

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ХИРУРГИЯ

Эрадикация *H. pylori* при лямблиозе
Аутоиммунный атрофический гастрит
Неэрозивная рефлюксная болезнь:
вопросы диагностики
Поражение печени
при коронавирусной инфекции
Мезентеральная ишемия после
имплантации в кардиологии

Профилактика рецидивов ректоцеле
после хирургического лечения
Ренальная гемодинамика
и функции почек после перкутанной
нефролитотрипсии
Магнитные инородные тела
желудочно-кишечного
тракта у детей

№6

ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU



БИФИТТА®



активный комплекс пробиотиков
для восстановления микрофлоры¹ и облегчения симптомов СРК²

**Способствует уменьшению боли в животе,
снижению газообразования и нормализации стула²**

L. rhamnosus

уменьшает проявления
аллергических реакций^{3,4}

L. plantarum

обладает высокой
антимикробной активностью²

B. infantis

синтезирует витамины группы В,
способствует усвоению кальция⁵

S. thermophilus

препятствует распространению
патогенных микроорганизмов¹¹



L. acidophilus

подавляет рост нежелательных
бактерий в кишечнике^{2,6}

L. reuteri

Уменьшает проявления дисбиоза,
улучшает моторику кишечника⁷

L. casei

предотвращает диарею,
связанную с антибиотиками⁸

B. lactis

способствует предотвращению
диареи, связанной с антибиотиками⁹

**Штаммы включены в рекомендации
гастроэнтерологов при СРК^{10*}**

**Способствует улучшению качества
жизни пациентов при СРК^{2**}**

**Удобный способ применения:
1 капсула в день¹**



СРК – синдром раздраженного кишечника

* Штаммы пробиотиков, входящие в состав БАД БИФИТТА®, включены в клинические рекомендации МЗ РФ «Синдром раздраженного кишечника», разработанные Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией и Общероссийской общественной организацией «Ассоция колопроктологов России» в 2021 г.

** способствует уменьшению проявления симптомов СРК: вздутие живота, боль в животе, запор, спазмы в животе и метеоризм⁷.

1. СРП № АМ.01.01.01.003.R.000077.02.23 от 08.02.2023 23; 2. Mezzasalma V, Manfrini E, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. Biomed Res Int. 2016; 3. Li L et al, HMG2 and Histone H1.2: potential targets of a novel probiotic mixture for seasonal allergic rhinitis. Front Microbiol. 2023 Oct 6;14. 4. Johansson MA, et al, Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. PLoS One. 2011;6(8); 5. Функ И. А., Иркитова А. Н. Биотехнологический потенциал бифидобактерий //Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2. – №. 4. – С. 67-79. 6. Иркитова А. Н., Мацюра А. В. Эколого-биологическая характеристика Lactobacillus acidophilus //Ukrainian Journal of Ecology. – 2017. – Т. 7. – №. 4. – С. 214-230; 7. Abuqwidar J, et al, Limosilactobacillus reuteri in Health and Disease. Microorganisms. 2022 Feb 28;10(3):522; 8. Mekonnen SA, et al Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. Curr Opin Biotechnol. 2020 Feb; 61: 226-234; 9. Хавкин А. и др. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков //Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – №. 1-2. – С. 48-52; 10. Клинические рекомендации МЗ РФ «Синдром раздраженного кишечника». ID 190. 2021. 11. Урядова Г.Т., Фокина Н.А., Карлунина Л.В. Изучение антимикробных свойств экзополисахаридов молочнокислых бактерий //Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 2. – С. 225-225.

ОАО «Авексима», Ленинградский проспект, дом 31А, стр. 1, Москва, 125284. тел.: +7 (495) 258-45-28, e-mail: info@avexima.ru, www.avexima.ru

BFT-RU-00012-DOC-06.2024

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №6

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ХИРУРГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Дехнич Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Natalya N. Dekhnich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 15..07.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический случай аутоиммунного атрофического гастрита
Н.Н. Дехнич, П.П. Кирсов, И.А. Сысоева, А.С. Гайдайчук 6

Клинический случай

Хронический кашель у пациента с неэрозивной рефлюксной болезнью: клинический случай
Н.Н. Дехнич, Т.Н. Коваленко, Н.Е. Шадрина 12

Клинический случай

Эрадикация *H. pylori* у пациентки с лямблиозом: клинический случай
Н.Н. Дехнич, М.Д. Козлова 18

Клинический случай

Клинический случай: поражение печени у пациента с коронавирусной инфекцией
К.А. Сафонова, Н.Н. Дехнич, Н.Ю. Абраменкова, С.В. Честных, Д.Ю. Ильин, А.А. Пунин 21

ХИРУРГИЯ

Клинический случай

Острая неокклюзионная мезентеральная ишемия после имплантации искусственного левого желудочка
К.Г. Ганаев, Т.А. Лаврикова, Е.В. Дзыбинская, Э.Е. Власова, Э.В. Курилина, Т.А. Халилулин, А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин 26

Обзор

Применение метода локального отрицательного давления при лечении пациентов с боевыми травмами конечностей: обзор литературы
Л.И. Бубман, С.В. Тополянская, И.М. Буриев, И.П. Марченко, Г.Г. Мелконян 33

ХИРУРГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Клинический случай

Осложненные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта: два клинических наблюдения
Д.В. Щеголев, Д.А. Чалбаш, М.Ю. Умеров 42

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность высокоинтенсивной электромагнитной стимуляции в профилактике рецидивов ректоцеле после хирургического лечения
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.С. Силантьева, Ф.Ф. Миннулина, Р.Е. Орехов, А.Е. Павлова 47

Оригинальная статья

Эффективность хирургического лечения пациенток с симптомным цистоцеле
М.Р. Оразов, В.Н. Локшин, Ю.И. Рuzиматова, А.Е. Павлова 57

ХИРУРГИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Состояние ренальной гемодинамики и нарушение функции почек в первые сутки после перкутанной нефролитотрипсии
Л.Е. Белый, А.В. Ключков, В.В. Ключков, А.Г. Шмырин 63

УРОЛОГИЯ

Обзор

Полифенолы черники в профилактике инфекции мочевых путей: перспективы на будущее
А.И. Малявин, Л.Е. Белый 69

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Лекция

Лепра. Актуальна ли эта тема для современного дерматолога?
Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко 76

Обзор

Наружные антимикотики в терапии поверхностных микозов кожи
О.Б. Тамразова 82

Клинический случай

Проблемы диагностики и лечения генерализованного пустулезного псориаза
В.А. Ковтунова, С.А. Алтухов, Л.П. Воронина, Э.Г. Бахмутова, О.В. Жижимова 89

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Роль селена в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета
Е.Н. Дудинская 95

GASTROENTEROLOGY

Clinical Case

Clinical case of autoimmune atrophic gastritis
N.N. Dekhnich, P.P. Kirsov, I.A. Sysoeva, A.S. Gaidachuk 6

Clinical Case

Chronic cough in a patient with nonerosive reflux disease: a clinical case
N.N. Dekhnich, T.N. Kovalenko, N.E. Shadrina 12

Clinical Case

Eradication of *H. pylori* in a patient with giardiasis: a clinical case
N.N. Dekhnich, M.D. Kozlova 18

Clinical Case

Clinical case: liver damage in a patient with coronavirus disease
K.A. Safonova, N.N. Dekhnich, N.Yu. Abramenkova, S.V. Chestnykh, D.Yu. Ilyin, A.A. Punin 21

SURGERY

Clinical Case

Acute non-occlusive mesenteric ischemia after implantation of an left ventricular assist device
K.G. Ganaev, T.A. Lavrikova, E.V. Dzybinskaya, E.E. Vlasova, E.V. Kurilina, T.A. Khalilulin, A.A. Shiryayev, R.S. Akchurin 26

Review

Negative pressure wound therapy in patients with combat limb injuries: literature review
L.I. Bubman, S.V. Topolyanskaya, I.M. Buriev, I.P. Marchenko, G.G. Melkonyan 33

PEDIATRIC SURGERY

Clinical Case

Complicated magnetic foreign objects of the gastrointestinal tract: two clinical cases
D.V. Shchegolev, D.A. Chalbash, M.Yu. Umerov 42

SURGICAL GYNECOLOGY

Original article

Efficacy and safety of high-intensity electromagnetic stimulation in the prevention of recurrence of rectocele after surgical treatment
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.S. Silantiev, F.F. Minnullina, R.E. Orekhov, A.E. Pavlova 47

Original article

Efficacy of surgical treatment of patients with symptomatic cystocele
M.R. Orazov, V.N. Lokshin, Yu.I. Ruzimatova, A.E. Pavlova 57

SURGICAL UROLOGY

Original article

Renal hemodynamic changes and kidney function in the first day after percutaneous nephrolithotripsy
L.E. Belyi, A.V. Klochkov, V.V. Klochkov, A.G. Shmyrin 63

UROLOGY

Review

Blueberry polyphenols for prevention of urinary tract infection: future perspectives
A.I. Maliavin, L.E. Belyi 69

DERMATOLOGY

Lecture

Leprosy. Is this topic relevant for a modern dermatologist?
L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko 76

Review

Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses
O.B. Tamrazova 82

Clinical Case

Issues of the diagnostic and treatment of generalized pustular psoriasis
V.A. Kovtunova, S.A. Altukhov, L.P. Voronina, E.G. Bakmutova, O.V. Zhizhimova 89

ENDOCRINOLOGY

Review

Role of selenium in the pathogenesis of insulin resistance and diabetes mellitus
E.N. Dudinskaya 95

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталья Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Клинический случай

Клинический случай аутоиммунного атрофического гастрита

Н.Н. Дехнич¹✉, П.П. Кирсов², И.А. Сысоева¹, А.С. Гайдайчук¹¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия²ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия

✉n.dekhnich@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай пациентки В., 62 лет, с диагнозом «аутоиммунный атрофический гастрит», которую на протяжении 5 лет беспокоили симптомы диспепсии. В октябре 2019 г. был поставлен диагноз «неатрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*», проведена антихеликобактерная терапия, однако симптомы заболевания продолжали беспокоить. В данной статье приведены ключевые исследования, позволяющие выявить аутоиммунный атрофический гастрит. Описаны характерные эндоскопические признаки данного заболевания и актуальная тактика лечения. Аутоиммунный гастрит – хроническое аутоиммунное заболевание с недостаточно изученной этиологией. Многие вопросы, касающиеся данной нозологии, остаются открытыми для новых исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, железодефицитная анемия, нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома, эндоскопия.

Для цитирования: Дехнич Н.Н., Кирсов П.П., Сысоева И.А., Гайдайчук А.С. Клинический случай аутоиммунного атрофического гастрита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 6–11. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00427

Clinical Case

Clinical case of autoimmune atrophic gastritis

Natalya N. Dekhnich¹✉, Pavel P. Kirsov², Inna A. Sysoeva¹, Anastasiia S. Gaidaichuk¹¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

✉n.dekhnich@mail.ru

Abstract

The article presents a clinical case of a 62-year-old female patient with a diagnosis of autoimmune atrophic gastritis, who has been troubled by symptoms of dyspepsia for 5 years. In October 2019, she was diagnosed non-atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, anti-*Helicobacter pylori* therapy was performed, but the symptoms of the disease continued to bother. This article presents key studies that identify autoimmune atrophic gastritis. The characteristic endoscopic signs of this disease and the current treatment tactics are described. Autoimmune gastritis is a chronic autoimmune disease with an insufficiently studied etiology. Many questions concerning of this nosology remain open to new researches.

Keywords: autoimmune gastritis, pernicious anemia, iron deficiency anemia, neuroendocrine tumors, adenocarcinoma, endoscopy.

For citation: Dekhnich N.N., Kirsov P.P., Sysoeva I.A., Gaidaichuk A.S. Clinical case of autoimmune atrophic gastritis. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (6): 6–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00427

Жалобы

Пациентка В., 62 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на дискомфорт в эпигастральной области по срединной линии живота, возникающий после переживания, приема жареной и острой пищи.

Важная особенность клинической картины: пациентка не наблюдала болевых ощущений в эпигастрии. В отличие от других типов гастрита, симптомы, связанные с аутоиммунным гастритом (АИГ), например боль в эпигастральной области, не являются ведущими [1, 2].

Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной около 5 лет (с октября 2019 г.), когда на фоне общего благополучия появился дискомфорт в эпигастрии после переживания, приема жареной и острой пищи. После обращения к участковому терапевту больная была направлена на консультацию к гастроэнтерологу. Назначен комплекс обследова-

ний. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен поверхностный гастрит. Результат анализа крови на антитела класса IgG к *H. Pylori* был положительный (1,3 Ед/мл, референсные значения <0,9 Ед/мл). На основании жалоб, анамнеза, данных лабораторного и инструментального обследований был поставлен диагноз «неатрофический (поверхностный) гастрит, ассоциированный с *H. Pylori*». Проведена эрадикационная терапия первой линии: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, которую больная успешно завершила, однако улучшения клинической симптоматики не последовало.

Симптомы диспепсии продолжали беспокоить пациентку, и через год она повторно обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. Назначено комплексное исследование серологических биомаркеров, применяе-

мое для косвенной неинвазивной оценки состояния слизистой оболочки желудка – ГастроПанель® [3]. По результатам исследования наблюдалась нормализация уровня антител класса IgG к *H. pylori* – 24 Ед (референсные значения <30 Ед); снижение уровня пепсиногена I – 15 мкг/л (30–160 мкг/л); пепсиноген II в пределах нормы – 8 мкг/л (3–15 мкг/л); снижение показателя соотношения пепсиноген I / пепсиноген II – 1,9 (3–20); резкое повышение уровней гастрин-17b (базальный) – 37,2 пмоль/л (1,00–7,00 пмоль/л) и гастрин-17s (стимулированный) >40 пмоль/л (3–30 пмоль/л). Секреторная деятельность желудка и кислотность были снижены. Полученные данные свидетельствовали об атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ), возможно, вследствие перенесенного инфицирования *H. pylori*, которое могло быть триггером развития аутоиммунного атрофического гастрита посредством процессов молекулярной мимикрии, повреждения эндотелия клеток, образования суперантигенов и микрохимеризма [4, 5].

Как известно, ГастроПанель® является скрининговым методом для выявления атрофического гастрита до проведения эзофагогастродуоденоскопии. Результаты данного исследования также заставляют задуматься о гастрите аутоиммунной этиологии. Понимание патогенеза АИГ затруднено по нескольким причинам: 1) распространенность заболевания относительно невелика; 2) во многих случаях имеет место сопутствующий гастрит, вызванный *H. pylori*; 3) на ранних стадиях заболевания проявления отсутствуют или минимальны [6, 7].

Для уточнения диагноза пациентка была направлена на повторное эндоскопическое исследование, где выявлен атрофический гастрит. В результатах биопсии четырех фрагментов ткани СОЖ описана картина хронического слабо выраженного неактивного гастрита с фокусами дисрегенерации желез, со слабо выраженным диффузно расположенным лимфоцитарно-макрофагальным воспалительным инфильтратом и умеренно выраженным фиброзом собственной пластинки, участками полной кишечной метаплазии, атрофии, *H. pylori* не обнаружено.

Анамнез жизни

Пациентка имеет высшее образование. Работает ведущим инженером-испытателем, профессиональных вредностей не имеет. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Травмы, операции отрицает. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

Данные объективного обследования

Общее состояние удовлетворительное. Рост 163 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела 20,32 кг/м². Кожные покровы телесного цвета, чистые. Периферических отеков нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные. Частота сердечных сокращений 70 в минуту. Артериальное давление 130/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Дополнительные методы исследования

Учитывая жалобы и анамнез заболевания, с целью исключения аутоиммунного атрофического гастрита пациентке было рекомендовано сдать анализ крови на антитела к париетальным клеткам желудка классов IgG+A+M. Напомним, что серологическая диагностика данного заболевания обязательно должна включать в себя исследование антител к париетальным клеткам желудка, коррелирующим с воспалительным процессом в СОЖ. Париетальные клетки расположены исключительно в железах тела и дна желудка. Они вырабатывают соляную кислоту и внутренний фактор Кастла при стимуляции гастрином и гистамином, продуцируемых G-клетками и энтерохромаффиноподобными клетками (ECL) соответственно [8]. По результатам исследования титр антител был повышен и составил 1:10240 при референсных значениях <1:40. Чувствительность данного метода составляет ~80%, специфичность ~72% [4, 9]. При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ у пациентов с повышенным титром антител к париетальным клеткам желудка наиболее часто определяется умеренная и средняя степень атрофии слизистой оболочки с развитием кишечной метаплазии [6, 10, 11].

Для уточнения диагноза при обращении за медицинской помощью пациентка была направлена на эзофагогастродуоденоскопию. Время эндоскопического исследования составило 25 минут. Исследование было выполнено в белом свете (White Light Endoscopy, WLE), в узкоспектральном режиме Narrow Band Imaging (NBI) и с использованием режима Near Focus. Следует отметить, что сейчас в диагностике кишечной метаплазии СОЖ прибегают к использованию узкоспектральной эндоскопии (NBI), разработанной компанией Olympus (Япония). Принцип технологии NBI состоит в исключении из испускаемого эндоскопом света красной составляющей, что позволяет оценивать архитектуру ямок в сине-зеленой части спектра. Такой подход позволяет с достаточной эффективностью выявлять кишечную метаплазию СОЖ при ЭГДС. По данным Р.А. Гагаева и соавт., точность режима NBI в диагностике метапластических изменений эпителия СОЖ составляет 82% [12].

В ходе исследования выявлены следующие изменения: слизистая оболочка в теле желудка диффузно-бледная, истончена, хорошо прослеживаются сосуды подслизистого слоя. Складки сглажены, при минимальной инсuffляции воздухом полностью исчезают. По большой кривизне тела желудка определяются гиперплазированные остаточные области кислотопродуцирующей слизистой оболочки в виде продольных полос (рис. 1, 2).

В узкоспектральном режиме NBI на границе тела и антрального отдела желудка, как и по малой кривизне с переходом на переднюю, заднюю стенки и по большой кривизне, прослеживается зеркальная (реверсивная) линия атрофии – атрофия тела желудка и практически нормальная слизистая антрального отдела (рис. 3). При неатрофическом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, эндоскопическая картина диаметрально противоположна. В отличие от гастрита, вызванного *H. pylori*,

Рис. 1. Переход тела желудка в антральный отдел (в белом свете).
Fig. 1. The transition of the stomach body to the antrum (WLE).



Рис. 2. Тело желудка, большая кривизна с атрофированной слизистой оболочкой (режим NBI).
Fig. 2. The body of the stomach, large curvature with atrophied mucous membrane (NBI).

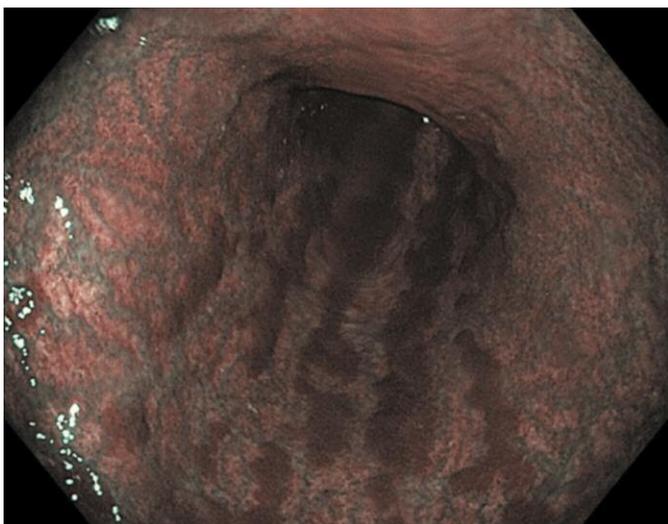


Рис. 3. Граница тела и антрального отдела желудка, реверсивная линия атрофии (режим NBI).
Fig. 3. The boundary between the body and the antrum of the stomach; a reversible line of atrophy (NBI).

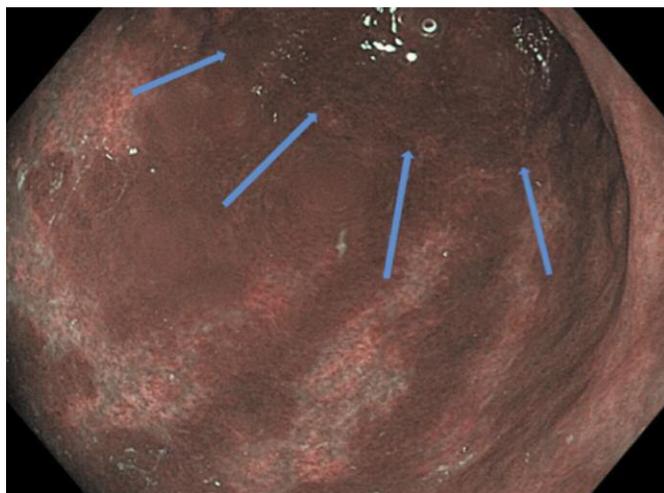
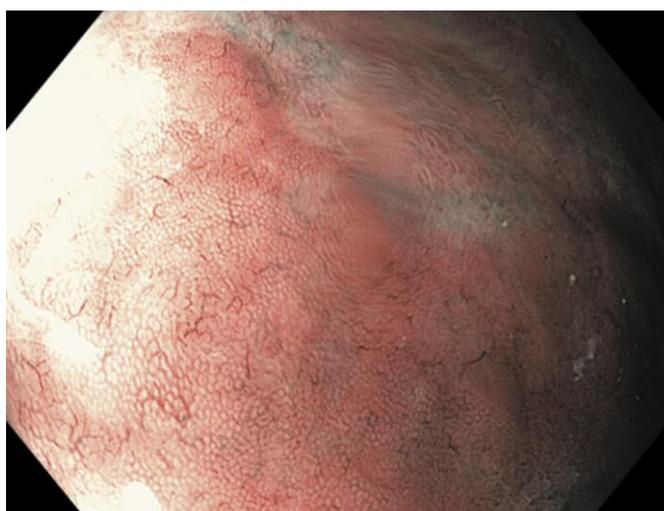


Рис. 4. Тело желудка с сохраненной кислотопродуцирующей слизистой оболочкой (режим Near Focus).
Fig. 4. The stomach body with preserved acid-producing mucosal lining (Near Focus).



воспаление и атрофия при аутоиммунном гастрите ограничены телом и дном желудка. Это связано с тем, что аутоиммунная реакция при АИГ нацелена на париетальные клетки, расположенные именно там [13, 14].

При использовании режима Near Focus структура слизистой изменена вследствие ее истончения. Устья желез визуализируются не в виде кружочков, а в виде вытянутых овальных структур. Собирающие венулы не определяются. Встречаются очаги фовеолярной гиперплазии, вокруг которой участки слизистой с разрушенным рисунком эпителия, измененным микрососудистым рисунком и очагами светло-голубого свечения Light Blue Crests (LBC) – один из патномоничных признаков кишечной метаплазии (рис. 4).

В антральном отделе желудка слизистая незначительно очагово истончена и очагово гиперемирована, отечна, имеет мозаичный рисунок (белесоватые очаги с усиленным сосудистым рисунком, частично лишенные ямок с участками светло-голубого свечения, возможно,

Рис. 5. Антральный отдел желудка; фрагмент наиболее выраженной атрофии слизистой с участками светло-голубого свечения (режим NBI).
Fig. 5. The antrum of the stomach; a fragment with the most pronounced areas of mucosal atrophy, characterized by light blue glow (NBI).

Рис. 5. Антральный отдел желудка; фрагмент наиболее выраженной атрофии слизистой с участками светло-голубого свечения (режим NBI).
Fig. 5. The antrum of the stomach; a fragment with the most pronounced areas of mucosal atrophy, characterized by light blue glow (NBI).



кишечной метаплазии), до 3–5% слизистой с атрофированными железами (рис. 5).

Заключение эзофагогастродуоденоскопии: аутоиммунный гастрит с атрофией слизистой оболочки тела желудка.

Пациенты с АИГ, как и лица с хроническим воспалением, имеют более высокий риск развития рака желудка. Согласно каскаду Соггеа, основным состоянием, предшествующим раку, является кишечная метаплазия, которая определяется как очаговая трансформация нормальных эпителиоцитов СОЖ в абсорбтивные эпителиальные клетки кишечного типа и бокаловидные клетки в момент клеточного обновления [15, 16]. Эндоскопия в процессе исследования СОЖ желудка по малой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенки, большую кривизну предполагает поиск нейроэндокринной опухоли G1 (НЭО G1) вследствие закономерных патофизиологических процессов при АИГ, его переходе в хронический атрофический гастрит с гиперплазией энтерохромаффиноподобных клеток и аденокарциному [8, 13, 17]. По данным исследований, аутоиммунный метапластический атрофический гастрит в 3 раза повышает риск развития аденокарциномы, в 13 раз – риск карциноидов, а нейроэндокринные опухоли G1 развиваются в среднем у 1–12% больных [18, 19]. Сама кишечная метаплазия в желудке никогда не малигнизируется, процесс происходит вокруг или рядом с участками светло-голубого свечения (рис. 5) с поэтапным преобразованием дисплазии в аденокарциному. Микрососудистый рисунок, визуализированный с помощью увеличительной эндоскопии Near Focus, – надежный маркер для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений СОЖ. При выявлении нерегулярности или бесструктурности микрососудистого рисунка, рисунка поверхности выполняется биопсия.

