</i>	5	22,7 $\pm$ 4,4	102,33 $\pm$ 29,71
<i>Nocardia asteroides</i>	22	100,0	4188,24 $\pm$ 211,54
Микроскопические грибы			
<i>Candida</i>	22	100,0	1104,81 $\pm$ 195,16
<i>Aspergillus spp.</i>	22	100,0	901,33 $\pm$ 89,41
<i>Micromyctes spp.</i>	21	95,4 $\pm$ 2,3	1287,24 $\pm$ 213,28
Вирусы			
<i>Herpes simplex</i>	22	100,0	1936,09 $\pm$ 446,54
Эпштейна – Барр	8	36,4 $\pm$ 4,5	762,19 $\pm$ 79,33
Соотношение результатов по сгруппированным микроорганизмам			
Общая бактериальная нагрузка	22	100,0	42 501,55 $\pm$ 987,74
Из них анаэробные микроорганизмы	22	76,8 $\pm$ 5,2	32663,20 $\pm$ 873,09
Из них микроскопические грибы	22	15,2 $\pm$ 4,1	6460,15 $\pm$ 833,52

*difficile* и *Nocardia asteroides* (выявлялись в 100% наблюдений), а также *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium spp./Haemophilus*, *Actinomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium ramosum*, *Prevotella spp.* и *Clostridium coccooides*, доля которых в общем числе наблюдений колебалась от 77,3  $\pm$  4,8 до 95,4  $\pm$  2,8%. Из аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в пробах желчи у этих больных выявляли *Rhodococcus spp.* и *Klebsiella spp.* (соответственно в 81,8  $\pm$  5,2% и 63,6  $\pm$  4,3% наблюдений).

Кроме того, представляет интерес факт выявления в пробах желчи наряду с бактериальной и грибковой микрофлорой вирусов — *Herpes simplex* и Эпштейна – Барр (соответственно в 100% и 36,4  $\pm$  4,5% наблюдений), роль которых в генезе гнойного холангита с позиций классической инфектологии пока остается не вполне ясной.

В целом в исследуемых пробах желчи у данной категории больных концентрация анаэробных микроорганизмов в общей бактериальной нагрузке была преобладающей (32 663,20  $\pm$  873,09 кл/г  $\times 10^5$ ) и составила 76,8  $\pm$  5,2%. Кроме того, значительная часть общей микробной нагрузки была обусловлена грибковой инфекцией (6460,15  $\pm$  833,52 кл/г  $\times 10^5$ ) — 15,2  $\pm$  4,1% (табл. 1).

Полученные нами результаты с использованием метода ХМСМ позволили уточнить микробиологическую структуру инфекции у пациентов с гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, а также внести соответствующую коррекцию в режим проводимой антибактериальной терапии. В этом случае после устранения острой блокады панкреатобилиарных путей и восстановления пассажа желчи в ДПК наряду с санацией билиарного тракта путем введения через назобилиарный дренаж

противовоспалительной лекарственной смеси и проведения аспирационно-промывного эндобилиарного лаважа озононасыщенным изотоническим раствором натрия хлорида обязательным компонентом комплексного лечения у этой категории больных являлась системная антибактериальная терапия с использованием препаратов, оказывающих воздействие прежде всего на анаэробную микрофлору (цефалоспорины и фторхинолоны IV поколения, карбапенемы, метронидазол), в комбинации с противогрибковыми лекарственными средствами (флуконазол).

При цитологическом исследовании внутривнутри протоковой желчи у больных ОБП на фоне гнойного холангита выявлялись резко выраженные дистрофические и некробиотические изменения железистого эпителия с кариорексисом и кариолизисом большинства клеток, окруженных скоплениями нейтрофилов и микроорганизмов (кокковая флора), массивные скопления слизи и обилие масс фибрина. При этом не обнаруживались структуры холестерина и желчных кислот (рис. 2).

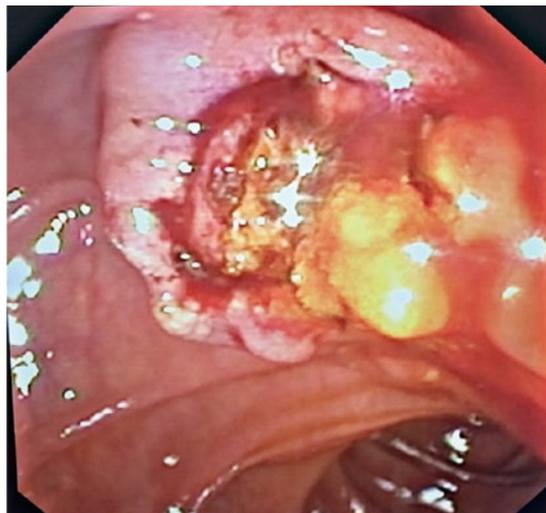


Рис. 1. Обильное поступление желчи, гноя и крошковидных масс в просвет двенадцатиперстной кишки после ЭПСТ при обструктивной форме ОБП. Эндоскопия

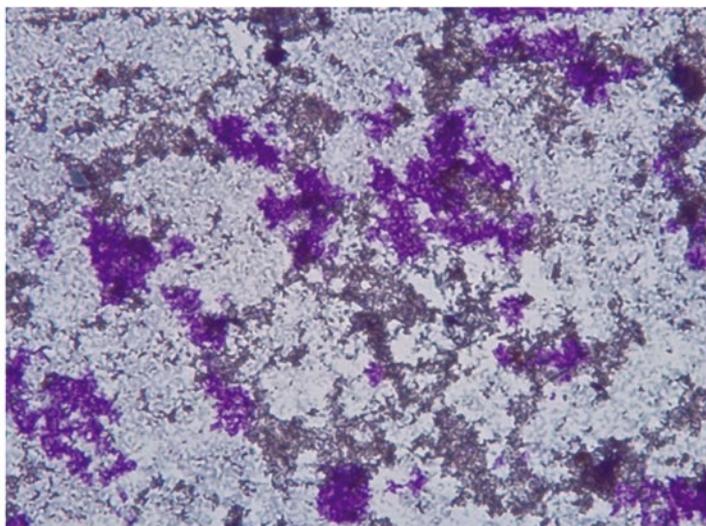
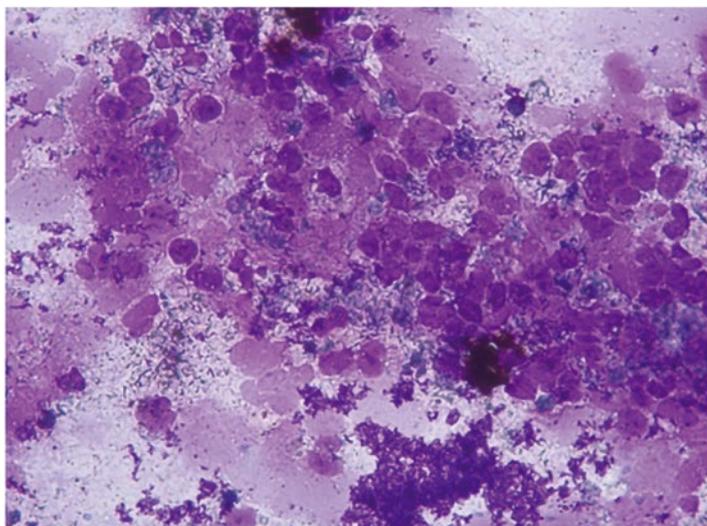


Рис. 2. Цитограммы желчи при остром гнойном холангите. Резко выраженные дистрофические и некробиотические изменения железистого эпителия с кариорексисом и кариолизисом большинства клеток, окруженных скоплениями нейтрофилов и микроорганизмов. Скопления фибриновых масс. Отсутствие структур холестерина и желчных кислот. Окраска азур-эозином,  $\times 400$

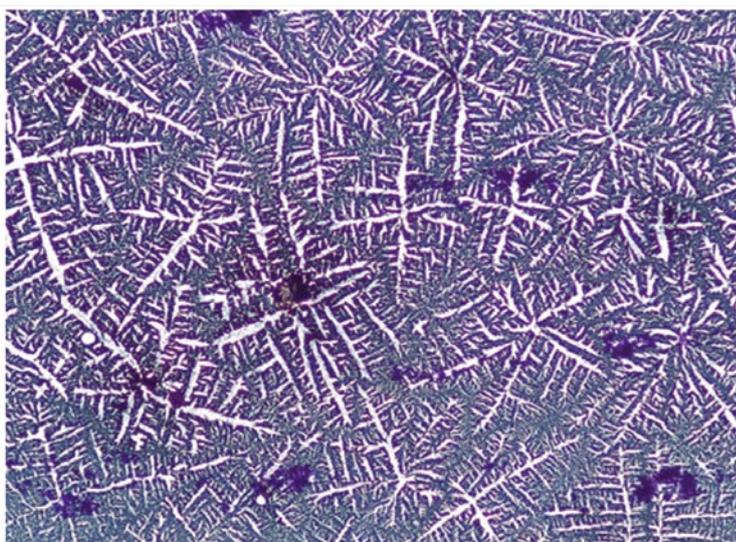
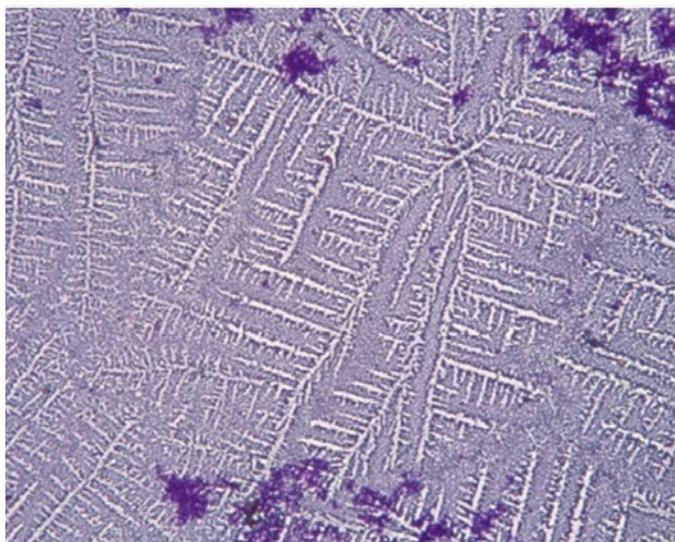


Рис. 3. Цитограммы желчи в динамике лечения гнойного холангита. Постепенное восстановление структурированных элементов желчи в виде кристаллов холестерина, образующих игольчатые структуры в форме елочки. Отдельные структуры холестерина окружены мелкими гранулярными элементами желчи, включают очаги желчных пигментов и белковые массы. Окраска азур-эозином,  $\times 400$

На фоне проведения комплексного лечения, включая комбинированную антибактериальную терапию, эндобилиарное введение противовоспалительной лекарственной смеси, назобилиарную декомпрессию и проточно-промывную санацию ЖВП в режиме активной аспирации с использованием озононасыщенного изотонического раствора натрия хлорида, отмечался отчетливый регресс клинико-лабораторных проявлений гнойного холангита, что подтверждалось результатами цитологического исследования желчи. В динамике лечения в цитограммах имело место значительное снижение в желчи количества нейтрофильных лейкоцитов и слущенных клеток эпителия желчных протоков во всех полях зрения. Лишь в отдельных участках встречались мелкие скопления микроорганизмов, единичные лизированные клетки эпителия. Отмечалось постепенное восстановление структурированных элементов желчи в виде кристаллов холестерина, образующих игольчатые структуры в форме елочки, окруженные мелкогранулярными желчными кислотами. В отдельных структурах холестерина выявлялись мелкие очаги желчных пигментов и белковые массы (рис. 3). Это в значительной мере коррелировало с результатами бактериологического исследования желчи и данными ХМСМ, касающимися количественной оценки содержания в ней микробных маркеров, которые однозначно указывали на существенное снижение степени ее бактериальной контаминации.

Следует подчеркнуть, что результаты цитологического и бактериологического исследований желчи, а также мониторинг содержания в ней микробных маркеров по данным ХМСМ в значительной мере позволяли определять оптимальные сроки проведения активных лечебно-санационных мероприятий (включая назобилиарное дренирование и проточно-промывную лаваж ЖВП), направленных на полную ликвидацию гнойного холангита на первом этапе лечения этой категории больных ОБП.

На фоне декомпрессии и проведения активной санации билиарного тракта у пациентов с гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, уже на третьи сутки отмечалась нормализация остаточного внутрипротокового давления, а также отчетливая тенденция к улучшению реологических свойств желчи, что подтверждалось постепенным снижением ее кинематической вязкости (табл. 2).

У 19 (86,4%) из 22 пациентов с легким и среднетяжелым течением ОБП после ликвидации клинико-лабораторных признаков гнойного холангита и нормализации функционального состояния ЖВП (включая показатели внутрипротокового давления, реологические и морфологические свойства желчи, а также характер ее микробиоты) с целью радикального устранения холецистолитиаза, являющегося основной причиной миграции конкрементов в ОЖП, на втором этапе лечения осуществляли лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) в рамках одной госпитализации. У 3 (13,6%) пациентов с гнойным холангитом с тяжелым течением ОБП второй этап лечения (ликвидация холецистолитиаза путем ЛХЭ) проводили через 3 месяца после выписки из стационара.

Инфекционно-воспалительных осложнений, обусловленных прогрессированием гнойного холангита, а также летальных исходов в исследуемой группе больных ОБП не отмечалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как показали наши исследования, у 19,6% пациентов с обструктивной формой ОБП на фоне патологических изменений ЖВП ущемление конкремента в БСДПК сопровождается развитием гнойного холангита. В этом случае процесс лечения пациентов разделяли на два этапа. На первом этапе лечения основными задачами являлись устранение панкреатобилиарной протоковой гипертензии (неотложная декомпрессия билиарного тракта путем применения эндоскопических транспапиллярных вмешательств) и ликвидация

Таблица 2

*Динамика показателей внутрипротокового давления и кинематической вязкости желчи у пациентов с гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, на фоне декомпрессии и санации билиарного тракта ( $M \pm m$ )*

Показатели	Этапы исследования					
	На момент дренирования ОЖП	После дренирования ОЖП, сутки				
		1-е	2-е	3-и	5-е	7-е
Внутрипротоковое давление, мм вод. ст.	198,7 ± 18,3	175,9 ± 15,8	163,2 ± 12,3	148,6 ± 22,1	141,4 ± 13,7	131,6 ± 13,2
Кинематическая вязкость желчи, $10^{-6}$ м <sup>2</sup> /с	69,1 ± 13,5	52,5 ± 11,2	44,3 ± 8,7	39,4 ± 7,4	15,7 ± 3,6	7,3 ± 2,6

гнойного холангита посредством осуществления активной санации ЖВП на основе разработанного нами метода. Основой данного метода являются инстилляци в ЖВП через назобилиарный дренаж противовоспалительной лекарственной смеси и проведение аспирационно-промывного эндобилиарного лаважа озононасыщенным изотоническим раствором натрия хлорида. При этом оптимальные сроки декомпрессии и санации билиарного тракта во многом определялись результатами мониторинга функционального состояния ЖВП в динамике лечения, включая показатели холангиоанометрии, оценку реологических и морфологических (цитологических) свойств протоковой желчи, а также характер ее микробиоты. В этом случае сроки декомпрессии и санации ЖВП у больных гнойным холангитом

варьировали от 5 до 12 суток (в среднем  $8,3 \pm 1,2$  суток). После нормализации клинико-лабораторных показателей, устранения признаков гнойного холангита и проявлений острого воспаления в поджелудочной железе на втором этапе лечения предусматривалось выполнение ЛХЭ в качестве радикального метода ликвидации холецистолитиаза у пациентов с легким и среднетяжелым течением ОБП в рамках одной госпитализации.

Применение данной лечебной тактики у больных гнойным холангитом, ассоциированным с ОБП, позволило во всех случаях добиться полноценной ликвидации бактериального воспалительного процесса в ЖВП, исключить риск развития тяжелых инфекционных осложнений и летальных исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / под ред. И. И. Затевахиной, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 912 с.
2. Давлатов С. С. Гнойный холангит: этиология, патогенез, классификация, диагностика и особенности хирургической тактики (обзор литературы) // Вестник врача. Самарканд. 2012. №3. С. 45–51.
3. Митряков П. С. Диагностика острого гнойного холангита // Международный студенческий научный вестник. 2016. №6. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=16658> (дата обращения: 05.07.2024).
4. Хацко В. В., Потапов В. В., Зенин О. К. Билиарный сепсис желчнокаменной этиологии // Медицинские науки. Клиническая медицина. 2016. №3. С. 62–67.
5. Комплексное лечение билиарного панкреатита / М. Д. Дибиров, Л. В. Домарев, М. В. Косаченко, А. А. Ашимова, Т. А. Атаев // Инфекции в хирургии. 2016. №4 (14). С. 38–40.
6. Рыбачков В. В., Дряженков И. Г., Кабанов Е. Н., Дубровина Д. Е. Гнойный холангит и билиарный сепсис // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ, Ярославль, 18–19 мая 2020. С. 160–163.
7. Малахова И. Г., Шкляев А. Е., Уткин И. Ю. Острый холангит, осложненный билиарным сепсисом: клинический случай с благоприятным исходом // Архив внутренней медицины. 2016. №4. С. 65–69. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-65-69.
8. Попов Д. Н., Танцев А. О., Никитина Т. О., Корольков А. Ю. Гибридные хирургические вмешательства в лечении холангита и билиарного сепсиса на фоне холецистохоледохолитиаза // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2019. №3 (178). С. 34–38. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-34-38.
9. Столин А. В., Прудков М. И., Нишневич Е. В. Выбор тактики лечения у больных гнойным холангитом // Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. №3. С. 126–129.
10. Бондаренко В. А., Таранов И. И., Кармиргодиев А. А. Особенности хирургического лечения больных с холедохолитиазом, осложненным холангитом // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21876> (дата обращения: 05.07.2024).
11. Способ лечения гнойного холангита при остром билиарном панкреатите. Патент РФ №2706369: заявл. 08.04.2019; опубл. 18.11.2019. Бюл. №32. 10 с.
12. Виноградов В. В., Зима П. И., Кочиашвили В. И. Непроходимость желчных путей. М.: Медицина, 1977. 311 с.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (РостГМУ), г. Ростов-на-Дону

ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н. А. Семашко» (ЦГБ им. Н.А. Семашко), г. Ростов-на-Дону

Белик Борис Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии РостГМУ, врач-хирург хирургического отделения №2 ЦГБ им. Н.А. Семашко; e-mail: bbelik@yandex.ru.

Тенчурин Ринат Шамильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии РостГМУ, заведующий хирургическим отделением №2 ЦГБ им. Н.А. Семашко; e-mail: tenchurin@gmail.com.

Ефанов Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии РостГМУ, врач-хирург хирургического отделения №1 ЦГБ им. Н.А. Семашко; e-mail: efanov\_su@mail.ru.

Скорляков Владимир Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии РостГМУ, врач-хирург хирургического отделения №2 ЦГБ им. Н.А. Семашко; e-mail: Vvskorlakov@mail.ru.

ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н. А. Семашко», г. Ростов-на-Дону

Абдурагимов Зиявдин Аскерханович – врач эндоскопического отделения; e-mail: ziyavdin61@mail.ru.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Тодоров Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии; e-mail: setodorov@yandex.ru.

Родаков Андрей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; e-mail: rodakov\_andrei@mail.ru.

Лукаш Юлия Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и ортопедии; e-mail: lukash\_yv@rostgmu.ru.

Усаткина Анна Алексеевна – студентка 6-го курса педиатрического факультета; e-mail: Anna.usatkina@rambler.ru.

# ЭРСИЛОН - НА СТРАЖЕ КРАСОТЫ И ЗДОРОВЬЯ

## НАШИ ПРЕИМУЩЕСТВА:

1. Сотрудничество напрямую с производителем
2. Доступные цены на оборудование
3. Надежность и качество
4. Бесплатное обучение
5. Гарантия и сервис

## НАШИ КЛИЕНТЫ:



# EXOTONUS

## АППАРАТЫ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ



## КОСМЕТОЛОГИЯ

- ✓ Лимфостаз
- ✓ Лечение целлюлита
- ✓ Лечение растяжек и стрий
- ✓ Реабилитация после липосакции
- ✓ Коррекция фигуры и лечение жировых отложений
- ✓ Подтяжка кожи в области бедер и верхних конечностей
- ✓ Лечение келоидных рубцов
- ✓ Разглаживание ожогов на коже

## ФИЗИОТЕРАПИЯ

- ✓ Реабилитация после травм
- ✓ Артрит суставов
- ✓ Боль в мышцах предплечья и плечевого сустава
- ✓ Патологии и боли подошвенных мышц стопы
- ✓ Патологии и боли приводящих мышц бедра
- ✓ Замедленно консолидирующий тендинит и тендинит надколенника
- ✓ Бурсит, люмбаго, дорсалгия, стилоидит
- ✓ Цервикалгия, эпикондилит, ахиллодиния
- ✓ Контрактура Дюпюитрена, болезнь Осгуда-Шлаттера
- ✓ Упорные боли после эндопротезирования
- ✓ Деформация Хаглунда, ахиллодиния
- ✓ Синдром грушевидной мышцы
- ✓ Тендинопатия подлопаточной мышцы
- ✓ Метатарзальная невралгия Мортона
- ✓ Подошвенный фасцит/пяточная шпора
- ✓ Синдром напряжения большеберцовой кости
- ✓ Синдром укорочения икроножной мышцы
- ✓ Лечение укорочения мышц бедра
- ✓ Дегенеративно-дистрофические изменения
- ✓ Болезнь Пейрони, эректильная дисфункция

## ХАРАКТЕРИСТИКИ:

Тип воздействия: радиальная и фокусированная волна

Генератор ударной волны: воздушный компрессор

Давление: 1,0-6,0 бар

Частота: 1-21 Гц

Диаметр наконечника:

-радиальная волна 15 мм, 20 мм, 35 мм

-фокусированная волна 15 мм

## ДОСТУПНО ! РЕЗУЛЬТАТИВНО ! НАДЕЖНО !

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ «ЭРСИЛОН»



ERSILON



WWW.ERSILON.RU 8(800)700-17-19 sale@ersilon.ru

# ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н. А. Друккер, Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, Е. Ю. Гречко

**Аннотация. Цель исследования** – изучение в плацентах женщин содержания производных нуклеиновых кислот (нуклеотидов и пуриновых оснований) при физиологической беременности и фетоплацентарной недостаточности (ФПН). **Материалы и методы.** Обследованы плаценты 44 беременных 21–33 лет: I группа – 22 родильницы с ФПН, II группа – 22 женщины без ФПН. В плацентах определялся нуклеотидный состав (аденозинтрифосфат, -дифосфат, циклический аденозинмонофосфат и циклический гуанозинмонофосфат), активность аденин-, аденозин-, гуаниндезаминаз, 5-нуклеотидазы, аденилатциклазы и фосфодиэстеразы. **Результаты.** Оценка содержания пуриновых оснований в ткани ворсинчатого хориона женщин с ФПН выявила определенные закономерности. Уровень мочевой кислоты у них соответствовал

контрольным значениям при достоверном повышении содержания ксантина, гуанина и аденина. Активность гуаниндезаминазы в этих условиях не изменялась относительно нормы. Одновременно установлено значимое (в 1,7 раза) снижение активности адениндезаминазы. Кроме того, более чем в 2 раза оказалась сниженной активность 5-нуклеотидазы на фоне отсутствия изменений активности аденозиндезаминазы, что могло способствовать сохранению уровня аденозина. **Заключение.** Установлено, что при ФПН регуляция обменных процессов в плаценте достигается более выраженным участием адениннуклеотидов, уровень которых значимо повышается в условиях гипоксии для цитопroteкции.

**Ключевые слова:** пуриновые основания, нуклеотиды, фетоплацентарная недостаточность, беременность, плацента.

## FEATURES OF PURINE METABOLISM IN PLACENTAL INSUFFICIENCY

N. A. Drukker, N. V. Palieva, Yu. A. Petrov, E. Yu. Grechko

**Annotation. Objective.** The study of the content of nucleic acid derivatives (nucleotides and purine bases) in women's placentas during physiological pregnancy and fetoplacental insufficiency (AF). **Materials and methods.** Placentas of 44 pregnant women aged 21–33 years were examined: group I – 22 maternity women with AF and group II – 22 women without AF. The nucleotide composition (adenosine triphosphate, -diphosphate, cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate), the activity of adenine, adenosine, guanine deaminases, 5-nucleotidase, adenylate cyclase and phosphodiesterase were determined in the placentas. **Results.** Assessment of the content of purine bases in the villous chorion tissue of women with AF revealed certain patterns. Their uric acid levels corresponded to the control values with

a significant increase in the content of xanthine, guanine and adenine. The activity of guanine deaminase under these conditions did not change relative to the norm. At the same time, a significant (1.7-fold) decrease in adenine deaminase activity was found and 5-nucleotidase activity was reduced by more than 2 times against the background of no changes in adenosine deaminase activity, which could contribute to maintaining adenosine levels. **Conclusion.** It was found that in AF, the regulation of metabolic processes in the placenta is achieved by a more pronounced participation of adenine nucleotides, the level of which increases significantly under hypoxia conditions for cytoprotection.

**Keywords:** purulent cholangitis, acute biliary pancreatitis, decompression of the biliary tract, rehabilitation of the biliary tract.

Плацента, являясь вновь образованным при беременности провизорным органом и обеспечивая прямую связь между организмом матери и развивающимся плодом, представляет собой одну из наиболее сложных тканей млекопитающих. Выступая посредником в создании гормонального комплекса системы мать – плод, плацента выполняет функции железы внутренней секреции, синтезируя гормоны с участием материнских и плодовых предшественников [1, 2].

Способность плаценты синтезировать многие нейропептиды позволяет рассматривать ее как «третий мозг». Существует мнение, что во время беременности плацента защищает нервные центры плода от

воздействия вредных факторов [3, 4]. Установлено, что заболевания беременной обуславливают недостаточную инвазию вневорсинчатого цитотрофобласта в эндотелий сосудов плацентарного ложа эндометрия [5]. Следствием такой ситуации становится нарушение перфузии фетоплацентарного комплекса с дальнейшим развитием гипоксии. Гипоксия как универсальный повреждающий фактор наносит существенный ущерб росту и формированию плода, здоровью ребенка в последующем [6, 7]. В комплексе биохимических нарушений, возникающих в плацентарной клетке в ответ на дефицит кислорода, существенная роль отводится обмену пуринов и нуклеотидов [8, 9].

Цель исследования заключается в изучении содержания ряда производных нуклеиновых кислот (нуклеотидов и пуриновых оснований) в плацентах женщин при физиологической беременности и фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследованы 44 беременных в возрасте от 21 года до 33 лет: 22 родильницы с ФПН (I группа – основная) и 22 женщины без ФПН (II группа – контрольная). В плацентах участниц методом спектрофотометрии изучался нуклеотидный состав (аденозинтрифосфат (АТФ), -дифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат – АМФ), активность аденин-,

аденозин-, гуаниндезаминаза, 5-нуклеотидазы, аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, а также уровни пуриновых оснований (ксантин, гуанин, аденин и мочевиная кислота). Активность аденин-, аденозин-, гуаниндезаминаз определяли по методу Garway (Германия), а аденилатциклазы и фосфодиэстеразы — по методу В. А. Ткачук (1994).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica. Статистическая значимость различий между группами определялась критерием Стьюдента (t-критерий) и непараметрическим критерием Манна — Уитни (U-критерий).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ медико-социального статуса женщин групп сравнения не выявил различий ( $p > 0,05$ ) по возрасту, социальному уровню, семейному положению и характеристикам менструального цикла. В анамнезе у 14 (63,6%) женщин I группы имелось первичное бесплодие эндокринного генеза, другие гинекологические события отмечены у 18,8% в I группе и 23,8% — в группе контроля. Нарушения эндокринной системы преимущественно были представлены аутоиммунным тиреоидитом, диффузным нетоксическим зобом, гипокортицизмом. Анализ данных, касающихся воспалительных заболеваний, позволил установить более высокий удельный вес хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и мочевыделительной системы. Частота представленности экстрагенитальных заболеваний у беременных с ФПН соответствовала 77,3% (17 женщин), в группе без ФПН — 45,5% (10 женщин).

Течение беременности в группах характеризовалось достоверными межгрупповыми отличиями ( $p < 0,05$ ) по следующим заболеваниям: угроза выкидыша в I триместре у 18 которые не были зарегистрированы у пациенток II группы. Аномальная родовая деятельность определена у 5 (22,7%,  $p = 0,011$ ) рожениц I группы. Также у них преобладали такие осложнения родов, как преждевременная отслойка плаценты у 2 (9,1%,  $p = 0,027$ ), другие акушерские кровотечения у 1 (4,5%,  $p = 0,022$ ) и острый

дистресс плода у 15 (68,2%,  $p = 0,004$ ).

Оценка содержания пуриновых оснований и нуклеотидов в ткани ворсинчатого хориона женщин с плацентарной недостаточностью выявила определенные закономерности, отраженные в таблице. Уровень мочевиной кислоты соответствовал контрольным значениям при достоверном повышении содержания ксантина, гуанина и аденина. Активность гуаниндезаминазы в этих условиях не изменялась относительно нормы. Одновременно установлено значимое (в 1,7 раза) снижение активности адениндезаминазы ( $p < 0,01$ ). Более чем в 2 раза оказалась сниженной в плаценте женщин основной группы активность 5-нуклеотидазы на фоне отсутствия изменений активности аденозиндезаминазы, что могло способствовать сохранению уровня аденозина.

Выявленные отклонения в обмене пуринов в плаценте, по-видимому, объясняются гормональным дефицитом, с одной стороны, и возникающим ацидозом — с другой. Последнее приводит к снижению pH в цитоплазме и ядре клеток, вызывая депуринизацию ДНК, катализируемую водородными ионами [10]. Между изменением активности изученных дезаминаз и концентрацией соответствующих субстратов выявлена определенная корреля-

ция. Прежде всего это относится к системе гуанин — дезаминаза — гуанин [11]. Нарастание уровня ксантина может происходить в результате соответствующего превращения гипоксантина [12]. В более ранних исследованиях отмечалось некоторое угнетение активности гуаниндезаминазы и аденозиндезаминазы в конце беременности, хотя содержание гипоксантина и ксантина в плаценте к этому сроку достигло больших величин. Немаловажное значение в появлении мочевиной кислоты в ткани ворсинчатого хориона (очевидно, спонтанно образованной из предшественников [9, 13]), по-видимому, обусловлено низкой активностью адениндезаминазы, когда блокируется путь превращения ее в гипоксантин. Одновременно ингибируется включение аденина в АМФ через аденинфосфорилтрансферазу. Данное предположение подтверждается нарастанием коэффициента АДФ/АМФ, определяемого нами в плаценте. Как следует из данных (см. табл.), уровень АТФ ниже нормы. Это ситуация, при которой концентрация АМФ может снижаться, как и АТФ, но содержание АДФ является достаточным для поддержания необходимого количества АТФ [14].

Первичное звено пуринового и нуклеотидного обмена в плаценте при ФПН — снижение активности

Таблица

Показатели пуринового обмена в плацентах женщин с физиологической беременностью и фетоплацентарной недостаточностью ( $M \pm m$ )

Показатели	Физиологическая беременность	Фетоплацентарная недостаточность	p
Аденин (пмоль/ч ткани)	245,04 ± 17,0	341,52 ± 15,03	0,0021
Ксантин + гуанин (мкг/г)	45,04 ± 3,64	61,80 ± 6,21	0,0064
Мочевая кислота (мкг/г)	101,01 ± 6,71	104,02 ± 9,22	0,1502
Гуаниндезаминаза (нмоль/мг/ч)	0,84 ± 0,11	0,99 ± 0,08	0,0738
Адениндезаминаза (нмоль/мг/ч)	0,51 ± 0,06	0,03 ± 0,01	0,0017
АТФ (мкг/г ткани)	2,68 ± 0,48	1,84 ± 0,41	0,0020
АДФ/АМФ	1,23 ± 0,33	2,9 ± 0,21	0,0041
Аденозиндезаминаза (нмоль/мг/ч)	1,69 ± 0,50	1,68 ± 0,90	0,3333
5-нуклеотидаза (нмоль/мг/ч)	0,66 ± 0,05	0,31 ± 0,06	0,0004

Примечание.  $p < 0,01$  — отличия достоверны по отношению к контрольным значениям.

фермента обмена АМФ и падение уровня АТФ. Предполагается, что нарушения в системах и клетках материнского организма, обусловленные некоторыми заболеваниями женщины, приводят к соответствующим изменениям в ней обмена пуринов с момента формирования плаценты [15, 16]. Последнее способствует истощению энергетических запасов. Однако во всех случаях беременность закончилась срочными родами. Известно, что исход беременности и родов для

матери и плода во многом зависит от уровня адаптационно-гомеостатических реакций в плаценте. Возможно, в данном случае направление этих реакций в плаценте идет по пути синтеза из АМФ аденозина, роль которого в метаболизме заключается в усилении плацентарного кровотока [17–19]. В работе установлено, что в условиях ФПН регуляция обменных процессов в плаценте достигается путем активации адениннуклеотидов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что высказанное нами предположение о важной роли продуктов обмена нуклеиновых кислот (адениннуклеотиды, нуклеозиды и пуриновые основания) в поддержании клеточного плацентарного метаболизма нашли свое подтверждение при плацентарной недостаточности. Эти новые данные позволят расширить представления о патогенезе ФПН и связанных с ней осложнениях беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Placental adaptations in growth restriction / S. Zhang, T. R. H. Regnault, P. L. Barker, K. J. Botting, I. C. McMillen, C. M. McMillan, C. T. Roberts, J. L. Morrison // *Nutrients*. 2015. V. 7 (1). P. 360–389.
2. Зенкина В. Г., Сахоненко В. А., Зенкин И. С. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29321> (дата обращения: 28.08.2024).
3. Prenatal major depressive disorder, placenta glucocorticoid and serotonergic signaling, and infant cortisol response / L. R. Stroud, G. D. Papandonatos, S. H. Parade, A. L. Salisbury, M. G. Phipps, B. M. Lester, J. F. Padbury, C. J. Marsit // *Psychosom. Med.* 2016. V. 78 (9). P. 979–990. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000410.
4. Значение фетоплацентарной недостаточности в формировании отсроченной манифестации перинатальных поражений центральной нервной системы у детей / Н. А. Друккер, Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, Т. Н. Погорелова, И. Г. Арндт // *Главный врач Юга России*. 2022. №2 (83). С. 44–46.
5. Мочевая кислота – «новый» старый маркер преэклампсии и ее осложнений (обзор литературы) / В. К. Наволоцкая, Е. С. Ляшко, Е. М. Шифман, А. В. Куликов, Р. Р. Арустамян, Н. Ю. Пылаева // *Проблемы репродукции*. 2018. №24 (4). С. 94–101.
6. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies / K. K. Ferguson, J. D. Meeker, T. F. McElrath, B. Mukherjee, D. E. Cantonwine // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. V. 216 (5). P. 527.e1–527.e9.
7. Роль протеомного дисбаланса в патогенезе задержки роста плода / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, Н. В. Палиева, И. Г. Пелипенко, А. А. Никашина, И. А. Аллилуев, А. В. Ларичкин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020. №19 (3). С. 52–56. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-52-56.
8. Мясникович А. А., Тишковец Е. В. Патогенетическое значение нарушений механизмов регуляции метаболизма пуринов // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020. №2. С. 40–45; URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1103> (дата обращения: 26.08.2024).
9. Золин П. П. Обмен гипоксантина в постреанимационном периоде: монография. Саратов: IPR Media, 2018. 207 с.
10. Adenosine Kinase couples sensing of cellular potassium depletion to purine metabolism / R. R. de Oliveira, R. Moraes-Neto, S. A. Rocco, M. L. Sforça, C. C. Polo, C. C. Tonoli, G. F. Mercaldi, A. T. Cordeiro, M. T. Murakami, K. G. Franchini // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 11988. DOI: 10.1038/s41598-018-30418-5.
11. Чиж Г. Очерки клинической биохимии. Глава 1. Метаболизм азотистых оснований. Изд-во: MEDACH, 2021. 299 с.
12. Elmas O., Aliciguzel Y., Simsek T. The relationship between hypertension and plasma allantoin, uric acid, xanthine oxidase activity and nitrite, and their predictive capacity in severe preeclampsia // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016. V. 36 (1). P. 34–38.
13. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, Н. В. Палиева, И. А. Аллилуев, А. В. Ларичкин // *Проблемы репродукции*. 2019. №25 (6). С. 112–118.
14. Giorgi V. S., Witkin S. S., Bannwart-Castro C. F. Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with pre-eclampsia: association with proinflammatory cytokine production and uric acid levels // *Pregnancy Hypertension*. 2016. V. 6 (4). P. 400–405.
15. Placental inflammation in pre-eclampsia by Nod-like receptor protein (NLRP3) inflammasome activation in trophoblasts / G. S. Stodle, G. B. Silva, L. H. Tangers, L. M. Gierman, I. Nervik, U. E. Dahlberg, C. Sun, M. H. Aune, L. C. V. Thomsen, L. Bjørge, A. C. Iversen // *Clinical and Experimental Immunology*. 2018. V. 193 (1). P. 84–94. DOI: 10.1111/cei.13130.
16. Mikhelson A. A., Pogorelova T. N., Gunko V. O. Impairments in metabolism of amino acids-precursors of neurotransmitters-in the premature birth // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2022. V. 16 (1). P. 54–59. DOI: 10.1134/S1990750822010061.
17. Значение оксида азота и кахектина в патогенезе преждевременных родов / Н. А. Друккер, С. Н. Селютина, Н. В. Ермолова, А. Л. Чикин, Н. В. Палиева // *Акушерство и гинекология*. 2020. №3. С. 72–78.
18. Изменение состава сложных белков в субклеточных фракциях синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская, А. С. Дегтярева // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. №24 (1). С. 38–42.
19. Погорелова Т. Н., Михельсон А. А., Гунько В. О., Палиева Н. В. Значение гидролитической деструкции белков субклеточных фракций плаценты в генезе ее дисфункции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021. №21 (2). С. 21–25.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
 Друккер Нина Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: n.drukker@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1605-6354.  
 Палиева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: nat-palievea@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2278-5198.  
 Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809.  
 Гречко Екатерина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: ek.gre4ko2017@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5958-0087.

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРОСНИКОВ HCL-32 И HCL-33 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПОМАНИИ У СТУДЕНТОВ

М. Н. Дмитриев, Д. О. Баева, М. М. Дмитриева

**Аннотация.** Биполярное расстройство является одним из частых психических расстройств, манифестирующих в молодом возрасте. Для его ранней диагностики широко используются скрининговые методы. В настоящей статье анализируется применение старой (HCL-32) и новой (HCL-33) версий опросника симптомов гипомании у студентов медицинского университета. Обнаружены показатели высокой частоты

этого расстройства у молодежи. HCL-33 показал более высокую специфичность. Дискутируются вопросы о целесообразности изменения порогового значения этой шкалы при скрининге молодежи.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, гипомания, скрининг, опросник симптомов гипомании, HCL-32, HCL-33.

## COMPARATIVE STUDY OF THE USE OF THE HCL-32 AND HCL-33 QUESTIONNAIRES TO IDENTIFY HYPOMANIA IN STUDENTS

M. N. Dmitriev, D. O. Baeva, M. M. Dmitrieva

**Annotation.** Bipolar disorder is one of the most common mental disorders that manifest at a young age. Screening methods are widely used for its early diagnosis. This article analyzes the use of the old (HCL-32) and new (HCL-33) versions of the questionnaire of symptoms of hypomania in medical university students. Indicators of

a high incidence of this disorder in young people have been found. HCL-33 showed higher specificity. Questions are being discussed about the expediency of changing the threshold value of this scale when screening young people.

**Keywords:** bipolar disorder, hypomania, screening, hypomania checklist, HCL-32, HCL-33.

Биполярное расстройство (БР) относится к группе первичных (по МКБ-11) психических расстройств и представляет собой хроническое аффективное заболевание, которое характеризуется сменяющимися друг друга эпизодами депрессии, гипомании/мании и периодами ремиссии [1]. С конца XX века стало меняться понимание классической Крепелиновской модели маниакально-депрессивного психоза на более современное расстройство биполярного спектра [2]. Изменение подходов к диагностике привело к значительному трансформациям данных эпидемиологии БР. Так, распространенность БР выросла с 1 до 6,4% популяции к началу XXI века [2–5].

Поскольку манифестация приходится на возраст 15–25 лет, особый интерес представляют данные по этой возрастной группе [6]. В глобальном масштабе заболеваемость БР среди подростков и молодежи за период 1990–2019 годы увеличилась с 79,21 до 84,97 на 100 тыс. населения. Наибольший рост заболеваемости в этот период наблюдался у лиц в возрасте 20–24 лет, что соответствует возрасту учащихся высшей школы [7].

Эта тенденция прежде всего связана с расширением диагностических рамок гипомании, особенно субклинических форм. Гипоманиакальные эпизоды могут быть доста-

точно короткой продолжительности (до нескольких дней); они характеризуются отсутствием психотического уровня нарушений и не ведут к значительной дезадаптации [4, 8].

Такая субклиническая подпороговая симптоматика представляет значительные трудности в распознавании состояния. Это связано как с наличием коморбидной психической и личностной патологии, так и с проблемой отграничения униполярных депрессий от БР [9–11]. Многие пациенты находятся в длительном продромальном периоде, предшествующим первому маниакально-гипоманиакальному эпизоду. Он может длиться от нескольких недель до 10–12 лет, прежде чем расстройство полностью разовьется. Перемены в настроении, проявляющиеся у детей, подростков и молодых взрослых, включают очерченные и субсиндромальные депрессивные эпизоды, достигающие уровня большого депрессивного расстройства, а также тревогу и эпизодические субсиндромальные маниакальные симптомы, такие как нарушения сна, гневливость или раздражительность, повышенная энергичность и быстрые колебания настроения [12]. При этом дебют БР в виде депрессивного эпизода выявляется в 50–80% случаев [10]. У 60–70% пациентов изначальный диагноз рекуррентного депрессивного расстройства в течение

5–10 лет сменяется биполярным аффективным расстройством [13].

При изучении аффективной патологии у студентов показатели заболеваемости оказываются, как правило, гораздо выше общепопуляционных значений. В исследовании 2018 года о перепадах настроения в анамнезе сообщили 49,2% студентов Рурского университета (Германия), при этом у 15,8% была отягощенная наследственность по аффективным расстройствам. Многие из них имели высокий риск БР [14]. В период пандемии COVID-19 наличие депрессивных симптомов зарегистрировали у 59,1% студентов [15]. Проведенный метаанализ публикаций с 2002 по 2023 год выявил общий уровень распространенности симптомов депрессии в 21,1% среди учащихся высших учебных заведений Германии [16].

При первичном обращении по поводу рекуррентных депрессий у учащихся университета Эдинбурга (Великобритания) БР в соответствии с критериями DSM-IV было диагностировано у 16,1%; у 16,2% обнаружена фармакогенно-индуцированная гипомания [17]. В этой же когорте пациентов при применении скрининговых тестов диагностические критерии БР были выявлены от 47,1 до 77,0% — в зависимости от метода.

Бразильское проспективное когортное исследование, включающее популяционную выборку молодых

людей в возрасте от 18 до 24 лет, обнаружило наличие маний или гипоманий у 12,8% респондентов, а у 4,6% в течение последующих 5 лет развилась симптоматика БР, т. е. суммарно у 17,4% выборки молодежи [18].

В однотипных небольших выборках студентов-медиков в серии исследований, проведенных в Ростове-на-Дону за последнее десятилетие, стабильно обнаруживали высокую частоту гипомании по методике HCL-32, достигающую 45–68% интервьюентов [19–21]. Была показана высокая сопряженность гипомании с тревогой, депрессией и гипертимным аффективным темпераментом.

Всё вышеизложенное показывает необходимость ранней диагностики расстройств биполярного спектра, особенно у студенческой молодежи. Для решения этой задачи были разработаны различные тестовые методики, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью [22]. Использование инструментов самооценки для скрининга БР, которые эффективны как по времени, так и по затратам, может помочь в своевременном выявлении этого заболевания. С этой целью применяются четыре основных самоопросника для обнаружения расстройств биполярного спектра, а именно: опросник расстройств настроения (MDQ), шкала диагностики биполярного спектра (BSDS), опросник симптомов гипомании (HCL-32) и вопросник/опросник перепадов настроения (MSQ/MSS).

Для идентификации пациентов с гипоманиакальными симптомами в анамнезе в клинических и неклинических условиях, что более характерно для БР II типа и чаще всего встречается у современной молодежи, более чувствителен HCL-32 [22–24]. Созданный в 2005 году J. Angst самоопросник симптомов гипомании *Hypomania Checklist-32* (HCL-32) быстро приобрел всемирную популярность. Точка разделения (пороговый балл), равная 14 баллам, была одинакова во всех языковых версиях [25]. При накоплении данных с использованием HCL-32 были получены значительные расхождения встречаемости гипомании в различных странах и субпопуляциях [26, 27].

Попытки модернизации привели к созданию новой версии опросника гипомании — HCL-33 [27]. Было доказано, что эта версия обладает более высокой специфичностью

и прогностической ценностью, чем HCL-32 [26]. Валидизация китайской версии HCL-33 показала, что оптимальная точка разделения, позволяющая отличить БР от большого депрессивного расстройства (БДР), составляла 15 баллов, а точки отсечения — 14 и 13 баллов — позволяли отличить БР I и II типа от БДР соответственно [27]. Русская версия этого метода продемонстрировала оптимальное пороговое значение в 16 баллов [28].

При исследовании в 2019 году выборки подростков, страдающих депрессией, в Чжэнчжоу (Китай) было установлено оптимальное пороговое значение в 18 баллов по HCL-33 для отличия БР от БДР, что соответствовало 15 баллам для взрослого китайского населения [29]. При обзоре литературы не обнаружено указаний по изменению порогового балла у подростков или молодежи для русской версии HCL-33.

Это имеет важное значение для правильной оценки реальной эпидемиологии расстройств биполярного спектра, особенно при непсихотическом уровне выявляемой симптоматики [30]. Поскольку оценки распространенности, полученные с помощью скрининговых методов, значительно превышают результаты большинства структурированных интервью, разница может составлять от 2,5 до 5 раз. По данным американских авторов, процент пациентов с БР в первичном медицинском звене, выявленном в ходе структурированных психиатрических интервью, в большинстве исследований колебался от 0,5 до 4,3%, достигая в двух работах 9,3–11,4%. При этом положительный результат скрининга на БР с использованием опросника по БР был обнаружен у 7,6–9,8% пациентов [23].

Всё вышеизложенное демонстрирует актуальность изучения скрининговых методов выявления признаков биполярного спектра у студентов как группы наибольшего риска. В связи с этим целью настоящего пилотного исследования было сравнение результатов выявления гипомании у студентов-медиков двумя методами: HCL-32 и HCL-33.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Весной и осенью 2024 года проведено анкетирование студентов Ростовского ГМУ с исполь-

зованием опросников гипоманий HCL-32 и HCL-33. Предварительно было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Применяли электронную онлайн-версию тестов. Использование онлайн-инструмента скрининга для выявления анамнестических гипоманиакальных эпизодов показало валидность и надежность, аналогичные традиционному письменному методу [24]. Применяли валидизированную русскоязычную версию опросников гипоманий [31, 32]. Для HCL-32 в качестве порога разделения считали 14 баллов [31], а для HCL-33 — 16 [32].

Для снижения риска установочных и автоматических ответов при выполнении задания интервал между анкетированиями составил 5–8 дней. С этой же целью дополнительно студенты заполнили несколько других психометрических опросников. Общая выборка составила 230 человек. С помощью HCL-32 проанкетированы 125 человек (группа 1), HCL-33 — 194 человека (группа 2); из них 110 человек прошли оба скрининга. Средний возраст опрошенных составил 22,51 года. Данные оценивались для установления степени специфичности и надежности избранных шкал. Обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel и SPSS23.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе анкетированных HCL-32 наличие гипомании в анамнезе было выявлено у 58 (46,4%) человек, а во второй группе (HCL-33) — у 68 (35,05%) человек.