У пациентки был выявлен несколько усиленный, утолщенный микрососудистый рисунок, соответствующий воспалительным, а не неопластическим изменениям (регулярный микрососудистый рисунок, бесструктурность отсутствует) (см. рис. 4). Биопсия выполнена в верхней трети тела желудка по малой кривизне и в верхней трети тела желудка по передней стенке. «Золотым стандартом» диагностики АИГ является гастроскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка [9, 20]. Сегодня более широко используется эндоскопическая оценка распространенности атрофии СОЖ по Кимура–Такемото [21–24], по модифицированной шкале EGA [25], а также эндоскопическая оценка выраженности кишечной метаплазии по шкале EGGIM [26]. В данном случае биопсия согласно стандартам классификации системы стадирования OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [27, 28] не имеет существенного значения, так как во время ЭГДС с использованием NBI, Near Focus выраженная атрофия слизистой оболочки в антральном отделе желудка условно отсутствовала, но была зафиксирована выраженная атрофированная СОЖ в участках, описанных выше. Результаты

визуализации в режиме NBI демонстрируют высокое соответствие с результатами гистологического исследования СОЖ, превосходя осмотр в белом свете. Точность диагностики выше 90% предполагает, что рутинное использование NBI позволяет проводить целенаправленную, а не случайную биопсию образцов, а оценка по шкале EGGIM позволяет немедленно определить степень кишечной метаплазии без биопсии [26]. Следовательно, целесообразно взятие биоматериала только из тела желудка и прицельной биопсии из патологических участков.

В результате гистологического исследования двух биопсийных фрагментов ткани СОЖ выявлены атрофия, очаговая гиперплазия покровно-язочного эпителия со слабо выраженным лимфоцитарно-макрофагальным воспалительным инфильтратом с примесью нейтрофилов, фокусы полной кишечной метаплазии, слабый очаговый фиброз собственной пластинки. Отметим, что данные биопсии могут оказаться неспецифичными и должны быть сопоставлены с клиникой и серологией.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS) хромогранин А (ХгА) считают обязательным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО [29, 30]. По результату исследования крови пациентки на хромогранин А – незначительное превышение значения до 4,1 нмоль/л (референсные значения лаборатории <3,0 нмоль/л). Данный показатель станет отправной точкой ежегодного мониторинга уровня хромогранина А для пациентки [31]. Проблема стандартизации метода определения ХгА до сих пор не решена. Это может быть связано с использованием различных тест-систем, разработанных на основе моно- или поликлональных антител с разной аналитической чувствительностью и специфичностью, что приводит к варибельности получаемых результатов [32].

Хроническое воспаление приводит к атрофии слизистой оболочки с уменьшением и окончательной потерей париетальных клеток во время прогрессирования заболевания, что приводит к повышению pH желудка и потере внутреннего фактора Кастла [14]. Определение повышенного титра антител к внутреннему фактору Кастла, как и антител к париетальным клеткам желудка, – важный критерий серологической диагностики аутоиммунного гастрита, порой предшествующего клиническим проявлениям. Результат анализа крови на антитела класса IgG к внутреннему фактору Кастла составил 0,6 МЕ/мл, не превысив референсные значения (<6 МЕ/мл). Исследование обладает 99% специфичностью, но низкой чувствительностью ~50–60%, которая повышается по мере прогрессирования АИГ [4, 9, 33].

В связи с тем, что внутренний фактор Кастла необходим для усвоения витамина B12, его дефицит (пернициозная анемия) является следствием аутоиммунного гастрита и обычно возникает на более поздних стадиях заболевания [7, 8, 14]. Кроме того, при АИГ часто отме-

чается недостаток железа. Около 25–50% пациентов страдают микроцитарной гипохромной анемией из-за неэффективной резорбции железа, следовательно, особенно важно при данном диагнозе обращать внимание на уровни ферритина, трансферрина, насыщения трансферрином [6]. Поэтому необходимо исследовать показатели общего клинического анализа и биохимического анализа крови. Результаты обследования пациентки находились в пределах референсных значений на момент последнего обращения за медицинской помощью.

Таким образом, имеются результаты всех необходимых исследований, подтверждающих клинический диагноз «аутоиммунный атрофический гастрит».

Лечение и тактика ведения пациентки

Пациентке рекомендована общепринятая диета при гастритах с пониженной кислотностью желудка, обеспечивающая отсутствие механического раздражения СОЖ, но способствующая стимуляции его секреторной активности. Целесообразно принимать меньшее количество пищи, равномерно распределенное в течение дня, включать в рацион пищу, богатую злаками, овощами и фруктами, и исключить употребление продуктов с высоким содержанием белка. В фазе обострения хронического аутоиммунного гастрита рекомендуется диета № 1а, обеспечивающая функциональное, механическое, термическое и химическое щажение СОЖ желудка. По мере ликвидации воспаления больным хроническим аутоиммунным гастритом показана постепенно нарастающая стимуляция функциональных желез. Для этого назначают диету № 2 с целью механического щажения желудка с сохранением химических раздражителей [2].

Для купирования симптомов диспепсии и потенцирования защитных свойств слизистой оболочки пациентке был назначен Ребамипид 100 мг 3 раза в сутки курсами по 8 недель 3–4 раза в год. Ребамипид увеличивает содержание слизи в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, повышает ее барьерную функцию, улучшает кровоснабжение, а также регенерацию эпителиальных клеток. В рандомизированных контролируемых исследованиях на фоне терапии ребамипидом было показано уменьшение воспаления и снижение степени кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени, что способствует профилактике рака желудка у пациентов высокого риска [9].

Литература / References

1. Плотникова Е.Ю. Аутоиммунный гастрит. *Медицинский совет*. 2023;17(23): 157–167. Plotnikova E.Y. Autoimmune gastritis. *Medical advice* 2023;17(23): 157–167.
2. Костюкевич О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению. *Главный врач Юга России*. 2011;2(25):6–10. Kostyukovich O.I. Atrophic gastritis: what do we mean by this condition? Modern approaches to diagnosis and treatment. *The chief physician of the South of Russia* 2011;2(25):6–10.
3. Koivurova OP, Koskela R, Blomster T et al. Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test *Anticancer Res* 2021;41(11):5527–5537.
4. Nehme F, Rowe K, Palko W et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol* 2020;13(3):299–307.
5. Radić M. Role of Helicobacter pylori infection in autoimmune systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12839–12846.
6. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В. и др. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):13–20. Losik E.A., Selivanova L.S., Antonova T.V. and others. Morphological criteria for the diagnosis of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016;26(5):13–20.
7. Смирнов И.В. Клинический случай эндоскопической диагностики аутоиммунного атрофического гастрита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;6:30–35.

Ингибиторы протонной помпы не были рекомендованы по причине уже существующей гипохлоргидрии [34].

Для повышения кислотности желудочного сока и улучшения пищеварения в желудке назначен Ацидин-пепсин по 2 таблетки (500 мг) 3–4 раза в день во время или после еды, предварительно растворив в 100 мл воды. Пепсин – один из основных протеолитических ферментов пищеварительного тракта. Вырабатываясь в клетках слизистой оболочки желудка в неактивной форме (как профермент пепсиноген), который в желудочном содержимом превращается в активный фермент, пепсин действует на начальном этапе переваривания белков в пищеварительном тракте. В случае повышения рН активность пепсина снижается, а при рН более 6,0 – прекращается.

Пациентке даны рекомендации по необходимому динамическому мониторингу следующих исследований для исключения возможного прогрессирования аутоиммунного атрофического гастрита и появления его осложнений:

- 1) общий клинический анализ крови и биохимический анализ крови (включая железо, ферритин, витамин В₁₂) каждые полгода;
- 2) исследование серологических биомаркеров Гастро-Панель® 1 раз в год;
- 3) анализ на хромогранин А 1 раз в год;
- 4) эзофагогастродуоденоскопия 1 раз в 3 года с взятием биопсии из тела желудка (при необходимости – и из антрального отдела).

Заключение

Представленный клинический случай показывает, что ведение пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом требует индивидуального подхода. Выявление данного заболевания важно для своевременного предупреждения осложнений АИГ. После лечения пациентка стала наблюдать значительное улучшение самочувствия и исчезновение практически всех клинических проявлений. В связи с возможными рисками развития основных осложнений, таких как нейроэндокринные опухоли G1, аденокарцинома желудка, железодефицитная и В₁₂-дефицитная анемии, больным необходимо пожизненное динамическое наблюдение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

- Smirnov I.V. Clinical case of endoscopic diagnosis of autoimmune atrophic gastritis. *Clinical analysis in general medicine* 2022;6:30–35.
8. Orgler E, Dabsch S, Malfertheiner P, Schulz C Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2023 Mar; 21:64–77.
 9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. and others. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the association «Endoscopic Society of RANDO» on the diagnosis and treatment of gastritis, duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2021;31(4):70–99.
 10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161–81.
 11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the *Histopathology of Gastritis. Helicobacter* 1997;2(s1):17–24.
 12. Гагаев Р.А., Пирогов С.С., Митраков А.А. и др. Возможности близкофокусной узкоспектральной эндоскопии NBI Dual Focus в дифференциальной диагностике полной и неполной кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;201(5):12–22. Gageev R.A., Pirogov S.S., Mitrakov A.A. and others. The possibilities of close-focus narrow-spectrum NBI Dual Focus endoscopy in the differential diagnosis of complete and incomplete intestinal metaplasia of the gastric mucosa. *Experimental and clinical gastroenterology* 2022;201(5):12–22.
 13. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2013;77(2):284–92.
 14. Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F The causative H+/K+ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today* 2000;21(7):348–54.
 15. Белова Г.В., Мельченко Д.С., Коваленко Т.В., Карпова Е.С. Каскад Correa: эндоскопические и иммуногистохимические параллели. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;10:17–21. Belova G.V., Melchenko D.S., Kovalenko T.V., Karpova E.S. Cascade Correa: endoscopic and immunohistochemical parallels. *Experimental and clinical gastroenterology* 2012;10:17–21.
 16. Correa P, Fontham ET, Bravo JC et al Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23):1881–8.
 17. Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI et al. Current concepts in the diagnosis and management of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(2):157–68.
 18. Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(9):1042–50.
 19. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1361–9.
 20. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(5):469–72.
 21. Kimura K, Takemoto T An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969;1(3):87–97.
 22. Miwata T, Quach DT, Hiyama T et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol* 2015;15:95.
 23. Kotelevets SM, Chekh SA, Chukov SZ. Updated Kimura-Takemoto classification of atrophic gastritis. *World J Clin Cases* 2021;9(13):3014–3023.
 24. Maric L, Castaneda D, Singh H et al. Kimura-Takemoto Classification: A Tool to Predict Gastric Intestinal Metaplasia Progression to Advanced Gastric Neoplasia. *Dig Dis Sci* 2022; 67(8):4092–4099.
 25. Song JH, Kim SG, Jin EH et al. Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. *Gut and Liver* 2017;11(5):612–619.
 26. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016;48(8):723–30.
 27. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71(7):1150–1158.
 28. Ben Slama S., Ben Ghachem D., Dhaoui A. et al. Autoimmune gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *Tunis Med* 2017;95(4):262–267.
 29. Oberg K Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(s1):17–25.
 30. O’Toole D, Grossman A, Gross D et al. Mallorca Consensus Conference participants. European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):194–202.
 31. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(12):1449–56.
 32. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Томс М.Г., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей. *Вестник Тамбовского ун-та*. 2016;21(2):494–510. Lyubimova N.V., Churikova T.K., Toms M.G., Kushlinsky N.E. Biochemical markers of neuroendocrine tumors. *Bulletin of the Tambov University* 2016;21(2):494–510.
 33. Lahner E, Norman GL, Severi C et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2071–9.
 34. Rychlíčková J Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors – a Practical Approach. *Klin Onkol* 2018;31(6):409–413.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дехнич Наталья Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Кирсов Павел Павлович – врач-эндоскопист эндоскопического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: dolphin-67@mail.ru

Сысоева Инна Александровна – студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: inna.sysoeva2014@yandex.ru

Гайдайчук Анастасия Сергеевна – студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: cantabile.note@mail.ru

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya N. Dekhnich – D. Sci. (Med.), Prof. Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Pavel P. Kirsov – Endoscopist, Smolensk Regional Clinical Hospital. E-mail: dolphin-67@mail.ru

Inna A. Sysoeva – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Smolensk State Medical University. E-mail: inna.sysoeva2014@yandex.ru

Anastasiia S. Gaidaichuk – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Smolensk State Medical University. E-mail: cantabile.note@mail.ru

Received: 03.06.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Хронический кашель у пациента с неэрозивной рефлюксной болезнью: клинический случай

Н.Н. Дехнич✉, Т.Н. Коваленко, Н.Е. Шадрина

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск
✉n.dekhnich@mail.ru

Аннотация

Хронический кашель, связанный с рефлюксом, – одно из внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а в некоторых случаях может быть ведущим или единственным проявлением ГЭРБ. В статье представлен клинический случай пациента с хроническим кашлем, которому в ходе обследования установлен диагноз «неэрозивная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями (рефлюкс-ассоциированный кашель)». Использование опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI) помогло в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. Отсутствие убедительных доказательств ГЭРБ по данным эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) стало показанием для проведения суточной рН-импедансометрии пищевода, позволившей подтвердить диагноз. Модификация образа жизни и комбинированная терапия рабепразолом и ребамипидом стали эффективным подходом в терапии внепищеводных проявлений неэрозивной рефлюксной болезни в виде рефлюкс-ассоциированного кашля.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кашель, суточная рН-импедансометрия, *H. pylori*, рабепразол, ребамипид.
Для цитирования: Дехнич Н.Н., Коваленко Т.Н., Шадрина Н.Е. Хронический кашель у пациента с неэрозивной рефлюксной болезнью: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 12–17. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00428

Chronic cough in a patient with nonerosive reflux disease: a clinical case

N.N. Dekhnich✉, T.N. Kovalenko, N.E. Shadrina

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
✉n.dekhnich@mail.ru

Abstract

Chronic cough associated with reflux is one of the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD), and in some cases may be the leading or only manifestation of GERD. This article presents a clinical case of a patient with chronic cough, who, during the examination, was diagnosed with GERD, extraesophageal manifestations, reflux-associated cough. The use of the Reflux Symptom Index (RSI) questionnaire has helped in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. The absence of convincing evidence of GERD according to esophagogastroduodenoscopy (EGD) was an indication for 24-hour pH impedance measurements, which made it possible to confirm the diagnosis. Lifestyle modification and combination therapy with rabeprazole and rebamipide are an effective approach in the treatment of extraesophageal manifestations of non-erosive reflux disease in the form of reflux-associated cough.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, cough, pH-impedance monitoring, *H. pylori*, rabeprazole, rebamipide.

For citation: Dekhnich N.N., Kovalenko T.N., Shadrina N.E. Chronic cough in a patient with nonerosive reflux disease: a clinical case. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (6): 12–17 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00428

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и иногда дуоденального содержимого. Это приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии. Монреальская классификация подразделяет клинические проявления ГЭРБ на пищеводные и внепищеводные. Одно из внепищеводных проявлений ГЭРБ – хронический кашель, связанный с рефлюксом [1]. По результатам эпидемиологических обследований за последние 8 лет, ГЭРБ как причина хронического кашля

возросла от 15,4% до 40,7% [2]. Кашель является глобальной проблемой для практического здравоохранения, что связано с крайне широкой распространенностью острых и хронических заболеваний человека, сопровождаемых этим симптомом [3].

Жалобы

Пациент П., 42 года, обратился к гастроэнтерологу в ноябре 2023 г. с жалобами на постоянный сухой кашель с отделением слизистой мокроты, периодическую изжогу и жжение в эпигастрии при погрешностях в диете не чаще 1–2 раз в неделю.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с 2013 г., когда впервые отметил появление сухого кашля при физической нагрузке и переходе в горизонтальное положение. В марте 2023 г. впервые обратился к пульмонологу, прошел обследование (функция внешнего дыхания, компьютерная томография органов

грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия), прекратил курить и начал получать пробную терапию Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 1 ингаляция утром и 1 ингаляция вечером. Однако через 2 месяца положительного эффекта от назначенного лечения пациент не отмечал, в связи с чем повторно обратился к пульмонологу, который предположил диагноз «ГЭРБ с внепищеводными проявлениями в виде кашля» и направил на консультацию к гастроэнтерологу.

Данные объективного обследования

При физикальном осмотре были отмечены следующие отклонения: пациент с избыточной массой тела (ИМТ 29,9 кг/м²), при аускультации легких на форсированном выдохе возникает кашель, язык обложен белым налетом по задней поверхности, живот умеренно болезненный в эпигастрии при пальпации. Остальные органы и системы без патологии.

Дополнительные методы исследования

При оценке функции внешнего дыхания изменений не было выявлено, проба с сальбутамолом отрицательная.

На компьютерной томографии органов грудной клетки – без патологии.

По итогу эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был выявлен поверхностный антральный гастрит без эндоскопических признаков воспаления и наличия эрозий в слизистой оболочке пищевода. Быстрый уреазный тест биоптата антрального отдела желудка был положительный, что указывало на наличие *H. pylori*. Заключение гистологического исследования биопсийного материала: морфологическая картина хронического поверхностного умеренно активного гастрита с очаговой гиперплазией покровно-ямочного эпителия, фиброзом собственной пластинки, *H. pylori* (++).

Отсутствие убедительных доказательств ГЭРБ по данным ЭГДС стало показанием для назначения суточной рН-импедансометрии пищевода для подтверждения или исключения ГЭРБ. В соответствии с обновленным Лионским консенсусом к убедительным доказательствам ГЭРБ относятся: наличие рефлюкс-эзофагита стадия В, С, D по Лос-Анджелесской классификации или пептической стриктуры пищевода по данным ЭГДС, а также пищевода Барретта по результатам ги-

Рис. 1. Заполненный опросник GERDq.

Fig. 1. Completed GERDq questionnaire.

Подумайте о Вашем самочувствии за последнюю неделю	Количество дней за прошедшую неделю			
	0	1	2-3	4-7
1. Как часто Вы чувствуете чувство жжения за грудиной (изжогу)?	0	1	2	3
2. Как часто Вы чувствуете, что содержимое желудка (вода или пища) движется вверх к горлу (отрыжка)?	0	1	2	3
3. Как часто Вас беспокоит боль в центре эпигастральной области?	3	2	1	0
4. Как часто у Вас бывает тошнота?	3	2	1	0
5. Как часто изжога или отрыжка мешают Вам спать?	0	1	2	3
6. Как часто Вы принимаете лекарства для купирования этих симптомов (например, маалокс)?	0	1	2	3
Итоговый балл – 5				
8 и более баллов – вероятно наличие ГЭРБ				

Рис. 2. Заполненный опросник RSI.

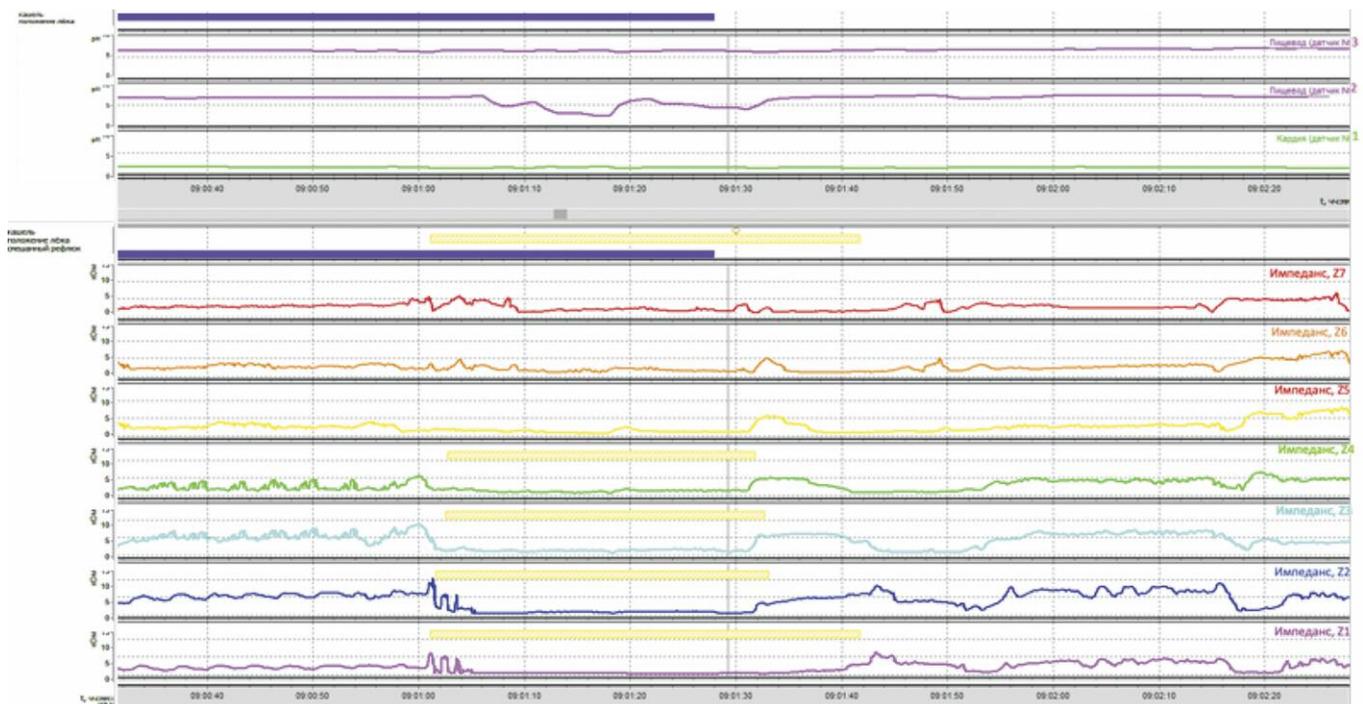
Fig. 2. Completed RSI questionnaire.

Оцените качество жизни за последний месяц с учетом наличия нижеприведенных жалоб	0 – нет жалоб 5 – серьезно беспокоили					
	1. Осиплость или изменение голоса	0	1	2	3	4
2. Покашливание, першение	0	1	2	3	4	5
3. Избыток слизи в горле или ее затекание из носа	0	1	2	3	4	5
4. Трудности при глотании твердых или жидких веществ/таблеток	0	1	2	3	4	5
5. Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	0	1	2	3	4	5
6. Трудности при дыхании или удушье/ларингоспазм	0	1	2	3	4	5
7. Длительные приступы кашля	0	1	2	3	4	5
8. Чувство кома в горле или инородного тела	0	1	2	3	4	5
9. Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	0	1	2	3	4	5
Итоговый балл – 13						
13 и более баллов – наличие ларингофарингеального рефлюкса						

Рис. 3. Заполненный опросник GERD-HRQL.
Fig.3. Completed GERD-HRQL questionnaire.

Насколько сильно Вас беспокоят следующие симптомы?	1 – симптомы (проблемы) заметны, но не беспокоят 2 – симптомы заметны и беспокоят, но не каждый день 3 – симптомы заметны и беспокоят ежедневно 4 – симптомы влияют на каждодневную деятельность 5 – симптомы приводят к потере трудоспособности					
	0	1	2	3	4	5
1. Насколько сильна у Вас изжога?	0	1	2	3	4	5
2. Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0	1	2	3	4	5
3. Бывает ли изжога после того, как Вы встаете?	0	1	2	3	4	5
4. Бывает ли изжога после еды?	0	1	2	3	4	5
5. Вынуждает ли изжога менять питание?	0	1	2	3	4	5
6. Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	0	1	2	3	4	5
7. Бывает ли Вам трудно глотать?	0	1	2	3	4	5
8. Бывает ли Вам больно глотать?	0	1	2	3	4	5
9. Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0	1	2	3	4	5
10. Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	0	1	2	3	4	5
Итоговый балл – 24						

Рис. 4. Эпизоды патологических гастроэзофагеальных рефлюксов.
Fig.4. Episodes of gastroesophageal reflux.



стологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода [4].

Пациенту был назначен следующий план обследования:

- заполнение опросников, регистрирующих симптомы ГЭРБ (GERDq, RSI, GERD-HRQL);
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- HBs Ag, anti-HCV, ВИЧ, RW;
- ЭКГ;
- суточная рН-импедансометрия пищевода.

По результатам опросника GERDq (от англ. GastroEsophageal Reflux Disease – ГЭРБ и Questionnaire – опросник) пациент набрал 5 баллов, что недостаточно для постановки диагноза ГЭРБ. Вероятное наличие ГЭРБ при сумме баллов более 8 (рис. 1).

Сумма баллов в результате заполнения опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI) (от англ. Reflux symptom index) составила 13 баллов, что подтверждает наличие ларингофарингеального рефлюкса (рис. 2).

В опроснике GERD-HRQL (от англ. Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease) пациент набрал итоговых 24 балла, что указыва-

ло на снижение качества жизни пациента из-за наличия симптомов заболевания (рис. 3).

По данным лабораторных исследований и ЭКГ у пациента не было выявлено каких-либо изменений.

Перед суточной рН-импедансометрией пищевода были исключены заболевания и состояния, являющиеся противопоказанием для исследования. Противопоказания к проведению суточного комбинированного импеданс-рН-мониторинга:

- дивертикулы, стриктуры, язвы, опухоли, варикозное расширение вен пищевода;
- недавно перенесенная операция на пищеводе и желудке;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- тяжелая коагулопатия;
- бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- психологические особенности и психические отклонения, затрудняющие взаимопонимание с пациентом [5].

Выполнена суточная рН-импедансометрия пищевода с установкой рН-датчиков кардия – пищевод – пищевод (нижний пищеводный датчик установлен на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (НПС), определенного методом «скачка импеданса»). В течение 14 дней до исследования ингибиторы протонной помпы (ИПП) пациент не принимал. Результаты суточной рН-импедансометрии представлены ниже.

- АЕТ (время закисления пищевода или время с $\text{pH} < 4$) 10% ($< 4\%$ – норма, 4–6% – серая зона, $> 6\%$ – ГЭРБ).
- Индекс DeMeester 31,91 (норма $< 14,72$).
- По данным рН-импедансометрии выявлено 84 рефлюкса: кислые – 62, слабокислые – 15, слабощелочные – 1. Высокие рефлюксы – 15 (рис. 4).
- Во время исследования у пациента отмечались симптомы: кашель (6 эпизодов). Индекс симптома (SI) – 42,9%, вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – 98,7%.