Среди 110 студентов, заполнивших оба опросника, по данным HCL-32, анамнестические признаки гипомании были у 55 (50%), по данным HCL-33 — у 40 (36,36%) человек. У 36 из них (32,7% от данной подгруппы и 15,65% от общей выборки исследования) диагностически значимый уровень гипомании выявлен при двойном тестировании, при этом у 23 студентов обнаружена гипомания только по одной из шкал: по HCL-32 — 19 человек, по HCL-33 — 4 человека. Графически эти результаты представлены на рисунке 1.

Кроме того, была проанализирована взаимосвязь результатов, полученных при перекрестном тестировании обеими шкалами HCL с помощью коэффициента

корреляции Пирсона. В результате установлена заметная зависимость (0,697) между ответами на оба самоопросника при уровне значимости 0,01 ( $p \leq 0,01$ ). Результаты приведены в таблице.

Дополнительно анализировали, на сколько баллов расходятся результаты тестирования при заполнении первой и второй анкет. Мы посчитали, что расхождение 3 балла и ниже является относительно достоверным и выявлено у 74 (67,27%) человек от числа заполнивших оба опросника. У 24 (21,8%) респондентов расхождение в ответах составило от 4 до 6 баллов, а свыше 7 баллов — у 12 (10,9%) человек.

Отдельно рассмотрели изменение частоты выявления гипомании при возможных изменениях точки разделения HCL-33 согласно рекомендациям русской версии (16 баллов — пороговое значение) и азиатской/китайской версии для взрослых (15 баллов) и подростков (18 баллов). Результаты этого анализа показаны на рисунке 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных обращает внимание высокая частота выявления анамнестических признаков гипомании у студентов-медиков при применении как старой, так и новой версии опросника HCL. В первой группе она значительно выше (46,4 против 35,05%), и этот показатель сопоставим с данными, полученными в предыдущие годы у ростовских студентов [19–21]. Новый опросник HCL-33 обладает меньшей чувствительностью. Но даже в этом случае полученные результаты многократно превосходят данные литературы о распространенности гипомании и любых проявлений биполярного спектра.

Может быть несколько взаимосвязанных объяснений этому противоречию. Существует проблема культуральных и лингвистических особенностей восприятия вопросов психометрических шкал, в частности HCL-32. Так, В. Augustin (2022) на значительной выборке в несколько тысяч человек показал достоверные различия в ответах между латиноамериканской и карибской испаноязычными группами, а также англоязычной группой при скрининге депрессивных и маниакальных симптомов [33].

Такие кросс-культуральные отличия ставят вопрос о том, что выявляется с помощью психометрического опросника: собственно гипомания (особенно при пограничном, субсиндромальном уровне) или заострение личностных особенностей, где вопросы анкет воспринимаются интервьюентами как показатели здоровья? Согласно концепции аффективных темпераментов, гипертимный вариант можно рассматривать как предрасполагающий фактор к развитию БР, преимущественно II типа. Однако исследователи из Болгарии, где язык схож по лингвистической структуре с русским, показали, что он чаще встречается у здоровых людей [34]. Собственное исследование показало значительную корреляционную связь между наличием

признаков гипомании по опроснику HCL-32 с гипертимным и циклоидным аффективными темпераментами [21]. Таким образом, благодаря высокой чувствительности в определенных культурах опросник HCL (особенно его старая версия) может частично захватывать людей с гипертимной или циклоидной акцентуацией. Это, вероятно, и объясняет разницу между частотой выявления расстройств биполярного спектра с помощью клинических и скрининговых методик [23].

Изменение «настроек чувствительности» на примере учета пороговых баллов китайской версии HCL-33 для взрослых и подростков показало двукратное снижение показателей частоты гипомании (43,3 против 21,2%). Возможно, настоящее пилотное исследование послужит толчком

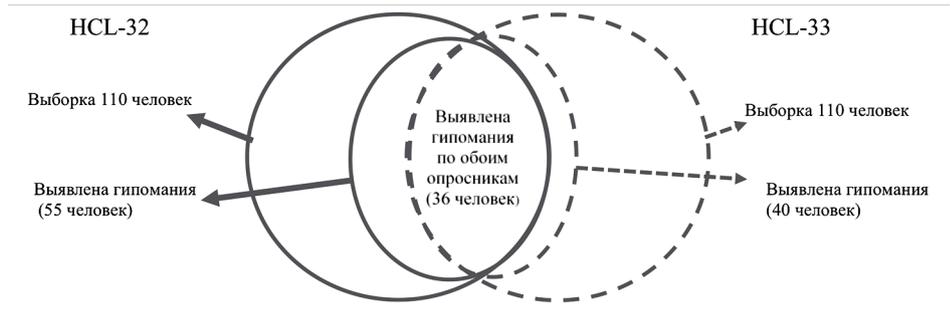


Рис. 1. Соотношение распределения частоты положительных ответов при заполнении обоих опросников гипомании

Таблица

Результаты расчета коэффициента корреляции Пирсона для переменных «HCL-33» и «HCL-32»

		HCL33	HCL32
HCL-33	Корреляция Пирсона	1	0,697*
	N	110	110
HCL-32	Корреляция Пирсона	0,697*	1
	N	110	110

Примечание. \* — корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

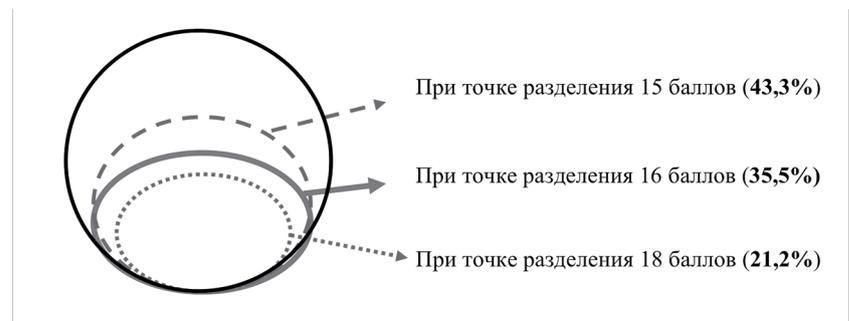


Рис. 2. Частота гипомании при разных значениях точки разделения (порогового балла) по шкале HCL-33

к проведению валидации русской версии HCL-33 для подростков и молодежи. Экстраполируя предварительные данные, точкой разделения может быть уровень утвердительных ответов в 18–19 баллов.

Тем не менее выявление большого количества студентов-респондентов с признаками гипомании/БР настораживает и указывает на то, что эта возрастная и социальная группа подвержена высокому риску манифестации этого заболевания. Ранняя диагностика и терапевтическое вмешательство на стадии продромального периода может снизить медико-социальное бремя БР, поскольку эта стратегия потенциально способна отсрочить, уменьшить тяжесть или даже предотвратить полномасштабный психоз [14].

Проведенное исследование выявило также методологические сложности, которые заключаются в недобросовестном заполнении анкет. Именно сравнительный анализ заполнения одним человеком двух однотипных опросников через короткий промежуток времени показал, что умеренные и значительные расхождения утвердительных ответов зарегистрированы у трети интервьюентов (21,8 и 10,9% соответственно). В это число вошли как студенты с наличием аномалистической гипомании, так и без нее. Это заставляет сомневаться в достоверности определенного числа результатов. Решением этой проблемы может быть значительное увеличение выборки интервьюентов, более тщательная проработка мотивации к участию в исследовании, дизайна электронной анкеты и отсе-

чение таких сомнительных анкет от последующего анализа.

## ВЫВОДЫ

Перекрестное скрининговое исследование опросниками HCL-32 и HCL-33 выявило высокую частоту анамнестической гипомании у студентов-медиков, что указывает на значительный риск развития БР. Два метода имеют различную чувствительность, которая выше у старой версии. Заметный разброс показателей требует проведения валидации этих методов в группах молодежи и подростков. Полученные данные ставят вопрос о необходимости дальнейшего комплексного исследования психического здоровья студентов для своевременной коррекции возможных нарушений.

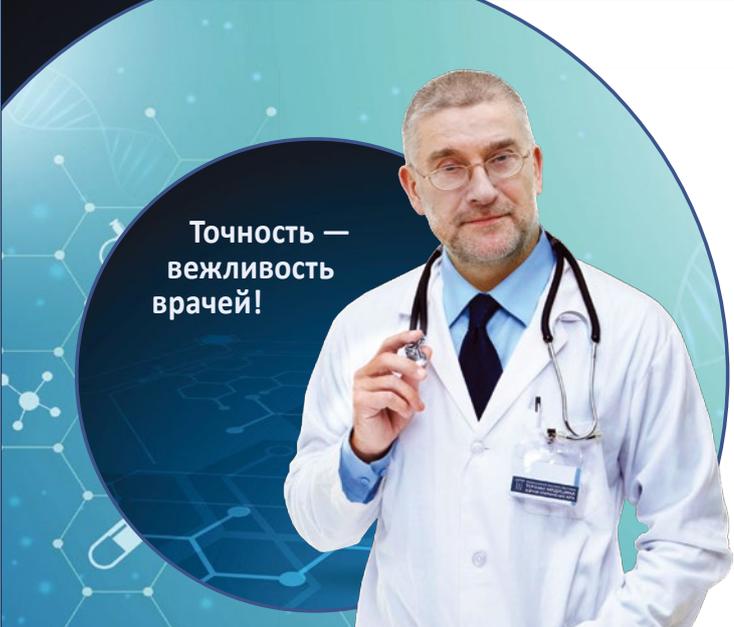
## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review / A. A. Nierenberg, B. Agustini, O. Kähler-Forsberg, C. Cusin, D. Katz, L. G. Sylvia, A. Peters, M. Berk // JAMA. 2023. V. 330 (14). P. 1370–1380. DOI: 10.1001/jama.2023.18588.
2. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders / H. S. Akiskal, M. L. Bourgeois, J. Angst, R. Post, H. Mjler, R. Hirschfeld // Journal of Affective Disorders. 2000. V. 59 (Suppl 1). P. S5–S30. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00203-2.
3. Humpston C. S., Bebbington P., Marwaha S. Bipolar disorder: Prevalence, help-seeking and use of mental health care in England. Findings from the 2014 Adult Psychiatric Morbidity Survey // Journal of Affective Disorders. 2021. V. 282. P. 426–433. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.151.
4. Hoertel N., Le Strat Y., Angst J., Dubertret C. Subthreshold bipolar disorder in a U.S. national representative sample: prevalence, correlates and perspectives for psychiatric nosography // Journal of Affective Disorders. 2013. V. 146 (3). P. 338–347. DOI: 10.1016/j.jad.2012.09.016.
5. Judd L. L., Akiskal H. S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases // Journal of Affective Disorders. 2003. V. 73 (1–2). P. 123–131. DOI: 10.1016/s0165-0327(02)00332-4.
6. Findling R. L., Zhou X., George P., Chappell P. B. Diagnostic Trends and Prescription Patterns in Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Bipolar Disorder // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2022. V. 61 (3). P. 434–445. DOI: 10.1016/j.jaac.2021.05.016.
7. Global, regional and national burdens of bipolar disorders in adolescents and young adults: a trend analysis from 1990 to 2019 / Y. Zhong, Y. Chen, X. Su, M. Wang, Q. Li, Z. Shao, L. Sun // General Psychiatry. 2024. V. 37 (1). P. e101255. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101255.
8. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania / J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi, V. Ajdacic, D. Eich, W. Rössler // Journal of Affective Disorders. 2003. V. 73 (1–2). P. 133–146. DOI: 10.1016/s0165-0327(02)00322-1.
9. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative / K. R. Merikangas, R. Jin, J. P. He, R. C. Kessler, S. Lee, N. A. Sampson, M. C. Viana, L. H. Andrade, C. Hu, E. G. Karam, M. Ladea, M. E. Medina-Mora, Y. Ono, J. Posada-Villa, R. Sagar, J. E. Wells, Z. Zarkov // Archives of general psychiatry. 2011. V. 68 (3). P. 241–251. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
10. O'Donovan C., Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder // Frontiers in Psychiatry. 2020. V. 11. P. 500. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00500.
11. Baldessarini R. J., Vázquez G. H., Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge // International Journal of Bipolar Disorders. 2020. V. 8 (1). P. 1. DOI: 10.1186/s40345-019-0160-1.
12. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention / A. C. Rios, M. N. Noto, L. B. Rizzo, R. Mansur, F. E. Jr. Martins, R. Grassi-Oliveira, C. U. Correll, E. Brietzke // Revista brasileira de psiquiatria. 2015. V. 37 (4). P. 343–349. DOI: 10.1590/1516-4446-2014-1620.
13. Diagnosis of bipolar disorder in primary and secondary care: what have we learned over a 10-year period? / A. Daigneault, C. Duclos, S. Saury, J. Paquet, D. Dumont, S. Beaulieu // Journal of Affective Disorders. 2015. V. 174. P. 225–232. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.057.
14. At-risk symptoms of bipolar disorder in a university student cohort / I. S. Haussleiter, S. Lorek, E. Zeschel, S. Mattausch, M. Meyers, G. Juckel // Psychiatry research. 2018. V. 265. P. 324–333. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.05.010.
15. Well-Being and Mental Health of Students during the COVID-19 Pandemic / R. M. Holm-Hadulla, M. Klimov, T. Juche, A. Mjtner, S. C. Herpertz // Psychopathology. 2021. V. 54 (6). P. 291–297. DOI: 10.1159/000519366.
16. Depressive Symptoms Among Higher Education Students in Germany—A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Heumann, A. V. Palacios-Siebe, C. Stock, K. Heinrichs // Public Health Reviews. 2024. V. 45. P. 1606983.
17. The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework / D. J. Smith, N. Harrison, W. Muir, D. H. Blackwood // Journal of affective disorders. 2005. V. 84 (2–3). P. 167–178.
18. Risk factors for new-onset bipolar disorder in a community cohort: A five-year follow up study / S. L. Bach, T. A. Cardoso, F. P. Moreira, T. C. Mondin, M. Simjanoski, F. P. Kapczinski, B. N. Frey, L. D. M. Souza, R. A. da Silva, K. Jansen // Psychiatry research. 2021. V. 303. P. 114109. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114109.
19. Дмитриев М. Н. Явные и латентные расстройства биполярного спектра у студентов: проблемы диагностики границ // Ошибки и заблуждения в психиатрии. Материалы Российской научной конференции. Ростов-на-Дону: ФГБОУ ВО РостГМУ, 2023. С. 46–49.
20. Дмитриев М. Н. Латентные расстройства биполярного спектра у студентов: акцент на гипоманию // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: тезисы XVII Съезда психиатров России совместно с Международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации 15–18 мая 2021 года. Санкт-Петербург. Под общ. ред. Н. Г. Незнанова. СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2021. С. 76–78.
21. Aspects of the affective disorders and the affective temperaments in medical students from Rostov-on-Don, Russia / M. Dmitriev, E. Nikitenko, M. Mamedova, N. Spryskhov // E3S Web of Conferences. 2020. V. 210. P. 19022.

22. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies / A. F. Carvalho, Y. Takwoingi, P. M. Sales, J. K. Soczynska, C. A. Kähler, T. H. Freitas, J. Quevedo, T. N. Hyphantis, R. S. McIntyre, E. Vieta // *Journal of Affective Disorders*. 2015. V. 172. P. 337–346. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.024.
23. The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: a systematic review / J. M. Cerimele, L. A. Chwastiak, S. Dodson, W. J. Katon // *General hospital psychiatry*. 2014. V. 36 (1). P. 19–25.
24. e-HCL-32: a useful, valid and user friendly tool in the screening of bipolar II disorder / D. Hidalgo-Mazzei, A. Mateu, J. Undurraga, A. R. Rosa, I. Pacchiarotti, M. Bonnin Cdel, J. Sánchez-Moreno, F. Colom, E. Vieta // *Comprehensive psychiatry*. 2015. V. 56. P. 283–288. DOI: 10.1016/j.comppsy.2014.09.008.
25. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients / J. Angst, R. Adolfsson, F. Benazzi, A. Gamma, E. Hantouche, T. D. Meyer, P. Skeppar, E. Vieta, J. Scott // *Journal of Affective Disorders*. 2005. V. 88 (2). P. 217–233. DOI: 10.1016/j.jad.2005.05.011.
26. Comparison of the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32), the 33-item Hypomania Checklist (HCL-33) and the Mood Disorders Questionnaire (MDQ) for bipolar disorder / Y. Feng, Y.-Y. Wang, W. Huang, G. S. Ungvari, C. H. Ng, G. Wang, Z. Yuan, Y.-T. Xiang // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017. V. 71 (6). P. 403–408.
27. The 33-item Hypomania Checklist (HCL-33): A new self-completed screening instrument for bipolar disorder / Y. Feng, Y. T. Xiang, W. Huang, G. Wang, L. Feng, T.-F. Tian, Y. Geng, G. S. Ungvari, H. F. K. Chiu, A. W. Y. Tse, J. Angst // *Journal of Affective Disorders*. 2016. V. 190. P. 214–220.
28. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression / S. N. Mosolov, P. A. Yaltonskaya, O. V. Senko, J. Angst // *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021. V. 4. P. 1–7.
29. Validation of the 33-item Hypomania Checklist (HCL-33) in screening adolescents with bipolar disorder / Y. Zhang, W. Li, W. Y. Zhang, F. He, H.-P. Pa, T. Cheung, G. S. Ungvari, S. Li, Y.-T. Xiang, J. Angst // *Journal of affective disorders*. 2021. V. 281. P. 786–791.
30. Дмитриев М. Н. Проблемы установления границ аффективных расстройств при непсихотическом уровне нарушений // *Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 15–18 мая 2021 года. СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева. 2021. С. 1236–1237.*
31. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression / S. N. Mosolov, A. V. Ushkalova, E. G. Kostukova, A. A. Shafarenko, P. V. Alfimov, A. B. Kostyukova, J. Angst // *Journal of Affective Disorders*. 2014. V. 155. P. 90–95.
32. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-33) for the detection of bipolar disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression / S. N. Mosolov, P. A. Yaltonskaya, O. V. Senko, J. Angst // *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021. V. 4. P. 1–7.
33. Augustin B. Cultural and Linguistic Effects on Diagnostic Testing in Spanish-Speaking Latin America Briana Augustin. North Carolina: University of North Carolina at Chapel Hill, 2022. 35 p.
34. Marinova P, Hranov L. G. Is hyperthymic temperament an alarming sign? // *European Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 23 (2). P. 372–373.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
 Дмитриев Максим Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии; e-mail: dmitriev.max@mail.ru.  
 Баева Дарья Олеговна – ординатор кафедры психиатрии; e-mail: tliman@inbox.ru.  
 Дмитриева Мирослава Максимовна – студентка педиатрического факультета.



Точность —  
вежливость  
врачей!

# 7-9 НОЯБРЯ

## г. РОСТОВ-НА-ДОНУ Южный федеральный округ



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

+7 (863) 221-39-78



Медицинский Конгресс-Выставка  
**ТОЧНАЯ МЕДИЦИНА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ЮГА**

ЗАПЛАНИРУЙТЕ УЧАСТИЕ на 2024 год!



### ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАСХОДНЫЕ ОДНОРАЗОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ:



- гинекологии (зонд уrogenитальный, зеркало гинекологическое, набор гинекологический)
- оториноларингологии (шпатель, пинцет, палочка-тампон, ушная воронка, зеркало носовое)
- изделия для первичной обработки новорожденных (амниотом, браслеты, зажим для пуповины)
- салфетки проспиртованные
- изделия для интенсивной терапии и реанимации (катетеры, зонды, мочеприемники), контейнеры для сбора биологического материала



**Прямые поставки  
от китайского  
производителя.  
Низкие цены.  
Качество продукции.**



**Особые условия  
при оптовых  
поставках.**

**Бесплатная  
доставка по СПб  
и до  
транспортной  
компании.**

**Акции.**

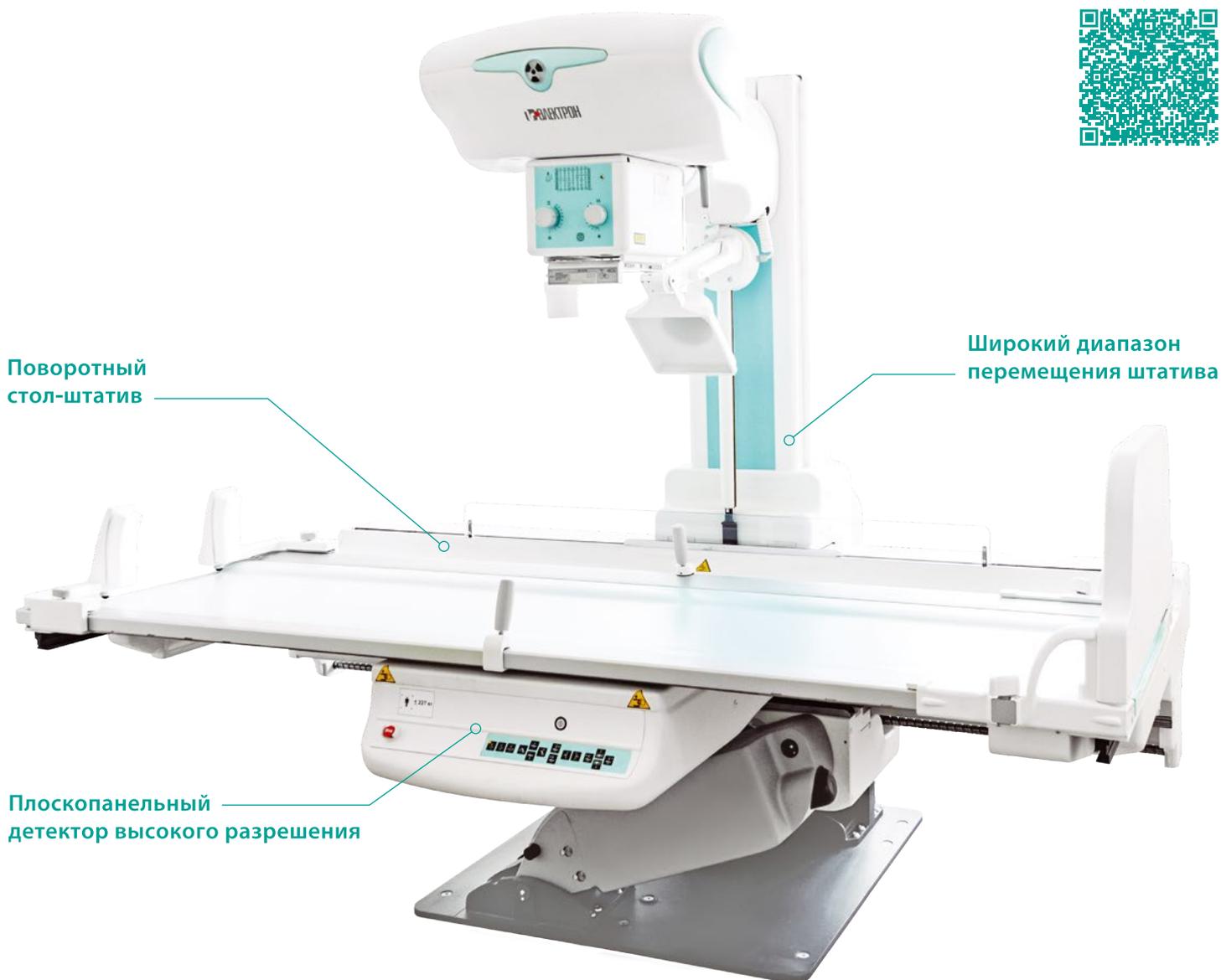


**ООО «ЮНИКОРНМЕД»**

193135, г. Санкт-Петербург,  
пр. Большевиков, 56/4,  
тел./факс: (812) 702-33-04  
www.unicmed.ru, info@unicmed.ru



# КОМПЛЕКС РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ТЕЛЕУПРАВЛЯЕМЫЙ КРТ



Поворотный  
стол-штатив

Широкий диапазон  
перемещения штатива

Плоскопанельный  
детектор высокого разрешения

- **Динамический плоскопанельный детектор высокого разрешения**
- **Режимы съёмки: рентгенография, рентгеноскопия, линейная томография**
- **Полностью дистанционное управление комплекса**
- **Функции томосинтеза и сшивки**

*«Во время эксплуатации в нашем учреждении аппараты показали себя с наилучшей стороны. Получаемые на них цифровые снимки позволяют проводить качественную диагностику пациентов. Важное значение для диагностики имеет возможность записи в скопическом режиме. Есть возможность хранить снимки в электронном архиве и делать отчетность разных параметров»*

ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»

# ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ТИРЕОПАТИЯХ И ЭУТИРЕОИДНОМ СОСТОЯНИИ

И. М. Магомедова, К. Г. Камалов

**Аннотация.** Цель – продемонстрировать влияние на углеводный обмен субклинических тиреопатий и эутиреоидного состояния на примере больных Республики Дагестан. **Материалы и методы.** Обследование 168 пациентов проводилось в течение 2021–2022 гг. Было выделено пять групп: с манифестным тиреотоксикозом; с субклиническим тиреотоксикозом; с манифестным гипотиреозом; с субклиническим гипотиреозом; с эутиреоидной патологией с высококонормальным уровнем тиреотропного гормона. Контрольная группа здоровых обследуемых составила 40 человек. **Результаты.** По результатам проведенных анализов продемонстрировано, что изменения в показателях уровня глюкозы и гликированного гемоглобина,

а также увеличение уровня индекса НОМА-IR отмечается именно в группах с субклиническим гипотиреозом и тиреотоксикозом, а также среди пациентов с высококонормальным уровнем тиреотропного гормона; эти изменения носят статистически значимый характер. **Заключение.** При разделении пациентов на группы субклинических тиреопатий заметно, что изменения в углеводном обмене отмечались уже при указанных субклинических изменениях функции щитовидной железы.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, субклинический тиреотоксикоз, высококонормальный уровень тиреотропного гормона, углеводный обмен, индекс НОМА-IR, иммунореактивный инсулин, гликированный гемоглобин.

## FEATURES OF CHANGES IN CARBOHYDRATE METABOLISM IN SUBCLINICAL THYROPATHIES

I. M. Magomedova, K. G. Kamalov

**Annotation.** The aim is to demonstrate the effect of subclinical thyropathies and euthyroid state on carbohydrate metabolism using the example of the Republic of Dagestan. **Material and methods.** The examination of patients was conducted during 2021–2022, 168 patients were examined. Five groups were identified: with manifest thyrotoxicosis; with subclinical thyrotoxicosis; with manifest hypothyroidism; with subclinical hypothyroidism; with euthyroid diseases with high-normal levels of thyroid stimulating hormone (TSH). The control group of healthy people was 40 people. **Results.** According to the results of the conducted analyses, it was demon-

strated that changes in glucose and glycated hemoglobin levels, as well as an increase in the level of the NOME-IR index, are observed precisely in groups with subclinical hypothyroidism and thyrotoxicosis, as well as among patients with high-normal TSH levels, these changes are statistically significant. **Conclusion.** When dividing patients into groups of subclinical thyropathies, it is noticeable that changes in carbohydrate metabolism were already noted with these subclinical changes in thyroid function.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, subclinical thyrotoxicosis, high-normal TSH; carbohydrate metabolism, NOME-IR index, immunoreactive insulin, glycated hemoglobin.

Увеличение числа людей, страдающих сахарным диабетом или состояниями, предшествующими ему, инициирует поиск факторов риска их развития, а также средств для их нивелирования. К состояниям, которые являются преддиабетическими, относят нарушенную гликемию натощак, нарушенную толерантность к глюкозе. Наиболее распространенным механизмом их развития считается инсулинорезистентность (ИР). Увеличение распространенности нарушений углеводного обмена и заболеваний щитовидной железы, в частности гипотиреоза, подчеркивается в работе К. А. Комшиловой [1].

Некоторыми авторами отмечается увеличение распространенности дислипидемии, нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с гипотиреозом [2]. Однако эта связь не всегда однозначна, что подчеркивается А. Ф. Вербовой [3].

В небольшом количестве работ проведена оценка индекса НОМА-IR, в ходе которой была выявлена инсулинорезистентность при субклиническом гипотиреозе [4], однако не все авторы это подтверждают [5, 6]. Кроме того, было отмечено, что при манифестном и субклиническом гипертиреозе вероятность гипергликемии была значительно выше [7].

При высоком уровне трийодтиронина (Т3) механизм развития ИР может индуцироваться путем активации стресса эндоплазматического ретикулума, что и приводит к снижению секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы [8]. В то же время В. Goswami и соавт. показали, что при обследовании женщин инсулинорезистентность обнаруживается только при гипотиреозе, и, напротив, при тиреотоксикозе ее выявлено не было [9].

Проведено исследование, в ходе которого отмечено, что концентра-

ция тиреотропного гормона (ТТГ) в верхней половине референтного диапазона ( $> 2,50$  мМЕ/л) связана с повышенным риском нарушений углеводного обмена [10]. Само воздействие ТТГ на обмен глюкозы, возможно, объясняется активацией Toll-подобного рецептора-4, что влияет на работу инсулина в печени [11].

Учитывая не всегда однозначные результаты проведенных ранее исследований, считаем целесообразным внести свой вклад в изучение этой проблемы.

**Цель** – продемонстрировать влияние на углеводный обмен субклинических тиреопатий, а также эутиреоидного состояния на примере обследованных пациентов Республики Дагестан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование пациентов проводилось в течение 2021–2022 гг. В исследование были включены 168 пациентов с различными

заболеваниями щитовидной железы: эндемический зоб без нарушения функции, гипотиреоз, тиреотоксикоз. Выборка формировалась простым случайным способом. Исследование было одноцентровым и одномоментным. Дизайн — сравнительное наблюдательное исследование.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие заболеваний щитовидной железы, получение добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: присутствие других эндокринных заболеваний, сопутствующие болезни в стадии обострения, онкологические заболевания, беременность, а также все случаи с сахарным диабетом как диагностированные ранее, так и манифестированные в период проведения данного исследования; соответственно, сахароснижающие препараты пациентами не принимались.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России — №5 от 17 сентября 2018 года. Все пациенты дали добровольное письменное согласие на проведение исследования.

Было выделено пять групп в зависимости от уровня ТТГ и свободного Т4:

- пациенты с манифестным тиреотоксикозом (уровень ТТГ ниже 0,3 мМЕ/л и уровень свободного Т4 выше 25 пмоль/л) — 14;
- пациенты с субклиническим тиреотоксикозом (уровень ТТГ ниже 0,3 мМЕ/л и уровень свободного Т4 в пределах 10–25 пмоль/л) — 17;
- пациенты с манифестным гипотиреозом (уровень ТТГ выше 4,0 мМЕ/л и уровень свободного Т4 ниже 10 пмоль/л) — 40;
- пациенты с субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ выше 4,0 мМЕ/л, но ниже 10,0 мМЕ/л и уровень свободного Т4 в пределах 10–25 пмоль/л) — 26;
- пациенты с эутиреоидной патологией, имеющие высококонормальный уровень ТТГ (уровень ТТГ в пределах 2,5–4,0 мМЕ/л и уровень свободного Т4 в пределах 10–25 пмоль/л) — 31 человек.

Контрольная группа здоровых пациентов составляла 40 человек.

Была проведена оценка гормонального статуса: функция щитовидной железы, в частности тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина; определен уровень инсулина, С-пептида, рассчитан индекс НОМА-IR.

Биохимические анализы: установлен уровень глюкозы плазмы крови натощак до 09:00, гликированного гемоглобина. Лабораторные исследования были проведены на анализаторах: биохимический анализатор Stat Fax 3300, иммуноферментный анализатор Mindray MR-96А.

У небольшой части пациентов уровень гликемии был выше 6,1 ммоль/л. Им проводилось более подробное обследование, в ходе которого сахарный диабет не был выявлен. У пациентов диагностирована нарушенная гликемия натощак (14 больных с гипотиреозом, 4 — с тиреотоксикозом и 27 — с эутиреоидными заболеваниями), из исследования они не исключены. Пациенты, вошедшие в исследование, не получали препараты L-тироксина или тиреостатическую терапию.

Статистический анализ проведен с помощью программы StatTech 3.1.4 (ООО «Статтех», Россия). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро — Уилка или критерий Колмогорова — Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ

95% доверительного интервала (95% ДИ); при отсутствии нормального распределения — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При описании качественных данных использовались абсолютные значения и процентные доли. При сравнении двух групп по количественному показателю с нормальным распределением и при равенстве дисперсий применялся t-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях — t-критерий Уэлча; при распределении, отличающемся от нормального, сравнение проводилось U-критерием Манна — Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группу с гипотиреозом составили пациенты с первичным гипотиреозом (подавляющее большинство — больные с аутоиммунным тиреоидитом, а также с послеоперационным гипотиреозом), с тиреотоксикозом — пациенты с диффузным токсическим зобом, а с эутиреоидными заболеваниями — с диффузным, узловым, диффузно-узловым зобом с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,0 мМЕ/л.

Контрольная группа была сформирована по следующим показателям: уровень ТТГ находился в интервале от 0,4 до 2,5 мМЕ/л, при ультразвуковом исследовании не было выявлено значимой патологии.

По всем группам отмечается сопоставимость по возрастам, кроме пациентов с высококонормальным ТТГ, которые были старше контрольной группы (табл. 1).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) обследованных пациентов

Таблица 1

Показатели возраста в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	Возраст (лет)			p
	M ± SD/Me	95% ДИ/ Q1–Q3	n	
Контрольная группа	46,0 ± 14,8	41,3–50,7	40	
Манифестный тиреотоксикоз	42,6 ± 8,9	37,5–47,8	14	0,432
Субклинический тиреотоксикоз	51,1 ± 12,6	44,6–57,5	17	0,220
Манифестный гипотиреоз	35,0	26,8–49,2	40	0,027
Субклинический гипотиреоз	48,9 ± 15,9	42,5–55,3	26	0,450
Высоконормальный ТТГ	57,7 ± 11,1	53,7–61,8	31	< 0,001*

Примечание. \* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p — сравнение с контрольной группой; n — количество пациентов.

представлен в таблице 3. ИМТ пациентов не отличался от контрольной группы, за исключением больных с манифестным тиреотоксикозом, где он был снижен.

Нами был выполнен анализ глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) во всех группах обследованных пациентов (табл. 4 и 5).

Статистически значимое увеличение уровня гликемии отмечено в группах с субклиническим гипотиреозом и субклиническим

тиреотоксикозом, а также у пациентов с высококонормальным уровнем ТТГ. Особенность полученных нами результатов состояла в том, что в группах с манифестным тиреотоксикозом и манифестным гипотиреозом статистически значимых результатов получено не было.

Аналогичные результаты были получены при анализе уровня HbA1c (см. табл. 5). У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом, гипотиреозом и высококонормальным уровнем

ТТГ отмечено повышение его уровня. При анализе HbA1c в группах с манифестным тиреотоксикозом и гипотиреозом так же, как и при анализе уровня гликемии, статистически значимого увеличения уровня HbA1c не было обнаружено.

Кроме того, был проведен анализ уровней иммунореактивного инсулина, С-пептида и индекса HOMA-IR в зависимости от тиреопатий (табл. 6).

При анализе уровней инсулина у пациентов получены следующие результаты: у пациентов с субклиническим гипотиреозом отмечено значимое его повышение при сравнении с группой контроля, по остальным группам статистически значимых изменений не отмечено. Во всех группах при оценке уровня С-пептида статистически значимых отличий от группы контроля не установлено, однако отмечается тенденция к его повышению во всех группах, кроме пациентов с высококонормальным уровнем ТТГ, где, напротив, определяется снижение С-пептида.

Значимое увеличение уровня индекса HOMA-IR зафиксировано в группе с субклиническим тиреотоксикозом, гипотиреозом и высококонормальным уровнем ТТГ. Эти результаты согласуются с результатами гликемии и HbA1c.

Кроме того, наблюдается более высокая концентрация глюкозы и инсулина натощак при повышении уровня гормонов щитовидной железы, что отражается в наших результатах. Помимо этого, нами также было отмечено увеличение значений индекса HOMA по сравнению с контрольной группой [12].

Обсуждаются вопросы, касающиеся увеличения риска изменений углеводного обмена с положительной корреляцией уровня ТТГ в пределах нормативных показателей [13, 14]. Это отчасти согласуется с полученными результатами в данном исследовании.

Кроме того, E. Maratou и соавт. отмечали в своей работе сопоставимые показатели ИР у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом [5], что согласуется с полученными нами данными.

По результатам проведенных анализов продемонстрировано, что изменения в показателях уровня

Таблица 2

Распределение по полу обследованных лиц в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	Пол		p
	Мужской, n	Женский, n	
Контрольная группа (n = 40)	25	15	–
Манифестный тиреотоксикоз	4	10	0,035
Субклинический тиреотоксикоз	4	13	0,010
Манифестный гипотиреоз	8	32	< 0,001*
Субклинический гипотиреоз	5	21	< 0,001*
Высоконормальный ТТГ	4	27	< 0,001*

Примечание.\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p – сравнение с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели ИМТ в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )			p
	M ± SD/Me	95% ДИ/Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	n	
Контрольная группа	M ± SD/27,4 ± 4,3	95% ДИ/26,0–28,8	40	–
Манифестный тиреотоксикоз	M ± SD/23,0 ± 4,6	95% ДИ/20,3–25,6	14	0,002*
Субклинический тиреотоксикоз	M ± SD/27,9 ± 5,6	95% ДИ/25,0–30,7	17	0,732
Манифестный гипотиреоз	Me 25,2	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> /22,1–28,1	40	0,137
Субклинический гипотиреоз	Me 28,4	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> /22,3–29,7	26	0,880
Высоконормальный ТТГ	Me 29,4	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> /25,8–32,0	31	0,157

Примечание.\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p – сравнение с контрольной группой; n – количество пациентов.

Таблица 4

Показатели глюкозы в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )			p
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	n	
Контрольная группа	5,1	5,0–5,3	40	–
Манифестный тиреотоксикоз	5,7	5,0–6,6	14	0,076
Субклинический тиреотоксикоз	6,0	5,3–6,2	17	< 0,001*
Манифестный гипотиреоз	5,4	4,7–6,2	40	0,223
Субклинический гипотиреоз	5,6	5,0–6,2	26	0,007*
Высоконормальный ТТГ	5,8	5,5–6,3	31	< 0,001*

Примечание.\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p – сравнение с контрольной группой; n – количество пациентов.

глюкозы и гликированного гемоглобина отмечаются именно в группах с субклиническими формами нарушения функции щитовидной железы, а также среди пациентов с высоконормальным уровнем ТТГ; эти изменения носят статистически значимый характер.

У пациентов в группах с субклиническим гипотиреозом и тиреотоксикозом наблюдаются более вы-

сокие значения медианы индекса НОМА-IR, что указывает на важность ведения пациентов с указанными формами нарушения функции щитовидной железы в клиническом отношении. Кроме того, продемонстрировано повышение этого показателя в группах и с манифестными формами нарушений функции щитовидной железы.

Таблица 5

Показатели HbA1c в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	HbA1c (%)			p
	M ± SD	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Контрольная группа	5,2 ± 0,3	5,1-5,3	40	
Манифестный тиреотоксикоз	5,5 ± 0,8	5,1-6,0	14	0,140
Субклинический тиреотоксикоз	5,7 ± 0,7	5,4-6,1	17	0,006*
Манифестный гипотиреоз	5,4 ± 0,6	4,6-6,1	40	0,404
Субклинический гипотиреоз	5,7 ± 0,7	5,4-5,9	26	0,004*
Высоконормальный ТТГ	5,8 ± 0,5	5,7-6,0	31	< 0,001*

Примечание.\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p — сравнение с контрольной группой; n — количество пациентов.

Таблица 6

Показатели инсулина, С-пептида и индекса НОМА-IR в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	Инсулин (мкЕд/мл)			p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Контрольная группа	10,3	8,3-14,4	40	
Манифестный тиреотоксикоз	10,9	9,9-15,5	14	0,248
Субклинический тиреотоксикоз	15,9	10,4-18,7	17	0,091
Манифестный гипотиреоз	13,0	8,1-20,7	40	0,093
Субклинический гипотиреоз	14,8	10,8-22,9	26	0,018*
Высоконормальный ТТГ	11,5	8,9-14,6	31	0,294
	С-пептид (нг/мл)			
Контрольная группа	1,4	0,4-3,7	40	
Манифестный тиреотоксикоз	2,7	1,1-4,4	14	0,097
Субклинический тиреотоксикоз	2,2	1,1-3,1	17	0,773
Манифестный гипотиреоз	2,2	1,1-4,1	40	0,135
Субклинический гипотиреоз	2,5	1,4-4,1	26	0,090
Высоконормальный ТТГ	0,9	0,2-2,0	31	0,139
	Индекс НОМА-IR			
Контрольная группа	2,4	1,8-3,4	40	
Манифестный тиреотоксикоз	2,9	2,5-3,7	14	0,101
Субклинический тиреотоксикоз	3,8	2,1-4,8	17	0,033*
Манифестный гипотиреоз	2,9	1,9-5,1	40	0,104
Субклинический гипотиреоз	3,4	2,4-6,1	26	0,007*
Высоконормальный ТТГ	2,9	2,3-3,8	31	0,043*

Примечание.\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05); p — сравнение с контрольной группой; n — количество пациентов.

Как ранее отмечалось, в т. ч. и по результатам наших работ, заболевания щитовидной железы сопровождаются изменениями в углеводном обмене [15, 16].

С целью уменьшения погрешности в проводимом исследовании в дальнейшем нами планируется увеличить число включенных пациентов. Сложностью в увеличении выборки является возможность применения пациентами гормональных препаратов, которые влияют на уровень анализируемых показателей в проводимом исследовании.

Учитывая, что гормоны щитовидной железы улучшают способность инсулина стимулировать утилизацию глюкозы, связанную с уровнем инсулина в крови [17], было бы полезно в будущем уточнить конкретный механизм этих изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами отмечено статистически значимое увеличение уровня глюкозы, HbA1c и индекса НОМА-IR в группах субклинического тиреотоксикоза, субклинического гипотиреоза и высоконормального уровня ТТГ; уровень инсулина был увеличен только в группе субклинического гипотиреоза. В опубликованных ранее наших работах отмечались схожие результаты [15, 16]. Однако при более детальном анализе и распределении пациентов по группам субклинических тиреопатий становится очевидным, что значительный вклад вносили именно изменения, наблюдаемые на ранних этапах указанных субклинических нарушений функции щитовидной железы. Особый интерес вызывают показатели при высоконормальном уровне ТТГ, на который в общей практике уделяется недостаточно внимания. Учитывая вышесказанное, по нашему мнению, следует более требовательно относиться к результатам лечения как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза, и своевременно корректировать уровень ТТГ не только для лечения основного заболевания, но и для предотвращения негативного его воздействия на углеводный обмен и развитие инсулинорезистентности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комшилова К. А. Нарушения углеводного обмена при гипотиреозе и их коррекция // Поликлиника. 2021. №2. С. 25–30.
2. Инсулинорезистентность у пациентов с гипотиреозом в аспекте формирования дислипидемии / Д. М. Серкин, М. В. Серкина, О. В. Серебрякова, Н. О. Гринь, В. И. Просняк // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. Москва, 01–04 марта 2017 г. М., 2017. 375 с.
3. Инсулинорезистентность и тиреоидные гормоны / А. Ф. Вербовой, Ю. А. Долгих, О. В. Косарева, Л. А. Шаронова, И. А. Цанава // Фарматека. 2017. №5 (338). С. 91–95.
4. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism / E. Maratou, D. J. Hadjidakis, M. Peppas, M. Alevizaki, K. Tsegka, V. Lambadiari, P. Mitrou, E. Boutati, A. Kollias, T. Economopoulos, S. A. Raptis, G. Dimitriadis // Eur. J. Endocrinol. 2010. V. 163. P. 625–630. DOI: 10.1530/EJE-10-0246.
5. Insulin Resistance in Association with Thyroid Function, Psychoemotional State, and Cardiovascular Risk Factors / N. Kazukauskienė, A. Podlipskyte, G. Varoneckas, N. Mickuviene // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. V. 18 (7). P. 3388. DOI: 10.3390/ijerph18073388.
6. Subclinical hypothyroidism has no association with insulin resistance indices in adult females: A case-control study / R. A. Stoica, R. Ancuceanu, A. Costache, S. D. Ștefan, A. P. Stoian, C. Guja, R. I. Ștefan-van Staden, I. Popa-Tudor, C. Serafinceanu, C. Ionescu-Tîrșoș // Exp. Ther. Med. 2021. V. 22 (3). P. 1033. DOI: 10.3892/etm.2021.10465.
7. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study / L. Mehran, A. Amouzegar, P. K. Rahimabad, M. Tohidi, Z. Tahmasebinejad, F. Azizi // Horm. Metab. Res. 2017. V. 49 (3). P. 192–200. English. DOI: 10.1055/s-0042-117279.
8. High T3 Induces  $\alpha$ Cell Insulin Resistance via Endoplasmic Reticulum Stress / B. Liang, L. Liu, H. Huang, L. Li, J. Zhou // Mediators Inflamm. 2020. V. 2020. P. 5287108. DOI: 10.1155/2020/5287108.
9. Marschner R. A., Arenhardt F., Ribeiro R. T., Wajner S. M. Influence of Altered Thyroid Hormone Mechanisms in the Progression of Metabolic Dysfunction Associated with Fatty Liver Disease (MAFLD): A Systematic Review // Metabolites. 2022. V. 12 (8). P. 675. DOI: 10.3390/metabol12080675.
10. The association of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) concentration levels with carbohydrate and lipid metabolism in obese and overweight teenagers / K. A. Korzeniowska, M. Brzeźniński, K. Szarejko, M. Radziwiłł, T. Anyszek, L. Czupryniak, P. Soszyński, P. O. Berggren, M. Mysliwiec // Endokrynol. Pol. 2019. V. 70 (2). P. 172–178. DOI: 10.5603/EP.a2018.0090.
11. Thyroid-stimulating hormone may participate in insulin resistance by activating toll-like receptor 4 in liver tissues of subclinical hypothyroid rats / S. Bao, F. Li, L. Duan, J. Li, X. Jiang // Mol. Biol. Rep. 2023. V. 50 (12). P. 10637–10650. DOI: 10.1007/s11033-023-08834-2.
12. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism / S. H. Khan, N. Fazal, A. Ijaz, S. M. Manzoor, N. Asif, T. Rafi, M. Yasir, N. K. Niazi // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2017. V. 27 (6). P. 329–333.
13. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study / L. Chaker, S. Ligthart, T. I. Korevaar, A. Hofman, O. H. Franco, R. P. Peeters, A. Dehghan // BMC Med. 2016. V. 14 (1). P. 150. DOI: 10.1186/s12916-016-0693-4.
14. Goswami B., Singh B. Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders // Diabetes Metab. Syndr. 2012. V. 6 (3). P. 163–166. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.09.003.
15. Магомедова И. М., Камалов К. Г., Арсланбекова А. Ч., Арсланбекова Д. А. Клинико-лабораторные параллели изменений углеводного обмена при тиреопатиях // Вопросы диетологии. 2023. №13 (1). С. 11–16. DOI 10.20953/2224-5448-2023-1-11-16.
16. Магомедова И. М., Камалов К. Г. Роль заболеваний щитовидной железы в изменениях углеводного обмена (на модели Республики Дагестан) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. №3 (12). С. 33–39. DOI: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-33-39.
17. Легкоева М. В., Хестанова Е. А., Легкоев Б. В. Влияние некоторых гормонов на уровень глюкозы крови // Молодой ученый. 2022. №27 (422). С. 211–214.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Магомедова Ислам Мурадхановна – аспирант кафедры эндокринологии; e-mail: isl.i.m1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0955-8145>.

Камалов Камал Гаджиевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии; e-mail: Kamalovkam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9432-6292>.

УДК: 618.36-007.274

# ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ И АНОМАЛЬНОЕ ПРИКРЕПЛЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ — СТЕЧЕНИЕ ОБСТОЯТЕЛЬСТВ ИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

М. С. Коблова, Ю. А. Петров, М. Н. Уманский, В. В. Чернавский

**Аннотация.** В статье приводится клинический случай монохориальной беременности, осложненной фето-фетальным синдромом, по поводу которого выполнялась лазер-коагуляция плацентарных анастомозов. В последующем было диагностировано вращение плаценты, хотя такое осложнение не является характерным для данной манипуляции. В ходе лечебных мероприятий была выполнена органосохраняющая

операция. Обсуждается возможная взаимосвязь лазер-коагуляции плацентарных анастомозов и аномалий инвазии цитотрофобласта.