Заключение суточной рН-импедансометрии пищевода: кислотопродуцирующая функция желудка сохранена. Многочисленные патологические рефлюксы, время с $\text{pH} < 4$, АЕТ 10%, что свидетельствует о наличии ГЭРБ. По данным импедансометрии – высокая вероятность связи кашля с рефлюксом.

В результате полученных данных пациенту был выставлен клинический диагноз: Основное заболевание – неэрозивная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями (рефлюкс-ассоциированный кашель). Сопутствующее заболевание – хронический поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

Лечение

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ пациенту было рекомендо-

2 РЕШЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1

Усиление защитных факторов слизистой оболочки

2

Уменьшение воздействия факторов агрессии

МНН Ребамипид

Способствует защите и восстановлению слизистой оболочки



МНН Рабепразол

Подавляет секрецию соляной кислоты путем специфического ингибирования H^+/K^+ АТФазы



вано модифицировать образ жизни. А именно снизить вес на 5–10%, ограничить прием алкоголя, кофеина, кофе, цитрусовых, мяты, острой пищи, томатов, шоколада, газированных напитков; соблюдать трех-, четырехкратное питание; прекратить прием пищи за 2 часа до сна [1].

С целью купирования ГЭРБ-ассоциированных симптомов и для восстановления барьерных свойств слизистой оболочки пищевода была рекомендована комбинированная терапия ИПП и ребамипидом. По итогам исследований, ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, что сопровождается уменьшением и/или исчезновением симптомов заболевания как у пациентов с эрозивным эзофагитом, так и при неэрозивной рефлюксной болезни. В качестве ИПП был рекомендован рабепразол в стандартной дозе 20 мг утром за 30 минут до еды 1 раз в сутки в течение 1 месяца.

Благодаря высокой константе диссоциации рабепразол способен быстро накапливаться в секреторных канальцах слизистой оболочки желудка и выраженно ингибировать синтез соляной кислоты в париетальных клетках, что обеспечивает быстрый ответ на терапию и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [1]. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности с точки зрения низкой частоты развития нежелательных реакций. Кроме того, метаболизм рабепразола минимально зависит от системы цитохрома 450, что делает его антисекреторный эффект предсказуемым и стабильным. Стоит отметить дополнительные цитопротективные свойства рабепразола. В ряде исследований было показано, что рабепразол стимулирует секрецию муцинов и повышает их концентрацию в слизи пищевода, что обеспечивает рабепразолу дополнительные терапевтические преимущества [1].

Одновременно к приему рабепразола был рекомендован ребамипид в дозе 100 мг независимо от приема пищи 3 раза в сутки в течение 1 месяца. Согласно данным ряда клинических исследований, эффективность комбинации ИПП и ребамипида способствует большему регрессу жалоб у пациентов с ГЭРБ и меньшей частоте рецидивов заболевания, чем при монотерапии ИПП. Механизм действия ребамипида связан с индукцией синтеза простагландинов E₂ и I₂ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что приводит к улучшению кровотока, снижению проницаемости слизистой, повышению секреции слизи, усилению экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов в нормальной и поврежденной слизистой оболочке. Кроме того, ребамипид обладает противовоспалительным потенциалом, способствует выведению активных радикалов кислорода. Одна из основных точек приложения ребамипида – изменение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ посредством увеличения экспрессии белков плотных контактов [6].

С целью лечения хронического поверхностного антрального гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, была

рекомендована стандартная эрадикационная терапия *H. pylori* на 14 дней. Таким образом, к рабепразолу и ребамипиду добавлены на 14 дней 2 антибиотика – кларитромицин и амоксициллин. Рекомендации по медикаментозной терапии выглядели следующим образом: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, ребамипид 100 мг 3 раза в сутки 14 дней. Начиная с 15-го дня пациенту было рекомендовано продолжить прием рабепразола 20 мг утром за 30 минут до еды утром 1 раз в сутки и ребамипид 100 мг независимо от приема пищи 3 раза в сутки до 4 недель терапии.

Стоит отметить, что добавление ребамипида к антигеликобактерным схемам рассматривается в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* как мера, которая повышает успешность терапии и подтверждается рядом метаанализов [6].

Оценка эффективности терапии

Пациент явился на прием для оценки симптомов заболевания через 3 месяца после окончания медикаментозной терапии. Со слов известно, что он четко следовал всем предписанным рекомендациям. Его вес снизился на 4 кг. После начала терапии пациент отмечал существенное улучшение самочувствия: покашливания стали редкими – менее 1–2 раз в неделю, а остальные симптомы не беспокоили.

С целью изучения динамики изменений pH в нижней трети пищевода и наглядности представляемого клинического случая пациенту (после его согласия) была проведена повторная суточная pH-импедансометрия пищевода с установкой pH-датчиков кардия – пищевод – пищевод (нижний пищеводный датчик установлен на 5 см выше верхней границы НПС, определенного методом «скачка импеданса»).

Результаты суточной pH-импедансометрии:

- АЕТ 1,33% (<4% – норма, 4–6% – серая зона, >6% – ГЭРБ).
- Индекс DeMeester 6,66 (норма <14,72).
- По данным pH-импедансометрии выявлено 27 рефлюксов: кислые – 18, слабокислые – 9, слабощелочные – 0. Высокие рефлюксы – 7.
- Во время исследования у пациента не отмечалось симптомов ГЭРБ.

Заключение: кислотопродуцирующая функция желудка сохранена, отсутствие патологических рефлюксов, время с pH <4 АЕТ 1,33%. По данным импедансометрии количество рефлюксов у пациента не превышает физиологическую норму.

Таким образом, терапия привела к ремиссии такого хронического заболевания, как ГЭРБ и ее субкатегории – неэрозивной рефлюксной болезни.

Наряду с этим через 2 месяца после окончания терапии ИПП пациент сдал анализ кала на определение антигена *H. pylori* методом АФА с использованием моноклональных антител, который был отрицательным, что подтвердило успешность антигеликобактерной терапии.

Заключение

Хронический кашель может быть единственным проявлением ГЭРБ. Коллаборация пульмонолога и гастроэнтеролога целесообразна в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ у пациентов с хроническим кашлем. Использование опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI) может помочь в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. При отсутствии убедительных доказательств ГЭРБ на ЭГДС пациенту для

подтверждения ГЭРБ следует рекомендовать суточную рН-импедансометрию пищевода. Модификация образа жизни и комбинированная терапия рабепразолом и ребамипидом эффективны в терапии внепищеводных проявлений неэрозивной рефлюксной болезни в виде рефлюкс-ассоциированного кашля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;(4):70–97.
Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol* 2020;(4):70–97.
- Шадрина Н.Е., Вольская О.С., Тучков И.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронический кашель. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;(2):145.
Shadrina NE, Volskaya OS, Tuchkov IA et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy* 2023;(2):145.
- Горбачева Е.М., Ильюшина И.В., Слончакова Д.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронические бронхолегочные заболевания. Необходимость проведения 24-часовой рН-импедансометрии. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2023;(4):67.
Gorbacheva EM, Ilyushin IV, Slonchakova DM et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic bronchopulmonary diseases. the need for 24-hour pH impedance measurement. *Bulletin of the Smolensk Medical Academy* 2023;(4):67.
- Guwali CP, Yadlapati R, Fass R et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. 2023.
- Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. 2013: 27 с.
Bordin DS, Janova OB, Valitova ER. The methodology and clinical significance of impedance-pH monitoring. *Methodological recommendations*. 2013: 27 с.
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян АА. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский Совет*. 2016;(19):88–95.
Simanenkov VI, Lutaenko EA, Nikoghosyan AA. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipid in diseases of the gastrointestinal tract a literary review. *Medical advice* 2016;(19):88–95.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93.
Ivashkin VT, Lapina TL, Mayev IV et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Scientific Community to promote the clinical study of the Human Microbiome, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for the diagnosis and treatment of *H. pylori* in adults. *Russian J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2022;32(6):72–93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дехнич Наталья Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Коваленко Татьяна Николаевна – орд. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanyakvl@yandex.ru; ORCID 0009-0003-9829-1060

Шадрина Наталья Евгеньевна – асс. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, вр.-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: n.shadrina05@gmail.com

Поступила в редакцию: 07.06.2024

Поступила после рецензирования: 18.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya N. Dekhnich – D. Sci. (Med.), Prof. Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Tatyana N. Kovalenko – Therapy resident. Smolensk State Medical University. E-mail: tanyakvl@yandex.ru; ORCID 0009-0003-9829-1060

Natalya E. Shadrina – Ass. Smolensk State Medical University. Gastroenterologist, Clinical hospital 1. E-mail: n.shadrina05@gmail.com

Received: 07.06.2024

Revised: 18.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Эрадикация *H. pylori* у пациентки с лямблиозом: клинический случай

Н.Н. Дехнич¹✉, М.Д. Козлова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия

² ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (Минченкова Марина Владимировна, главный врач)

✉n.dekhnich@mail.ru

Аннотация

В статье приведен клинический случай лечения инфекции *H. pylori* и лямблиоза у пациентки К., 27 лет, которую на протяжении трех лет беспокоили боль в эпигастрии спастического характера, околопупочной области, тошнота и тяжесть в эпигастрии после еды, снижение аппетита, неустойчивый стул. Была назначена схема эрадикационной терапии с препаратом нифурател, в инструкции к применению которого имеются показания для лечения инфекции *H. pylori* и лямблиоза. На 14 дней пациентке были рекомендованы эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды + нифурател 400 мг 2 раза в сутки после еды + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки через 15 минут после приема нифуратела + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза за 60 минут до еды. Отрицательные результаты трехкратного анализа кала на цисты лямблий и кала на антиген *H. pylori* методом ИФА подтвердили излечение пациентки от лямблиоза и эрадикацию инфекции *H. pylori*, что доказало эффективность данной схемы лечения.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикационная терапия, лямблиоз, нифурател, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Дехнич Н.Н., Козлова М.Д. Эрадикация *H. pylori* у пациентки с лямблиозом: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 18–20. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00429

Eradication of *H. pylori* in a patient with giardiasis: a clinical case

Natalya N. Dekhnich¹✉, Margarita D. Kozlova^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Clinacal Hospital No. 1

✉n.dekhnich@mail.ru

Abstract

The article presents a clinical case of the treatment of *H. pylori* infection and giardiasis in a 27-year-old female patient who had been suffering from spastic pain in the epigastrium, umbilical region, nausea and severity in the epigastrium after eating, decreased appetite, unstable stools for three years. An eradication regimen was prescribed with nifuratel, which has indications for the treatment of *H. pylori* infection and giardiasis in the instructions for use. The following drugs were recommended to the patient for 14 days: esomeprazole 20 mg 2 times a day 30 minutes before meals + nifuratel 400 mg 2 times a day after meals + amoxicillin 1000 mg 2 times a day 15 minutes after taking nifuratel + bismuth tricalium dicitrate 240 mg 2 times 60 minutes before meals. Negative results of three-fold analysis of feces for giardia and feces for *H. pylori* antigen by ELISA confirmed the patient's convalescence, which proved the effectiveness of this treatment regimen.

Keywords: *H. pylori*, eradication therapy, giardiasis, nifuratel, antibacterial therapy.

For citation: Dekhnich N.N., Kozlova Margarita D. Eradication of *H. pylori* in a patient with giardiasis: a clinical case. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 18–20 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00429

Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, будучи основным этиологическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), рака желудка и MALT-лимфомы желудка [1]. *H. pylori* – одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. По данным ряда авторов, около 50% населения земного шара инфицировано этим микроорганизмом [2–4]. *H. pylori*-ассоциированный гастрит может протекать бессимптомно или проявляться симптомами диспепсии. Необходимость выделения геликобактерного гастрита подтверждается тем, что в Международную классификацию болезней 11-го пересмотра он включен как отдельная нозологическая форма [5]. *H. pylori*-индуцированное воспаление приводит к атрофии слизистой оболочки желудка – необратимой утрате желез желудка с

замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Доказано, что атрофический гастрит служит фактором риска аденокарциномы желудка [6–10].

Несмотря на то что данная инфекция встречается у пациентов гастроэнтерологического профиля чаще всего, не стоит забывать и о других инфекционных возбудителях. Лямблиоз занимает в Российской Федерации 3-е место по распространенности после энтеробиоза и аскаридоза [11]. Согласно классификации А.Л. Ланды и В.К. Илиничча (1973), выделяют: а) лямблиозоносительство, б) лямблиоз как основное заболевание и в) лямблиоз как сопутствующее заболевание. Лямблиоз как основное заболевание может иметь несколько клинических форм – кишечную, гепатобилиарную, желудочную, панкреатическую, сердечно-сосудистую и нервную [12]. Лямблии, раздражая слизистую оболочку ДПК, оказывают рефлекторное воздействие на мото-

рику желчного пузыря и желчевыводящих путей, обуславливая развитие дисфункции не только в этих органах, но и в печени, желудке, поджелудочной железе, аппендиксе [13]. Лямблиоз у взрослых характеризуется симптомокомплексом субъективного неспецифического характера. Клиническое течение лямблиоза проявляется диспепсическими жалобами, болевым синдромом, неврологическими симптомами и дермато-аллергическими проявлениями в виде выпадения волос и депигментацией [14, 15]. Не всегда врачу удается заподозрить данное заболевание, тем более если у пациента после исследования выявляется инфекция *H. pylori*.

Какую тактику лечения выбрать врачу, на приеме у которого оказался пациент с диагностированной инфекцией *H. pylori* и лямблиозом?

Цель описания данного клинического случая – показать возможность индивидуального подхода в лечении инфекции *H. pylori* у пациента с сопутствующим лямблиозом.

Клинический случай

Пациентка К., 27 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на боль в эпигастрии спастического характера, околопупочной области, тошноту и тяжесть в эпигастрии после еды, снижение аппетита, неустойчивый стул с чередованием запоров и поносов.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с июня 2020 г., когда впервые стала беспокоить боль в животе. Боль была непостоянной, приступообразной, сопровождалась холодным потом, потемнением в глазах, тошнотой, хорошо купировалась приемом спазмолитиков. До 2022 г. на данные симптомы пациентка должного внимания не обращала, так как они никак не снижали качество ее жизни. На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в 2022 г. был обнаружен камень в желчном пузыре до 5 мм и была рекомендована плановая холецистэктомия, от которой пациентка отказалась. В марте 2023 г. у пациентки повторился приступ интенсивной боли в животе, сопровождаемой тошнотой. Была госпитализирована в хирургическое отделение КБСМП г. Смоленска с подозрением на острый аппендицит. После обследования диагноз острого аппендицита был снят, и через три дня пациентка была выписана домой. Амбулаторно была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в апреле 2023 г. со взятием биопсийного материала. Заключение ЭГДС: признаки поверхностного гастрита (антрального, слабой выраженности), единичные эрозии. Данные биопсии: хронический гастрит, воспаление (+), активность (-), атрофия (-), метаплазия (-), *H. pylori* (-). В апреле того же года выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, где по-прежнему определялись ультразвуковые признаки конкремента в просвете желчного пузыря. В августе 2023 г. пациентка обратилась к гастроэнтерологу, который дополнительно рекомендовал исследования: анализ кала на яйца гельминтов, анализ кала на цисты

лямблий, анализ крови на IgG *H. pylori*. В результате дообследования в анализе кала яйца гельминтов не обнаружены. Анализ крови на anti-*Helicobacter pylori* IgG – 20,5 Ед/мл (<5 – отрицательно; от 5–15 сомнительно, >15 положительно), что при условии отсутствия предшествующей антигеликобактерной терапии указывало на наличие инфекции *H. pylori*. Кроме того, в анализе кала были обнаружены цисты лямблий.

Клинический диагноз и рекомендованное лечение

Был выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: Хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Эрозивный гастрит. Синдром диспепсии. Сопутствующее заболевание: Лямблиоз. Желчнокаменная болезнь.

Поскольку резистентность *H. pylori* к кларитромицину в г. Смоленске по-прежнему остается низкой, в качестве эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* первой линии пациентке могла быть назначена стандартная тройная схема лечения на 14 дней, которая включает в себя следующие препараты: ингибитор протонной помпы (ИПП) (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), а также висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) с целью повышения эффективности терапии. Однако с учетом наличия у данной больной лямблиоза кларитромицин был заменен на нифурател – антибактериальный препарат, производное нитрофурана. Выбор основывался на том, что нифурател активен в отношении штаммов *H. pylori* и простейших (лямблий). В инструкции по применению к данному лекарственному препарату содержатся показания для лечения хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*, кишечного лямблиоза. Таким образом, пациентке была назначена следующая схема терапии: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды + нифурател 400 мг 2 раза в сутки после еды + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки через 15 минут после приема нифуратела + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза за 60 минут до еды. Данная схема была рекомендована на 14 дней. Начало лечения состоялось 06.09.2023. Курс терапии окончен 19.09.2023 в полном объеме без развития каких-либо нежелательных лекарственных реакций.

После лечения пациентке были даны рекомендации: трехкратный анализ кала на цисты лямблий через 2–3 недели после окончания терапии, через 1 месяц и 3 месяца; анализ кала на антиген *H. pylori* методом ИФА через 1–1,5 месяца после окончания антигеликобактерной терапии.

Результаты лечения

Были получены отрицательные результаты трехкратного анализа кала на цисты лямблий и отрицательный результат исследования кала на антиген *H. pylori* мето-

дом ИФА. Полученные результаты контроля успешности терапии подтвердили излечение пациентки от лямблиоза и успешную эрадикацию инфекции *H. pylori*.

Заключение

Стоит обратить внимание на возможности индивидуального подхода к лечению пациентов с инфекцией *H. pylori* и лямблиозом. Схема эрадикационной тера-

пии на основе нифуратела демонстрирует в рамках описанного клинического случая высокую эффективность и удовлетворительную переносимость. При выявлении инфекции *H. pylori* и лямблиоза у пациента для эрадикации инфекции *H. pylori* и лечения лямблиоза может быть рекомендована комбинация: эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки + нифурател 400 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Литература / References

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153(2):420–429.
- Jidda M et al. Prevalence of Helicobacter pylori in students with stomach ulcer attending school of health technology Gwadabawa, Sokoto. *International Journal of TROPICAL DISEASE & Health* 2018;29(3):1–7.
- Go MF, Gambo A, Ibrahim K. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2002;16:3–15.
- Salih BA. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi Journal of Gastroenterology* 2009;15(3):201–207.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1380–1392.
- Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clinical microbiology reviews* 2006;19(3): 449–490.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404(6776):398–402.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI. Florence consensus report. *Gut* 2022;71(9):1724–1762.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353–1367.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74.
- Ivashkin VT, Mayev IV, Kaprin AD et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (methodological guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Oncologists of Russia for primary care physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2019;29(5):53–74.
- Аракелянц О.А., Аракельян Р.С., Курбангалиева А.Р. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты лямблиоза взрослых и детей. *Международный научно-исследовательский журнал* 2023;3(129):56–62.
- Аракельянц О.А., Аракельян Р.С., Курбангалиева А.Р. и др. Clinical and epidemiological aspects of giardiasis in adults and children. *International Scientific Research Journal* 2023;3(129):56–62.
- Бельмер С.В. Лямблиоз у детей. *Детская гастроэнтерология*. 2004;12(3):141–4.
- Belmer SV. Giardiasis in children. *Pediatric gastroenterology* 2004;12(3):141–4.
- Онищенко Г.Г. Заболеваемость паразитарными болезнями в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007;6:1–7.
- Onishchenko GG. Incidence of parasitic diseases in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases* 2007;6:1–7.
- Ахмедова М.Д., Саипов Ф.С. Эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты лямблиоза. *Ўзбекистон Республикасида гигиена, токсикология, эпидемиология ва юкумли касалликларнинг долзарб муаммолари*. 2005;150–158.
- Akhmedova MD, Saipov FS. Epidemiological and clinical and immunological aspects of giardiasis. *The Republic of Uzbekistan is engaged in hygiene, toxicology, epidemiology and ucumli kasallyklarning dolzarb muammlari* 2005;150–158.
- Ахмедова М.Д., Мадримов З.Х., Бектемиров А.М. Клинические проявления лямблиозной инвазии у взрослых. *Инфекция, иммунитет и фармакология*. 2004;1(1):78–81.
- Akhmedova MD, Madrimov ZH, Bektemirov AM. Clinical manifestations of giardiasis invasion include. *Infection, immunity and pharmacology* 2004;1(1):78–81.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дехнич Наталья Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Козлова Маргарита Дмитриевна – асс. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, врач-гастроэнтеролог

Поступила в редакцию: 13.06.2024

Поступила после рецензирования: 13.06.2024

Принята к публикации: 27.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya N. Dekhnich – D. Sci. (Med.), Prof. Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru;
ORCID 0000-0002-6144-3919

Margarita D. Kozlova – assistant of the department of faculty therapy SSMU, gastroenterologist

Received: 13.06.2024

Revised: 13.06.2024

Accepted: 27.06.2024



Клинический случай: поражение печени у пациента с коронавирусной инфекцией

К.А. Сафонова¹, Н.Н. Дехнич², Н.Ю. Абраменкова², С.В. Честных², Д.Ю. Ильин², А.А. Пунин²

¹ ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия

[✉] n.dekhnich@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить клиническое наблюдение пациента со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции и COVID-19-ассоциированным поражением печени.

Материалы и методы. Описан клинический случай пациента П., 56 лет, с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» и изменениями функции печени смешанной природы, расцененное как COVID-19-ассоциированное поражение печени, в лечении которого использовалась урсодезоксихолевая кислота (УДКХ). Через 2 месяца проведена динамическая оценка физикальных данных, общего и биохимического анализов крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП).

Результаты. На фоне терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты отмечалось улучшение общего самочувствия пациента, положительная динамика лабораторных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина. На УЗИ ОБП выявлена нормализация размеров правой и левой долей печени по сравнению с исходными данными.

Заключение. Применение урсодезоксихолевой кислоты у пациента с COVID-19-ассоциированным повреждением печени сопровождалось положительной динамикой в виде нормализации печеночных ферментов и улучшением общего состояния. Необходимы дополнительные исследования для изучения механизма действия УДКХ у пациентов с поражением печени на фоне COVID-19.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, патология печени, УДКХ.

Для цитирования: Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Абраменкова Н.Ю., Честных С.В., Ильин Д.Ю., Пунин А.А. Клинический случай: поражение печени у пациента с коронавирусной инфекцией. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (6): 21–25. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00430

Clinical case: liver damage in a patient with coronavirus disease

К.А. Safonova¹, N.N. Dekhnych², N.Yu. Abramenkova², S.V. Chestnykh², D.Yu. Ilyin², A.A. Punin²

¹ Clinical Hospital N1, Smolensk, Russia

² Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

[✉] n.dekhnich@mail.ru

Abstract

Objective. To present a clinical observation of a patient with a moderate course of coronavirus infection and COVID-19-associated liver damage.

Materials and methods. A clinical case of patient P., 56 years old, with a diagnosis of coronavirus infection COVID-19 and changes in liver function of a mixed nature, regarded as COVID-19-associated liver damage, treated with ursodeoxycholic acid (UDCA), is described. A dynamic assessment of physical data, general and biochemical blood tests, ultrasound of the abdominal cavity was performed after two months.

Results. Against the background of ongoing therapy with the use of ursodeoxycholic acid, there was an improvement in the patient's general well-being, positive laboratory dynamics of alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST), and total bilirubin. Ultrasound of the abdominal cavity revealed normalization sizes of the right and left lobes of the liver, compared with the initial data.

Conclusion. The use of ursodesoxycholic acid in a patient with COVID-19-associated liver damage was accompanied by positive dynamics in the form of normalization of hepatic enzymes and improvement of general condition. More research is needed to investigate the mechanism of action of UDCA in patients with COVID-19 and liver pathology.

Keywords: COVID-19 infection, liver pathology, UDCA.

For citation: Safonova K.A., Dekhnych N.N., Abramenkova N.Yu., Chestnykh S.V., Ilyin D.Yu., Punin A.A. Clinical case: liver damage in a patient with coronavirus disease. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (6): 21–25 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00430

Введение

COVID-19-ассоциированное поражение печени включает любые изменения ее функции, которые происходят во время прогрессирования коронавирусной инфекции и лечения пациентов с COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний печени или без них. Общая частота повреждения печени при COVID-19 в среднем составляет 15–53% [1]. Повреждение печени при COVID-19 может происходить в результате синдрома системного воспалительного ответа и развития цитокинового шторма, а также гипоксии, вызванной осложнениями, связанными с COVID-19, приводящей к синдрому ишемии-реперфузии печени. Кроме того, описаны

механизмы прямого повреждения гепатоцитов при проникновении SARS-CoV-2 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента, экспрессирующихся на гепатоцитах и холангиоцитах, и побочного действия лекарственных препаратов, которые используют для лечения COVID-19 [2–5]. Факторы риска развития повреждения печени при COVID-19: мужской пол, возраст >60 лет, ИМТ >25 кг/м³, хронические заболевания печени, лекарственные препараты (ритонавир, парацетамол, диклофенак и др.), тяжелое течение COVID-19 [6]. В связи с тем, что классификация COVID-19-ассоциированного поражения печени отсутствует, характер повреждения печени исследователи условно подразде-

ляют на следующие типы: гепатоцеллюлярный (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза), холестатический (повышение уровня щелочной фосфатазы – ЩФ – более чем в 2 раза) и смешанный (одновременное повышение АЛТ и/или АСТ и ЩФ более чем в 2 раза). Пациенты с гепатоцеллюлярным типом повреждения печени имеют почти в 3 раза больший риск тяжелого течения COVID-19, а у пациентов со смешанным типом повреждения вероятность тяжелого течения COVID-19 увеличивается более чем в 4 раза [7]. По данным различных исследований, повышение уровня АСТ было ассоциировано с высоким риском смертности по сравнению с другими показателями [8].