**Ключевые слова:** фето-фетальный трансфузионный синдром, лазерная фотокоагуляция, монохориальная беременность, вращение плаценты.

## TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME AND INVASION OF THE PLACENTA – ACCIDENT OR CONSISTENCY?

M. S. Koblova, U. A. Petrov, M. N. Umansky, V. V. Chernavsky

**Annotation.** Case report of monochorionic pregnancy complicated by twin-to-twin transfusion syndrome (TTTs) treated by laser fetoscopy is presented. During 3d stage of subsequent preterm delivery placenta accreta was diagnosed, which is not specific for this

clinical situation. Uterus-sparing treatment was performed. Possible correlations of laser-coagulation and invasive placenta are discussed.

**Keywords:** twin to twin transfusion syndrome, laser photocoagulation, monochorionic pregnancy, placenta accreta.

Одной из тенденций XXI века стало заметное увеличение частоты многоплодной беременности. Значительный рост этого показателя (с 1,6 до 35,4%) связан со все более широким применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, эффективность которых также возрастает. Многоплодная беременность предъявляет повышенные требования к материнскому организму и, несмотря на достижения современной медицины, остается существенным фактором риска акушерских и перинатальных осложнений, таких как невынашивание, преэклампсия, плацентарная недостаточность, анемия, тромбозы, гестационный сахарный диабет, кровотечения, рождение детей с низкой массой тела, перинатальная заболеваемость и смертность [1].

Особым фактором риска считается тип плацентации: монохориальность, формирующаяся в 20% случаев, которая обуславливает возможность развития такого осложнения, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС). Это состояние развивается вследствие формирования плацентарных анастомозов между двумя системами кровообращения, что приводит к дисбалансу гемодинамики обоих плодов. Данный синдром является одной из основных причин инвалидизации и перинатальной смертности при многоплодной монохориальной беременности [1, 2].

Распространенность синдрома составляет от 1 до 3 случаев на 10 тыс. рождений; он осложняет течение беременности при монохориальной двойне примерно в 10% случаев и чаще возникает во II триместре, однако возможны ранние (< 16 недель) и поздние (> 26 недель) проявления [2, 3].

На основании ультразвуковых признаков выделяют 5 стадий ФФТС. Стадия I регрессирует в 85–90% случаев, остальные стадии в 80% наблюдений приводят к гибели одного или обоих плодов при отсутствии вмешательства, а у выживших близнецов — к неврологическим осложнениям в 18% случаев [3, 4].

Вплоть до конца 1990-х годов основным методом лечения синдрома оставалась повторная амниоредукция, позволяющая уменьшать негативное влияние многоводия и до некоторой степени улучшать плацентарный кровоток. Эта манипуляция снижает смертность до 50%, но при этом около 70% новорожденных страдают

от неврологической патологии. Патогенетически более обоснованным вмешательством является абляция анастомозов, соединяющих системы кровообращения плодов. Операция выполняется эндоскопически под эхографическим контролем с применением энергии лазера, спектр которого соответствует спектру абсорбции гемоглобина. Целью операции является полное разобщение кровеносных систем плодов. В 1990-х годах были разработаны различные модели эндоскопов, позволяющих выполнить данную манипуляцию [2].

Описаны различные осложнения данного вмешательства как для плодов, так и для матери, возникающие непосредственно во время операции, а также отсроченно. Однако среди них отсутствует упоминание об аномалиях прикрепления плаценты.

Далее представлен клинический случай монохориальной двойни, осложнившейся ФФТС, по поводу которого была выполнена фотокоагуляция плацентарных анастомозов; в последующем диагностировано вращение плаценты, что представляет собой редкое сочетание. При этом пациентке осуществлена органосохраняющая операция, позволившая в последующем успешно реализовать репродуктивную функцию.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Повторнобеременная, повторнородящая, 25 лет, встала на учет по беременности в сроке 6 недель. В анамнезе — единственная беременность, закончившаяся естественными родами в сроке 40 недель без осложнений; масса новорожденного 3100 г. Гинекологический анамнез осложнен доброкачественной патологией шейки матки, диагностированной на этапе прегравидарного обследования (лечение не проводилось).

Настоящая беременность наступила спонтанно. В сроке 12 недель при ультразвуковом исследовании диагностирована монохориальная диамниотическая двойня, с преимущественной локализацией хориона по передней стенке и в области внутреннего зева.

В сроке 16 недель диагностирован ФФТС I стадии, который прогрессировал до II стадии уже к 17-й неделе гестации. В сроке 18 недель отмечено дискордантное развитие плодов (отличие предполагаемой массы на 65%), маловодие первого плода и многоводие второго. В связи с прогрессированием клинической картины ФФТС

пациентка была направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, где в сроке 19 недель произведена амниоредукция с последующей селективной лазерной фотокоагуляцией сосудистых анастомозов, которая осложнилась антенатальной гибелью второго плода.

В сроке 20 недель в связи с укорочением шейки матки был установлен куполообразный силиконовый акушерский пессарий. В дальнейшем при ультразвуковом исследовании в сроке 21 неделя у первого плода сохранялся циркуляторный дисбаланс в виде регургитации на трикуспидальном клапане, гидроперикарда, отека шейной складки (до 3,6 мм); в сроке 24 недели сохранялись признаки гидроперикарда.

В сроке 28 недель 6 дней на фоне угрозы преждевременных родов была диагностирована преждевременная отслойка плодных оболочек (наружное кровотечение в объеме около 100 мл, а также гематома по левому ребру матки размерами 60 × 20 × 40 мм по данным ультразвукового исследования) с последующим дородовым излитием околоплодных вод. Пациентка госпитализирована в отделение патологии беременности акушерского стационара третьего уровня, где было выполнено удаление акушерского пессария, профилактика респираторного дистресс-синдрома плода, антибактериальная терапия. В сроке 29 недель 2 дня произошли стремительные роды в головном предлежании живым недоношенным плодом женского пола массой 990 г, длиной 38 см, в асфиксии средней степени тяжести (состояние по шкале Апгар на 1-й минуте — 5 баллов, на 5-й минуте — 6 баллов). Второй (мертвый) плод — также женского пола массой 120 г, длиной 12 см.

В 3-м периоде родов признаки самостоятельного отделения плаценты отсутствовали. В условиях операционной была выполнена попытка ручного отделения плаценты, в ходе которой было диагностировано частичное вращение плаценты. Выполнена лапаротомия, ишемизация матки (перевязка восходящих ветвей маточных артерий, наложение временного турникета на область нижнего сегмента матки), гистеротомия по задней стенке матки. В области дна матки определен участок вращающейся плаценты.

Выполнено иссечение стенки матки в пределах здоровых тканей, удаление плацентарной ткани, метропластика. Общая кровопотеря составила 900 мл. Послеоперационный период осложнился анемией средней степени тяжести, проводилась антианемическая терапия. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки после операции.

Новорожденному оказывалась помощь в отделении детской реанимации в течение 6 суток, однако исход был неблагоприятным. Окончательный диагноз: неонатальный сепсис, синдром дыхательных расстройств тяжелой степени, недоношенность (экстремально низкая масса тела при рождении), перинатальное поражение центральной нервной системы, геморрагический синдром, полиорганная недостаточность.

Через 2 года 8 месяцев у пациентки наступила спонтанная одноплодная беременность, протекавшая без существенных осложнений и завершившаяся плановым кесаревым сечением в сроке 38 недель 5 дней — родилась доношенная девочка массой 3270 г, длиной 50 см, в удовлетворительном состоянии (7–8 баллов по шкале Апгар). В ходе операции выявлено выраженное истончение стенки матки в области рубца после предыдущей метропластики; отмечалось выраженное кровотечение из плацентарной площадки, которая располагалась по передней стенке матки, в связи с чем были выполнены дополнительные ишемизирующие мероприятия — перевязка восходящих ветвей маточных артерий, наложение дополнительных П-образных швов на область рубца. Общая кровопотеря составила 800 мл. Пациентка была выписана на 3-и сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии с ребенком.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Монохориальность формирует примерно в 70% случаев деления одной оплодотворенной яйцеклетки. Монохориальные двойни составляют около 20% случаев всех двуплодных беременностей, при этом риск осложнений гораздо выше, чем при дихориальной двойне, из-за плацентарных сосудистых анастомозов (артериоартериальных, веновенозных и артериовенозных). Примерно 10% монохориальных беременностей осложняются циркуляторным дисбалансом, который приводит к развитию ФФТС. В этом случае у плода-донора

развивается гиповолемия, олигурия и олигогидрамнион, тогда как плод-реципиент страдает от гиперволемии, результатом которой становятся полиурия и полигидрамнион. Циркуляторные нарушения характерны для всех стадий синдрома [2].

При отсутствии лечения ФФТС в 95% случаев приводит к гибели плодов антенатально или в результате самоаборта и преждевременных родов. Таким образом, для коррекции данного состояния необходимо активное вмешательство [2]. С лечебной целью возможны следующие подходы: серийная амниоредукция, септостомия, фотокоагуляция плацентарных анастомозов, селективная элиминация нежизнеспособного плода, в редких случаях — прерывание беременности.

Амниоредукция (уменьшение количества околоплодных вод), несмотря на свою легкодоступность, не устраняет первопричину ФФТС; септостомия (формирование отверстий между амниотическими полостями) также не дает клинических преимуществ и повышает риск осложнений. Поэтому оптимальным методом лечения II–IV стадии синдрома в настоящее время признана фотокоагуляция плацентарных анастомозов с помощью фетоскопии, при этом выживаемость повышается до 77% [3, 5].

В ходе операции после введения фетоскопа через переднюю брюшную стенку матери под ультразвуковым контролем производится точечная лазер-коагуляция как поверхностных (артериоартериальных, веновенозных), так и глубоких (артериовенозных) анастомозов, после чего выполняется линейная коагуляция, соединяющая исходные точки от одного края плаценты до другого, с целью полного разъединения мелких сосудов и функциональной «дихорионизации» (методика «Соломона») [2].

При выполнении лазер-коагуляции имеется достаточно высокий риск осложнений: септостомия (повреждение амниотической перегородки), отслойка плодных оболочек, перфорация и кровотечение из сосудов плаценты (что может иметь летальный исход для плода), термическое повреждение частей тела плода (когда плод совершает неожиданные движения), преждевременная отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек (до 50%), попадание околоплодной жидкости в брюшную полость с развитием перитонеальных симпто-

мов, синдром Баллантайна. Исходом манипуляции может стать преждевременное прерывание беременности, персистенция или рецидив ФФТС (около 1% случаев), синдром анемии-полицитемии, неврологические нарушения у выживших плодов (10%), антенатальная гибель одного (45%) или обоих (12%) плодов. Кроме того, описаны инфекционные осложнения [2, 3, 6, 7].

В приведенном случае имела место классическая клиническая картина ФФТС на фоне спонтанно наступившей монохориальной двойни, который быстро прогрессировал до II стадии. Была выбрана оптимальная лечебная тактика — эндоскопическая лазер-коагуляция фетальных анастомозов и амниодренаж. Вмешательство выполнено в течение 3 недель после постановки диагноза. Ближайшим осложнением операции стала антенатальная гибель плода-реципиента, что, по данным литературы, происходит в 45% случаев; при этом у плода-донора при дальнейшем наблюдении сохранялись признаки дисциркуляции (регургитация на трикуспидальном клапане, гидроперикард, отек шейной складки) — свидетельство того, что операция выполнялась на фоне выраженных гемодинамических нарушений у обоих плодов. В дальнейшем развились отсроченные осложнения, характерные для данного вмешательства — угроза невынашивания, преждевременная отслойка плодных оболочек, дородовое излитие околоплодных вод. Однако диагностированное в 3-м периоде родов аномальное прикрепление плаценты не является типичным для данной клинической ситуации.

По данным литературы, среди осложнений текущей беременности такое состояние не упоминается. В то же время при изучении отсроченных осложнений фотокоагуляции плацентарных анастомозов в течение последующих беременностей аномалии прикрепления плаценты также не встречались [3].

Врастание плаценты — состояние, когда на определенном участке происходит инвазия ворсин трофобласта в миометрий через дефект в базальном слое децидуальной оболочки, что может привести к кровотечению, гистерэктомии и более серьезным жизнеугрожающим осложнениям. Часто диагноз устанавливается в 3-м периоде родов, однако в случаях, когда имеется рубец на матке после предыдущих оперативных вмешательств,

антенатальная сонография позволяет осуществить раннюю диагностику.

Впервые вращение плаценты было описано в 1930 году. С увеличением количества оперативных вмешательств на матке (кесарево сечение, миомэктомия, метропластика) за последние 100 лет частота аномалий инвазии плаценты значительно выросла: с 1/30 000 в 30-х и 1/4027 в 70-х годах прошлого века до 1/1000 – 1/533 в XXI веке [8, 9]. Кроме наличия рубца на матке после предыдущих оперативных вмешательств (когда инвазия происходит в область рубцовой ткани) и предлежания плаценты, в литературе описаны следующие анамнестические факторы риска: предшествующие инфекционные заболевания матки, возраст матери более 35 лет, большое количество беременностей в анамнезе (более 6), кюретаж полости матки, абляция эндометрия. Также к факторам риска относят субмукозные миомы, гипертензивные нарушения и курение [8].

Необходимо отметить, что в приведенном случае у пациентки не было ни одного из указанных факторов риска вращающейся плаценты, что позволяет предположить наличие взаимосвязи с лазер-коагуляцией плацентарных анастомозов.

В настоящее время продолжается фундаментальная дискуссия о том,

что является причиной аномальной инвазии плаценты: измененные свойства трофобласта или поврежденная децидуальная оболочка [9]. При этом по классическим представлениям имеются две условные волны миграции цитотрофобласта: первая — на 6–8-й неделе после оплодотворения, и вторая — до 18-й недели постменструального срока [10]. Однако, по новым данным, вторая волна цитотрофобластической инвазии значительно больше по времени и интенсивности: оказалось, что миграция цитотрофобласта достигает максимума в центральной зоне плаценты с 18-й по 24-ю неделю, затем она перемещается в краевые зоны растущей плаценты и с 29–30-й недели постепенно регрессирует [11].

Таким образом, в представленном клиническом случае нельзя исключить в качестве причины аномальной инвазии плаценты повреждение базального слоя децидуальной оболочки в ходе лазер-коагуляции, выполненной на фоне второй волны цитотрофобластической инвазии (при сроке 19 недель). При этом важно отметить, что зоной максимального воздействия фотокоагуляции является «экватор» плаценты, т. е. центральная ее часть, в которой интенсивность перестройки плацентарной ткани в эти сроки наибольшая. Последующая активная

миграция цитотрофобласта, продолжавшаяся на фоне поврежденной децидуальной ткани до развития преждевременных родов в сроке 29 недель, могла способствовать избыточной инвазии плаценты.

## ВЫВОДЫ

Данный случай лечения фето-фетального синдрома нельзя назвать успешным, поскольку фотокоагуляция плацентарного анастомоза осложнилась антенатальной гибелью 2-го плода, преждевременными родами и ранней неонатальной гибелью 1-го плода. Частичное вращение плаценты предположительно в области лазер-коагуляции плацентарных анастомозов является достаточно необычной ситуацией. Такое осложнение является крайне редким, в литературе не встречаются упоминания о его частоте. Несмотря на развитие жизнеугрожающего состояния, пациентке удалось сохранить репродуктивную функцию, что позволило успешно выносить последующую беременность.

По нашему мнению, необходима настороженность в отношении аномалий прикрепления плаценты после процедуры фотокоагуляции плацентарных анастомозов у пациенток с монохориальной многоплодной беременностью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Логотова Л. С., Шилкина П. С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. №3 (20). С. 11–17.
2. Laser for twin-to-twin transfusion syndrome: a guide for endoscopic surgeons / L. Van Der Veen, I. Couck, J. Van Der Merwe, L. De Catte, R. Devlieger, J. Deprest, L. Lewi // Facts, views & vision in ObGyn. 2019. V. 11 (3). P. 197–205.
3. Ville Impact of laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome on subsequent pregnancy / M. Le Lous, I. Mediouni, G. Chalouhi, L. J. Salomon, L. Bussières, A. Carrier, J. P. Bernard, Y. // Prenatal diagnosis. 2018. V. 38 (4). P. 293–297.
4. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R. A. Quintero, W. J. Morales, M. H. Allen, P. W. Bornick, P. K. Johnson, M. Kruger // Journal of perinatology. 1999. V. 19 (8 Pt 1). P. 550–555. DOI: 10.1038/sj.jp.7200292.
5. Ross M. G., van den Wijngaard J. P., van Gemert M. J. TTTS amnioreduction versus septostomy // American journal of obstetrics and gynecology. 2006. V. 195 (3). P. 881–882.
6. Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases / J. Stirnemann, F. Djaafri, A. Kim, I. Mediouni, L. Bussières, E. Spaggiari, C. Veluppillai, A. Lapillonne, E. Kermorvant, J. F. Magny, C. Colmant, Y. Ville // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2018. V. 125 (9). P. 1154–1162.
7. Mirroring preeclampsia: the molecular basis of Ballantyne syndrome / S. R. Hobson, E. M. Wallace, Y. F. Chan, A. G. Edwards, M. W. T. Teoh, A. P. Khaw // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2020. V. 33 (5). P. 768–773.
8. Voločovič J., Ramačauskaitė D., Ąmkevičiūtė R. Clinical aspects and antenatal diagnosis of invasive placenta: a review of ten-years' experience of a multi-profile hospital in Lithuania // Acta medica Lituanica. 2017. V. 24 (3). P. 176–187.
9. Trophoblast invasion: Lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta) / N. P. Illsley, S. C. DaSilva-Arnold, S. Zamudio, M. Alvarez, A. Al-Khan // Placenta. 2020. V. 102. P. 61–66.
10. Pijnenborg R., Dixon G., Robertson W. B., Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy // Placenta. 1980. V. 1 (1). P. 3–19.
11. Милованов А. П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности // Архив патологии. 2019. №4 (81). С. 5–10.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
Коблова Маргарита Сергеевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: koblova.m@gmail.com.  
Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809.  
Чернавский Виктор Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: chernavn@mail.ru.  
ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону  
Уманский Максим Николаевич – кандидат медицинских наук, главный врач; e-mail: dr\_uman@mail.ru.

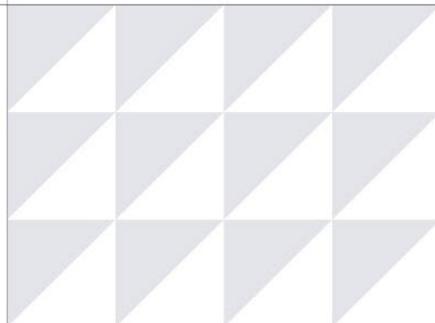
ООО «Медин-Урал» более 30 лет занимается производством и разработкой широкого спектра медицинских изделий:

- ▶ имплантатов и инструментов для нейрохирургии и спинальной хирургии;
- ▶ инструментов для микрохирургии, офтальмологии.

Для производства используются инновационные материалы и специальные сплавы от ведущих мировых производителей. Производственные мощности оснащены современным оборудованием зарубежного производства.

Благодаря длительному опыту партнерских отношений с ведущими клиниками России, постоянно модифицируются изготавливаемые изделия и разрабатываются новые инструменты и имплантаты. Инновационные инженерные решения в кратчайший срок интегрируются в производство и внедряются в серийные образцы.

Качество продукции подтверждено сертификатами соответствия ГОСТ ISO 13485-2017 и ГОСТ Р ИСО 9001-2015.



ООО «МЕДИН-УРАЛ» Россия, 620137, г. Екатеринбург, ул. Студенческая 9  
Тел.: +7 343 369 14 12, +7 343 369 22 11, +7 343 374 27 82  
www.medin-ural.ru, e-mail: medin-ural@medin-ural.ru

РЕКЛАМА

**Парафинонагреватели**  
емкостью 7, 20 и 40 литров

**«КАСКАД»**

**MS**  
Мед-Сервис

Автоматическое поддержание температуры

- ◆ Надежная стерилизация парафина (озокерита)/грязи
- ◆ Цифровой термометр
- ◆ Высокая надежность нагревательных элементов



**ООО «МЕД-СЕРВИС»**

620091, Екатеринбург, ул. Лобкова, д.2, офис 210  
т/ф: (343) 300-00-22, e-mail: E3000022@yandex.ru  
парафинонагреватель.рф

РЕКЛАМА

# СЛУЧАЙ МАССИВНОГО ГЕМОПЕРИТОНЕУМА ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА МАТОЧНЫХ ВЕН У БЕРЕМЕННОЙ С ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

В. Б. Цхай, Э. К. Гребенникова

**Аннотация.** Гемоперитонеум во время беременности – редкое, но потенциально смертельное клиническое состояние. Лечение основано на системной коррекции гиповолемии и немедленном хирургическом вмешательстве с помощью лапаротомии или лапароскопии (в I триместре беременности) с целью достижения хирургического гемостаза. В этой статье мы сообщаем о случае массивного внутрибрюшного кровотечения у 37-летней первородящей женщины в III триместре бе-

ременности, связанного со спонтанным разрывом маточных вен. Основным фактором возникшего осложнения явилось ранее проведенное оперативное вмешательство – лапароскопическая миомэктомия.

**Ключевые слова:** гемоперитонеум, беременность, массивная акушерская кровопотеря, разрыв маточной вены, хирургический гемостаз.

## A CASE OF MASSIVE HEMOPERITONEUM DUE TO RUPTURE OF THE UTERINE VEINS IN A PREGNANT WOMAN WITH A HISTORY OF LAPAROSCOPIC MYOMECTOMY

V. B. Tskhai, E. K. Grebennikova

**Annotation.** Hemoperitoneum during pregnancy is a rare but potentially lethal clinical condition. Treatment is based on the systemic correction of hypovolemia and immediate surgery via laparotomy or laparoscopy (in cases in the first trimester of pregnancy) for hemostatic purposes. This article reports one case of massive intra-abdominal bleeding in a 37-year-old primiparous woman in the third trimester of pregnancy, associated with spontaneous rup-

ture of the uterine veins. In this article, we report a case of massive intra-abdominal hemorrhage in a 37-year-old primiparous woman in the third trimester of pregnancy, associated with spontaneous rupture of the uterine veins. The main factor in the complication that arose was a previously performed surgical intervention – laparoscopic myomectomy.

**Keywords:** hemoperitoneum; pregnancy, massive obstetric hemorrhage, complication, uterine vein rupture, surgical hemostasis.

Спонтанный гемоперитонеум при беременности определяется как внезапное нетравматичное внутрибрюшинное кровотечение во время беременности и до 42 дней после родов. Это редкое и грозное, угрожающее жизни акушерское осложнение связано с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью [1]. По данным масштабного популяционного исследования, проведенного в Италии и включавшего 75% родов в стране в период с ноября 2017 года по март 2020-го, частота спонтанного гемоперитонеума при беременности составила 0,04 на 1000 родов [2].

Ранняя диагностика важна для предотвращения материнской смертности, а поздняя явно связана с плохим прогнозом как для матери, так и для плода. У беременных диагноз гемоперитонеума до операции устанавливается в 37% наблюдений, но этот показатель снижается до 4% в случаях разрыва сосудов матки [3].

Как правило, симптомы гемоперитонеума включают острую абдоминальную боль, связанную с гиповолемией и низким уровнем гемоглобина у беременной женщины. Физикальное обследование способно выявить признаки раздражения брюшины. Диагностически подтвердить это осложнение можно с помощью ультразвукового исследования. Этот метод позволяет установить наличие жидкости в брюшной полости и исключить присутствие отслойки плаценты [4, 5].

В зарубежной литературе имеются многочисленные публикации о случаях массивного гемоперитонеума, возникшего вследствие разрыва поверхностных вен матки у женщин с лейомиомой [6–8]. В то же время в доступной литературе нам не встретились публикации о случаях массивного гемоперитонеума вследствие разрыва ма-

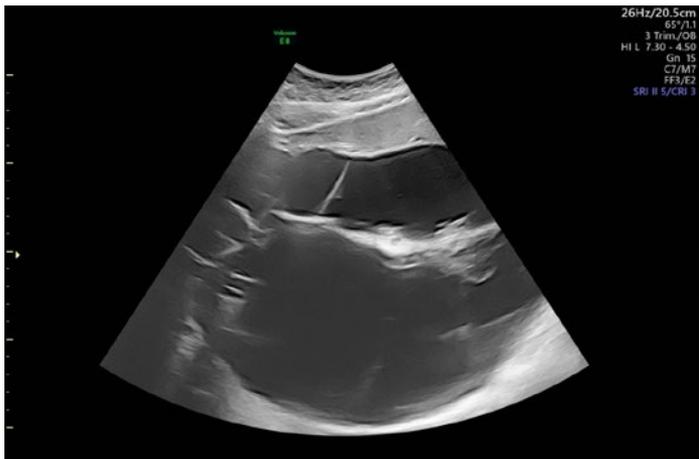
точных вен у беременных женщин, связанного с лапароскопической миомэктомией.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У 37-летней пациентки настоящая первая беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. За 18 месяцев до наступления данной беременности пациентке была выполнена лапароскопическая миомэктомия (по поводу миомы матки с множественными узлами) первичного бесплодия. Из протокола операции: «Тело матки увеличено до 9–10 недель беременности за счет миоматозного узла № 1, расположенного по задней стенке ближе к левому ребру матки, размерами 4,5 × 4,0 см (6-го типа по Figo), рядом узел № 2 размерами 2,0 × 1,5 см (7-го типа по Figo), по передней стенке узел № 3 размерами 3,5 × 4,0 см (7-го типа по Figo), в дне матки ближе к левой маточной трубе узел № 4 размерами 1,5 × 1,5 см (7-го типа по Figo). Произведен продольный линейный разрез по задней стенке матки, узел № 1 захвачен зажимом типа «крокодил», вылуцен путем последовательных тракций в разные стороны и при помощи второго зажима; рана ушита двухрядными викриловыми швами; узлы № 2, 3, 4 удалены острым путем после биполярной коагуляции основания узлов; на ложе узла № 3 наложены отдельные викриловые швы».

В течение последних двух дней у беременной появились жалобы на боли в животе спастического характера, отмечала жидкий стул до трех раз в сутки. За медицинской помощью не обращалась, принимала спазмолитики при болях, отмечала временное улучшение.

Бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «Острая кишечная инфекция неуточненной этиологии, энтероколитический вариант» беременная была



Наличие большого количества свободной жидкости в брюшной полости по данным ультразвукового исследования

доставлена в приемный покой многопрофильного стационара, где была осмотрена врачами — хирургом и инфекционистом. При проведении ультразвукового обследования была выявлена свободная жидкость в брюшной полости в большом количестве (рисунок), что не нашло никакого отражения в диагнозе и дальнейших тактических действиях. Во время обследования произошло излитие околоплодных вод, в связи с чем беременная срочно была перетранспортирована в городской родильный дом.

При поступлении в родильный дом беременная предъявляла жалобы на боли в нижних отделах живота и в правом плече, усиливающиеся при дыхании. Резкое ухудшение самочувствия отмечено в течение последних двух часов. При осмотре пациентки обращало внимание вынужденное положение сидя, при попытке лечь боли усиливались. Кожные покровы бледные, тахикардия до 110 ударов в минуту, снижение артериального давления до 90/60 мм рт. ст. Матка при пальпации была возбудима, в умеренно выраженном гипертонусе. По результатам кардиотокографии (КТГ) плода — патологический тип, брадикардия до 80 ударов в минуту. Было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения. Показаниями для досрочного оперативного вмешательства явились подозрение на разрыв матки, а также тяжелая гипоксия плода.

Была выполнена нижнесрединная лапаротомия. При вскрытии брюшной полости — массивный гематоперитонеум за счет жидкой крови в объеме до 1000 мл и кровавого сгустка объемом до 550 мл. Через поперечный разрез на матке на 3-й минуте был извлечен живой плод мужского пола в состоянии тяжелой асфиксии, вес — 3490 г, рост — 54 см, с оценкой по Апгар на 1-й минуте — 1 балл, на 5-й минуте — 5 баллов (сразу после рождения ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких). В ходе ревизии брюшной полости установлено, что источником кровотечения явился разрыв варикозно-расширенных поверхностных вен матки, расположенный в нижней трети задней стенки матки, ближе к ее левому ребру. Хирургический гемостаз был достигнут путем прошивания кровоточащих сосудов. Общая кровопотеря составила 2500 мл. Интраоперационно была проведена инфузия свежезамороженной плазмы в объеме 790 мл, эритроцитарной взвеси — 980 мл.

Учитывая тяжесть состояния пациентки, обусловленную массивной кровопотерей, для дальнейшего наблюдения и лечения она была переведена в отделение

реанимации и интенсивной терапии краевого перинатального центра. Через двое суток после соответствующего лечения и стабилизации состояния пациентки была направлена в послеродовое отделение. Дальнейшее течение послеоперационного периода носило неосложненный характер. На 8-е сутки выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Самопроизвольный разрыв сосудов матки во время беременности является потенциально смертельным осложнением, которое обычно не подозревается как причина острого живота во время беременности [9, 10]. Клинической картиной часто является внезапная боль в животе, сопровождающаяся признаками гиповолемического шока и анемии у беременной, а также гипоксией плода по данным КТГ.

Было выявлено несколько факторов риска самопроизвольного разрыва сосудов матки во время беременности, включая эндометриоз, вспомогательные репродуктивные технологии, заболевания соединительной ткани и повышенное венозное давление [11].

Миомэктомия у женщин репродуктивного возраста является одним из самых частых видов оперативного вмешательства в современной гинекологической практике [12, 13]. К тому же нередко эта операция выполняется у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, а также у пациенток с большими размерами миоматозных узлов, планирующих беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [14]. Потенциальные акушерские риски у беременных, перенесших миомэктомию, связаны с возможным разрывом матки в месте послеоперационного рубца, при этом возможность разрыва сосудов матки у таких женщин в литературе не отражена. В связи с этим представленный нами случай, несомненно, интересен не только врачам — акушерам-гинекологам, но и врачам других специальностей, прежде всего хирургам, анестезиологам и врачам скорой помощи.

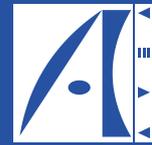
В ходе проведенной операции было установлено, что источником внутрибрюшного кровотечения являлся разрыв варикозно-расширенных поверхностных вен матки, местом локализации которых стала левая нижняя треть задней стенки матки (в месте удаленного лапароскопическим методом большого миоматозного узла). Мы предполагаем, что оперативные вмешательства на матке приводят не только к формированию рубцов из соединительной ткани, но и способствуют возникновению различного вида сосудистых аномалий (варикоз, аневризмы и псевдоаневризмы). Именно эти сосудистые аномалии у беременных женщин, вследствие существенного увеличения объема кровотока, могут стать причиной спонтанного разрыва маточных сосудов, что может иметь самые серьезные последствия как для матери, так и для плода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении дифференциальной диагностики у беременной пациентки с внезапной болью в животе, гемодинамическим коллапсом и гемоперитонеумом врачу акушеру-гинекологу следует, в том числе, исключить разрыв сосудов матки. Ключевым условием успешного исхода для матери и плода является экстренно выполненное оперативное вмешательство и достижение надежного хирургического гемостаза.

# ШИРОКИЙ ВЫБОР НАДЕЖНОГО ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

  
**UNICOS**  
**СДЕЛАНО**  
**В КОРЕЕ**



**ДИСТРИБЬЮТОР**  
**В РОССИИ:**  
**ООО «АВЕА»**

127015, Москва,  
ул. Новодмитровская, д. 5 А,  
стр. 4, офис 411



+7(495) 665-40-42



avea@avea.ru



www.avea.ru

РЕКЛАМА

## Прибор для исследования поля зрения «Периграф ПЕРИКОМ»

### ПОРОГОВЫЕ И НАДПОРОГОВЫЕ ТЕСТЫ ПЕРИМЕТРИИ ГЛАЗА

— цвет световых стимулов белый,  
фон подсветки белый  
(КТРУ 26.60.12.119 — 00000726)

— цвет стимулов тах видимости YG,  
фон подсветки белый  
(КТРУ 26.60.12.119 — 00000730)

#### Комплектность поставки

- Периграф «ПЕРИКОМ» с компьютером в корпусе «mini» с широкоформатным монитором 19.5" или моноблоком 23.8", лицензионным WINDOWS 10 и установленным прикладным ПО
  - поставка с цветным струйным или лазерным принтером
- Периграф «ПЕРИКОМ» с полноразмерным ноутбуком 17.3", лицензионным WINDOWS 10 и установленным прикладным ПО
  - поставка с цветным струйным или лазерным принтером



Производитель:

ООО «СКТБ Офтальмологического  
приборостроения «ОПТИМЕД»

www.optimed-sktb.ru

e-mail: info@optimed-sktb.ru

Тел. 8 (495) 741-45-67  
8 (495) 786-87-62

РЕКЛАМА

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis – a systematic review of the recent literature / M. C. I. Lier, R. F. Malik, J. C. F. Ket, C. B. Lambalk, I. A. Brosens, V. Mijatovic // Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. V. 219. P. 57–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.012.
2. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy: Italian prospective population-based cohort study / M. I. Mazzocco, S. Donati, A. Maraschini, E. Corsi, E. Colciago, F. Guelfi, I. Cetin // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2022. V. 101 (11). P. 1220–1226. DOI: 10.1111/aogs.14431.
3. Spontaneous Hemoperitoneum due to Rupture of Uterine Varicose Veins during Labor Successfully Treated by Percutaneous Embolization / R. Dęz-Murillo, P. Tobęas-Gonzędez, S. Lępez-Magallęn, F. Magdaleno-Dans, J. L. Bartha // Case Rep. Obstet. Gynecol. 2014. V. 2014. P. 580384. DOI: 10.1155/2014/580384.
4. Spontaneous Rupture of Uterine Vessels in the Third Trimester of Pregnancy Resulting in Severe Hemoperitoneum and Fetal Death: A Case Report and Literature Review / K. K. Abadi, A. H. Jama, H. A. Addi, A. Y. Legesse, A. K. Gebremichael // Int. Med. Case Rep. J. 2023. V. 16. P. 561–569. DOI: 10.2147/IMCRJ.S434157.
5. A rare complication of uterine leiomyomata: Severe haemoperitoneum caused by the rupture of an overlying subserosa variceal vein: A case report / R. Popovici, A. Pristavu, D. C. Andronic, P. Zan, B. Riey, M. Mara, R. Mogos, L. M. Himiniuc, M. Grigore // Exp. Ther. Med. 2021. V. 22 (6). P. 1370. DOI: 10.3892/etm.2021.10804.
6. Maduanusi C., Balachandran S., Sathiyathasan S., Omar K. Painless spontaneous haemoperitoneum secondary to a uterine leiomyoma/fibroid: unusual presentation of a life-threatening differential // BMJ Case Rep. 2021. V. 14 (10). P. e243465. DOI: 10.1136/bcr-2021-243465.
7. Takaki E., Goto M., Hori K., Ito K. Hypovolaemic shock due to intra-abdominal haemorrhage from multiple uterine fibroids // BMJ Case Rep. 2021. V. 14 (5). P. e241782. DOI: 10.1136/bcr-2021-241782.
8. Tajima S., Yonezawa I., Waki M., Hoshi S. Massive hemoperitoneum following spontaneous rupture of an arterial aneurysm overlying a uterine myoma // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. V. 8 (2). P. 3002–3005.
9. Цхай В. Б., Домрачева М. Я., Брехова И. С., Располин Ю. С. Массивное акушерское кровотечение, вызванное спонтанным разрывом кровеносных сосудов матки // Акушерство и гинекология. 2024. Т. 7. С. 171–176. DOI: 10.18565/aig.2024.144.
10. Sharma S., Yadav P., Singla A. Massive Maternal Haemorrhage: A Rare Case of Ruptured Uterine Varix // J. Obstet. Gynaecol. India. 2017. V. 67 (5). P. 370–371. DOI: 10.1007/s13224-016-0939-2.
11. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy after in vitro fertilization, associated with endometriosis / T. Hirata, S. Fujino, T. Inoue, Y. Matsumoto, H. Hyodo // J. Obstetr. Gynaecol. Canada. 2023. V. 45 (12). P. 102045. DOI: 10.1016/j.jogc.2022.10.014.
12. Rakotomahenina H., Rajaonarison J., Wong L., Brun J. L. Myomectomy: technique and current indications // Minerva Ginecol. 2017. V. 69 (4). P. 357–369. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04073-4.
13. Семиколонова В. А., Андреев А. А., Лаптиёва А. Ю., Глухов А. А. Современные минимально инвазивные технологии в гинекологической практике // Сибирское медицинское обозрение. 2022. (4). С. 39–45. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-39-45.
14. Donnez J., Taylor H. S., Marcellin L., Dolmans M. M. Uterine fibroid-related infertility: mechanisms and management // Fertil. Steril. 2024. V. 122 (1). P. 31–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.049.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» (КрасГМУ), г. Красноярск  
 КБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Красноярск  
 Цхай Виталий Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМУ; tchai@yandex.ru.  
 Гребенникова Эльвира Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМУ; ilay\_m@mail.ru.

УДК: 618.3-06:616.147.16-001.33:616.381-005.1]-02:618.14-006.36-089.87

# ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РОЖДЕНИЮ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ф. А. Рахимова, Н. А. Федько, А. С.-У. Батчаев

**Аннотация.** В данном исследовании проведен анализ факторов риска и основных причин преждевременных родов в Республике Карачаево-Черкесия в период с 2017 по 2018 год. На возникновение преждевременных родов могут влиять разнообразные факторы, выявление которых зачастую представляет значительную проблему, даже при тщательном анализе анамнеза. В определенных ситуациях причины преждевременного рождения ребенка могут быть многочисленными и трудно поддающимися выявлению, что затрудняет определение причинного фактора. **Цель исследования** – обнаружить основные причины рождения недоношенных детей в Карачаево-Черкесской Республике. **Материалы и методы.** В проведенном исследовании было рассмотрено рождение 3218 детей КЧР за 2017–2018 годы, из которых 137 родились преждевременно. Методами исследования является анализ обменных карт из родильного дома, сбор и обработка статистических данных, а также обзор литературы по проблеме преждевременных

родов в регионе Карачаево-Черкесской Республики. **Результаты.** Изучение анамнестических данных показало, что одной из причин преждевременных родов является возраст матери, причем чаще всего преждевременные роды наблюдались у женщин в возрасте от 30 до 40 (39,4%) лет, реже у женщин до 20 (13,1%) лет. Статистически значимых различий в уровне образования родителей не выявлено, хотя в контрольной группе было больше женщин с высшим образованием (49,3%), а в основной группе преобладали женщины со средним специальным образованием. **Выводы.** В исследовании подчеркивается важность анализа факторов, влияющих на преждевременные роды, и предполагается, что структура и частота генитальных и экстрагенитальных заболеваний имеют важное значение для прогнозирования и профилактики этого явления.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, недоношенные дети, дети с низкой массой тела, дети с очень низкой массой тела, дети с экстремально низкой массой тела, факторы риска.

THE MAIN CAUSES LEADING TO THE BIRTH OF PREMATURE BABIES IN THE KARACHAY-CHERKESS REPUBLIC

F. A. Rakhimova, N. A. Fedko, A. S.-U. Batchaev

**Annotation.** . This study analyzes the risk factors and the main causes of premature birth in the Republic of Karachay-Cherkessia in the period from 2017 to 2018. The occurrence of premature birth can be influenced by a variety of factors, the identification of which is often a significant problem even with a thorough analysis of the medical history. In certain situations, the causes of premature birth of a child can be numerous and difficult to identify, which makes it difficult to determine the causal factor. **The purpose of the study** is to identify the main causes of premature birth in the Karachay-Cherkess Republic. **Materials and methods.** The study examined the birth of 3,218 children of the KCR in 2017–2018, of which 137 were born prematurely. The research methods are the analysis of exchange cards from the maternity hospital, the collection and processing of statistical data, as well as a review of the literature on the problem

of premature birth in the region of the Karachay-Cherkess Republic. **Results.** The study of anamnestic data showed that one of the causes of premature birth is the age of the mother, and most often premature birth was observed in women aged 30 to 40 years (39.4%), less often in women under 20 years (13.1%). There were no statistically significant differences in the level of education of parents, although in the control group there were more women with higher education (49.3%), and in the main group women with secondary specialized education prevailed. **Conclusions.** The study emphasizes the importance of analyzing the factors influencing premature birth, and suggests that the structure and frequency of genital and extragenital diseases are important for predicting and preventing this phenomenon. **Keywords:** premature birth, premature babies, children with low body weight, very low body weight, extremely low body weight, risk factors.

**В** современном мире проблема рождения недоношенных детей является одной из наиболее актуальных и важных проблем в области практического здравоохранения, т. к. на долю недоношенных приходится около 60% неонатальной смертности [1].

В связи с высокой неонатальной смертностью, которая наблюдается преимущественно у этой категории детей, вопросы о причинах и факторах, приводящих к преждевременным родам, приобретают все большую актуальность для медицинского сообщества. Карачаево-Черкесская Республика (КЧР), как регион с уникальными социокультурными и медицинскими особенностями, не остается в стороне от этой проблемы [2, 3].

Следует отметить, что дети с массой тела при рождении до 2500 г и родившиеся до истечения 37-й недели беременности считаются недоношенными. Между ними выделяют три группы: дети с массой тела от 2001 до 2500 г входят в группу недоношенных, но имеют меньший риск осложнений; дети массой от 1500 до 2000 г признаются умеренно недоношенными и требуют особого внимания и ухода; а дети с массой тела менее 1500 г считаются крайне недоношенными и нуждаются в интенсивной медицинской помощи и длительной реабилитации для сохранения здоровья и нормального развития. Своевременное выявление и компетентный уход за различными группами недоношенных детей важны для обеспечения им наилучших шансов на здоровое детство и будущее.

Преждевременные роды — это роды, происходящие до наступления 37-й недели беременности. Они могут быть спонтанными, возникая без

видимых внешних вмешательств, или индуцированными по ряду причин, таких как медицинские показания, угроза жизни матери или плода, серьезные заболевания матери, многоплодная беременность и другие осложнения [4].

Причины таких родов возникают задолго до наступления настоящей беременности [5–8]. С каждым годом частота рождения недоношенных детей увеличивается. Это связано с ухудшением состояния здоровья женщин фертильного возраста и, конечно же, с увеличением частоты экстракорпорального оплодотворения [9–10]. Причинами экстремально раннего завершения беременности в настоящее время признаны различ-

ные факторы, представленные на рисунке 1.

Таким образом, актуальность исследования и практическая значимость предопределили цель исследования, которая заключается в изучении частоты преждевременных родов и анализе основных причин рождения недоношенных детей в Карачаево-Черкесской Республике в 2017–2018 годах [1, 2].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В настоящем исследовании был проведен анализ обменных карт из родильного дома и истории развития ребенка. На рисунке 2 показано процентное соотношение доношенных и недоношенных детей, рожденных в КЧР за 2017–2018 годы.



Рис. 1. Причины экстремально раннего завершения беременности

За этот период родилось 3218 детей, из них преждевременно — 137. При этом частота преждевременных родов в целом по КЧР составила 4,3%.

Для достижения цели работы весь блок данных массы тела недоношенных детей был разбит на группы (рис. 3).

Итак, как видно по данному рисунку, 1-ю группу составляют 115 (84%) детей с НМТ, родившихся на сроке 32–36 недель, 2-ю группу — 11 (8%) детей с ОНМТ, родившихся на сроке 28–31 неделя, 3-ю группу — 11 (8%) детей с ЭНМТ, родившихся на сроке менее 28 недель. В качестве контрольной группы были взяты 150 (100%) детей, рожденных в срок.

Статистическая обработка относительных величин проводилась с помощью программы Excel. Использовался критерий р-значимости

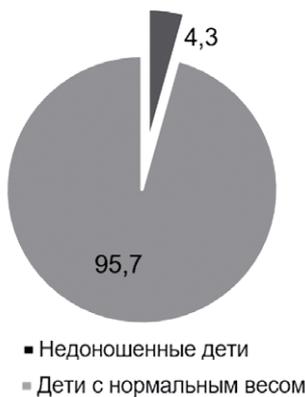


Рис. 2. Процентное соотношение доношенных и недоношенных детей, рожденных в КЧР за 2017–2018 годы



Рис. 3. Группы недоношенных новорожденных детей: НМТ — низкая масса тела; ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

(p-value) для определения уровня статистической значимости различий между группами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе анамнестических данных было установлено, что одной из причин преждевременных родов является возраст матери. Чаще всего преждевременные роды наступают в возрасте 30–40 лет — 39,4% (n = 54); 20–30 лет — 28,5% (n = 39); значительно реже у женщин старше 40 лет — 18,9% (n = 26) и до 20 лет — 13,1% (n = 18). Статистическая достоверность различий между группами была подтверждена с помощью критериев статистической значимости. Были получены следующие р-значения: для группы возрастом 30–40 лет по сравнению с группой до 20 лет —  $p < 0,01$ , что свидетельствует о высокой степени статистической значимости различий; для группы возрастом 30–40 лет по сравнению с группой старше 40 лет —  $p < 0,05$ , что также указывает на статистически значимые различия. Таким образом, возраст матери является значимым фактором риска для преждевременных родов.

Уровень образования матерей не имел статистически достоверных различий в сравниваемых группах (табл. 1).

Сравнительный анализ данных показал, что уровень высшего образования среди групп имел значимые различия ( $p < 0,05$ ), с наиболее высоким процентом в 3-й (54,5%) группе и наименьшим во 2-й (36,4%) группе.

Различия в уровне средне-специального образования между группами не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Однако для уровня среднего образования и ниже различия оказались довольно значимыми ( $p < 0,01$ ), хотя этот уровень был представлен всего в двух группах (9,1% для 2-й и 3-й групп).

Немалую роль в рождении недоношенных детей играет экстрагениальная патология.

Как видно из таблицы 2, артериальная гипертензия наиболее часто встречалась в 3-й (27,2%) группе, тогда как в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже (1,3%), что является статистически значимой разницей ( $p < 0,05$ ). Случаи врожденного порока сердца зарегистрированы только в 3-й (18,2%) группе, где также наблюдались достоверные различия ( $p < 0,01$ ). Заболеваемость бронхиальной астмой не имела статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ), хотя в 1-й и 2-й группах это заболевание не встречалось, однако в 3-й (9%) и контрольной (0,6%) группах оно присутствовало. Желудочно-кишечные расстройства наиболее часто встречались во 2-й (27,3%) группе по сравнению с остальной выборкой, что также статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 7,8% в 1-й группе, 18,2% в 3-й и 10% в контрольной группе.

У двух женщин диагностирована бронхиальная астма: одна — в группе сравнения, другая — в группе контроля; статистически значимых различий не было ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий между группами наблюдения по заболеваниям желудочно-кишечного тракта не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе исследуемых групп можно отметить, что частота заболеваний половых органов основных групп превышает аналогичный показатель в контрольной группе (табл. 3).

Сравнительная характеристика нозологий по группам показывает, что по категориям «миома матки» и «бесплодие в анамнезе» различия между группами статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). В категории «рубец на матке» различия между группами весьма значимы ( $p < 0,01$ ), что указывает на достоверно более высокую частоту кесаревых сечений в 3-й группе по сравнению с другими

группами. По категории инфекций, передающихся половым путем, различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ), при этом наибольшая заболеваемость приходится на 3-ю группу.

У женщин с рубцом на матке во время беременности возникали плацентарные дисфункции с гемодинамическими нарушениями, и беременность чаще завершалась преждевременными родами. В 1-й и 3-й группах были 4 женщины с рубцом на матке, при этом различия в частоте плацентарных нарушений между группами не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы о недоношенных детях и качестве медицинской помощи в рассмотренных исследованиях [1, 4] раскрывает важные аспекты этой проблемы. Факторы риска, такие как преждевременные роды и низкий вес ребенка при рождении, были идентифицированы как возможные причины нарушений нервного развития у детей, что подчеркивает важность ранней диагностики и комплексного медицинского наблюдения [11, 12].