Для лечения патологии печени при COVID-19 может использоваться урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК стабилизирует митохондрии гепатоцитов, что улучшает метаболическую активность, уменьшает повреждающее действие окислителей и, соответственно, защищает клетки от гибели, оказывая антиапоптотическое действие [10]. УДХК снижает насыщение желчевыводящих путей холестерином, ингибируя всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь, а также повышает проницаемость белка оболочки SARS-CoV-2 и блокирует слияние мембран вируса и клеток хозяина [11, 12]. Тем не менее опыт применения УДХК при COVID-19-ассоциированном поражении печени ограничен, в связи с этим описание данного клинического наблюдения представляется целесообразным.

Цель

Представить клиническое наблюдение пациента со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции и COVID-19-ассоциированным поражением печени.

Материалы и методы

Описан клинический случай пациента П., 56 лет, с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» и изменениями функции печени смешанной природы, расцененное как COVID-19-ассоциированное поражение печени, в лечении которого использовали УДХК. Через 2 месяца проведена динамическая оценка физикальных данных, общего и биохимического анализов крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП).

Результаты

Пациент П., 56 лет, доставлен в экстренном порядке в 4-й инфекционный госпиталь областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница №1» г. Смоленска (ОГБУЗ КБ №1) с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза известно, что пациент обратился к участковому терапевту по поводу повышения температуры тела до 38,0 С, появления одышки и сухого кашля. Больной несколько лет страдает ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией. Был проведен экспресс-тест на определение антигенов

SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, результат положительный. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был направлен в ОГБУЗ КБ №1 Смоленска с диагнозом подтвержденной коронавирусной инфекции.

При объективном осмотре состояние пациента средней степени тяжести за счет основной и сопутствующей патологии. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 31,02 кг/м², распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное, оволосение по мужскому типу, температура тела 36,70 С. Кожные покровы умеренно влажные, тургор нормальный. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Деформации костно-суставной системы нет. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет, слизистая преддверия носовых ходов бледно-розовая. Грудная клетка обычной формы. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Транскутанная сатурация (SpO₂) при спонтанном дыхании на воздухе 90–93%. Одышка смешанного характера. Область сердца визуально не изменена. При аускультации сердца тоны аритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 120 в минуту, пульс 100 в минуту, дефицит пульса 20 в минуту, артериальное давление 140/100 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот симметричен, безболезненный при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см нижним краем, гладким, ровным. Мочеиспускание нормальное, безболезненное, цвет мочи желтый. Стул оформленной консистенции, коричневого цвета.

Пациент был обследован по плану отделения в соответствии с действующими «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), лактат, ферритин, прокальцитонин, коагулограмма, профиль глюкозы крови, общий анализ мочи, лабораторное определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках носо- и ротоглотки, общий анализ мокроты, микробиологическое исследование мокроты, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, УЗИ плевральных полостей, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), эхокардиография (ЭхоКГ).

По результатам лабораторных методов исследования отмечались отклонения показателей от нормы: повышение лейкоцитов до 10,66×10⁹/л, общего билирубина до 24 мкмоль/л, СРБ до 48,23 мг/л, активности АЛТ до 212 Ед/л, АСТ до 177 Ед/л. На фоне терапии глюкокортикостероидами уровень глюкозы крови повысился до 8,8 ммоль/л. По данным ЭКГ – фибрилляция предсердий, ЧЖС 100–160 в минуту, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, признаки увеличения левых отделов сердца. По данным МСКТ ОГК выявлены КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (вероятно, вирусной этиологии), двустороннего плеврита (справа 50 мл, слева 100 мл), пневмофиброз,

эмфизема легких (дистальная ацинарная, центриацинарная). По результатам УЗИ органов брюшной полости установлено увеличение правой доли печени, замедление оттока желчи, диффузные изменения печени и поджелудочной железы. По данным ЭхоКГ: атеросклероз аорты, уплотнение створок аортального клапана с незначительной регургитацией, дилатация левого предсердия с его выраженной гипертрофией, умеренно-выраженная недостаточность митрального клапана 2-й степени, умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт.ст.).

На основании клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования был установлен следующий клинический диагноз. Основное заболевание: коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелое течение. Фоновое заболевание: Хронический бронхит. Пневмосклероз. Эмфизема легких. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной природы (вирусной, бактериальной), среднетяжелое течение. ДН 0–1-я степень. Двусторонний выпотной плеврит. Сопутствующее заболевание: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия III стадия, риск 4. ХСН IIА, II ФК. Легочная гипертензия. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Хронический гепатит смешанной природы. Дискинезия желчевыводящих путей. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит. Ожирение 1-й степени. Стероид-индуцированная гипогликемия.

Во время стационарного лечения проводилась медикаментозная терапия: увлажненный O₂ через маску, ремдесивир по схеме внутривенно, дексаметазон 20 мг в сутки внутривенно капельно, гепарин 5000 ЕД 4 раза в сутки подкожно, цефоперазон/сульбактам 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно, фуросемид 20 мг в сутки внутривенно, эналаприл 1,25 мг утром внутрь, бисопролол 2,5 мг в обед внутрь, аторвастатин 10 мг вечером внутрь, дигоксин 0,25 мг по 0,5 таблетки 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки внутрь, амброксол 30 мг 3 раза в сутки внутрь. Состояние пациента без отрицательной динамики, средней степени тяжести. Учитывая наличие у пациента признаков гепатоцеллюлярного типа повреждения печени в виде повышения активности aminотрансфераз АЛТ и АСТ, дискинезии желчевыводящих путей была назначена УДХК 500 мг 3 раза в день перорально (из расчета 15 мг/кг/сут в 3 приема).

На фоне лечения отмечалось улучшение общего состояния пациента в виде уменьшения выраженности одышки, кашля, общей слабости, сохранение стойко нормальной температуры тела, SpO₂ при спонтанном дыхании на воздухе – 98%. Отмечалась нормализация лабораторных показателей: уровень активности печеночных трансаминаз через 6 дней приема УДХК составил АЛТ – 96 Ед/л, АСТ – 84 Ед/л; через 16 дней уровень активности АЛТ – 20 Ед/л, АСТ – 15 Ед/л (рис. 1), на фоне этиотропной и патогенетической терапии СРБ с 48,23 мг/л снизился до 7,1 мг/л, а число лейкоцитов – с $10,66 \times 10^9/\text{л}$ до $8,24 \times 10^9/\text{л}$.

Рис. 1. Изменение концентраций аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови у пациента П. в период с 24.03.2022 по 27.05.2022.

Fig. 1. Changes in serum alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels of patient P. during the period between 24.03.2022 and 27.05.2022.

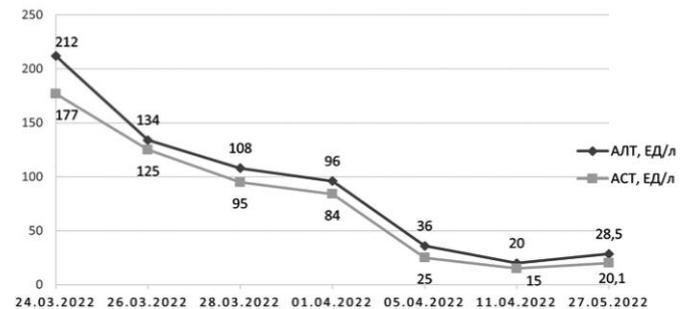


Рис. 2. Изменение концентраций общего билирубина в сыворотке крови у пациента П. в период с 24.03.2022 по 27.05.2022.

Fig. 2. Changes in serum total bilirubin levels of patient P. during the period between 24.03.2022 and 27.05.2022.

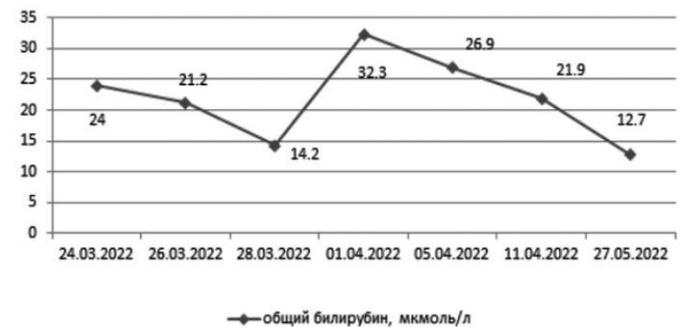
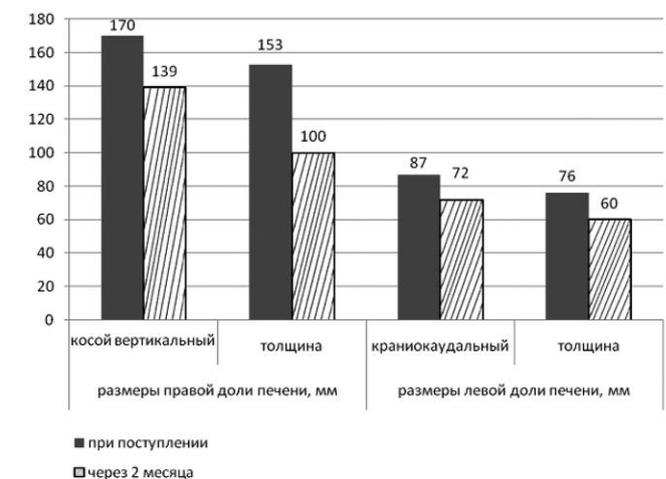


Рис. 3. Динамическая оценка ультразвуковых размеров печени пациента П. при поступлении и через 2 месяца после выписки.

Fig. 3. Dynamic assessment of the ultrasound liver measurements of patient P. at admission and 2 months after discharge.



Пациент был переведен на амбулаторный этап лечения с рекомендациями продолжить прием УДХК 500 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 2 месяцев с последующим лабораторным и УЗИ контролем, проводимую терапию по коррекции сопутствующих заболеваний.

При контрольном обследовании через 2 месяца отклонений уровня активности аминотрансфераз выявлено не было (АЛТ 28,5 ЕД/л, АСТ 20,1 ЕД/л), общий билирубин 12,7 мкмоль/л, прямой билирубин 2,0 мкмоль/л (рис. 2).

По результатам УЗИ органов брюшной полости размеры печени нормализовались, однако сохранялись признаки дискинезии желчевыводящих путей и диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы (рис. 3).

Обсуждение результатов

На фоне инфекции COVID-19 могут возникать повреждения печени, связанные с различными факторами: прямое повреждение гепатоцитов при проникновении SARS-CoV-2 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента; цитокиновый шторм за счет действия провоспалительных интерлейкинов, выделяющихся при COVID-19; ишемия-реперфузия печени вследствие гипоксии при COVID-19; лекарственные средства или другие экзогенные факторы. [2, 4, 13]. Это подтверждается физикальными, лабораторными и инструментальными методами обследования.

В случае пациента П. можно сказать, что повреждение печени носило многофакторный характер за счет непосредственно вирус-индуцированного повреждения гепатоцитов и холангиоцитов, развития цитокинового шторма, гипоксемии и гипоксии в результате имеющейся сердечной недостаточности. Объективно об этом свидетельствовали физикальные данные обследования (увеличение печени при пальпации), лабораторные признаки (повышение активности трансаминаз АЛТ до 212 ЕД/л и АСТ до 177 ЕД/л, повышение уровня общего билирубина до 32,3 мкмоль/л), изменения по данным УЗИ (увеличение печени, диффузные изменения структуры печени).

Учитывая, наличие признаков дискинезии желчевыводящих путей и хронического гепатита смешанного генеза, был назначен препарат урсодезоксихолевой

кислоты из расчета 15 мг/кг в дозе 500 мг 3 раза в сутки с последующим динамическим лабораторным и функциональным контролем через 2 месяца.

УДХК является гепатопротекторным средством, оказывающим также желчегонное, гипохолестеринемическое, гипополипидемическое, иммуномодулирующее действие (уменьшает экспрессию антигенов HLA-1 на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование ИЛ-2, подавляет иммунокомпетентные иммуноглобулины) [10]. Общие показания для назначения препарата – первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации, растворение холестериновых камней желчного пузыря, билиарный рефлюкс-гастрит, первичный склерозирующий холангит, алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, кистозный фиброз, хронические гепатиты различного генеза, дискинезия желчевыводящих путей.

На фоне лечения во время госпитализации уровни аминотрансфераз, показатели воспаления стабилизировались, и пациент был переведен на амбулаторный этап лечения. При контрольном обследовании больного через 2 месяца регулярного приема УДХК отмечались нормальные уровни печеночных трансаминаз. Признаков увеличения печени по данным УЗИ ОБП установлено не было.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует позитивное влияние УДХК на показатели печеночных ферментов при COVID-19-ассоциированном повреждении печени, способствуя более быстрому восстановлению ее размеров и функции. Необходимы дополнительные исследования для изучения механизма действия УДХК у пациентов с COVID-19 и поражением печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Литература / References

- Cai Q, Huang D, Yu H et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73(3):566–574.
- Kulkarni AV, Khelgi A, Sekara A et al. Post-COVID-19 Cholestasis: A Case Series and Review of Literature. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2022;12(6):1580–1590.
- Xu L, Liu J, Lu M et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40:998–1004.
- Wu J, Song S, Cao HC et al. Liver diseases in COVID-19: etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2020;26(19):2286–2293.
- Zhan K, Liao S, Li J et al. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalisation. *Gut* 2021;70(3):628–629.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):428–430.
- Fan Z, Chen L, Li J et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(7):1561–1566.
- Lei F, Liu YM, Zhou F et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020;72(2):389–398.
- Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S et al. Merit of Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccine* 2020;8(2):320.
- Thuy PX, Bao TDD, Moon E-Y et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2022;150(113021).
- Canales FJR, Mayoral LP-C, Hernandez-Huerta MT et al. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with Ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis. *Nature Communications* 2021;11(22288).
- Ali N, Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(10):879–884.
- Han MW, Wang M, Xu MY et al. Clinical features and potential mechanism of coronavirus disease 2019-associated liver injury. *World J Clin Cases* 2021;26(9):528–539.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафонова Ксения Анатольевна – врач-терапевт ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск.
E-mail: kseniya.safonova.2013@mail.ru; ORCID 0000-0002-4817-1277

Дехнич Наталья Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6144-3919

Абраменкова Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: Abramenkova.natalya@yandex.ru;
ORCID 0000-0001-8460-073X

Честных София Владиславовна – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chestnykh.sofiya@mail.ru;
ORCID 0009-0007-6201-014X

Ильин Дмитрий Юрьевич – асс. каф. гистологии, цитологии, эмбриологии, ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: dimi99@mail.ru; ORCID 0000-0001-8809-7115

Пунин Александр Алексеевич – докт. мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: 001e316@mail.ru; ORCID 0000-0001-9883-8378

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 11.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kseniya A. Safonova – therapist, Clinical Hospital No. 1, Smolensk. E-mail: kseniya.safonova.2013@mail.ru.
ORCID 0000-0002-4817-1277

Natalya N. Dekhnich – D. Sci. (Med.), Prof. Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru;
ORCID 0000-0002-6144-3919

Natalya Yu. Abramenkova – C. Sci (Med.), Associate Professor Smolensk State Medical University.
E-mail: Abramenkova.natalya@yandex.ru;
ORCID 0000-0001-8460-073X

Sofiya V. Chestnykh – student, Smolensk State Medical University. E-mail: chestnykh.sofiya@mail.ru;
ORCID 0009-0007-6201-014X

Dmitry Yu. Ilyin – assistant, resident doctor Smolensk State Medical University. E-mail: dimi99@mail.ru;
ORCID 0000-0001-8809-7115

Alexander A. Punin – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy of the Smolensk State Medical University. E-mail: 001e316@mail.ru; ORCID 0000-0001-9883-8378

Received: 03.06.2024

Revised: 11.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Клинический случай

Острая неокклюзионная мезентеральная ишемия после имплантации искусственного левого желудочка

К.Г. Ганаев¹✉, Т.А. Лаврикова², Е.В. Дзыбинская¹, Э.Е. Власова¹, Э.В. Курилина¹,
Т.А. Халилулин², А.А. Ширяев¹, Р.С. Акчурин¹

¹ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ

²ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ

✉dr_ganaev@mail.ru

Аннотация

Искусственный левый желудочек все чаще используется для лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью. Наше сообщение посвящено редкому осложнению кардиохирургической практики, но с крайне высоким уровнем летальности – острой неокклюзионной мезентеральной ишемии кишечника.

Ключевые слова: неокклюзионная мезентеральная ишемия, хроническая сердечная недостаточность, искусственный левый желудочек.

Для цитирования: Ганаев К.Г., Лаврикова Т.А., Дзыбинская Е.В., Власова Э.Е., Курилина Э.В., Халилулин Т.А., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Острая неокклюзионная мезентеральная ишемия после имплантации искусственного левого желудочка. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 26–32. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00431

Clinical Case

Acute non-occlusive mesenteric ischemia after implantation of an left ventricular assist device

Kamil G. Ganaev¹✉, Tatiana A. Lavrikova¹, Elena V. Dzybinskaya¹, Elina E. Vlasova¹,
Ella V. Kurilina¹, Timer A. Khalilulin², Andrey A. Shiryaev¹, Renat S. Akchurin¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

✉dr_ganaev@mail.ru

Abstract

Artificial left ventricle is increasingly used to treat patients with end-stage heart failure. Our report is devoted to a rare complication of cardiac surgical practice, but with an extremely high mortality rate - acute non-occlusive mesenteric intestinal ischemia.

Keywords: non-occlusive mesenteric ischemia, chronic heart failure, left ventricular assist device.

For citation: Ganaev K.G., Lavrikova T.A., Dzybinskaya E.V., Vlasova E.E., Kurilina E.V., Khalilulin T.A., Shiryaev A.A., Akchurin R.S. Acute non-occlusive mesenteric ischemia after implantation of an left ventricular assist device. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (6): 26–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00431

Введение

Терминальная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – сложный синдром, итог многих сердечно-сосудистых заболеваний, его распространенность растет во всем мире. Несмотря на достижения в системе здравоохранения, заболеваемость сердечной недостаточностью неуклонно прогрессирует, а общая выживаемость и качество жизни при этом снижаются [1]. Рост ХСН во многом обусловлен улучшением оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом, улучшением выживаемости при многих сердечно-сосудистых заболеваниях и увеличением числа пациентов с имплантированным кардиовертерами-дефибрилляторами [2].

Возможности лечения ХСН за последние годы значительно улучшаются, однако «золотым стандар-

том» лечения терминальной ХСН, которая позволяет повысить функциональные возможности наряду с увеличением продолжительности жизни, остается трансплантация сердца (ТС) [3]. Однако доступ к этой терапии ограничен из-за нехватки донорских сердец и растущего числа пациентов, не подходящих для ТС. Эти и другие факторы привели к развитию производства механических устройств гемодинамической поддержки левого желудочка – искусственных левых желудочков (ИЛЖ). Первоначально ИЛЖ задумывался в качестве моста к трансплантации, когда устройство имплантировали ненадолго в качестве поддерживающей терапии, на время нахождения в списке ожидания донорского сердца. Модернизация ИЛЖ, усовершенствование медикаментозного ведения в постимплантационный период привели к тому, что ИЛЖ

был одобрен в качестве целевой терапии терминальной ХСН [4]. Для достижения хороших и стабильных результатов имплантации ИЛЖ пациентам крайне высокого периоперационного риска от команды специалистов требуются качественный отбор пациентов, понимание особенностей новой модели системной гемодинамики и тщательное наблюдение в послеоперационном периоде.

Представляем собственное наблюдение летального случая после имплантации ИЛЖ, обусловленного развитием острой неокклюзионной мезентеральной ишемии (ОНМИ).

Клинический случай

Пациент А., 65 лет, поступил с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, усталость при повседневной физической нагрузке, периодическое головокружение на фоне сниженного артериального давления (АД). На протяжении длительного времени отмечал повышенные цифры АД, по данному поводу не обследовался, в последующем – нормализация АД без медикаментозной терапии. Коронарный анамнез с 2014 г., когда впервые возникла клиника стенокардии напряжения на уровне 2 ФК. В 2015 г. перенес инфаркт миокарда передней локализации, проведено консервативное лечение. С этого же года дебют клиники ХСН. В 2020 г. – повторный инфаркт миокарда передне-перегородочной локализации. При обследовании: ФВ ЛЖ до 25%, многососудистое поражение коронарных артерий (окклюзия проксимального сегмента передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии, стеноз до 90% диагональной артерии). Коронарное шунтирование не предлагалось ввиду обширной зоны ПИКС, предложена ТС, от которой пациент отказался. Начата медикаментозная терапия ХСН, предпринимались попытки назначения сакубитрил/валсартана, однако на фоне малых доз препарата отмечалась выраженная склонность к гипотонии. В июне 2023 г. – эпизод декомпенсации ХСН, тогда же был впервые зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий. В августе 2023 г. пациент поступил в отдел сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»).

Амбулаторно принимал: дапаглифлозин 10 мг/сутки, спиронолактон 25 мг/сутки, бисопролол 1,25 мг/сутки, амиодарон 200 мг/сутки, апиксабан 10 мг/сутки, аторвастатин 40 мг/сутки.

Объективный статус при поступлении: рост 168 см, масса тела 46 кг, ИМТ 16,3, ППТ 1,5 м², состояние средней тяжести, одышка при минимальной нагрузке, ЧСС = 60–65 в минуту, АД 90/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ЧДД = 14 в минуту. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, единичные влажные хрипы в н/о. Сатурация – 98%. Печень не увеличена. Тест 6-минутной ходьбы – 310 м.

Результаты инструментального и лабораторного обследования

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 60 уд/мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отв. V1–V4 макс. до 1 мм. Рентгенография ОГК: очаговых и инфильтративных изменений нет. Усилен легочный рисунок за счет интерстициального компонента. Нарушений легочной гемодинамики нет. Расширение сердца в поперечнике, КТИ – 56. Спирометрия: жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей в пределах возрастной нормы. ЭхоКГ: увеличение левых камер сердца (КДР – 7,5 см, объем ЛП – 72 мл), ФВ ЛЖ – 25%, ТМЖП: 0,7 см, ТЗСЛЖ: 0,9 см. Акинез апикальных, средних сегментов передней, передне-перегородочной стенок с переходом на апикальные сегменты боковой и нижней стенок, истончение (~ 0,4–0,5 см) миокарда на уровне апикальных сегментов всех стенок и верхушки. Также зона гипокинезии базального, среднего сегментов нижней и задней стенок. Функциональная регургитация МК 2–3-й степени ПП – 15 см², ФВ ПЖ – 55%, TAPSE – 1,6 см, ПЖ FAC – 61%, RVED1 – 3,2 см, RVED2 – 2,2 см, RVED1/LV – 0,48. Признаков легочной гипертензии не выявлено. МРТ сердца с гадолинием: обширное очагово-рубцовое поражение миокарда передней локализации с формированием аневризмы в области верхушки. КДР ЛЖ = 75 мм, КДО ЛЖ = 298 мл, КДОи ЛЖ = 198 мл/кв. м. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС): СВ – 4,5 л/мин, ЛСС – 1,5 Ед. Вуда, ср. ДЛА – 16 мм рт.ст., ДЗЛА – 9 мм рт.ст. Коронарография: тип кровоснабжения правый. Окклюзия ПНА, стеноз ДА до 80%, окклюзия ПКА. В анализах крови: гемоглобин – 149 г/л, гематокрит – 45,0%, лейкоциты – 6,5×10⁹/л, тромбоциты – 233×10⁹/л, креатинин 65,4 мкмоль/л, общий белок – 65,4 г/л, холестерин – 3,84 ммоль/л, NT-proBNP – 1060 пг/мл, МНО – 1,14.

Решением врачебного консилиума выставлены показания к операции: терминальная хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза с низкой фракцией выброса обуславливала крайне неблагоприятный прогноз жизни и определила жизненные показания к имплантации устройства гемодинамической поддержки левого желудочка – ИЛЖ. Учитывая наличие гемодинамически значимого поражения ПКА в зоне кровоснабжения жизнеспособного миокарда, рекомендовано одномоментное аутовенозное КШ.

13.09.2023 выполнена операция имплантации ИЛЖ.

Протокол операции

Под наркозом в качестве аутоотрансплантата выделена и подготовлена БПВ левой нижней конечности. Выполнены продольная стернотомия, перикардиотомия, системная гепаринизация, канюляция аорты и правых отделов сердца, начато ИК. При помощи системы стабилизации миокарда с использованием микрохирургической техники выполнен дистальный анастомоз аутовены с ЗМЖВ. Проведены сборка и тестирование системы ИЛЖ. Под контролем ЧП ЭхоКГ проведена пальце-

вая проба, определено место имплантации устройства в области верхушки сердца. Нитью этибонд 2–0 на фетровых прокладках П-образными швами на передне-боковую поверхность сердца фиксировано опорное кольцо. Клеем Bio Glue проведена дополнительная герметизация швов кольца. При помощи миокардиального ножа сформирован тоннель. Насос присоединен к кольцу, фиксирован. Проверка на герметичность с положительным результатом. Проведена частичная эвакуация воздуха из системы. При помощи туннелятора С-образно кабель выведен на переднюю брюшную стенку слева. Продольный зажим на аорту. Сформирован анастомоз по типу «конец в бок» между сосудистым протезом от устройства и восходящей частью аорты. Выполнен 1 проксимальный анастомоз коронарного шунта с аортой. Анастомозы проходимы, герметичны. Насос подсоединен к программатору. Под контролем ЧП ЭхоКГ проведена полная эвакуация воздуха из системы и полостей сердца. Верифицировано положение приносящей канюли, положение насоса удовлетворительное. Отлучение от ИК с параллельным увеличением производительности насоса. Гемодинамика стабильна. Деканюляция. Гемостаз. Подшиты электроды для наружного электрокардиостимулятора. Дренажное перикарда и переднего средостения. Послойное ушивание ран. Асептические повязки. Время операции – 240 мин, время ИК – 116 мин. Интраоперационная кардиотоническая поддержка: добутамин 5 мкг/кг/мин, норадреналин 0,03–0,1 нг/кг/мин. Объем кровопотери – 700 мл. Трансфузии: свежемороженая плазма – 500 мл, тромбоцитарная взвесь – 267 мл, кристаллоидные р-ры – 500 мл, аутоэритроциты – 500 мл.

Послеоперационное пребывание в отделении реанимации

Первые сутки: экстубирован вечером. Сознание ясное. Гемодинамика стабильная на фоне поддержки ИЛЖ + терапии добутамином 3 мкг/кг/мин, функция органов и систем без особенностей.

Вторые сутки: повышение температуры тела до 38,4 С, в анализах крови (утро) – снижение уровня лейкоцитов до 2×10^9 /л. Жалобы на избыточную болезненность места выхода дренажей (эпигастрий), что потребовало неоднократной анальгезии промедолом. В динамике усиление болевого синдрома в области живота, заторможенность сознания, нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких. В последующем продолжала прогрессировать дыхательная недостаточность, отмечено нарастание уровня лактат-ацидоза, в связи с чем начата искусственная вентиляция легких. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось снижение индекса оксигенации ($PaO_2/FiO_2 < 80$ мм рт. ст.), нарастание лактат-ацидоза (рН 7,1, Лас 15), гиперкапнии. Принято решение о начале вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. В анализах крови (вечер) – панцитопения (лейкоциты – $0,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 72×10^9 /л, эритроциты – $2,5 \times 10^{12}$ /л), призна-

ки почечно-печеночной недостаточности, снижение уровня общего белка до 28,4 г/л, нарастание С-реактивного белка до 110,5 мг/л, прокальцитонина до 55,8 нг/мл, Лас – более 15. При осмотре обращали на себя внимание вздутие живота, мышечный дефанс, отсутствие перистальтики. Установлен назогастральный зонд, по которому определялось отхождение геморрагического отделяемого. Экстренно выполнены исследования: рентгенография органов брюшной полости – большое количество воздуха в тонкой и толстой кишке; ЭГДС – дефект слизистой субкардиального отдела желудка с признаками состоявшегося кровотечения. Атрофический гастрит. Эндоскопические признаки тяжелой ишемии тонкой кишки от луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК); УЗИ ОБП – свободная жидкость в большом количестве. Признаки расширения петель кишечника в правой и левой подвздошных областях, в селезеночном углу. В правой мезогастральной области «чаши Клойбера», перистальтика отсутствует.

С учетом имеющихся данных в клинический диагноз внесены мезентеральная ишемия, парез кишечника.

Третьи сутки: по решению консилиума врачей с участием абдоминального хирурга принято решение о проведении лапаротомии.

13.09.2023 выполнена лапаротомия.

Протокол лапаротомии

В брюшной полости до 2000 мл непрозрачного серозно-геморрагического выпота. Определяются множественные участки некроза кишечной стенки разной степени выраженности – от багрово-синюшных до серо-зеленых. Перистальтика тонкой кишки отсутствует. Мезентеральные вены и артерии проходимы, без признаков тромбоза и окклюзии. Учитывая объем поражения кишечника, отсутствие отграничения участков некроза, выполнение резекции пораженной тонкой кишки не представлялось возможным.

На основании результатов диагностической лапаротомии абдоминальным хирургом дано следующее заключение: «неокклюзионная мезентеральная ишемия с развитием некроза кишечника, перитонита». Рекомендовано продолжение лечения в условиях ОРИТ.

Несмотря на интенсивную терапию на фоне нарастающей полиорганной недостаточности, некорректируемых метаболических нарушений, наступила остановка кровообращения, асистолия. Реанимационные мероприятия без эффекта.

16.09.23 проведены аутопсия тела и гистологическое исследование.

Из протокола патологоанатомического вскрытия

В брюшной полости около 200 мл прозрачной желтоватой жидкости без взвеси. Петли тонкой и толстой кишки на всем протяжении равномерно раздуты газом. Серозная оболочка тонкой кишки в области селезеночного угла, печеночного изгиба и подвздошной области с отграниченными участками интенсивного бурова-

Рис. 1. Макропрепарат кишечника.

Fig. 1. Macroscopic of the intestine.



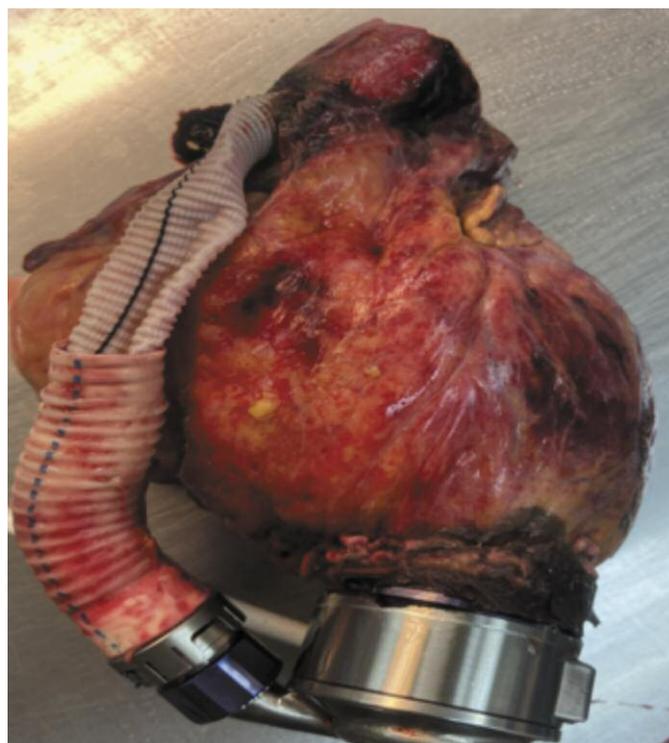
a – некроз стенки тонкой кишки;
a – necrosis of the intestinal wall;

б – очаговый некроз слизистой оболочки тонкой кишки с газообразованием за счет размножающейся флоры;
b – focal necrosis of the mucous membrane of the intestine with gas formation due to multiplying flora;

в – проходимые сосуды брыжейки тонкой кишки.
c – patent vessels of the mesentery of the intestine.

Рис. 2. Общий вид сердца с ИЛЖ.

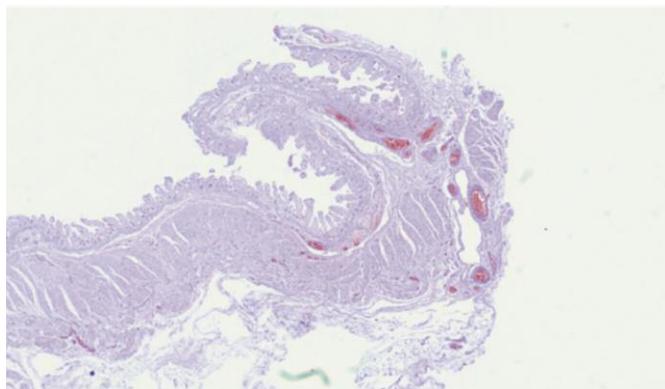
Fig. 2. General view of the heart with LVAD.



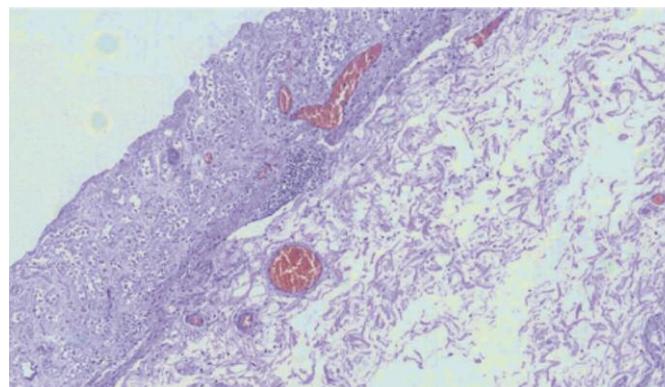
то-красного прокрашивания, целостность стенки кишки в этих зонах не нарушена. На остальном протяжении наружная оболочка гиперемирована, сосудистая сеть расширена. Листки брюшины гладкие прозрачные, без патологических наложений с расширенной капиллярной сетью и точечными кровоизлияниями по боковым фланкам. Крупные сосуды брыжейки тонкой кишки и аркады преимущественно спавшиеся, отмечается венозное полнокровие на уровне брыжеечного края кишки. Слизистая оболочка отечна, гиперемирована, с мел-

Рис. 3. Препарат тонкого кишечника.

Fig. 3. Specimen of the intestine.



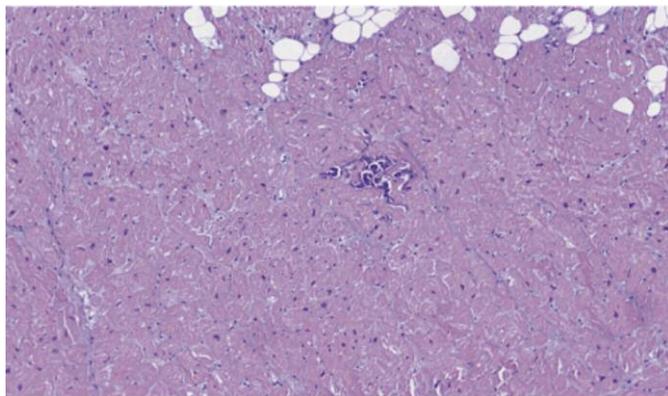
a – некроз слизистой оболочки тонкой кишки;
a – necrosis of the intestinal mucosa;



б – тотальный некроз стенки кишки.
b – total necrosis of the intestinal wall.

кими, прикрытыми слизью эрозиями, расположенными в области угла и по малой кривизне желудка. Слизистая оболочка ДПК со сглаженной складчатостью, буровато-зеленого цвета, имбибирована желчью. Область

Рис. 4. Препарат сердца.
Fig. 4. Specimen of the heart.



большого и малого дуоденального соска резко отечная. В просвете тощей кишки на всем протяжении – жидкое красновато-бурое содержимое. Слизистая оболочка тощей и подвздошной кишки со сглаженной складчатостью, в зонах имбибиции серозной оболочки грязно-коричневого цвета с множественными пузырьками воздуха – некроз стенки (рис. 1 а, б). Слизистая оболочка толстой кишки со сглаженной складчатостью, бледно-серая, с единичными мелкими эрозиями, прикрытыми гематином. При исследовании сосудов брыжейки признаков тромбоза в венозной и артериальной системе не обнаружено (рис. 1 в).

Сердце размерами 15,5×13,0×9,0 см, массой 470 г. В области верхушки левого желудочка, по передней стенке, хирургическими швами на прокладках фиксирован насос ИЛЖ с отводящим сосудистым протезом, который анастомозирован к восходящему отделу аорты (рис. 2).

Микроскопически стенка тонкой кишки отечна, серозный слой разволокнен. Мышечный слой на всем протяжении с очаговым склерозом, полнокровными сосудами. Слизистая оболочка на фоне аутолиза/некроза атрофична, с очаговой лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 3 а, б).

При микроскопическом исследовании внутренних ор-

ганов обнаружено наличие в них микробных отсеков. На рис. 4 представлен препарат сердца с сапрофитной флорой в просвете капилляров миокарда. В прижизненно взятых посевах крови определялся густой рост *Escherichia coli* (результат получен после смерти пациента).

Таким образом, детальная оценка развития хронологии клинических событий, инструментальные данные, а также совокупность патоморфологических признаков дают основание полагать, что смерть пациента наступила в результате первичной абдоминальной катастрофы – неокклюзионной мезентеральной ишемии с развитием тотального некроза тонкого кишечника, перитонита осложнившегося сепсисом, полиорганной недостаточностью.

Обсуждение

Абдоминальные осложнения после операций на отрывом сердце наблюдаются с частотой до 4% и в основном включают панкреатит, холецистит, мезентеральную ишемию (в основном тромбозомболического генеза), язвы желудка и ДПК.

Острая неокклюзионная мезентеральная ишемия (ОНМИ) – состояние, развивающееся по причине нарушения в мезентеральных артериях нормального кровотока с нарушением перфузии различных отделов кишечника, приводящее к клеточному повреждению, ишемии и, как следствие, вторичным воспалительным изменениям [8]. Основные причины нарушения висцерального кровообращения при ОНМИ – гипоперфузия как отражение нарушения системной гемодинамики и спазм висцеральных артерий [8]. ОНМИ – редко встречаемое осложнение с самым высоким уровнем смертности – от 40 до 94% [5]. Нами проанализированы основные особенности, обуславливающие высокую смертность при ОНМИ с изучением патофизиологических механизмов, лежащих в их основе (табл. 1).

Факторы риска развития ОНМИ делятся соответственно этапности хирургического лечения: предоперационные – сердечная недостаточность, почечная недо-

Таблица 1. Особенности острой неокклюзионной мезентеральной ишемии

Table 1. Features of acute non-occlusive mesenteric ischemia

	Причина
Начало болезни – сильная боль со слабовыраженными или отсутствующими лабораторно-инструментальными изменениями	Быстро поражается мышечный слой кишечника с расположенным в нем межмышечным нервным сплетением (ауэрбахово сплетение)
Обширность поражения кишечника	Чаще – спазм ствола верхней брыжеечной артерии; реже – вазоконстрикция или гипоперфузия всей висцеральной артериальной системы
Быстрое развитие сепсиса	Особенности строения и кровоснабжения кишечника обуславливают высокую уязвимость к ишемии с нарушением слизистого барьера и последующей транслокации микробиоты
Обнаружение физикальных признаков перитонита и некроз кишечника	Трансмуральный некроз кишечной стенки с переходом воспаления на брюшину
Сложность диагностики на ранних этапах	Сопутствующий статус (ИВЛ, наркоз, обезболивающие и др.)
Неспецифичность клинической картины	Анатомия кишечника, быстрое развитие перитонита
Отсутствие специфических лабораторных маркеров	Фульминатность развития абдоминальной катастрофы

статочность, старческий возраст и интраоперационные: продолжительность операции ≥ 240 мин, время ИК ≥ 100 мин, переливания >1 единицы эр. взвеси, лактат в сыворотке ≥ 5 ммоль/л, поддержка норадреналином $\geq 0,1$ мкг/кг/мин [6]. У нашего пациента имелись все вышеперечисленные факторы риска развития ОНМИ за исключением наличия почечной недостаточности. Учитывая низкую массу тела пациента (46 кг) на фоне длительного анамнеза терминальной сердечной недостаточности, нами при подготовке к операции был проанализирован нутритивный статус, а также наличие сердечной кахексии как самостоятельных факторов высокого периоперационного риска [7]. Нутритивный статус оценен с использованием калькулятора NRI (nutritional risk index), который установил отсутствие нутритивной недостаточности к моменту имплантации ИЛЖ. Под сердечной кахексией принято считать потерю массы тела более чем на 5% в течение как минимум 6 месяцев, не связанной с применением диуретиков при отеком синдроме или другими несердечными причинами [7]. Из анамнеза известно, что наш пациент в течение жизни имел максимальную массу тела 53 кг (в молодости), и текущая масса тела была характерной для него и в период до выявления ХСН. Таким образом, выраженная сердечная кахексия была исключена. Однако необходимо учитывать, что низкая масса тела, соответственно и низкий объем циркулирующей крови, при выполнении операции на открытом сердце стернотомическим доступом с использованием искусственного кровообращения, инотропной и вазопрессорной терапией могли сыграть роль в возникновении ОНМИ. Особый интерес представляет возможный вклад нефизиологичной системной гемодинамики (после имплантации ИЛЖ) в возникновение ОНМИ. В доступной научной литературе нами не найдено ни одного сообщения о влиянии непрерывного потока ИЛЖ на возникновение ОНМИ. Изменения микрососудистого кровообращения и характер ответа органов и тканей в ранние и поздние сроки имплантации ИЛЖ мало изучены. По итогам недавних исследований ИЛЖ с непрерывным потоком обеспечивает эквивалентную перфузию, органов и тканей с сохранением функций, как и при пульсирующем потоке ИЛЖ [9].

С момента дебюта клинических проявлений до развития септического состояния у нашего пациента прошло не более суток. Быстрое появление клиники острого живота послужило основанием для экстренного поиска аб-

доминальной патологии. Рентгенография органов брюшной полости, УЗИ и ЭГДС позволили установить наличие ишемии кишечника. Учитывая быструю отрицательную динамику, тяжесть состояния и высокую вероятность необходимости хирургического лечения, были определены показания к лапаротомии, а не к углубленному поиску причин ишемии и малоинвазивных способов лечения (МСКТ с контрастом, эндоваскулярное вмешательство). Попытка радикального лечения не удалась ввиду обширности поражения кишечника и отсутствия дифференцируемой части «живого» кишечника.

Зарубежные исследователи отмечают, что раннее подтверждение ОНМИ возможно при наличии у врачей так называемого высокого индекса подозрительности, основанного на выполнении МСКТ с контрастом органов брюшной полости при появлении болей в животе в сочетании с ацидозом или органной дисфункцией [10]. При выявлении окклюзии артерии возможна коррекция, при проходимых сосудах прогноз крайне неблагоприятный.

Заключение

Представленный случай – это редкое, фатальное осложнение после кардиохирургического вмешательства: острая неокклюзионная мезентеральная ишемия. Проанализировав смертельный случай нашего больного, основываясь на данных литературы и опыте экспертных центров, мы полагаем, что решение об имплантации ИЛЖ у пациентов с низкой массой тела и выраженной старческой астенией должно быть строго индивидуальным. Необходимость имплантации ИЛЖ должна основываться на оценке тяжести сопутствующих состояний, их связи с низким сердечным выбросом и обратимостью заболеваний. У пациентов с факторами риска развития ОНМИ необходимо тщательно мониторить абдоминальный статус в раннем послеоперационном периоде. МСКТ с контрастом должно быть выполнено в кратчайшие сроки при избыточном болевом синдроме, даже при отсутствии значимых лабораторных отклонений.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- McMurray JJ, Pfeffer MA Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877–89. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66621-4.
- Hershberger RE, Nauman D, Walker TL et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003;9:180–7. DOI: 10.1054/jcaf.2003.24
- Гайд по ХСН последние}
- Christiansen S, Klocke A, Autschbach R Past, present, and future of long-term mechanical cardiac support in adults. *J Card Surg* 2008;23:664–76. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2007.00498.x
- Eris C, Yavuz S, Yalcinkaya S et al. Acute mesenteric ischemia after cardiac surgery: an analysis of 52 patients. *Scientific World Journal* 2013;2013: 631534. DOI: 10.1155/2013/631534. PMID: 24288499; PMCID: PMC3826337.
- Bala M, Catena F, Kashuk J et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg* 2022;17(1):54. DOI: 10.1186/s13017-022-00443-x. PMID: 36261857; PMCID: PMC9580452.
- Yost G, Tatoes A, Bhat G. Preoperative Nutritional Assessment with the Prognostic Nutrition Index in Patients Undergoing Left Ventricular

- Assist Device Implantation. *ASAIO J* 2018;64(1):52–55. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000625. PMID: 28692526.
8. Björck M, Koelemay M, Acosta S et al. Editor's Choice – Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53(4):460–510. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010. PMID: 28359440.
 9. Voss B, Krane M, Jung C et al. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary. *Eur J Cardiothorac. Surg* 2010;37:223–32.
 10. Hiranuma W, Murata Y, Matsuoka T et al. Non-occlusive mesenteric ischemia after trans-catheter aortic valve implantation with thyroid storm: A case report *J Cardiol Cases* 2022;27(1):19–22. DOI: 10.1016/j.jccase.2022.09.009. PMID: 36618842; PMCID: PMC 9808444.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ганаев Камил Гаджимурадович – к.м.н., мл. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. E-mail: dr_ganaev@mail.ru; +79999795070 ORCID 0000-0002-8438-2450.

Акчури Ренат Сулейманович – акад. РАН, проф., д.м.н., зам. генерального директора по хирургии, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6726-4612

Ширяев Андрей Андреевич – чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., руководитель ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3325-9743.

Власова Элина Евгеньевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела микрохирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID 0000-0003-2925-244X

Дзыбинская Елена Владимировна – д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID 0000-0002-1849-442X

Халилулин Тимур Абдунаимович – д.м.н., сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6068-4462

Лаврикова Татьяна Александровна – аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID: 0009-0000-2410-2923

Курилина Элла Владимировна – заведующая отделом патологической хирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И Чазова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Поступила в редакцию: 07.06.2024

Поступила после рецензирования: 13.06.2024

Принята к публикации: 13.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kamil' G. Ganaev – PhD, Department of cardiovascular surgery, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr_ganaev@mail.ru; +79999795070, ORCID 0000-0002-8438-2450.

Renat S. Akchurin – Acad. RAS, Professor, PhD, Head of surgery, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-6726-4612

Andrej A. Shiryaev – Professor, PhD, Head of the Laboratory of Cardiac and Vascular Microsurgery, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3325-9743.

Timur A. Khalilulin – PhD, cardiovascular surgeon, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. ORCID: 0000-0002-6068-4462

Elena V. Dzybinskaya – PhD, Senior Researcher at the Intensive Care Unit, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0002-1849-442X

Elina E. Vlasova – PhD, Senior Researcher, Department of cardiovascular surgery, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID 0000-0003-2925-244X

Tatiana A. Lavrikova – PhD student of cardiosurgery department, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0009-0000-2410-2923

Ella V. Kurilina – Head of the Department of Pathological Anatomy, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Received: 07.06.2024

Revised: 13.06.2024

Accepted: 13.06.2024



Применение метода локального отрицательного давления при лечении пациентов с боевыми травмами конечностей: обзор литературы

Л.И. Бубман¹✉, С.В. Тополянская^{1,2}, И.М. Буриев¹, И.П. Марченко¹, Г.Г. Мелконян^{1,3}

¹ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы»

²Кафедра госпитальной терапии №2 Сеченовского Университета

³Кафедра хирургии РМАНПО

✉bubmanli@zdrav.mos.ru

Аннотация

В обзоре отражены современные представления о боевых травмах. Особое внимание уделено ранениям конечностей и методам их лечения. Несмотря на достижения в области хирургических методов и медицинских технологий, лечение боевых травм конечностей остается сложной задачей. Регулярная хирургическая обработка ран, применение метода локального отрицательного давления и реконструктивные операции считают основой лечения этих видов высокоэнергетических травм. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что применение метода локального отрицательного давления при лечении высокоэнергетических боевых ран конечностей снижает частоту раневых осложнений, приводит к значительному уменьшению размеров раневой поверхности, очищению ран, стимулированию образования грануляционной ткани и в конечном итоге способствует закрытию ран. Использование метода локального отрицательного давления стало важным способом лечения боевых травм, однако его применение при лечении огнестрельных и минно-взрывных ранений пока недостаточно изучено, что связано прежде всего со сложными условиями для проведения научных исследований в ходе боевых действий.

Ключевые слова: раны, боевые травмы, ВАК-терапия, NPWT, хирургическая обработка, раневая инфекция.

Для цитирования: Бубман Л.И., Тополянская С.В., Буриев И.М., Марченко И.П., Мелконян Г.Г. Применение метода локального отрицательного давления при лечении пациентов с боевыми травмами конечностей: обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 33–41. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00432

Negative pressure wound therapy in patients with combat limb injuries: literature review

L.I. Bubman¹✉, S.V. Topolyanskaya^{1,2}, I.M. Buriev¹, I.P. Marchenko¹, G.G. Melkonyan^{1,3}

¹War Veterans Hospital №3

²First Moscow State Medical University (Sechenov University)

³Surgery department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

✉bubmanli@zdrav.mos.ru

Abstract

The review reflects modern vision about combat injuries. Particular attention is paid to injuries of the extremities and methods of their treatment. Despite advances in surgical techniques and medical technology, treating extremity combat injuries remains challenging. Regular debridement, local negative pressure wound therapy, and reconstructive surgery are currently considered the mainstay of treatment for these types of high-energy injuries. The limited literature suggests that the use of local negative pressure wound therapy in the treatment of high-energy combat wounds of the extremities reduces the incidence of wound complications, leads to a significant reduction in the size of the wound surface, cleanses wounds, stimulates the formation of granulation tissue and, ultimately, promotes wound closure. The use of the local negative pressure wound therapy has become an important method for the treatment of combat injuries, but its use in the treatment of gunshot and mine-blast wounds has not yet been sufficiently studied, which is primarily due to the difficult conditions for conducting scientific research during combat operations.

Keywords: wounds, combat injuries, NPWT, surgical debridement, wound infection.

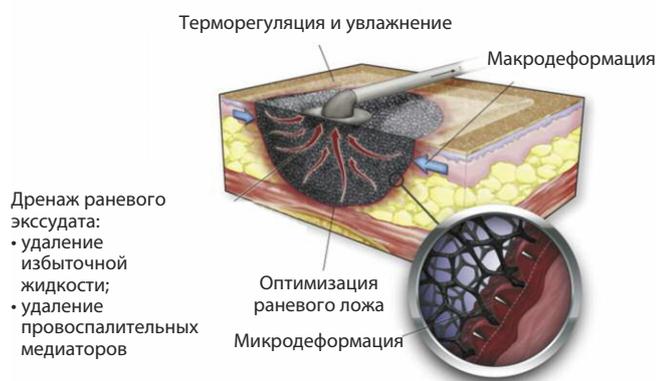
For citation: Bubman L.I., Topolyanskaya S.V., Buriev I.M., Marchenko I.P., Melkonyan G.G. Negative pressure wound therapy in patients with combat limb injuries: literature review. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (6): 33–41 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00432

Несмотря на достижения в области хирургических методов и медицинских технологий, лечение травм, полученных в ходе боевых действий, остается сложной задачей [1, 2]. Боевые раны отличаются травмами, которые встречаются в гражданской практике, энергией воздействия, передаваемой тканям, степенью и характером загрязнения, а также агрессивной средой. Обычно это высокоэнергетические травмы с некрозом тканей, которые инфицируются на самых ранних этапах почвой, повреждающими элементами и собствен-

ной одеждой человека, что приводит к высокому риску раневых осложнений. Уникальные характеристики войны – загрязнение окружающей среды, нередкая задержка с первичной хирургической обработкой и различные этапы оказания медицинской помощи – усложняют лечение таких травм [1–5].