Исследование проведено с целью выявления причин и факторов риска преждевременных родов, чтобы облегчить разработку стратегий профилактики и лечения. В целом обсуждение приведенных данных подчеркивает важность и актуальность проблемы преждевременных родов и необходимость совершенствования медицинских подходов для минимизации негативных последствий и улучшения качества жизни этой уязвимой группы пациентов.

Итак, проведенное исследование позволило нам подчеркнуть следующие выводы.

1. Установлено, что рождение недоношенных детей представляет собой серьезную проблему здравоохранения, особенно в Карачаево-Черкесской Республике, где частота преждевременных родов составляет 4,3%. Возраст матери был одним из ключевых факторов риска преждевременных родов, с наибольшей частотой ранних родов у женщин в возрастных группах 30–40 (39,4%) лет и 20–30 (28,5%) лет, что подчеркивает необходимость особого внимания к данной возрастной категории женщин.

Таблица 1  
Распределение матерей по уровню образования

Образование	1-я группа (НМТ), n = 115	2-я группа (ОНМТ), n = 11	3-я группа (ЭНМТ), n = 11	4-я группа (контрольная), n = 150	p-значение
Высшее	42	4	6	74	< 0,05
Средне-специальное	73	6	4	76	> 0,05
Среднее и ниже	0	1	1	0	< 0,01

Примечание здесь и в табл. 2, 3. НМТ — низкая масса тела; ОНМТ — очень низкая масса тела; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела.

Таблица 2  
Структура и частота экстрагенитальных заболеваний у женщин в группах сравнения

Нозология	1-я группа (НМТ) n = 115		2-я группа (ОНМТ) n = 11		3-я группа (ЭНМТ) n = 11		4-я группа (контрольная) n = 150		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Гипертоническая болезнь	25	21,7	1	9	3	27,2	2	1,3	p < 0,05
ВПС	1	0,86	0	0	2	18,2	0	0	p < 0,01
Бронхиальная астма	0	0	0	0	1	9	1	0,6	p > 0,05
Заболевания ЖКТ	9	7,8	3	27,3	2	18,2	15	10	p < 0,05

Примечание. ВПС — врожденный порок сердца; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3  
Структура и частота генитальных заболеваний у женщин в группах сравнения

Нозология	1-я группа (НМТ) n = 115		2-я группа (ОНМТ) n = 11		3-я группа (ЭНМТ) n = 11		4-я группа (контрольная) n = 150		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Миома матки	2	1,7	1	9	1	9	1	0,7	p > 0,05
Рубец на матке	1	0,86	0	0	3	27,3	0	0	p < 0,01
Бесплодие в анамнезе	3	2,6	1	9	1	9	5	3,3	p > 0,05
Инфекции, передаваемые половым путем	24	21	2	18,2	4	36,3	3	2	p < 0,05

Примечание. ВПС — врожденный порок сердца; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

2. Экстрагенитальные и генитальные заболевания, такие как повышенная артериальная гипертензия, инфекции, передаваемые половым путем, и рубцы на матке, оказывают существенное влияние на частоту преждевременных родов. Наиболее значимыми эти факторы риска стали в группе недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, что указывает на необходимость комплексного меди-

цинского наблюдения и лечения этих заболеваний для предотвращения преждевременных родов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении причин, приводящих к рождению недоношенных детей в Карачаево-Черкесской Республике, установлено, что уровень образования матерей также оказался важным фактором, особенно среди матерей детей с чрезвычайно низкой массой

# МИОКАРД



## ДИАГНОСТИКА НА ВЫСШЕМ УРОВНЕ

Высочайший уровень диагностики наших систем подтвержден на тестовых базах РОХМиНЭ, а также многочисленными отзывами врачей.



### МИОКАРД•ХОЛТЕР 2

Запись 3 и 12 отведений ЭКГ длительностью до 8 суток; автоматическое выявление всех нарушений ритма и проводимости; интеграция в региональные МИС.



### МИОКАРД•25

Операционная система Linux; автоматический анализ коротких ЭКГ и ЭКГ в реальном времени; термопринтер 110 мм; встроенный 3g модем; Wi-Fi, ethernet; все возможные функции телемедицины.



### МИОКАРД•12

Автоматический анализ ЭКГ с точностью более 99%; анализ в динамике по серии ЭКГ; нагрузочные пробы; интеграция с МИС; передача ЭКГ для удаленного описания.



### МИОКАРД•СМАРТ

Автоматическое выявление всех нарушений; регистрация длительных ЭКГ до 3 суток; анализ в динамике по серии ЭКГ; анализ в реальном времени; мониторинг ЭКГ на пульте дежурного врача.



### МИОКАРД•ТЕЛЕМЕДИЦИНА

Создание единого архива исследований; удаленное описание исследований; анализ ЭКГ в динамике; подключение оборудования других производителей; интеграция с МИС; полная статистика по исследованиям.



тела при рождении. Различия в уровне образования, возможно, указывают на недостаток знаний пациенток и обосновывают необходимость повышения осведомленности и доступа к медицинскому обслуживанию для женщин всех социальных классов. В целом результаты подчеркивают важность комплексного подхода к раннему выявлению и профилакти-

ке факторов риска, который поможет снизить неонатальную смертность и улучшить здоровье и качество жизни недоношенных детей.

Таким образом, для эффективной борьбы с проблемой преждевременных родов требуется всеобъемлющая стратегия, включающая профилактику, раннюю диагностику и улучшение качества медицинской

помощи. Только за счет интегративного подхода, объединяющего усилия медицинского персонала, образовательных инициатив и поддержки на уровне всей системы здравоохранения возможно обеспечить благоприятные исходы для матерей и их детей, повысить уровень общественного здоровья и снизить неонатальную смертность.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А. Г., Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 448 с.
2. Агейкин В. А. Недоношенные дети // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2003. №16. С. 3–15.
3. Османов И. М., Миронова А. К., Заплатников А. Л. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в московском здравоохранении // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. №65 (1). С. 5–10.
4. Баранов А. А. Педиатрия: национальное руководство в 2 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
5. Заваденко Н. Н., Давыдова Л. А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (4). С. 43–51.
6. Ёлшин В. Н., Фомина И. В., Починков Е. М. Факторы риска и причины рождения недоношенных детей // Российский педиатрический журнал. 2022. №3 (1). С. 119.
7. Кильдиярова Р. Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. №6 (62). С. 62–67.
8. Таран Н. Н. Современные подходы к вскармливанию недоношенных детей после выписки из стационара // Неонатология. 2017. №4. С. 64–70.
9. Лебедева О. В., Полянина Э. З., Кирилочев О. К., Каширская Е. И. Абилизация глубоконедоношенных новорожденных: значение и перспективы развития // Астраханский медицинский журнал. 2019. №1 (14). С. 17–27.
10. Роль центров восстановительного лечения детей от 0 до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в совершенствовании медицинской помощи недоношенным детям / А. К. Миронова, И. М. Османов, Н. В. Полунина, В. С. Полунин, И. Д. Майкова, Е. Б. Бесчетнова // Российский медицинский журнал. 2019. №25 (2). С. 92–95.
11. Correction: Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan / C. T. Hsu, C. H. Chen, M. C. Lin, T. M. Wang, Y. C. Hsu // A nationwide cohort study. 2019. V. 14 (1). P. e0211526. DOI: 10.1371/journal.pone.0211526.
12. Post-Discharge Follow-Up of Preterm Infants at High-Risk Neonatal Follow-Up Clinic of a Maternity Hospital / N. Taslimi Taleghani, M. Fallahi, Z. Soltantooeyeh, A. R. Shamshiri, M. Radfar // Journal of Comprehensive Pediatrics. 2019. V. 11 (1). P. e93379. DOI: 10.5812/compreped.93379.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», г. Черкесск

Рахимова Фариза Ахмедовна – ассистент кафедры педиатрии; e-mail: shovgenova2626@mail.ru.

Батчаев Аслан Сеит-Умарович – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой педиатрии, доцент; e-mail: aslan\_batchaev74@mail.ru.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь

Федько Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии, декан факультета гуманитарного и медико-биологического образования; e-mail: fedko\_natalya@mail.ru.

УДК: 618.172-039.11-055.2-053.4

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ю. Ю. Чеботарева, Ю. А. Петров, Н. С. Циркунова, Н. И. Пицура

**Аннотация.** Раннее проявление репродуктивных нарушений связано с преждевременным половым развитием. В этом мультифакторном процессе доминируют генетические факторы, при этом эпигенез связывают со стрессом, гиподинамией, особенностями питания. Последнее обусловлено важной ролью гормонов жировой ткани, включая лептин, грелин, инсулиноподобный фактор. Нейромедиаторные системы также

имеют существенное значение. Особенно это касается системы KISS/KISS1R, что значимо расширяет современный взгляд на теорию полового развития и улучшает диагностику и лечение в детском возрасте. В статье представлен анализ трех клинических случаев

**Ключевые слова:** преждевременное половое развитие, период детства.

## SOME ASPECTS OF PREMATURE SEXUAL DEVELOPMENT IN PRESCHOOL GIRLS

Yu. Yu. Chebotareva, Yu. A. Petrov, N. S. Tsirkunova, N. I. Pitsura

**Annotation.** Previously, the manifestation of reproductive disorders is associated with premature sexual development. This multifactorial process is dominated by genetic factors, while epigenesis is associated with stress, physical inactivity, and nutritional characteristics. The latter is due to the important role of adipose tissue

hormones, including leptin, ghrelin, and insulin-like factor. Neurotransmitter systems are also essential. This is especially true of the kiss/kiss1R system, which significantly expands the modern view of the theory of sexual development and improves diagnosis and treatment in childhood. The article presents an analysis of three clinical cases.

**Keywords:** puberty disorders, girls, childhood period.

Половое созревание включает физиологические процессы в организме, которые приводят к функционированию репродуктивной системы. Физиологические основы полового созревания у девочек базируются на своевременном росте молочных желёз (телархе), вторичном оволосении (пубархе) и первой менструации (менархе). Стероидогенез в яичниках влияет на дебют телархе и менархе, андрогенная активность надпочечников — на пубархе. J. Tanner (1962) систематизировал стадийность полового созревания. Препубертатным значениям соответствует I стадия, которая характеризуется отсутствием вторичных половых признаков, II–III стадии — непосредственно период полового созревания, и IV–V стадии расцениваются как зрелое состояние [1]. Преждевременное половое развитие (ППР) у девочек проявляется формированием одного или всех признаков половой зрелости в возрасте до 8 лет [2]. В структуре ППР различают гонадотропин-зависимую (истинную или центральную) форму, связанную с повышением активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и гонадотропин-независимую (ложную или периферическую) — при гиперпродукции стероидов яичниками или надпочечниками [2]. ППР центрального генеза относят к орфанным репродуктивным заболеваниям: распространенность составляет один случай на 5–10 тыс. детей [3]. Патология оказывает неблагоприятное влияние на физическое и психосоциальное развитие девочки. Отмечается ускорение линейного роста (150–155 см в 8–10 лет) и костного возраста (более чем на 2 года) [2]. Гонадотропин-независимые формы ППР опасны развитием новообразований яичников или надпочечников [2]. В настоящее время изучены изолированные формы ППР, включая преждевременное пубархе (вторичное оволосение, скачок роста), преждевременное телархе (рост молочных желёз) и преждевременное менархе [3]. Изолированное телархе — самое частое нарушение полового развития у девочек дошкольного возраста, при этом выделяют две патогенетические формы изолированного телархе: 1-й вариант

развивается в возрасте от 1 года до 3 лет на фоне эстрогенного влияния, при этом 2-й вариант характерен для возраста от 4 до 6 лет при повышении глюкокортикоидной активности [3].

Половое развитие — мультифакторный процесс с триггерной ролью генетических и эпигенетических факторов [4, 5]. Последние включают особенности питания, стресс, интегрированный с активацией секреции различных гормонов. У девочек с ППР отмечается гиперметилирование ДНК, что указывает на связь пубертатного процесса со специфическими изменениями в эпигенетическом обусловленном регуляторном контроле [6]. Авторы считают, что изменения в метилировании нескольких генов ZNF представляют собой отчетливую эпигенетическую модификацию, лежащую в основе инициации полового созревания человека [6]. В случаях семейного ППР изучали мутации белка MKRN3 [7]. У девочек с ППР уровни MKRN3 были характерны для пубертатной стадии онтогенеза. Установлено, что при центральном генезе ППС отмечаются низкие периферические уровни MKRN3, отрицательно коррелирующие с гонадотропинами, эстрогенами и индексом массы тела [7]. Результаты данного исследования подтверждают роль MKRN3 в центральной форме ППР и отсутствии вредных мутаций. Полученные данные свидетельствуют об участии MKRN3 в патогенезе пубертатного дебюта и его взаимодействии с таким фактором, влияющим на половое созревание, как питание. Фактор питания связан с секрецией гормонов жировой ткани, включая лептин, грелин, эффектами инсулиноподобного фактора роста. У девочек с идиопатическим центральным ППР концентрация ингибина В взаимосвязана с возрастом дебюта полового созревания, концентрация АМГ — с сыровоточным эстрадиолом и базальной концентрацией ФСГ, уровень лептина — с менархе, ИМТ и с пиком ФСГ [8]. При недостаточности массы тела реализации полового созревания не происходит, при этом возраст менархе коррелирует с определенной массой тела ( $45,5 \pm 1,6$  кг) [3]. Однако лептин воздействует на гипоталамус опосредованно через нейропептид

кисспептин, который является положительным модулятором кисспептиновой системы [9]. Стероидные гормоны стимулируют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормонов гипоталамуса (ГнРГ), используя прямое и косвенное воздействие, при этом посредники в подобных реакциях — адреналин, норадреналин, дофамин, кисспептин и другие [10]. Кисспептины — это трансммиттеры, передающие сигналы от стероидных гормонов, с регуляцией процессов прямой/обратной связи в пределах гонадной оси и индикацией о состоянии энергетического баланса [3]. Они являются посредниками между лептином и ГнРГ-секретирующими центрами гипоталамуса. В AVPV- и ARC-ядрах гипоталамуса содержатся нейроны, которые экспрессируют KISS1 mRNA. В отрицательной обратной связи участвуют KISS1-нейроны в ARC-ядрах, а в положительной — в AVPV-ядрах. Лиганд-рецепторная система кисспептина включает ген KISS1, локализованный на 1q32; его продукты — кисспептины и рецептор GPR54 [11]. Установлено, что взаимодействие кисспептина с рецептором сопровождается активацией G-протеинов и увеличением уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  с последующей внутриядерной активацией синтеза ГнРГ и ингибированием пролиферации клеток [11]. Варианты в генах KISS1, KISS1R, MKRN3 и DLK1 идентифицированы как наследственные причины ППР [5]. Ко второй группе стимуляторов ГнРГ относят нейроны проопиомеланокортина (*proopiomelanocortin* — POMC), расположенные в аркуатном ядре гипоталамуса. Они могут преобразовываться в бета-эндорфин, адренкортикотропный гормон или меланоцитстимулирующий гормон (альфа-МСГ). POMC-сергические клетки влияют на репродуктивную систему на стыке питания и стресса. Эндорфины (эндогенные опиаты) снижают боль, повышают настроение, подавляют функционирование ГнРГ [10]. POMC-нейроны через синаптические контакты передают ГнРГ-нейронам пищевые сигналы [10]. Популяция KISS1-ергических нейронов воспринимает сигналы всех типов и является ведущим стимулятором ГнРГ-сети [10].

Однако эпигенетические модификации играют также важную роль в половом созревании [5]. Периферическое ППР связано с опухолевидными образованиями надпочечников у детей [12]. Аденома надпочечников может проявляться изосексуальным ППР и признаками вирилизации. У таких пациенток следует эхографически оценить состояние яичников. Мультикистозное изменение структуры яичников ведет к сохранению высокого уровня эстрогенов и индукции ППР. Распространенность внутричерепных поражений среди девочек с диагнозом ППР была ниже, чем сообщалось ранее; ни одно из выявленных поражений не требовало лечения [13]. Результаты исследований подтверждают, что польза от плановой магнитно-резонансной томографии (МРТ) у девочек с ППС старше 6 лет без каких-либо неврологических проблем не является четкой, при этом следует учитывать показатели сывороточного ЛГ, ФСГ и инсулиноподобного фактора роста-1 [14]. Необходимость терапевтической коррекции у девочек с ППР связывают с прогнозируемым низким ростом и психосоциальной дезадаптацией [3, 10]. Основу лечения составляют аналоги ГнРГ [10]. Рекомендуется назначение пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона при установленном диагнозе гонадотропин-зависимого ППР у девочек до 6 лет [2].

**Цель исследования** — изучение клинических особенностей ППР на примере 3 случаев заболевания у девочек дошкольного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 3 клинических случаев ППР: у девочки 6 лет на фоне органического поражения головного мозга; у девочки 1,5 лет на фоне кисты шишковидной железы; у девочки 1 года с синдромом МакКьюна — Олбрайта. Исследование включало изучение жалоб, данных общего и специализированного осмотров, оценки физического и полового развития, гормонального профиля, ультразвукового исследования матки и яичников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый клинический случай преждевременного полового созрева-

ния центрального генеза у девочки 6 лет на фоне органического поражения головного мозга. У пациентки отмечалось увеличение размеров молочных желёз, рост волос в паховой и подмышечной области, повышенное потоотделение с неприятным запахом. Ребенок родился от первой беременности, протекавшей без осложнений. Имело место срочное оперативное родоразрешение путем кесарева сечения по поводу острой внутриутробной гипоксии плода. В первые дни жизни по данным магнитно-резонансной томографии был диагностирован отек мозга, окклюзионная гидроцефалия, нисходящее аксиальное вклинение миндалин мозжечка. В нейрохирургическом отделении выполнен наружный дренаж по Арентду, проведена санация ликвора. В возрасте 4 лет девочка перенесла кровоизлияние в подкорковые структуры слева (консервативное лечение), а в возрасте 6 лет диагностирована кавернозная ангиома левой подкорковой области, по поводу которой выполнено оперативное вмешательство. На момент осмотра врачом — акушером-гинекологом — ребенок нормостенического телосложения, повышенного питания, уровень полового развития соответствует II–III стадии по шкале Таннера. Обращало внимание увеличение уровня ЛГ до 9,16 мМЕ/мл, ФСГ — 9 мМЕ/мл, снижение уровня пролактина (4,36 нг/мл), при этом показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников находились в пределах возрастной нормы. По данным ультразвукового исследования органов малого таза матка размером 48 × 11, 6 × 21 мм, что соответствует возрасту 9 лет, яичники размером 19 × 13 × 14 мм ( $V = 1,7 \text{ см}^3$ ) и 19 × 13 × 18 мм ( $V = 2,2 \text{ см}^3$ ); размер соответствует возрасту. При повторном осмотре через 8 месяцев уровень полового развития соответствовал IV стадии, имела место полная феминизация фигуры. При гормональном исследовании: ЛГ — 3,73 мМЕ/мл, ФСГ — 8,39 мМЕ/мл, эстрадиол — 30,23 пг/мл, пролактин — 4,87 нг/мл, что соответствует пубертатным значениям. Эхографические размеры матки соответствовали 9–10 годам (33 × 17 × 28 мм). Примечательно увеличение объема яичников и толщины

эндометрия — до 4,5 мм. При выполнении рентгенограммы кисти с целью определения костного возраста последний соответствовал 8–9 годам при паспортном возрасте 6 лет.

Второй клинический случай изолированного телархе у девочки одного года с синдромом МакКьюна — Олбрайта (неполная форма). Отмечалось увеличение размеров молочных желёз, наличие пятен цвета кофе с молоком на коже лица, ягодиц, левой руке. Ребенок родился от 3-й беременности (1-я беременность — неразвивающаяся в сроке 8–9 недель; 2-я беременность протекала на фоне угрозы прерывания в I триместре, продолжительной сохраняющей терапии с использованием гестагенов, завершилась срочными оперативными родами путем кесарева сечения по поводу слабости родовой деятельности), срочных оперативных родов путем кесарева сечения по поводу рубца на матке. Прививки — медицинский отвод в связи с наличием гемангиомы, затем отказ родителей от проведения прививок. Ребенок наблюдался у невролога по поводу синдрома ликвородинамических нарушений, синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, пирамидного синдрома. При осмотре врача — акушера-гинеколога отмечено, что ребенок астенического телосложения, пониженного состояния питания, уровень формирования грудных желёз соответствовал II стадии полового развития по шкале Таннера. Данные клинико-лабораторного исследования: показатели гормонального статуса соответствовали периоду детства, имело место некоторое повышение уровня общего кортизола, показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников были в пределах возрастной нормы. По данным ультразвукового исследования органов малого таза матка нормальных размеров, соответствующих возрасту, объем яичников также коррелирует с возрастным значением, по периферии имеются единичные фолликулы до 1 мм. Диагноз: синдром МакКьюна — Олбрайта (неполная форма). Изолированное телархе. Ребенку рекомендовано динамическое наблюдение.

Третий клинический случай гонадотропин-зависимой формы ППР у девочки 1,5 лет на фоне кисты шишковидной железы. Отмечалось изолированное нагрубание грудных желёз. Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, носительства у матери HSV, CMV, угрозы выкидыша, хронической внутриутробной гипоксии плода, срочных оперативных родов путем кесарева сечения по поводу гипоксии плода. Отмечалось двукратное тугое обвитие пуповиной. По данным МРТ головного мозга — киста шишковидной железы 6 × 8 мм, межполушарные кисты 9 × 6 мм, незначительный ги-

пертензионный синдром, элементы аденопатии задней доли гипофиза. Объективно: ребенок нормостенического телосложения, уровень полового развития соответствует II стадии по шкале Таннера. Обращает внимание повышение уровня эстрадиола (154 пг/мл), при этом показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников находятся в пределах возрастной нормы. По данным ультразвукового исследования органов малого таза размеры матки соответствует возрасту 2 лет, объем яичников — 3–4 годам, эхографические признаки мультифолликулярных яичников. При выполнении рентгенографии кисти

с целью определения костного возраста последний соответствовал 2 годам 6 месяцам при паспортном возрасте — 1 год 6 месяцев.

## ВЫВОДЫ

Нарушение полового созревания может приводить к различным проблемам соматического, психоэмоционального и репродуктивного здоровья в будущем и является междисциплинарной проблемой, с которой могут столкнуться врачи — акушеры-гинекологи, эндокринологи, а при церебральной этиологии — неврологи и нейрохирурги.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Гинекология. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2019. 1008 с.
2. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» / В. А. Петеркова, И. Л. Алимova, Е. Б. Башнина, О. Б. Безлепкина, Н. В. Болотова, Н. А. Зубкова, Н. Ю. Калинин, М. А. Карева, А. В. Кияев, А. А. Колодкина, И. Б. Кострова, Н. В. Маказан, О. А. Малиевский, Е. М. Орлова, Е. Е. Петрайкина, Л. Н. Самсонова, Т. Е. Таранушенко // Проблемы эндокринологии. 2021. №67 (5). С. 84–103. DOI: 10.14341/probl12821.
3. Чеботарёва Ю. Ю., Родина М. А. Преждевременное половое созревание у девочек: критерии диагностики и возможности терапии // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2020. №2 (68). С. 21–29.
4. Гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие: молекулярно-генетические и клинические характеристики / Д. А. Хабибуллина, А. А. Колодкина, Т. В. Визеров, Н. А. Зубкова, О. Б. Безлепкина // Проблемы эндокринологии. 2023. №69 (2). С. 58–66. DOI: 10.14341/probl13215.
5. Генетика и эпигенетика преждевременного полового созревания / Е. А. Саженова, С. А. Васильев, Л. В. Рычкова, Е. Е. Храмова, И. Н. Лебедев // Генетика. 2023. №12 (59). С. 1360–1371. DOI: 10.31857/S001667582312010X.
6. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls / D. S. Bessa, M. Maschietto, C. F. Aylwin, A. P. M. Canton, V. N. Brito, D. B. Macedo, M. Cunha-Silva, H. M. C. Palhares, E. A. M. R. de Resende, M. F. Borges, B. B. Mendonca, I. Netchine, A. C. V. Krepisch, A. Lomniczi, S. R. Ojeda, A. C. Latronico // Clinical Epigenetics. 2018. V. 10. P. 146. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
7. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study / A. Gradone, G. Cirilo, M. Sasso, C. Caprisro, G. Tornese, P. Marzuillo, C. Luongo, G. Rosaria Umano, A. Festa, R. Coppola, E. Miraglia Del Giudice, L. Perrone // Endocrine. 2018. 59 (1). P. 203–208. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
8. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Brauner R. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty // PLoS ONE. 2018. V. 13 (12). P. e02058104.
9. Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Гусев Д. В., Шмаков Р. Г. Кисспептин и репродуктивная система // Гинекология. Эндокринология. 2017. №3 (132). С. 73–78.
10. Чеботарева Ю. Ю., Петров Ю. А. Детская и подростковая гинекология. Москва, 2022 с.
11. Никитина И. Л., Байрамов А. А., Ходулева Ю. Н., Шабанов П. Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. №12 (4). С. 3–12.
12. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature / B. Ersoy, D. Kizilay, H. Cayirli, P. Temiz, C. Gunsar // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017. V. 30 (5). P. 591–594. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.009.
13. Sena C.-O., Jane L. G., Holley F. A. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018. V. 31 (7). P. 701–710. DOI: 10.1515/jpem-2018-0052.
14. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study / L. Pan, G. Liu, X. Mao, H. Li, J. Zhang, H. Liang, X. Li // J. MIR Med. Inform. 2019. V. 7 (1). P. 1–13. DOI: 10.2196/11728.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
 Чеботарева Юлия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9609-0917.  
 Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809.  
 Пиццур Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1; ORCID: 0009-0002-1736-5420.  
 ГБУ РО «Городская больница №6», г. Ростов-на-Дону  
 Циркунова Нина Сергеевна – заведующая гинекологическим отделением, заслуженный врач РФ; ORCID: 0009-0007-2114-3632.

# ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ЛЕЙКОПЕНИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Л. Ф. Латыпова, А. Ф. Мехтиева, М. Ю. Павлова, И. И. Мехтиев

**Аннотация.** Проведен анализ клинико-anamnestических данных и результатов лабораторных методов исследования у 521 ребенка школьного возраста, наблюдающегося в детском поликлиническом отделении №1 Дербентской городской больницы, г. Дербент, Республика Дагестан. Выявлено увеличение восприимчивости к поражению верхних дыхательных путей, усиление тяжести респираторных заболеваний и их осложненное течение у детей с лейкопенией, в отличие от группы детей без лейкопении ( $p < 0,05$ ). Полученные данные

свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от цитопении и иммунодепрессии. В связи с этим для прогнозирования характера течения респираторных заболеваний у детей с лейкопенией целесообразна своевременная диагностика и оценка динамики показателя лейкоцитов.

**Ключевые слова:** дети, лейкопения, гемоцитопения, респираторная патология, острая респираторная вирусная инфекция.

## THE NATURE OF RESPIRATORY PATHOLOGY IN LEUKOPENIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN

L. F. Latypova, A. F. Mekhtieva, M. Yu. Pavlova, I. I. Mekhtiev

**Annotation.** Clinical, anamnestic data and results of laboratory methods were analyzed in 521 school-age children, observed in the outpatient department of Derbent City Hospital. There was an increase in susceptibility to upper respiratory tract lesion, increased severity of respiratory diseases and complicated course of it in chil-

dren with leukopenia, unlike the group of children without leukopenia ( $p < 0.05$ ). The data obtained show the nature of the disease depends on cytopenia and immunodepression. Therefore, to predict the nature of respiratory diseases in children with leukopenia, it is useful to timely diagnosis and evaluation of the leukocyte rate.

**Keywords:** children, leukopenia, hemocytopenia, respiratory pathology, acute respiratory viral infection.

Болезни органов дыхания являются ведущими в структуре заболеваемости детей [1, 2, 3]. Согласно данным Росстата за 2022–2023 годы, заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 19 655,2 тыс., что на 3 533,1 тыс. превышает показатели 2020–2021 гг. и является максимальным значением среди всех других инфекционных болезней [1, 2]. Важность этой проблемы обусловлена в первую очередь высокими показателями осложнений, развивающихся при острых респираторных инфекциях, нередко становится причиной неблагоприятного исхода болезни [2, 4, 5]. Особенно беспокоит отрицательное влияние острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на состояние гемо- и иммунопоэза [5]. Среди ведущих причин тяжелого течения заболевания и рецидивирования патологического процесса при респираторной патологии рассматривается иммунная недостаточность, связанная с незрелостью и несостоятельностью функции иммунной системы ребенка. Известно, что одним из признаков иммунодепрессии является лейкопения, уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови, что сопровождается снижением функций иммунитета [4]. Потому критерием тяжести респираторной патологии может служить изменение гематологических показателей, что дает возможность контролировать состояние баланса в иммунной системе и характер течения заболевания. Оценка динамики показателей лейкограммы у детей с лейкопенией при респираторных заболеваниях позволяет прогнозировать характер течения и исход болезни.

**Цель исследования** — определить частоту лейкопении при острой респираторной патологии и оценить характер течения болезни у детей школьного возраста, жителей г. Дербента Республики Дагестан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 521 ребенка в возрасте с 7 до 15 лет, наблюдающегося в детском поликлиническом отделении №1 Дербентской городской больницы, г. Дербент Республики Дагестан. Среди обследуемых детей с респираторной патологией было 501 (90,0%), в т. ч. детей с лейкопенией — 64 (12,3%) (средний показатель лейкоцитов в периферическом анализе крови был равен  $4,8 \pm 0,62 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ). Мальчиков было 32 (50,0%) и девочек — 32 (50,0%). Методом стратифицированной рандомизации среди детей выделены группы по возрастам (от 7 до 10 лет и от 10 до 15 лет) и по половой принадлежности. Детей в возрасте от 7 до 10 лет — 30 (46,9%), от 10 до 15 лет — 34 (53,1%).

План исследования включал сбор анамнеза и клинико-лабораторных данных. Анамнез жизни, оценка общего состояния и клинический статус детей выяснялись при изучении истории развития ребенка, истории болезни, результатов лабораторных исследований (формы №025/у26, №30, №112, №251/У, №265/У, №003/У и др.). У всех детей проведен общий анализ крови с выявлением лейкопении в не менее трех анализах крови, выполненных на автоматическом анализаторе (Unicel DxH 800 — Beckman Coulte, США); критерием диагностики лейкопении у детей было содержание лейкоцитов ниже  $6 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) [6].

Для статистической обработки результатов исследования использованы графический и статистический пакеты Microsoft Excel и Foxgraph, Statistica 6,0 for Windows. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ , что общепризнано для медицинских исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что среди детей с респираторной патологией, развивающейся на фоне лейкопении, число детей по половой принадлежности было одинаковым: мальчиков — 32 (50%), девочек — 32 (50%). Средний уровень лейкоцитов был равен  $4,9 \pm 0,12 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), у детей в возрасте от 7 до 10 лет —  $4,78 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) и от 10 до 15 лет —  $4,92 \pm 0,18 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Частота лейкопении преобладала в возрастной группе детей от 7 до 10 лет, нежели в группе от 10 до 15 лет (52 против 48% соответственно;  $p < 0,05$ ). Число девочек и мальчиков в возрастной группе от 7 до 10 лет было равным (15–50% и 15–50% соответственно,  $p < 0,05$ ). Средний показатель лейкоцитов составлял  $4,77 \pm 0,32 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

В возрастной группе детей от 10 до 15 лет количество девочек и мальчиков также было одинаковым (17–50% и 17–50% соответственно,  $p < 0,05$ ). Средняя величина лейкоцитов равна  $4,9 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Данные изучения анамнеза детей с лейкопенией выявили более высокую частоту поражений респираторной системы во все возрастные периоды, чем у детей без лейкопении (57 и 43% соответственно,  $p < 0,05$ ). Средний показатель лейкоцитов у пациентов данной группы составил  $5,25 \pm 0,51 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования показали более высокую предрасположенность детей с лейкопенией к поражению верхних дыхательных путей (56,3 против 43,7% соответственно). Средняя величина лейкоцитов у пациентов данной группы была равна  $5,3 \pm 0,12 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Установлено, что частота поражений верхних дыхательных путей больше у детей с лейкопенией в возрасте от 7 до 10 лет, чем у пациентов от 10 до 15 лет (55 против 44% соответственно,  $p < 0,05$ ). Средняя величина лейкоцитов у пациентов данной группы составила  $5,3 \pm 0,27 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Каждый случай респираторной патологии у детей с лейкопенией отличался более тяжелым течением и наличием осложнений. Риск осложненного течения ОРЗ у детей с лейкопенией был в 2,5 раза выше, чем у детей без лейкопении (отношение шансов 2,58;  $p < 0,05$ ). Частота осложненного течения ОРЗ была выше у этих детей в возрасте от 7 до 10 лет, нежели в возрасте от 10 до 15 лет (55 против 44% соответственно;  $p < 0,05$ ). Течение ОРЗ у детей с лейкопенией отличалось выраженностью клинической симптоматики, нередко развитием гипертермического синдрома (56 против 44% в контроле соответственно;  $p < 0,05$ ). Данная симптоматика была более характерна для детей в возрасте от 7 до 10 лет, чем в возрасте от 10 до 15 лет (55 против 44% соответственно;  $p < 0,05$ ). Средний уровень лейкоцитов у пациентов данной группы составлял  $5,34 \pm 0,42 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Исследования показали более частые осложнения ОРЗ в виде острого стенозирующего ларинготрахеита у детей с лейкопенией, чем в контроле (55,3 против 44,7% соответственно;  $p < 0,05$ ). Среди них больше всего было детей в возрасте от 7 до 10 лет по сравнению с возрастной группой от 10 до 15 лет (78 против 22% соответственно;  $p < 0,05$ ). Средняя величина лейкоцитов у пациентов данной группы была равна  $5,36 \pm 0,39 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

У детей с лейкопенией установлено также превышение частоты случаев ОРЗ, осложненных острым бронхи-

том, чем у детей без лейкопении (58 против 42% соответственно;  $p < 0,05$ ). Число таких детей было большим в возрасте от 10 до 15 лет, чем в возрасте от 7 до 10 лет (65 против 35% соответственно;  $p < 0,05$ ). Средний уровень лейкоцитов у пациентов данной группы составлял  $5,12 \pm 0,53 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Исследованием выявлено, что респираторные болезни у детей с лейкопенией более часто осложняются различными заболеваниями отоларингологической системы, в отличие от пациентов контрольной группы (58 против 42% соответственно,  $p < 0,05$ ). Осложнения ОРЗ в виде отитов и синуситов у детей с лейкопенией выявлялись в 2 раза чаще, чем у детей без лейкопении ( $p < 0,05$ ). Средний показатель лейкоцитов у пациентов данной группы был  $5,42 \pm 0,61 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Результаты работы показали, что у детей с лейкопенией отмечается более высокий удельный вес осложнений в виде острого среднего отита, в отличие от группы детей без лейкопении (61,8 против 38,2% соответственно,  $p < 0,05$ ). Среди них преобладала возрастная группа от 10 до 15 лет перед возрастной группой от 7 до 10 лет (60 против 40% соответственно;  $p < 0,05$ ). Средний показатель лейкоцитов у детей этой группы был равен  $5,86 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Оказалось, что у детей с лейкопенией течение респираторных инфекций чаще характеризуется обострением хронического тонзиллита и аденоидита, чем у детей без лейкопении (57,3 против 42,7% соответственно;  $p < 0,05$ ). Это было связано прежде всего с наибольшей частотой наличия аденоидов и гипертрофии небных миндалин у детей с лейкопенией, чем у детей без лейкопении (57 и 43% против 55 и 45% соответственно;  $p < 0,05$ ). Обострение хронического тонзиллита выявлено у 9,4% детей, причем чаще он диагностировался у детей в возрасте от 7 до 10 лет, чем у детей в возрасте от 10 до 15 лет (67 против 33% соответственно,  $p < 0,05$ ). Средняя величина лейкоцитов у таких детей составляла  $5,72 \pm 0,66 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Острый аденоидит был выявлен у 6% детей с лейкопенией, и только в возрасте от 7 до 10 лет (100%). Средняя величина лейкоцитов у них была равна  $4,71 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Диарейный синдром при ОРЗ диагностировался у 12,5% детей с лейкопенией и у 5% детей без лейкопении ( $p < 0,05$ ). Среди них дети в возрасте от 7 до 10 лет составили 37,5%, в возрасте от 10 до 15 лет — 62,5%. Средняя величина лейкоцитов у пациентов данной группы была  $5,01 \pm 0,44 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Средняя продолжительность респираторной патологии у детей с лейкопенией была равна  $\pm 9$  дней, у детей без лейкопении  $\pm 6$  дней. Для детей с лейкопенией был характерен вялотекущий и затяжной процесс, который чаще определялся у больных с обострением хронических очагов инфекции оториноларингологических органов ( $p < 0,05$ ).

Выраженность гематологических сдвигов у детей при лейкопении соответствовала тяжести клинической симптоматики респираторного заболевания, что прежде всего было связано с наличием признаков иммунной недостаточности, индикатором которой является лейкопения.

Исследования показали, что анализ лейкограммы в процессе течения респираторного заболевания при лейкопении у детей позволяет определить характер

течения ОРЗ и прогнозировать частоту осложнения болезни.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об усилении тяжести и частоты осложнений при респираторных инфекциях у детей с лейкопенией. Неблагоприятное течение респираторных заболеваний у таких детей может быть связано с механизмами иммунной несостоятельности, обусловленной лейкопенией. Характеристика заболеваний и частота осложнений у детей с лейкопенией были взаимосвязаны и отличались от показателей больных без лейкопении, что свидетельствует о зависимости течения болезни от глубины гемо- и иммунодепрессии. Своевременная диагностика динамики показателя лейкоцитов может позволить снизить риск осложненного течения респираторных заболеваний, предупредить их рецидивирование и хронизацию патологических процессов.

## ВЫВОДЫ

Нами была продемонстрирована клинико-прогностическая значимость лейкопении у детей с респираторной патологией. Установлена более высокая частота поражений респираторной системы у детей с лейкопенией во все возрастные периоды, нежели у детей без лейкопении ( $p < 0,05$ ). Отмечено увеличение длительности течения респираторных заболеваний у детей с лейкопенией до 1,5 раз, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Подобные сведения подтверждаются и данными литературы [3–5]. В ряде исследований показано, что у детей с гемоцитопенией выявляется повышенная заболеваемость и склонность к рецидивирующему поражению различных органов и систем [3, 7, 8].

Результаты работы показали увеличение частоты ОРЗ у детей с лейкопенией в возрастной группе от 7 до 10 лет. Установлено, что для ОРЗ, протекающих на фоне лейкопении, характерны более высокий удельный вес неблагоприятного и затяжного течения болезни. Обнаружено увеличение восприимчивости детей с лейкопенией к поражению верхних дыхательных путей в возрасте от 7 до 10 лет. Преобладание частоты респираторной патологии при лейкопении у детей младшей возрастной группы могло быть связано с незавершенными процессами иммуногенеза и нестабильностью иммуногематологической сферы ребенка.

Установлено повышение числа осложнений при респираторных заболеваниях у детей с лейкопенией, в отличие от группы детей без лейкопении. Риск развития осложнений при ОРЗ у детей с лейкопенией был в 2,5 раза выше, чем у детей без лейкопении ( $p < 0,05$ ). Частота осложненного течения ОРЗ была в 1,3 раза выше у детей в младшем возрасте, нежели в старшем возрастном периоде ( $p < 0,05$ ). Это также сопряжено с наличием иммунной недостаточности у данной категории больных, признаком которой является лейкопения. При более низких уровнях лейкоцитов у детей с патологией дыхательных путей выявляется более высокая частота осложненных ОРЗ. Следовательно, наличие лейкопении у детей при ОРЗ можно отнести к критериям тяжелого течения и повышенного риска развития осложнений. Оценка лейкограммы при ОРЗ у детей может позволить прогнозировать характер течения болезни и развитие осложнений, предотвратить вовлечение в патологический процесс различных органов и систем.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2023. Статистический сборник. М., 2023. 179 с.
2. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния. Учебное пособие для врачей / Ю. С. Александрович, Е. М. Козлова, Е. Г. Новопольцева, Д. Е. Новопольцев, И. В. Александрович, К. В. Пшениснов. СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2021. 72 с.
3. Characteristics and significance of risk factors in the development of hematological syndromes in children / L. F. Latypova, D. K. Kalimullina, B. A. Bakirov, V. L. Yuldashev, E. F. Amirova, M. Y. Pavlova // Archivos Venezolanos de Farmacología Terapéutica. 2021. V. 40 (8). P. 766–774. DOI: 10.5281/zenodo.5787465.
4. Кильдиярова Р. Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 192 с.
5. Лейкопении у детей как критерии неблагоприятного течения острых бронхитов и пневмоний / Л. Ф. Латыпова, М. Ю. Павлова, Д. Т. Аралбаева, И. И. Ялчикаева, Э. Р. Гарифуллина, В. С. Соглаева // Научное обозрение. Медицинские науки. 2023. №6. С. 59–63. DOI: 10.17513/srms.1372.
6. Показатели внутриклеточной метаболической активности нейтрофилов и неспецифической резистентности как критерий ранней диагностики гематологических расстройств у детей / Х. И. Латыпов, Ф. Г. Садыков, Л. Ф. Латыпова, Л. З. Хамидуллина, Р. Н. Раянова // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. №7 (5). С. 41–107.
7. Черепанова В. В., Михайлова З. Д., Михайлова Ю. В., Синькова В. В. Нейтропении: старая проблема – новое прочтение. Советы гематолога кардиологу // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. №7 (1). С. 47–50. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-11006.
8. Vaillant A. A. J., Rout P., Reynolds S. B., Zito P. M. Neutropenia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Латыпова Лилия Фуатовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования; e-mail: lilija-fuatovna@yandex.ru.

Павлова Мария Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии; e-mail: pavlovamy@mail.ru.

ГБУ Республики Дагестан «Дербентская центральная городская больница», г. Дербент

Мехтиева Адэля Фаритовна – врач-педиатр; e-mail: missy\_256@mail.ru.

Мехтиев Имран Исабалаевич – врач общей практики; e-mail: djzizu@mail.ru.

# MEDIVAC™ – НОВОЕ ИМЯ С ПРОВЕРЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ



Обновленный назальный аспиратор, оснащенный двумя сменными многоразовыми насадками, который сочетает высокие европейские стандарты качества и инновационные российские технологии:

- специальное устройство, предназначенное для удаления слизистых выделений из носа, а также **ежедневной гигиены** полости носа;
- используется при **насморке и ринитах** у детей и взрослых;
- аспиратор позволяет эффективно очищать носовую полость в домашних условиях;
- **не имеет возрастных ограничений**. Рекомендован к применению младенцам с первых дней жизни.

**Конструкция** аспиратора и **система Stable flow** обеспечивают эффективный, быстрый и полностью безопасный процесс.

**Medivac™ работает по принципам оборудования лор-стационаров с помощью обычного домашнего пылесоса:**

- **аспирация (всасывание) обеспечивается за счет внешнего бытового пылесоса**, который является источником реверсивного давления;
- внешний бытовой пылесос обеспечивает **постоянное, равномерное и контролируемое всасывание**, благодаря чему **слизь эффективно удаляется из всех отделов носовой полости**, исключая возможность вдувания секрета в полость носа.

**Аспиратор, благодаря своей конструкции, автоматически регулирует и понижает давление.** Поток воздуха, проходя через узкие камеры устройства (трубка, колба-коллектор, сменная многоразовая насадка), снижается до безопасного уровня.

Аспиратор может применяться в следующих случаях:

- **заложенность носа** — аспиратор помогает удалить накопившуюся слизь из носовых проходов, что облегчает дыхание и уменьшает заложенность носа. Это особенно полезно у младенцев и маленьких детей, которые не могут самостоятельно высморкаться;
- **простуда или насморк** — в случае простуды или насморка аспиратор может помочь удалить слизь и выделения из носа, улучшая дыхание и устраняя дискомфорт;
- **предотвращение осложнений** — у детей, особенно у младенцев, накопление слизи в носу может привести к осложнениям, таким как средний отит или бронхолит. Использование аспиратора помогает предотвратить эти осложнения, удаляя секреты из носа;
- **аспирация содержимого при аллергическом рините**, сопровождающемся обильным образованием слизи (J30.1–J30.4);
- **аспирация слизи из носа и полости рта при синдроме прорезывания зубов** у детей младшего возраста (K00.7).

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОРЗ (J06.9);
  - острый ринит и острый ринофарингит (J00);
  - острый и хронический синусит, включая гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит (J01, J01.0–J01.9), у пациентов любого возраста, особенно у детей, не владеющих техникой высмаркивания, или при образовании густого, трудно отделяемого секрета в околоносовых пазухах;
  - при обострении и затяжном течении хронического аденоидита (J35, J35.2).
- 95% врачей рекомендуют **трехэтапный метод как эффективный способ борьбы с заложенностью носа** у маленьких детей и младенцев.

Этот метод прост для объяснения пациенту и включает три шага:

- **увлажнение** (разжижение) секрета физиологическим раствором;
- **извлечение** секрета с помощью аспиратора Medivac™;
- **лечение** слизистой оболочки средством по рекомендации лечащего врача.

**Прибор доказал свою эффективность и безопасность в клинических испытаниях.**

В рамках программы «Medivac™ для практикующего специалиста» мы рады предложить вам бесплатный образец устройства и возможность сделать собственные выводы о его эффективности.

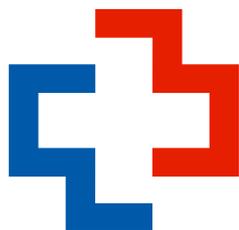
**Предоставляя образец аспиратора Medivac™, мы даем вам возможность лично убедиться в эффективности данного прибора.**

ООО «Бейби-Трейд»

Россия, 191119, Санкт-Петербург, ул. Боровая, д. 32, лит. А, пом. 53-Н

Отдел по работе со специалистами: doctor@baby-trade.org





# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



РОССИЯ, МОСКВА, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»



## Здравоохранение

«Медицинская техника,  
изделия медицинского назначения  
и расходные материалы»



## Здоровый образ жизни

«Средства реабилитации и профилактики,  
эстетическая медицина, фармацевтика и товары  
для здорового образа жизни»



## MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры  
«Медицинские и оздоровительные услуги,  
технологии оздоровления  
и лечения в России и за рубежом»

**2-6**  
**декабря 2024**

**2-5**  
**декабря 2024**

[WWW.ZDRAVO-EXPO.RU](http://WWW.ZDRAVO-EXPO.RU)

### Организаторы:

Государственная Дума ФС РФ  
Министерство здравоохранения РФ  
АО «ЭКСПОЦЕНТР»

### При поддержке:

Совета Федерации ФС РФ  
Министерства промышленности и торговли РФ  
Министерства экономического развития РФ

Под патронатом ТПП РФ

12+

НА ПРАВАХ  
РЕКЛАМЫ



**65** ЭКСПОЦЕНТР



отпуск без рецепта

## ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ  
интерферон альфа-2b  
человеческий рекомбинантный

- Экстренная профилактика и лечение ОРВИ и гриппа у детей с рождения и взрослых, включая беременных
- Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом России для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей



Рег. уд. Р. N 000089/01  
Рег. уд. ЛП-001503



отпуск без рецепта

## ГРИППФЕРОН® с лоратадином

МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ  
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых, в том числе и с аллергическим ринитом

Рег. уд. ЛП-002425



отпуск без рецепта

## ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р. N 002902/01



отпуск без рецепта

## АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО  
И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



НОВЫЙ ПОДХОД  
К ЛЕЧЕНИЮ  
АЛЛЕРГИИ!

Рег. уд. ЛП-000656



отпуск без рецепта

## ГЕРПФЕРОН®

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального и опоясывающего герпеса
- Снижение зуда и болевых ощущений

Рег. уд. Р. N 003324/01



отпуск по рецепту

## МИКОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
интерферон альфа-2b + тербинафин  
+ метронидазол

- Лечение грибковых инфекций кожи, в том числе микозов стоп и грибковых поражений гладкой кожи тела, вызванных дерматофитами



Рег. уд. ЛП-004377