Хирургическая помощь участникам современных вооруженных конфликтов предполагает лечение массивных минно-взрывных ранений конечностей [5, 6]. В отличие от предыдущих войн, бронежилеты теперь защищают ту-

Рис. 1. Основные механизмы действия NPWT (по Huang C., 2014, с изменениями) [16].
Fig. 1. Main mechanisms underlying the effects of NPWT (according to Huang C., 2014, with amendments) [16].



ловище солдата, а конечности стали относительно более уязвимы для современных видов оружия [1,6]. До 70% боевых ранений связаны с повреждением конечностей [1, 7–9]. Большинство травм конечностей – это раны мягких тканей (53%), за ними следуют переломы (26%) [10]. Примерно 74% всех ран в современных военных конфликтах вызваны взрывной травмой, тогда как огнестрельные ранения составляют лишь 20% [1].

Своевременная медицинская помощь и совершенствование хирургических методов лечения за последние десятилетия привели к изменению парадигмы в лечении боевых ран конечностей с повышенным акцентом на спасение конечностей [11]. Традиционно подобные раны лечили с помощью хирургических обработок и санации с последующим отсроченным закрытием [3]. Из-за обширности зоны вторичного повреждения тканей первичное закрытие таких ран противопоказано, что требует применения других хирургических технологий [3, 6]. Основой лечения боевых ран является последовательная хирургическая обработка, применение метода локального отрицательного давления, стабилизация переломов и лечение сопутствующих травм с последующей окончательной реконструкцией после транспортировки в передовое лечебное учреждение [11].

Один из современных мировых стандартов лечения боевых ран с обширными дефектами мягких тканей – широкое использование ВАК-терапии (вакуум-ассисти-

рованной компрессии), более известной как NPWT (терапия ран с помощью локального отрицательного давления) [7, 12]. ВАК-система оказывает отрицательное давление на раневое ложе посредством полиуретановой сетчатой пены с порами или пены из поливинилового спирта, помещаемых в рану, которую закрывают прозрачным адгезивным покрытием. Кроме того, в ВАК-систему входят дренажная трубка и источник вакуума с емкостью для сбора жидкости [13].

Основные эффекты, получаемые при использовании NPWT, заключаются в активном удалении избыточного раневого экссудата, уменьшении отека тканей и интерстициальной тканевой жидкости, усилении местного кровотока и лимфообращения, стимуляции пролиферации клеток и образования грануляционной ткани за счет микро- и макродеформации раны, а также в снижении бактериальной колонизации в ране и в поддержании влажной среды для улучшения заживления [4, 14–16] (рис. 1).

Показания к использованию NPWT включают хронические, острые, подострые и травматические раны, пролежни и диабетические язвы, некоторые виды ожогов, рваные раны и кожную пластику [14].

Концепция применения NPWT при лечении боевых ранений развилась из ее использования у пациентов с «гражданскими» травмами и ранами нетравматической этиологии [3]. За последние десятилетия миллионы пациентов прошли лечение пролежней, ран брюшной полости, диабетических язв и острых небоевых травм с помощью терапии локальным отрицательным давлением [3]. Однако использование NPWT для оказания помощи раненым в госпиталях на местах боевых действий, на борту транспортных систем медицинской эвакуации и в центрах специализированной медицинской помощи является относительно новым применением этого метода [2, 4]. Несмотря на большое количество литературы, посвященной различным аспектам применения NPWT, работ по применению NPWT при боевой травме гораздо меньше, чем при «гражданской», но их результаты также свидетельствуют о различных преимуществах данного метода [1, 3].

С момента первого сообщения об успешном использовании NPWT при боевых ранениях в 2006 г. этот метод применяли в нескольких сериях раненых, постра-

Рис. 2. Эффекты NPWT при боевых ранах (по S. Маурья, с изменениями) [3]. Показания к NPWT при боевых ранениях.
Fig. 2 Effects of NPWT in battle wounds (according to Maurya S., with amendments) [3].



давших в ходе военного конфликта в Ираке [2, 13, 17–21]. Во всех этих исследованиях отмечено увеличение скорости заживления ран, снижение уровня инфекционных осложнений и сокращение времени пребывания в стационаре по сравнению с предшествующим опытом военных действий. Применение NPWT делает самочувствие раненых более комфортным, а уход за ними – более простым и легким [4]. Метод быстро завоевал популярность среди военных хирургов во всем мире благодаря своей универсальности, простоте и разнообразным показаниям при лечении боевых ран [3].

Заживление боевых ран, связанное с применением NPWT, многофакторное (рис. 2) [3].

Временное закрытие раны. NPWT обеспечивает идеальную внутреннюю среду для лечения ран. Вакуум-ассистированные повязки создают воздухонепроницаемый барьер, который предотвращает загрязнение ран и способствует их заживлению [3].

Подготовка раны к окончательному хирургическому закрытию. NPWT можно продолжать до тех пор, пока не будет проведена окончательная реконструкция раны или до тех пор, пока рана не заживет вторичным натяжением. Использование NPWT приводит к уменьшению размеров и глубины раны и образованию здоровой грануляционной ткани, пригодной для закрытия раны. При применении NPWT можно провести более простые оперативные вмешательства вместо сложных реконструктивных операций, требующих больших ресурсов в плане времени, наличия квалифицированного персонала и инфраструктуры [3].

В качестве вспомогательного средства при пластике и реконструкции больших боевых ран NPWT стимулирует приживление кожного лоскута и уменьшает формирование серомы [3].

Возможные преимущества NPWT при боевых ранениях [2, 3, 17–19, 21, 22]:

- меньшее число смены повязок, чем при обычной терапии;
- более быстрое, внутрибольничное закрытие ран;
- снижение частоты раневых инфекций, защита раны от госпитальной среды, а также передачи внутрибольничной инфекции пациентам и персоналу;
- уменьшение частоты хронического остеомиелита;
- увеличение показателей сохранения конечностей и улучшения их функции при раннем применении этого метода.

Исследования метода локального отрицательного давления при лечении боевых ран

В табл. 1 приведены результаты основных исследований по применению NPWT в комплексном лечении боевых ран.

В 2018 г. G. Popivanov и соавторы опубликовали обзор литературы по применению NPWT при лечении боевых ран конечностей и мягких тканей [1]. Этими исследователями было найдено 1038 публикаций, из которых только 17 были признаны приемлемыми, из них 2 опи-

сания случаев и 4 обзора, поэтому в анализ были включены десять серий случаев и одно сравнительное исследование. Ограничения данного обзора были связаны с низким качеством включенных работ – описания серии случаев и недостаточное качество сравнительных или рандомизированных контролируемых исследований. Авторы обзора сделали вывод, что NPWT играет важную роль в лечении боевых ранений, но никаких научно обоснованных рекомендаций на данном этапе не существует. Тем не менее, за исключением уже известных преимуществ в боевых условиях, NPWT дает ряд дополнительных преимуществ перед обычными повязками: меньшую потребность в смене повязок, экономии драгоценных и ограниченных ресурсов военного времени, таких как рабочая сила и время, обеспечивает более безопасную эвакуацию со значительно улучшенным комфортом пациента и медицинского персонала [1].

NPWT широко применяли при лечении боевых ран, полученных в ходе военной кампании в Ираке [2, 18]. В ряде исследований был продемонстрирован переход от более позднего начала NPWT у небольшого числа пациентов к более раннему ее использованию практически для всех ран мягких тканей после того, как преимущества этой терапии в боевых условиях стали очевидными [2, 17–19, 21].

M.S. Machen, в ходе иракской военной кампании выполнивший в одиночку 286 оперативных вмешательств, пришел к выводу, что вакуум-ассистированные повязки – бесценный инструмент для лечения, закрытия и подготовки боевых ран к пластике [17]. В этой серии случаев NPWT была эффективно использована при лечении более 50 боевых ран. Применение метода локального отрицательного давления способствовало быстрому очищению контаминированных ран, уменьшению отека и размера ран, а также образованию грануляционной ткани [17].

B.E. Leininger и соавт. при лечении высокоэнергетических боевых травм применяли вакуум-ассистированные повязки в сочетании с агрессивной хирургической обработкой и методикой пульсирующего лаважа [21]. Эта серия из 88 случаев ран у 77 пациентов является первым сообщением об использовании NPWT в комплексном лечении боевых высокоэнергетических ран мягких тканей [21]. Удивительно, но в этой группе относительно тяжелых пациентов не было зарегистрировано ни одного случая раневой инфекции, а также любых других раневых осложнений [21]. Авторы пришли к выводу о том, что традиционная доктрина лечения ран может быть улучшена с помощью применения NPWT, способствующей более раннему и более надежному первичному закрытию боевых ран [21].

В работе J. Penn-Barwell и соавт. описано применение метода локального отрицательного давления в 37 случаях уникально сложных пациентов с боевыми ранениями [20]. Полученные в этом исследовании результаты, несмотря на небольшое число пациентов, подтвердили использование комплексных стратегий лечения

Исследования метода локального отрицательного давления у пациентов с боевыми травмами <i>Studies of the use of local negative pressure technique in patients with battle injuries</i>								
Автор/ Название исследования	Число пациентов	Вид ранения	Число сеансов ВАК	Число дней ВАК-терапии	Инфекция ран	Время до закрытия	Длительность стационар- ного лечения	Другие эффекты
Machen M.S. Management of traumatic war wounds using vacuum-assisted closure in an austere environment [17]	50	Огнестрельные, минно-взрывные	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Быстрое очищение загрязненных ран, уменьшение отека, уменьшение размера раны и стимуляция грануляций
Peck M.A. The complete management of extremity vascular injury in a local population: A wartime report from 332nd Expeditionary Medical Group/Air Force Theater Hospital, Balad Air Base, Iraq [19]	76	Ранения мягких тканей конечностей вследствие высокоэнергетической травмы	3,3	Не указано	3,7	15	15	Ускорение сокращения раны и роста грануляций. Очень низкий уровень инфицирования, ампутаций и летальных исходов
Murray C.K. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries [24]	Не указано	Ранения мягких тканей конечностей	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Выраженный эффект в отношении заживления ран и предотвращения инфекционных осложнений
Leininger B.E. Experience with wound VAC and delayed primary closure of contaminated soft-tissue injuries in Iraq [21]	77	Минно-взрывные ранения мягких тканей 63%, огнестрельные 37%	2,2	4,2	0	Медиана: 4 дня	7,4	Защита раны от внутрибольничной инфекции, уменьшение времени ухода за больными и сокращение заражения ран до 0%
Geiger S. War wounds: lessons learned from Operation Iraqi Freedom [18]	68	Минно-взрывные ранения (55%), огнестрельные (19%), тупые травмы (16%) и ожоги (10%)	Не указано	Не указано	Не указано	Снижение с 12 дней в первые 3 месяца до 4 дней в последние 4 месяца	Не указано	Использование NPWT увеличилось с 46% ран в марте 2003 г. до более 90% ран в сентябре 2003 года. Применение NPWT оказало положительное влияние на исходы. Более низкая, чем ожидалось, частота хронического остеомиелита
Helgeson M.D. Bioartificial dermal substitute: a preliminary report on its use for the management of complex combat-related soft-tissue wounds [23]	16 ран	Ранения мягких тканей с обнаженными костными структурами	Смена каждые 3–4 дня	19	0	Медиана 31-й день (Q1–Q3:15–275)	Не указано	Прочный и безупречный косметический результат был достигнут в 13 из 16 случаев. Эффективность NPWT в содействии формированию неодермы и уменьшению накопления жидкости под пересаженным лоскутом
Ingari J.V. Civilian and detainee orthopedic surgical care at an Air Force theater hospital [25]	N.A.	Ранения мягких тканей и костей	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	–
Ullmann Y. The revised "reconstructive ladder" and its applications for highenergy injuries to the extremities [26]	8 ран	Высокоэнергетические ранения конечностей и внутренних органов	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	–
Powell E.T. The role of negative pressure wound therapy with reticulated open cell foam in the treatment of war wounds [2]	NA	Боевые травмы	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Безопасность во время длительной авиамедицинской эвакуации с минимальными осложнениями. Использование NPWT потенциально может уменьшить болевой синдром, облегчить заживление ран, уменьшить частоту раневых инфекций и упростить уход за ранами в полете

Исследования метода локального отрицательного давления у пациентов с боевыми травмами (продолжение) <i>Studies of the use of local negative pressure technique in patients with battle injuries</i>								
Автор/ Название исследования	Число пациентов	Вид ранения	Число сеансов ВАК	Число дней ВАК-терапии	Инфекция ран	Время до закрытия	Длительность стационар- ного лечения	Другие эффекты
Warner M. Comparison of vacuum-assisted closure to the antibiotic bead pouch for the treatment of blast injury of the extremity [9]	12	Минно-взрывные ранения	4	12	MRSA (30%)	Не указано	Не указано	–
Penn-Barwell J. Use of topical negative pressure in British servicemen with combat wounds [20]	37	Минно-взрывные ранения 70%, огнестрельные 30%	2,8	15,5	Не указано	Не указано	Не указано	–
Mansoor J. Clinical evaluation of improvised gauze-based negative pressure wound therapy in military wounds [4]	85	Минно-взрывные 74,5%	4,3	12,5	0	Не указано	Не указано	–
Maurya S. Negative pressure wound therapy in the management of mine blast injuries of lower limbs: Lessons learnt at a tertiary care center [22]	17	Минно-взрывные ранения	3–6	16,5	Не указано	Не указано	Не указано	–
Kovalchuk V. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specific changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital [27]	49	Минно-взрывные ранения 68,4%, огнестрельные 31,6%	1,9, смена каждые 48–96 часов	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	–
Trukhan A. Using of Negative Pressure Wound Therapy in patients with gunshot trauma [28]	6	Минно-взрывные 83%, огнестрельные 17%	1–3	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	–
Älgå A. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial [29]	88	Минно-взрывные ранения 39%, огнестрельные 61%	Не указано	Не указано	12%	Медиана до закрытия 5 дней	Не указано	Закрытие раны к 5-му дню у 49%

ран, при которых после тщательной хирургической обработки раны для ускорения заживления используют в течение нескольких дней метод локального отрицательного давления [20].

В исследовании Ya. Zarutskiy и соавт. на фоне применения NPWT у пациентов с боевыми травмами грудной клетки отмечено появление активных форм грануляций на поверхности раневого дефекта в среднем через 6–8 дней [12]. В этой работе при использовании NPWT произошли изменения и со стороны показателей крови: имевшийся первоначально лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево исчез, а число лейкоцитов к 7–9-му дню терапии снизилось до нормы [12]. Применение NPWT в комплексном лечении боевых ран мягких тканей грудной стенки характеризовалось выраженной и быстрой положительной динамикой в состоянии ран – очищением раневой поверхности, элиминацией бактериальных возбудителей из раны, ранним появлением активных грануляций с последующей краевой эпителизацией, а также улучшением микро-

циркуляции [12]. Результатом эффективности терапии стало уменьшение продолжительности стационарного лечения раненых, у которых применяли NPWT, в среднем до 15,75 дня [12]. Наряду с этим авторы исследования отметили, что применение вакуумной терапии при закрытии раневых дефектов мягких тканей грудной клетки оказывает положительное лечебное действие не только на раневой дефект, но и на внутренние органы грудной полости [12].

В более раннем исследовании тех же авторов (Ya. Zarutskiy и соавт.) NPWT применяли при лечении инфицированных ран, а также с целью временного закрытия и подготовки раны к пластическим операциям в соответствии с концепцией «реконструктивной лестницы» [7]. Наряду с этим метод локального отрицательного давления использовали также после проведения аутодермопластики при значительном экссудативном процессе в ране, при наложении расщепленного кожного лоскута на сложную раневую поверхность, для ускорения приживления пересаженного лоскута и предотвра-

щения его травматизации [7]. Авторы исследования пришли к выводу, что применение NPWT в комплексном лечении огнестрельных ранений и обширных боевых ран улучшает микроциркуляцию, эвакуацию экссудата, приводит к уменьшению размеров раны и ее подготовке к пластическому закрытию [7].

В исследовании с участием 36 пациентов с минно-взрывными и осколочными ранениями Yu.V. Ivanova и соавт. при применении терапии ран отрицательным давлением в сочетании с последующей фотодинамической терапией уже на 5-е сутки зарегистрировали достижение полной элиминации бактериальных возбудителей из ран, а полное заживление раны отмечалось в течение первых 17 суток [8].

Применение метода локального отрицательного давления при раневой инфекции

Хотя достижения в области медицины снизили смертность и частоту раневых осложнений, боевые раны конечностей по-прежнему характеризуются высоким уровнем инфицирования, в том числе в ходе многоэтапной эвакуации пациентов. NPWT оптимально подходит для снижения инфицирования ран, в том числе при использовании в суровых условиях с ограниченными ресурсами и персоналом, поскольку этот метод позволяет реже менять повязки, а также защищает рану от дополнительного загрязнения [30]. Снижение бактериальной бионагрузки и удаление провоспалительных медиаторов при помощи этой терапии способствует уменьшению воспалительного процесса в этих трудно поддающихся лечению ранах [14].

В большинстве исследований и по опыту различных специалистов отмечено, что NPWT эффективна при лечении колонизированных или инфицированных ран [3, 14]. По мнению ряда исследователей, NPWT и ее разновидности (например, V.A.C. Instill@WoundTherapy или GranuFoamSilver™) может быть оптимальным методом лечения инфицированных ран благодаря сочетанию эффектов метода отрицательного давления, антибактериального действия и орошения [14].

B.E. Leininger и соавт., которые первыми сообщили о своем опыте применения NPWT при контаминированных ранах мягких тканей в Ираке, отмечали, что наиболее значительным преимуществом NPWT при лечении ран конечностей в военное время была длительная защита раны от госпитальной микрофлоры [21]. Несмотря на наличие высокоэнергетических ран мягких тканей, в этой работе не зарегистрировано ни одного случая раневой инфекции по сравнению с показателем до 80% до внедрения NPWT в практику лечения боевых ран [21].

M.A. Resck и соавт. при применении NPWT зарегистрировали раневую инфекцию у 3,7% из 134 пациентов с ранениями конечностей, а показатели ранней ампутации и смертности за период исследования составили 3,0 и 1,5% соответственно [19]. В другой работе по применению NPWT в серии 16 сложных боевых ран не заре-

гистрировано ни одного случая раневой инфекции [23]. Это было примечательным, поскольку среднее время от момента ранения до проведения пластической операции составило 46 дней, а раны, предположительно, были колонизированы микроорганизмами [23].

При применении метода отрицательного давления у 9 пациентов с осложненными обширными повреждениями промежности в результате высокоэнергетической травмы таза средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 44 дня [31]. В этой работе, начиная в среднем с 17-го дня после травмы, зарегистрировано отсутствие бактериальной колонизации раны [31].

В пакистанском исследовании J. Mansoor и соавт. сообщили об отсутствии инфекционных осложнений в 105 боевых ранах в среднем через 12,5 дня применения NPWT [4]. В индийском исследовании с участием 17 раненых, получивших минно-взрывные ранения стоп, микроорганизмы в раневом отделяемом были выявлены в 3 случаях, однако они не имели клинического значения; ни у кого из пациентов не зарегистрировано никаких признаков локальной или системной инфекции [22]. С учетом вышесказанного антибактериальная терапия через 5 дней была отменена, что авторами было расценено как дополнительное преимущество [22]. Ни одна из ран в украинской серии случаев не была инфицирована во время проведения NPWT и было достигнуто 100% отсроченное закрытие ран [27], тогда как другие сообщили о показателях 0–4% [4, 21, 23], в отличие от примерно 30% уровня заражения, о котором сообщалось ранее [32].

Однако в исследовании M. Warner и соавт. с участием двух сопоставимых групп по 12 пациентов было обнаружено, что NPWT ассоциировалась с большим числом поздних инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (30%), с увеличением числа внеплановых оперативных вмешательств из-за раневых осложнений и с большим числом операций, проведенных до закрытия раны [9]. В этой работе применение NPWT сравнивалось с использованием пакета с антибиотиком в виде шариков с ванкомицином и тобрамицином [9].

Немаловажной проблемой при лечении боевых ран является развитие острого или хронического остеомиелита. Только в одном исследовании сообщалось о частоте остеомиелита у раненых, леченных с помощью NPWT [18]. Острый остеомиелит возник у 15 из 62 госпитализированных пациентов с ранениями конечностей (24%) с последующим диагнозом хронического остеомиелита только у одного из 62 пациентов (1,6%) [18]. По мнению американских исследователей, разработчиков рекомендаций по профилактике инфекционных осложнений у пациентов с боевыми травмами конечностей, в среднем у 15% пациентов с повреждениями конечностей развивается остеомиелит и у 17% из них это осложнение рецидивирует [33].

В обзоре по применению NPWT для лечения боевых ранений G. Popivanov и соавт. сделали вывод, что по-

тенциал метода локального отрицательного давления в лечении раневой инфекции велик, однако по канонам доказательной медицины это утверждение не подтверждено, поэтому необходимы исследования для оценки антибактериального эффекта данного вида лечения ран [1].

Тем не менее не вызывает сомнений, что NPWT обладает профилактическим эффектом в отношении возникновения раневой инфекции, что может быть связано с непроницаемым внешним слоем вакуум-ассистированной повязки, который предотвращает бактериальную суперинфекцию госпитальными штаммами с множественной лекарственной устойчивостью [1]. Смена вакуум-ассистированных повязок в стерильной среде операционной также может играть важную роль в профилактике раневой инфекции, в отличие от обычных повязок [1].

Время до закрытия раны

В течение первых 4 месяцев иракской военной кампании в 2003 г. S. Geiger и соавт. показали, что время от начала лечения до окончательного закрытия раны составляет 12 дней при применении NPWT по сравнению с 17 днями для пациентов, не получавших NPWT [18]. В течение 31 месяца данного исследования было зарегистрировано значительно возросшее использование NPWT с 46% в 2003 г. до 90% в 2005 г. наряду со снижением времени до окончательного закрытия от 12 до 4 дней, соответственно [18]. В исследовании В.Е. Leininger и соавт. сообщалось об успешном закрытии раны во всех случаях в среднем за 4,2 дня без развития осложнений [21]. По мнению М.А. Peck и соавт., NPWT ускоряет сокращение размеров раны и образование грануляционной ткани, что облегчает первичное закрытие раны или ее вторичное закрытие с помощью аутодермопластики [19].

М.Т. Ozer и соавт. при применении NPWT у 9 пациентов с осложненными обширными повреждениями промежности в результате высокоэнергетической травмы пришли к выводу о том, что данный метод лечения ускоряет заживление этих сложных ран и облегчает более раннее проведение пластических операций [31]. У. Ullmann и соавт. применили метод локального отрицательного давления у 8 из 37 пациентов с высокоэнергетическими травмами конечностей, полученными в результате применения боевого оружия [26]. У всех пациентов произошло успешно закрытие ран, однако из-за гипергрануляций у 2 пациентов NPWT пришлось досрочно прекратить [26].

Напротив, в первом рандомизированном шведском исследовании NPWT у пациентов с боевыми ранами конечностей с участием 174 больных (у 88 применялась NPWT, у 86 – стандартное лечение) не зарегистрировано уменьшение времени до закрытия ран при применении этого метода [29]. По сравнению со стандартным лечением использование NPWT не привело к увеличению доли пациентов, у которых было отмечено закрытие раны к 5-му дню лечения, а также сокращению вре-

мени до закрытия раны [29]. К 5-му дню у 49% пациентов из группы NPWT и у 60% из группы стандартного лечения наблюдалось закрытие ран [29]. Однако, по мнению R.E. Atwood и соавт., выбранная в этом исследовании первичная переменная эффективности (закрытие раны на 5-й день) не подходит для обширных, тяжелых и контаминированных боевых травм, для которых такое раннее закрытие раны становится нереальной конечной точкой [34]. Закрытие ран конечностей у пациентов с тяжелой политравмой даже через несколько недель после ранения – не редкость, особенно если раны инфицированы или предпринимаются многократные хирургические вмешательства с целью спасения конечностей [34].

Сохранение конечностей при применении метода локального отрицательного давления

S. Geiger и соавт. при применении NPWT сообщили об ампутации у 4 из 62 пациентов (6%) в одном из наиболее загруженных боевых госпиталях [18]. М.А. Peck и соавт. документально подтвердили частоту ранних ампутаций в 3% случаев из 134 пациентов с боевыми ранениями сосудов конечностей [19]. Благодаря технологическим достижениям удалось сохранить конечности у 93% пациентов в результате недавних конфликтов с высокоэнергетическими баллистическими ранениями. Хотя ампутация неизбежна и в некоторых случаях даже предпочтительна, сохранение конечности с последующим оптимальным функциональным восстановлением может существенно улучшить качество жизни этой относительно молодой и в целом здоровой группы пациентов [11].

Ограничения в применении метода локального отрицательного давления

Как было описано выше, различные группы военных врачей пришли к выводу, что NPWT представляет собой эффективный и безопасный дополнительный метод лечения высокоэнергетических боевых ран. Однако хотя разрозненные результаты и многообещающие, они не подтверждены когортными контролируруемыми исследованиями или рандомизированными контролируемыми исследованиями, которые в обстановке боевых действий провести крайне сложно. Кроме того, ограничения проведенных исследований связаны и с их ретроспективным, описательным характером и отсутствием средне- и долгосрочного наблюдения, что практически невозможно в отношении боевых ран [6].

Стоит отметить также, что NPWT – достаточно дорогой метод терапии, требующий специального оборудования и постоянного источника энергии для его функционирования. Кроме того, для осуществления NPWT необходимы квалифицированный медицинский персонал и тщательное наблюдение за ее проведением [9].

В шведском исследовании А. Älgå и соавт. стоимость одного пролеченного пациента при применении NPWT была на 142 доллара выше, чем при стандартном лечении [35]. Авторы исследования пришли к выводу, что,

учитывая схожие клинические результаты по сравнению со стандартным лечением, полученные данные не поддерживают использование NPWT при рутинном лечении боевых ран конечностей, особенно в условиях ограниченных ресурсов [35]. По мнению других авторов, несмотря на то, что само проведение NPWT дороже, чем традиционная терапия, большая экономия средств может быть достигнута за счет меньшего числа оперативных вмешательств и перевязок, а также сокращения используемых ресурсов медицинского персонала [34].

Осложнения при применении метода локального отрицательного давления

Осложнения при использовании метода локального отрицательного давления, о которых сообщалось в литературе, были незначительными и редкими [14]. Хотя имеются сообщения о серьезных осложнениях на фоне применения NPWT при небоевых ранениях, осложнения, вызванные NPWT, редки при боевых ранениях и они, как правило, незначительны [3, 22]. Большинство осложнений при использовании NPWT связано с кровотечением и инфекцией [3, 22, 16, 36]. Кроме того, при использовании вакуум-ассистированных повязок возможно усиление болевого синдрома в области раны [16, 36].

В уже описанном ранее рандомизированном шведском исследовании с участием пациентов с боевыми травмами раневая инфекция была зарегистрирована у 12% в группе NPWT и у 23% в группе стандартного лечения, кровотечения – у 40 и 31% соответственно, сепсис – у 1 и 5%, ампутации – у 1% в каждой группе, любое нежелательное явление – у 32 и 43% соответственно [29].

Заключение

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что применение метода локального отрицательного давления при лечении высокоэнергетических боевых ран конечностей снижает частоту раневых осложнений, приводит к значительному уменьшению размеров раневой поверхности, очищению ран, стимулированию образования грануляционной ткани и в конечном итоге способствует закрытию ран. Кроме того, применение NPWT позволяет выполнять менее сложные реконструктивные вмешательства для закрытия крупных дефектов мягких тканей. Использование NPWT оказалось важным методом лечения боевых травм, однако применение этого метода при лечении огнестрельных и минно-взрывных ранений недостаточно изучено, что связано прежде всего со сложными условиями для проведения научных исследований в ходе боевых действий. Поэтому роль NPWT при лечении боевых ран требует дальнейшей оценки и является областью будущих исследований. Однако недостаток знаний не может служить серьезным препятствием против применения новых технологий, что совершенно справедливо для терапии современных боевых ран локальным отрицательным давлением.

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

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Литература / References

- Popivanov G, Inkov I, Kovachev G et al. Negative pressure wound therapy in wartime wounds – Case series and review of the literature. *Int J Surg Med.* 2018;4(3):138-48.
- Powell ET. The role of negative pressure wound therapy with reticulated open cell foam in the treatment of war wounds. *J Orthop Trauma.* 2008;22:S138-141.
- Maurya S, Bhandari PS. Negative Pressure Wound Therapy in the Management of Combat Wounds: A Critical Review. *Adv Wound Care.* (New Rochelle) 2016;5(9):379-89. DOI: 10.1089/wound.2014.0624
- Mansoor J, Ellahi I, Junaid Z, Habib A, Piyas U. Clinical evaluation of improvised gauze-based negative pressure wound therapy in military wounds. *Int Wound J.* 2015;12(5):559-63. DOI: 10.1111/iwj.12164
- Pirela-Cruz MA, Machen MS, Esquivel D. Management of large soft-tissue wounds with negative pressure therapy—lessons learned from the war zone. *J Hand Ther.* 2008;21(2):196-202. DOI: 10.1197/j.jht.2007.12.007
- Hinck D, Franke A, Gatzka F. Use of vacuum-assisted closure negative pressure wound therapy in combat-related injuries—literature review. *MilMed.* 2010; 175(3):173-81. DOI: 10.7205/milmed-d-09-00075
- Zarutskii YaL, Aslanyan SA, Plis IB, Kompaniets AO, Goncharuk VS. Application of NPWT in the surgical treatment of wounds and injuries of various locations – case series. *Negative pressure wound therapy Journal.* 2018;5(3):10-3. DOI: 10.18487/npwtj.v5i3.44
- Ivanova YuV, Gramatyuk SM, Kryvoruchko IA, Prasol VO, Myasoedov KV. Advances in the treatment of combat trauma to the extremities: photodynamic therapy and methods of plastic wound closure. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery* 2023;90(4):25-30. DOI: 10.26779/2786-832X.2023.4.25
- Warner M, Henderson C, Kadrmaz W, Mitchell DT. Comparison of vacuum-assisted closure to the antibiotic bead pouch for the treatment of blast injury of the extremity. *Orthopedics.* 2010;33(2):77-82. DOI: 10.3928/01477447-20100104-06
- Owens BD, Kragh JF Jr, Macaitis J, Svoboda SJ, Wenke JC. Characterization of extremity wounds in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. *J Orthop Trauma.* 2007;21:254-56.
- Connolly M, Ibrahim Z, Johnson O. Changing paradigms in lower extremity reconstruction in war-related injuries. *Mil Med Res.* 2016;3:9.
- Zarutskiy Ya, Aslanyan S, Kravchenko K, Vovk M, Honcharuk V. The use of negative vacuum therapy in the treatment of soft tissue defects in thoracic injury. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2021;59:17-23.
- Оболенский ВН, Семенистый АЮ, Никитин ВГ, Сычев ДВ. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. *РМЖ.* 2010;17:1064.
- Obolensky VN, Semenisty AYU, Nikitin VG, Sychev DV. Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infection. *RMZH.* 2010;17:1064.
- Gabriel A, Shores J, Bernstein B, et al. A Clinical Review of Infected Wound Treatment with Vacuum Assisted Closure® (V.A.C.®) Therapy: Experience and Case Series. *Int Wound J.* 2009;6:1-25.
- Трухан А.П. Огнестрельные ранения и взрывная травма мирного времени. Особенности, организация и оказание хирургической помощи. Диссертация д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2022. Trukhan A.P. Gunshot wounds and explosive trauma of peacetime. Features, organization and provision of surgical care. Dissertation of the Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 2022.
- Huang C, Leavitt T, Lauren R, et al. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Current Problems in Surgery.* 2014;51(7):301-31. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001

17. Machen MS. Management of traumatic war wounds using vacuum-assisted closure dressing in an austere environment. *Army Med Depart J*. 2007;17-23.
18. Geiger S, McCormick F, Chou R, Wandel AG. War wounds: lessons learned from Operation Iraqi Freedom. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(1):146-53.
19. Peck MA, Clouse WD, Cox MW, et al. The complete management of extremity vascular injury in a local population: a wartime report from the 332nd Expeditionary Medical Group/Air Force Theater Hospital, Balad, Air Base, Iraq. *J Vasc Surg*. 2007;45:1197-205.
20. Penn-Barwell J, Fries A, Street L, Jeffery S. Use of topical negative pressure in British servicemen with combat wounds. *Eplasty*. 2011;11:354-363.
21. Leininger BE, Rasmussen TE, Smith DL, Jenkins DH, Coppola C. Experience with wound VAC and delayed primary closure of contaminated soft tissue injuries in Iraq. *J Trauma*. 2006;61:1207-11.
22. Maurya S, Srinath N, Bhandari PS. Negative pressure wound therapy in the management of mine blast injuries of lower limbs: Lessons learnt at a tertiary care center. *Med J Armed Forces India*. 2017;73(4):321-27. DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.06.002
23. Helgeson MD, Potter BK, Evans KN, Shawen SB. Bioartificial dermal substitute: a preliminary report on its use for the management of complex combat-related soft tissue wounds. *J Orthop Trauma*. 2007;21(6):394-99.
24. Murray CK, Hsu JR, Solomkin JS, et al. Prevention and management of infections associated with combat-related extremity injuries. *J Trauma*. 2008;64:S239-251.
25. Ingari JV, Powell E. Civilian and detainee orthopaedic surgical care at an Air Force theater hospital. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2007;11(2):130-134.
26. Ullmann Y, Fodor L, Ramon Y, Soudry M, Lerner A. The revised "reconstructive ladder" and its applications for high-energy injuries to the extremities. *Ann Plast Surg*. 2006;56(4): 401-05.
27. Kovalchuk V, Kondratiuk V. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specific changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. *BMC Res Notes*. 2017;10:152.
28. Trukhan A., Vasilyev D. Using of Negative Pressure Wound Therapy in patients with gunshot trauma. *World J Surg*. 2018;42:S4.
29. Ålgå A, Haweizy R, Bashaireh K et al. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):e423-e429. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30547-9
30. Baucom MR, Wallen TE, Youngs J et al. Effectiveness of Negative Pressure Wound Therapy During Aeromedical Evacuation Following Soft Tissue Injury and Infection. *Mil Med*. 2023;188(6):295-303. DOI: 10.1093/milmed/usad113
31. Ozer MT, Coskun AK, Ozerhan IH, et al. Use of vacuum-assisted closure (VAC™) in high-energy complicated perineal injuries: analysis of nine cases. *Int Wound J*. 2011;8:599-607.
32. Brown KV, Murray CK, Clasper JC. Infectious complications of combat-related mangled extremity injuries in the British military. *J Trauma*. 2010;69(1):S109-15. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181e4b33d
33. Murray CK, Obremsky WT, Hsu JR et al. Prevention of Combat-Related Infections Guidelines Panel. Prevention of infections associated with combat-related extremity injuries. *J Trauma*. 2011;71(2):S235-57. DOI: 10.1097/TA.0b013e318227ac5f
34. Atwood RE, Bradley MJ, Elster EA. Use of negative pressure wound therapy on conflict-related wounds. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):e319-e320. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30041-3
35. Ålgå A, Löfgren J, Haweizy R, et al. Cost analysis of negative-pressure wound therapy versus standard treatment of acute conflict-related extremity wounds within a randomized controlled trial. *World J Emerg Surg*. 2022;17(9). DOI:10.1186/s13017-022-00415-1
36. FDA Safety Communication (2011) UPDATE on Serious Complications Associated with Negative Pressure Wound Therapy Systems: FDA Safety Communication.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бубман Леонид Игоревич – врач-хирург Госпиталя для ветеранов войн №3. E-mail: bubmanli@zdrav.mos.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-3188>

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. Сеченова (Сеченовского университета), врач-терапевт Госпиталя для ветеранов войн №3. Телефон: 8 (916) 031-51-88. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Бурьев Илья Михайлович – д-р мед. наук, проф., советник гл. врача Госпиталя для ветеранов войн №3 по хирургии. Телефон: 8 (499) 760-49-97; E-mail: burievim

Марченко Игорь Петрович – к.м.н., зам. гл. врача Госпиталя для ветеранов войн №3 по хирургии, телефон: 8 (499) 760-49-97; E-mail: marchenkoip

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., гл. врач Госпиталя для ветеранов войн №3, профессор кафедры хирургии РМАНПО; телефон: 8 (499) 760-49-97; E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru

Поступила в редакцию: 10.06.2024

Поступила после рецензирования: 17.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid I. Bubman – surgeon at the Hospital for War Veterans No. 3; phone: 8 (499) 760-49-97; E-mail: bubmanli@zdrav.mos.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-3188>

Topolyanskaya Svetlana Viktorovna – MD, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the First Moscow State Medical University. Sechenov (Sechenov University), internist at the Hospital for War Veterans No. 3; E-mail: sshekshina@yandex.ru Phone: 8 (916) 031-51-88 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Ilya Mikhailovich Buriev – MD, Professor, Advisor to the Chief Physician of the Hospital for War Veterans No. 3 for surgery, phone: 8 (499) 760-49-97; E-mail: burievim@zdrav.mos.ru

Igor Petrovich Marchenko – PhD, Deputy Chief Physician of the Hospital for War Veterans No. 3 for surgery, phone: 8 (499) 760-49-97; E-mail: marchenkoip@zdrav.mos.ru

Melkonyan Georgy Gennadievich – MD, Professor, Chief Physician of the Hospital for War Veterans No. 3, Professor of the Department of Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences; phone: 8 (499) 760-49-97; E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-5044>

Received: 10.06.2024

Revised: 17.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Клинический случай

Осложненные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта: два клинических наблюдения

Д.В. Щеголев✉, Д.А. Чалбаш, М.Ю. Умеров

ГБУЗ РК «Феодосийский медицинский центр», Феодосия, Россия (главный врач Э.Г. Пянковский)

✉d_shchegolev@mail.ru

Аннотация

Среди инородных тел (ИТ) пищеварительного тракта магниты составляют примерно 1,97%. Нахождение магнитных ИТ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) характеризуется неспецифичностью симптомов, сложностями сбора анамнеза в силу возраста пациентов и низкой настороженностью родителей и медицинских работников. Множественные магниты – наиболее опасные ИТ ЖКТ. Находясь в различных отделах пищеварительного тракта, они притягиваются друг к другу и вызывают ряд осложнений: ишемию и пролежни стенки полого органа, заворот, кишечную непроходимость, перфорацию стенки и окружающих анатомических структур, кишечные свищи, кровотечения, инвагинацию. Описаны 2 клинических примера нахождения, развившихся осложнений, диагностики и хирургического удаления множественных магнитных ИТ и послеоперационного ведения пациентов. Особенности случаев – формирование межкишечного свища, проходящего через брыжейку тонкой кишки в результате притягивания магнитов, находящихся в разных отделах тонкой кишки, и образование 4 перфораций, расположенных в разных отделах кишечника, в результате притягивания 3 магнитов. Сами магнитные ИТ в ЖКТ клинических проявлений, как правило, не имеют; симптомы соответствуют развившимся осложнениям. Не все дети сообщают, что проглотили магнитные ИТ. Для исключения оставленных во время операции магнитных ИТ в ЖКТ необходима интраоперационная рентгенография.

Ключевые слова: магнитные инородные тела, желудочно-кишечный тракт, дети, рентгенография, свищ, перфорация.

Для цитирования: Щеголев Д.В., Чалбаш Д.А., Умеров М.Ю. «Осложненные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта: два клинических наблюдения». *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 42–46. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00433

Clinical Case

Complicated magnetic foreign objects of the gastrointestinal tract: two clinical cases

D.V. Shchegolev✉, D.A. Chalbash, M.Yu. Umerov

Feodosian Medical Center, Feodosia, Russia

✉d_shchegolev@mail.ru

Resume

Among the foreign bodies (FB) of the digestive tract, magnets account for approximately 1.97%. The presence of magnetic FB in the gastrointestinal tract is characterized by nonspecific symptoms, difficulties in collecting anamnesis due to the age of patients and low alertness of parents and medical professionals. Currently, multiple magnets are the most dangerous FB of the gastrointestinal tract. Being in different parts of the digestive tract, they are attracted to each other and cause a number of complications: ischemia and bedsores of the wall of the hollow organ, volvulus, intestinal obstruction, perforation of the wall and surrounding anatomical structures, intestinal fistulas, bleeding, intussusception. 2 clinical examples of the presence, developed complications and surgical removal of multiple magnetic FB and postoperative management of patients are described. The peculiarities of the cases are the formation of an interintestinal fistula passing through the mesentery of the small intestine, as a result of the attraction of magnets located in different parts of the small intestine, and the formation of 4 perforations located in different parts of the intestine, as a result of the attraction of 3 magnets. Magnetic FB themselves in the gastrointestinal tract, as a rule, do not have clinical manifestations; symptoms correspond to developed complications. Not all children report ingesting magnetic FB. To exclude magnetic FB left during surgery in the gastrointestinal tract, intraoperative radiography is necessary.

Keywords: magnetic foreign bodies, gastrointestinal tract, children, radiography, fistula, perforation.

Для цитирования: Shchegolev D.V., Chalbash D.A., Umerov M.Yu. Complicated magnetic foreign objects of the gastrointestinal tract: two clinical cases. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 42–46 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00433

Введение

Инородные тела (ИТ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – актуальная проблема современной педиатрии. Это обусловлено неспецифичностью клинических симптомов, сложностью сбора анамнеза в силу возраста пациентов, а также низкой настороженностью родителей и медицинских работников [1]. Встречаются ИТ

ЖКТ чаще всего у детей до 6 лет [2]. На проглатывание магнитов приходится примерно 1,97% инородных тел пищеварительного тракта [3]. В большинстве случаев инородные тела, даже крупные и острые, свободно передвигаются по ЖКТ, не причиняя вреда здоровью [4–6]. До 57% случаев попадания ИТ в ЖКТ протекают бессимптомно [1]. Иной вариант развития клинической

картины может быть при проглатывании двух и более магнитов с временным интервалом. В данном случае магниты, находясь в различных отделах пищеварительного тракта, притягиваются друг к другу и вызывают ряд осложнений: ишемию и пролежни стенки полого органа, заворот, кишечную непроходимость, перфорацию стенки и окружающих анатомических структур с развитием перитонеальных симптомов, кишечные свищи, кровотечения, инвагинацию [2, 4, 5, 7, 8]. Множественные магниты – наиболее опасные ИТ ЖКТ [6]. Описано несколько фатальных исходов [5]. Однако, по данным разных исследований, от 15% до 65% детей с несколькими магнитными ИТ жалоб не предъявляют [3, 4]. Поскольку содержимое ЖКТ не всегда попадает в брюшную полость, клиническая картина образования кишечных свищей бывает стертой [9]. Первые симптомы развившихся осложнений со стороны ЖКТ могут быть неявными и неспецифичными, что приводит к задержке в диагностике заболевания. У детей могут отмечаться боль в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, снижение аппетита, субфебрилитет, слабые перитонеальные симптомы, диарея или задержка стула [2, 3, 5, 9]. При нахождении магнитов в пищеводе может развиться кашель.

УЗИ брюшной полости неспецифично для диагностики магнитных ИТ ЖКТ. Динамический рентгенологический контроль брюшной полости – важное показание к операции: если магнитные ИТ на рентгенограммах брюшной полости, выполненных с суточным интервалом, фиксируются в сочетании с клиническими проявлениями. Во избежание серьезных осложнений ребенка следует оперировать [2]. У детей с перфорацией и без перфорации ЖКТ, по данным исследования L. Xian-Ling и соавт. (2020), не было статистически значимой разницы в возрасте, поле, количестве проглоченных магнитных шариков и уровне лейкоцитов в крови, зато уровень С-реактивного белка был значительно больше у детей с перфорацией. Даже одиночное магнитное ИТ опасно – описан случай формирования множественных перфораций кишечника у пациента с единичным магнитом, носившего ремень с металлической пряжкой [9].

По данным исследований, у детей с множественными магнитными ИТ ЖКТ в 22–25% случаев ИТ вышли самостоятельно, в 14–26% случаев ИТ извлечены при помощи ФЭГДС и 51–61% детей потребовалось хирургическое лечение [2, 4]. По данным R.Y. Zhang и соавт. (2023), у 26 из 37 оперированных детей были перфорация ЖКТ и формирование внутренних свищей. Количество перфораций – от 1 до 4. Большинство перфораций происходило в подвздошной, толстой кишке или желудке.

Сообщается об успешном применении лапароскопических операций при множественных магнитных ИТ ЖКТ. Лапароскопический способ позволяет проводить все этапы хирургического лечения, т.е. локализацию инородных тел, их извлечение, разъединение сращений, полную ревизию ЖКТ и ушивание поврежденной стенки кишки [2–4].

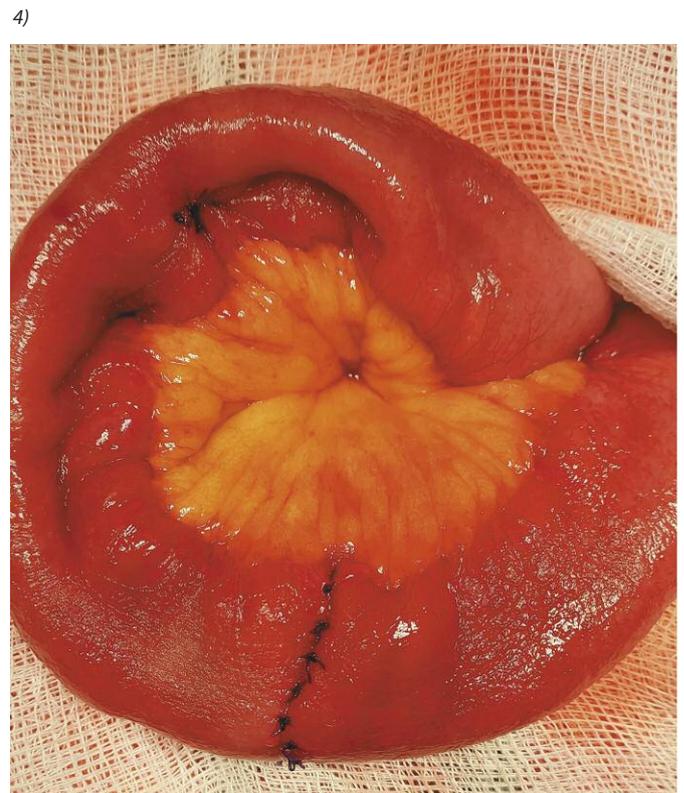
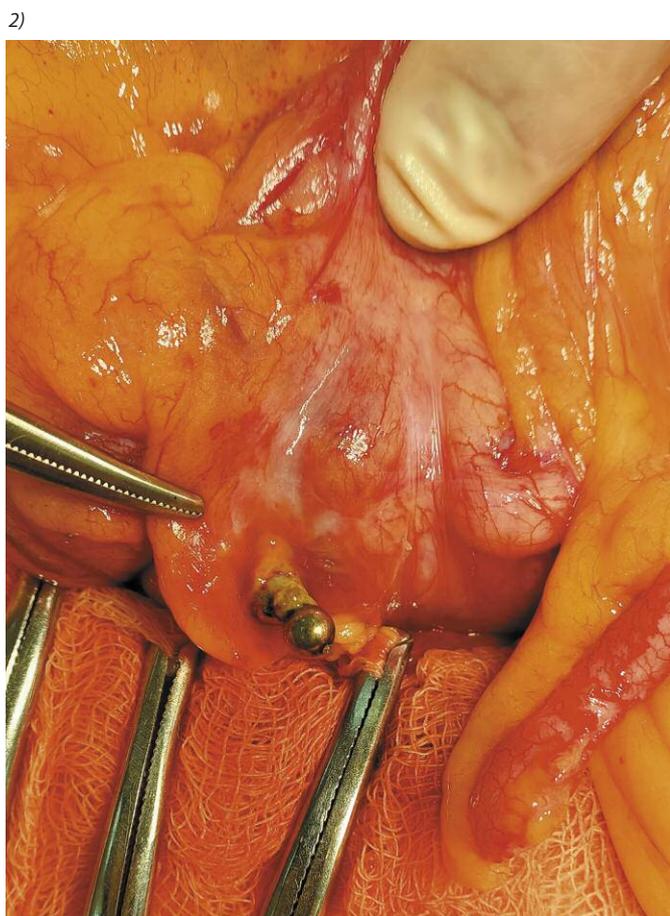
Рис. 1. Рентгенограмма пациентки Г.
Fig. 1. X-ray image of patient G.



Мы представляем два клинических наблюдения пациентов с целью демонстрации осложнений при проглатывании множественных магнитных инородных тел.

Клинические наблюдения. Пациентка Г., 4 года. Диагноз: инородные тела тонкой кишки, межкишечный свищ. Поступила с жалобами на периодическую боль в области пупка. Из анамнеза известно, что 3 дня назад проглотила магнитные шарики, после чего появилась периодическая боль в области пупка. При поступлении на рентгенограмме грудной клетки и брюшной полости – инородные тела (цепочка из 13 магнитов) в проекции кишечника (рис. 1). На 2-е сутки на рентгенограмме брюшной полости инородные тела на прежнем месте. На 3-и сутки по данным КТ брюшной полости – инородные тела тонкой кишки (цепочка из 13 магнитов), периодическая боль в области пупка усилилась. На 3-и сутки выполнена диагностическая лапароскопия. Выявлен конгломерат из петель тонкой кишки в мезогастрii, содержащий инородные тела и межкишечный свищ. Выполнена срединная лапаротомия от мечевидного отростка до гипогастрия. При ревизии брюшной полости выявлено, что магниты имеются в 2 петлях тонкой кишки: на расстоянии 20 см от связки Трейца и на расстоянии 1 м от илеоцекального угла.

Рис. 2. Фотографии пациента Т.: 1 – петля подвздошной кишки с перфорациями; 2 – перфорация слепой кишки с магнитами; 3 – резецированный участок подвздошной кишки с перфорациями; 4 – анастомоз; 5 – внешний вид живота после операции.
Fig. 2. Images of patient T.: 1 – perforated loop of the ileum, 2 – perforation of the cecum with magnets, 3 – resected fragment of the ileum with perforation, 4 – anastomosis, 5 – external view of the abdomen after surgery.



Магниты в 2 петлях соединяются между собой, между 2 петлями тонкой кишки сформирован свищ, проходящий через брыжейку тонкой кишки, расположенную между 2 петлями тонкой кишки. Выпота в брюшной полости нет. Выполнена клиновидная резекция свища в пределах здоровых тканей петель тонкой кишки, удалены инородные тела. Раны тонкой кишки ушиты непрерывным двухрядным швом. Ушит дефект в брыжейке. Через отдельный прокол поставлена дренажная трубка. Раны послойно ушиты. Послеоперационный период протекал гладко. В течение 1 суток пациентка находилась в отделении реанимации. Получала инфузионную терапию, парентеральное питание, антибактериальную, антисекреторную терапию, обезболивание, перевязки. Выписана в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции.

Особенность случая заключается в формировании межкишечного свища, проходящего через брыжейку тонкой кишки, в результате притягивания магнитов, находящихся в разных отделах тонкой кишки.

Пациент Т., 11 лет. Диагноз: Инородные тела слепой кишки (магниты). Осложнения: Множественные перфорации подвздошной и слепой кишок. Местный неотграниченный перитонит. Мальчик поступил с подозрением на острый аппендицит на 3-и сутки после появления боли в животе. В процессе наблюдения поставлены показания к операции. Правосторонним поперечным разрезом вскрыта брюшная полость. В рану выведена петля тонкой кишки, на которой обнаружены 3 перфорации, из них 2 перфорации располагались на одном уровне (рис. 1). В связи с невозможностью выполнить полноценную ревизию брюшной полости выполнена нижняя срединная лапаротомия. При ревизии кишечника выявлены перфорация слепой кишки, в которой расположены сцепленные магниты, перфорация

подвздошной кишки на расстоянии 60 см от илеоцекального угла и 2 перфорации подвздошной кишки на расстоянии 65 см от илеоцекального угла, расположенные на одном уровне. Удалены 3 сцепленных магнита через перфорацию подвздошной кишки. Выполнена аппендэктомия. На интраоперационной рентгенограмме брюшной полости инородных тел нет. Перфорация слепой кишки и одиночная перфорация подвздошной кишки ушиты 2 рядами кисетных швов. Выполнена клиновидная резекция инфильтрированного участка подвздошной кишки с 2 перфорациями. Послойные швы на раны. Дренажи в брюшную полость не ставили. Послеоперационный период протекал гладко. В течение 3 суток находился в палате интенсивной терапии. Получал инфузионную, антибактериальную терапию, обезболивание, перевязки. Выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции.

Особенностью случая является формирование 4 перфораций, расположенных в разных отделах кишечника, в результате притягивания 3 магнитов.

Выводы. Данные клинические примеры демонстрируют осложнения проглатывания множественных магнитных инородных тел. Сами магнитные ИТ в ЖКТ клинических проявлений, как правило, не имеют; симптомы соответствуют развившимся осложнениям. Не все дети сообщают, что проглотили магнитные ИТ. Для исключения оставленных во время операции магнитных ИТ в ЖКТ необходима интраоперационная рентгенография.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Бевз А.С., Бокова Т.А., Елин Л.М. Инородные тела в желудке у ребенка 5 лет: особенности клинической симптоматики (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя.* 2022; 5 (2): 173-177. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-173-177.
- Bevz A.S., Bokova T.A., Elin L.M. Foreign bodies in the stomach in a 5-year-old child: features of clinical symptoms (clinical observation). *RMJ. Mother and child.* 2022; 5 (2): 173-177. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-173-177 (in Russ.).
- Zhang R.Y., Cai P., Zhang T.T. et al. Clinical predictors of surgical intervention for gastrointestinal magnetic foreign bodies in children. *BMC Pediatr.* 2023; 23 (1): 323. DOI: 10.1186/s12887-023-04125-8.
- Li X.L., Zhang Q.M., Lu S.Y. et al. Clinical report and analysis of 24 cases of multiple magnetic beads foreign body in gastrointestinal tract of children. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31 (11): 819-24. DOI: 10.5152/tjg.2020.19600.
- Халафов Р.В. Инородные магнитные тела желудочно-кишечного тракта у детей (клиника, диагностика и варианты лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. Khalafov R.V. Foreign magnetic bodies of the gastrointestinal tract in children (clinic, diagnosis and treatment options): thesis. M., 2015 (in Russian).
- Халафов Р.В. Магнитные инородные тела в желудочно-кишечном тракте у детей. *Детская хирургия.* 2012; 2: 51-52. Khalafov R.V. Magnetic foreign bodies in the gastrointestinal tract in children. *Pediatric surgery.* 2012; 2: 51-52 (in Russian).
- Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Яковлева Е.П. и др. Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021; 4 (86): 62-64. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64.
- Shapkina A.N., Shmyreva E.S., Yakovleva E.P. et al. Multiple magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. *Pacific Medical Journal.* 2021; 4 (86): 62-64. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64 (in Russian).
- Бабич И.И., Багновский И.О. Результаты лечения детей с инородными магнитными телами пищеварительного тракта. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2022; 1-2: 77-82. DOI: 10.37882/2223-2966.2022.01-2.02.
- Babich I.I., Bagnovsky I.O. Results of treatment of children with foreign magnetic bodies of the digestive tract. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences.* 2022; 1-2: 77-82. DOI: 10.37882/2223-2966.2022.01-2.02 (in Russian).
- Бочаров Р.В., Караваяев А.В., Осипкин В.Г. и др. Варианты пребывания магнитных инородных тел в желудочно-кишечном тракте у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2014; 4 (4): 36-43. Bocharov R.V., Karavaev A.V., Osipkin V.G. et al. Variants of the presence of magnetic foreign bodies in the gastrointestinal tract in children. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology.* 2014; 4 (4): 36-43 (in Russian).

9. Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н., Игнатьев Р.О. и др. Магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 9: 64-69.

Razumovsky A.Yu., Smirnov A.N., Ignatiev R.O. et al. Magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2012; 9: 64-69 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Щеголев Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач – детский хирург хирургического отделения ОСП «Городская детская больница с детской поликлиникой» ГБУЗ РК «Феодосийский медицинский центр». E-mail: d_shchegolev@mail.ru.

Чалбаш Дильвер Алирзаевич – заведующий ОСП «Городская детская больница с детской поликлиникой» ГБУЗ РК «Феодосийский медицинский центр». E-mail: dchardash@mail.ru.

Умеров Мемет Юнусович – зав. хирургическим отд-нием ОСП «Городская детская больница с детской поликлиникой» ГБУЗ РК «Феодосийский медицинский центр». E-mail: hiryrzia27@mail.ru.

Поступила в редакцию: 08.05.2024

Поступила после рецензирования: 13.05.2024

Принята к публикации: 16.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitrii V. Shchegolev – Cand. Sci. (Med.), pediatric surgeon, Feodosia Medical Center. E-mail: d_shchegolev@mail.ru.

Dilyaver A. Chalbash – Head of the separate structural unit "City Children's Hospital with Children's Clinic", Feodosia Medical Center. E-mail: dchardash@mail.ru.

Memet Yu. Umerov – Head of the Surgical Department, Feodosia Medical Center. E-mail: hiryrzia27@mail.ru.

Received: 08.05.2024

Revised: 13.05.2024

Accepted: 16.05.2024



Оригинальная статья

Эффективность и безопасность высокоинтенсивной электромагнитной стимуляции в профилактике рецидивов ректоцеле после хирургического лечения

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Е.С. Силантьева², Ф.Ф. Миннуллина², Р.Е. Орехов¹, А.Е. Павлова¹¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.² Клинический госпиталь Лапино, Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111.³ Казанский федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

✉omekan@mail.ru

Резюме

Этиология ректоцеле разнообразна и может быть обусловлена гинекологическими и экстрагенитальными болезнями, однако точные механизмы формирования анатомических, функциональных дефектов тазового дна (ТД) и методы эффективного лечения с позиции профилактики рецидивов остаются достаточно контрверсионными. Комплексная послеоперационная реабилитация после хирургического лечения ректоцеле направлена на восстановление нормальной функции мышц ТД и профилактику рецидивов. Представляется актуальным изучение эффективности новых методов физической терапии, таких как высокоинтенсивная электромагнитная стимуляция (ВЭС) мышц ТД в качестве потенциальной неинвазивной, инновационной опции для снижения частоты рецидивов ректоцеле и связанных с ним симптомов. Это обстоятельство определило направленность нашего исследования.

Цель: улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток, страдающих ректоцеле.

Материалы и методы: В исследование были включены 69 пациенток с ректоцеле и недостаточностью мышц ТД по гипокинетическому фенотипу (средний возраст 35,47±6,83 (95% ДИ 33,83–37,11). После хирургического лечения пациентки изучаемой когорты были рандомизированы на две группы: основная группа (n=35) с целью профилактики рецидивов получала терапию методом ВЭС мышц ТД на аппарате DR.ARNOLD (DEKA M.E.L.A., Италия), а группа сравнения (n=34) – терапию методом полостной электростимуляции (ПЭС). Для объективной оценки состояния мышц ТД использовали электромиографию; качество жизни и сексуальной функции пациенток изучаемой когорты анализировали на основании специально адаптированных перинеологических опросников PFDI-20 и PFIQ-7.

Результаты: В ходе электромиографии установлено увеличение максимального и усредненного сокращения в 1,4 раза, повышение выносливости и нормализация тонуса мышц ТД пациенток изучаемой когорты ($p<0,05$). Кроме того, у пациенток основной группы после ВЭС наблюдалось стойкое улучшение качества жизни и сексуальной функции по опросникам PFDI-20 и PFIQ-7 после лечения и через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходными данными и группой сравнения ($p<0,05$). По результатам исследования было установлено, что использование ВЭС мышц ТД на аппарате DR.ARNOLD (DEKA M.E.L.A., Италия) достоверно снижает частоту рецидивов ректоцеле в 4,1 раза в сравнении с ПЭС.

Заключение: Использование ВЭС (DR.ARNOLD, DEKA, Италия) – высокоэффективный и безопасный метод лечения недостаточности мышц ТД с гипокинетическим фенотипом у пациенток после хирургического лечения ректоцеле, способствующий уменьшению клинических симптомов, улучшению функционального состояния мышц ТД, повышению качества жизни и сексуальной функции, а также снижению частоты рецидивов.

Ключевые слова: ректоцеле, недостаточность мышц тазового дна, высокоинтенсивная электромагнитная стимуляция, послеоперационная реабилитация, DR.ARNOLD, электромиография, качество жизни.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Силантьева Е.С., Миннуллина Ф.Ф., Орехов Р.Е., Павлова А.Е. «Эффективность и безопасность высокоинтенсивной электромагнитной стимуляции в профилактике рецидивов ректоцеле после хирургического лечения». *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 47–56. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p422

Original article

Efficacy and safety of high-intensity electromagnetic stimulation in the prevention of recurrence of rectocele after surgical treatment

M.R. Orazov^{✉1}, V.E. Radzinsky¹, E.S. Silantiev², F.F. Minnullina², R.E. Orekhov¹, A.E. Pavlova¹¹ Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution "RUDN", Russia, Moscow² Lapino Clinical Hospital. Moscow region, Odintsovo city district, Lapino village, Russia³ Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Kazan, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

The etiology of rectocele is diverse and can be caused by gynaecological and extragenital diseases, but the exact mechanisms of formation of anatomical, functional defects of the pelvic floor and methods of effective treatment from the position of prevention of recurrences remain quite contraversive. Complex postoperative rehabilitation after surgical treatment of rectocele is aimed at restoration of normal function of pelvic floor muscles and prevention of recurrences. It seems relevant to study the effectiveness of new methods of physiotherapy, such as high-intensity elec-

tromagnetic stimulation of the pelvic floor muscles, as a potential non-invasive, innovative option to reduce the recurrence rate of rectocele and related symptoms. This fact determined the focus of our study.

Materials and methods: 69 patients with rectocele and pelvic floor muscle insufficiency of hypokinetic phenotype (mean age 35.47±6.83 (95% CI 33.83–37.11) were included in the study. After surgical treatment, the patients of the study cohort were randomised into two groups: the main group (n=35) was treated with high-intensity electromagnetic stimulation of the pelvic floor muscles on the DR. ARNOLD device (DEKA M.E.L.A., Italy) to prevent recurrences, and the comparison group (n=34) was treated with cavity electrostimulation. Electromyography was used to objectively assess the state of pelvic floor muscles; accordingly, the quality of life and sexual function of the patients in the study cohort were analysed on the basis of specially adapted perineological questionnaires PFDI-20 and PFIQ-7.

Results: Electromyography revealed a 1.4-fold increase in maximum and average contraction, increased endurance and normalisation of pelvic floor muscle tone in the study cohort ($p<0.05$). In addition, the patients of the main group, after high-intensity electromagnetic stimulation there was a persistent improvement in the quality of life and sexual function on the questionnaires PFDI-20 and PFIQ-7 after treatment and after 3 and 6 months, compared with baseline data and the comparison group ($p<0.05$). The results of the study showed that the use of high-intensity electromagnetic stimulation of the pelvic floor muscles on the DR. ARNOLD device (DEKA M.E.L.A., Italy) significantly reduces the frequency of recurrence of rectocele by 4.1 times in comparison with the cavity electrostimulation.

Conclusion: The use of high-intensity electromagnetic stimulation (DR. ARNOLD, DEKA, Italy) is a highly effective and safe method of treatment of pelvic floor muscle insufficiency with hypokinetic phenotype in female patients after surgical treatment of rectocele, which contributes to the reduction of clinical symptoms, improvement of functional state of pelvic floor muscles, improvement of quality of life and sexual function, as well as reduction of recurrence rate.

Keywords: rectocele, pelvic floor muscle insufficiency, high-intensity electromagnetic stimulation, postoperative rehabilitation, DR. ARNOLD, electromyography, quality of life.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Silantiev E.S., Minnullina F.F., Orekhov R.E., Pavlova A.E. Efficacy and safety of high-intensity electromagnetic stimulation in the prevention of recurrence of rectocele after surgical treatment. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 47–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p422

Актуальность

Дисфункции тазового дна (ТД) представляют собой распространенную проблему, затрагивающую значительную часть женского населения. Согласно статистическим данным, приблизительно 25% женщин сталкиваются с симптомами недержания мочи умеренной или тяжелой степени выраженности, а также с проявлениями опущения тазовых органов и фекальной инконтиненции [1, 3, 12]. Вероятность необходимости оперативного вмешательства по причине пролапса тазовых органов (ПТО) на протяжении жизни женщины к 80-летнему возрасту оценивается в 20% [3, 4, 22]. Увеличение продолжительности жизни, по прогнозам специалистов, приведет к росту числа женщин, нуждающихся в хирургической коррекции ПТО, на 47% в период с 2010 по 2050 гг. [12]. Особого внимания заслуживают формы ПТО, сопровождаемые ректоцеле, – инвагинацией прямой кишки во влагалище. Это распространенное состояние, существенно снижающее качество жизни пациенток изучаемой когорты [4, 2, 9]. Ректоцеле (rectocele: лат. rectum – прямая кишка; греч. *kele* – выпячивание, грыжа) дефинируется как дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки в задний компартмент влагалища. Ректоцеле представляет собой не только значительную медицинскую, но и социальную проблему, затрагивающую абсолютно все аспекты качества жизни. По оценкам исследователей, около 13% женщин на определенном этапе жизни подвергаются хирургическому вмешательству по поводу данного состояния [14]. Следует помнить, что инвагинация прямой кишки через стенку влагалища возникает вследствие дефекта или разрыва ректовагинальной перегородки [16]. Данное состояние может приводить к таким симптомам, как ощущения инородного тела, затруднения при дефекации и сексуальная дисфункция [14, 15], негативно влияя на качество жизни пациенток. Более того, актуальность проблемы определяется не только высокой частотой встречаемости ректоцеле, но и неудовлетворительными результатами хирургического лечения у

25–30% пациенток [14–16]. Между тем существующие публикации не позволяют в полной мере оценить истинную результативность хирургического лечения пациенток, страдающих ректоцеле, в долгосрочной перспективе.

Сексуальная дисфункция, связанная с ректоцеле, в первую очередь включает диспареунию (болезненный половой акт) и может негативно влиять на либидо и оргазм из-за дискомфорта или других психологических факторов [7, 17]. Патофизиология сексуальной дисфункции при ПТО включает не только анатомические дефекты, ассоциированные с нарушением целостности тазовой фасции и мышц, но и изменения в нервных путях и кровоснабжении, влияющие на генитальную чувствительность и функцию/кинетическую способность мышц [7, 8].

Программа комплексной реабилитации после хирургического лечения ректоцеле направлена на восстановление нормальной функции мышц ТД и облегчение симптомов, связанных с данной нозологией. Тренировка мышц тазового дна (ТМТД) была выделена как эффективное вмешательство в качестве консервативного варианта лечения при отсутствии показаний к хирургическому вмешательству и в рамках послеоперационного ухода для улучшения результатов восстановления [6, 7]. Имеются данные, что ТМТД может улучшить сексуальную функцию, более эффективно уменьшая такие симптомы, как диспареуния, по сравнению с одними только хирургическими методами [7].

Стратегия лечения пациенток с ректоцеле должна быть индивидуализирована в зависимости от тяжести симптомов, предпочтений пациентки, сопутствующих заболеваний и наличия одновременного вовлечения других отделов, приводящего к мультикомпаратментному пролапсу. Хотя хирургическое лечение остается окончательным вариантом лечения при нарушении целостности тазовой фасции, особенно для пациенток, страдающих симптомным ректоцеле, направленным на анатомическую коррекцию с использованием методов

пластики собственными тканями или различных сетчатых имплантов [14]. Между тем нехирургические подходы, ориентированные на облегчение симптомов с помощью физиотерапии, – перспективные альтернативы или методы послеоперационной реабилитации с целью профилактики рецидивов [8, 18–20].

Понимание многогранной природы ректоцеле и его связи с сексуальной дисфункцией подчеркивает важность не только анатомического восстановления, но и в равной степени решения функциональных результатов, включая улучшение сексуального здоровья после хирургического вмешательства. В современной литературе подчеркнута развивающаяся перспектива в направлении более комплексных стратегий лечения, включающих как хирургические, так и нехирургические методы, адаптированные в соответствии с индивидуальными профилями пациенток, тем самым оптимизируя общее благополучие, а не ориентируясь исключительно на анатомическую коррекцию. Более того, в доступной научной литературе очень мало работ, посвященных изучению результатов физиотерапии в профилактике рецидивов ректоцеле после хирургического лечения.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение новых методов физического воздействия, таких как высокоинтенсивная электромагнитная стимуляция (ВЭС) мышц ТД, в качестве потенциальной терапевтической опции для лечения недостаточности мышц ТД и противорецидивной технологии, направленных на профилактику возврата симптомов ректоцеле *de novo*. ВЭС – инновационная неинвазивная процедура, способная индуцировать сокращения мышц таза без активного участия пациентки, что перспективно при гипокинетической дисфункции мышц ТД [18]. Данный метод потенциально способен улучшить состояние мышц ТД, уменьшить выраженность симптомов пролапса, включая сексуальную дисфункцию, повышая качество жизни пациенток [19]. Однако, несмотря на доказанные терапевтические преимущества в консервативной коррекции недостаточности мышц ТД, эффективность данного метода в профилактике рецидивов ректоцеле после хирургического лечения и ее влияние на сексуальную функцию недостаточно изучены, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования: улучшить исходы лечения и качество жизни пациенток, страдающих симптомным ректоцеле.

Материалы и методы

В исследование были включены 69 пациенток (средний возраст $35,47 \pm 6,83$ (95% ДИ $33,83–37,11$) с верифицированными диагнозами ректоцеле после хирургического лечения (N81.6) и недостаточностью мышц ТД (N81.8) по гипокинетическому фенотипу, установленными на основании жалоб, результатов гинекологического осмотра, перинеологического исследования, трансперинеальной сонографии и электромиографии. Всем участницам было проведено хирургическое лече-

ние ректоцеле. После операции пациентки были рандомизированы методом слепой стратификации на две группы в зависимости от вида послеоперационной физиотерапии: основная группа (n=35) получала терапию методом ВЭС мышц ТД, а группа сравнения (n=34) – терапию методом полостной электростимуляции (ПЭС) мышц ТД.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациенток от 18 до 50 лет;
- подтвержденная недостаточность мышц ТД (N81.8) по гипокинетическому фенотипу на основании жалоб, данных гинекологического осмотра, перинеологического исследования и электромиографии;
- верифицированный диагноз ректоцеле (N81.6) на основании перинеологического исследования, трансперинеальной сонографии после хирургического лечения;
- сексуальная дисфункция;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- беременность и период лактации;
- генитальный пролапс II–IV стадии по POP-Q других анатомических локализаций;
- показания для повторного хирургического вмешательства в связи с рецидивом ректоцеле;
- признаки скрытых дефектов тазовой фасции и мышц, выявленных в ходе контрольной трансперинеальной сонографии;
- стрессовое недержание мочи;
- слабость и атрофия мышц, не классифицируемые в других рубриках (M62.5 по МКБ-10);
- наличие металлических имплантатов в области пояснично-крестцового отдела позвоночника, таза и тазобедренных суставов;
- внутриматочные спирали с металлической составляющей и другие приспособления, содержащие металл, включая пирсинг, имплантированные водители сердечного ритма, инсулиновые помпы и другие электронные устройства;
- тяжелые нарушения гемостаза, требующие постоянной антикоагулянтной терапии;
- общие противопоказания к физиотерапии;
- наличие острых воспалительных заболеваний нижних отделов полового тракта;
- наличие злокачественных новообразований;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании и несоблюдение рекомендаций.

Для объективной оценки силы, выносливости и базового тонуса мышц ТД пациенткам изучаемой когорты проводили электромиографию (ЭМГ). Пациенткам предварительно объясняли правильную технику сокращений мышц ТД без вовлечения других мышц. Во время ЭМГ измеряли максимальное и усредненное сокращение, усредненное расслабление (базовый тонус) и утомляемость мышц ТД [11].

Для объективной оценки перинеологических симптомов и их влияния на качество жизни женщин использо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных данных пациенток изучаемой когорты в рандомизированных группах до начала лечения

Table 1. Comparative characteristics of the baseline data of patients of the studied cohort in the randomized groups before treatment

Показатели	Группа сравнения (n=34)	Основная группа (n=35)	p
Жалобы, n (%)			
Снижение чувствительности при интимной близости	20 (58,8)	23 (65,7)	0,555
Урежение/отсутствие оргазмической разрядки (гипо/аноргазмия)	17 (50,0)	18 (51,4)	0,906
Диспареуния	11 (32,4)	11 (31,4)	0,934
ЭМГ, M±SD/Me (95% ДИ/Q₁-Q₃)			
Максимальное сокращение, мВ	20,22±5,49 (18,31–22,14)	21,53±7,68 (18,89–24,17)	0,421
Усредненное сокращение, мВ	12,79±5,72 (10,79–14,79)	12,67±5,19 (10,89–14,45)	0,928
Усредненное расслабление, мВ	3,35 (2,50–6,00)	3,40 (2,20–6,05)	0,838
Тест на утомляемость (длительность времени удержания сокращения), с	25,00 (15,00–35,00)	33,00 (20,00–40,00)	0,075

вали специально адаптированные, высоковалидные и чувствительные опросники PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire) и PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire) [13], охватывающие симптомы, связанные с пролапсом гениталий, дисфункцией мочевого пузыря и дефекации, а также сексуальную дисфункцию. Опросники позволили количественно и качественно оценить симптомы до лечения, а также эффективность терапии после лечения, через 3 и 6 месяцев. Осуществляли оценку частоты рецидивов на протяжении 12 месяцев после лечения.

ВЭС мышц ТД – это инновационное неинвазивное электромагнитное поле, индуцирующее мощные и продолжительные сокращения поперечнополосатых мышц за счет активации проведения импульсов по волокнам эфферентных мотонейронов; обеспечения длительной эффективной мышечной работы, инициирующей функциональную гипертрофию мышечного волокна; улучшения нервно-мышечного контроля и оптимизации вегетативной иннервации зоны воздействия. Аппарат, генерирующий терапевтическую энергию (DR.ARNOLD, производитель DEKA, Италия), состоял из центрального блока и круглой катушки, интегрированной в сиденье кресла, которое очень эргономично и максимально комфортно. Во время процедуры пациентка, будучи полностью одетой, располагалась в центре кресла, а на область ТД осуществлялось воздействие переменным магнитным полем с напряженностью, достигающей 3,0 Тл. Курс лечения состоял из 10 сеансов ВЭС, каждый продолжительностью 28 мин, проводимых с частотой от 2 до 3 процедур в неделю в соответствии с установленным протоколом.

Пациенткам группы сравнения ПЭС проводили в традиционном режиме.

Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. При наличии нормального распределения количественные данные описывали с помощью средних арифметических значений (M), стандартных отклонений (SD) и границ 95% доверительного

интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения для описания количественных данных использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q₁–Q₃). Для сравнения двух групп по количественному показателю с нормальным распределением и равенством дисперсий применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении двух групп по количественному показателю с распределением, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Сравнение нормально распределенных количественных показателей в двух связанных выборках проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. При сравнении количественных показателей с распределением, отличным от нормального, в двух связанных группах применялся критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Был выполнен анализ возраста пациенток изучаемой когорты на момент обследования. Согласно статистическому анализу, медианный возраст пациенток основной группы составил 35±12 лет (Q₁–Q₃: 29,27–38,96), группы сравнения – 35±17 лет (Q₁–Q₃: 29,75–43,71). Статистически значимые различия установлены не были, группы были сопоставимы ($p = 0,521$). По итогам анализа показателей социального анамнеза, антропометрических данных и вредных привычек (злоупотребление алкоголем и курение) у пациенток изучаемой когорты показано отсутствие статистически значимых различий между исследованными группами ($p > 0,05$).

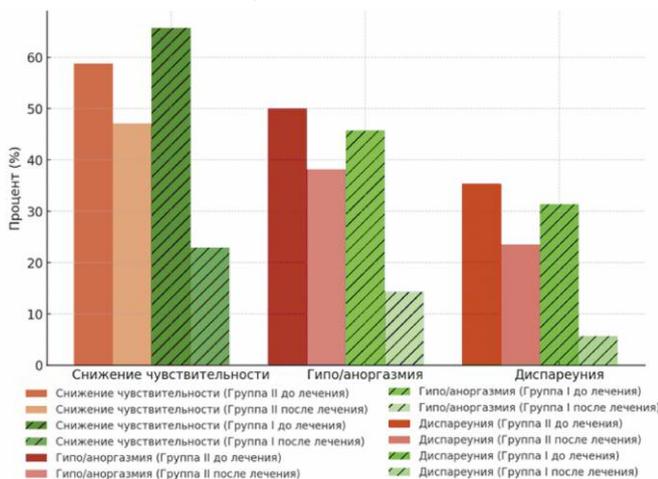
Согласно анализу исходных данных первичного обследования пациенток, статистически значимых различий между группами по частоте жалоб и данным ЭМГ не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 1).

Согласно анализу жалоб, наиболее распространенными симптомами после хирургического лечения ректоцеле у пациенток, страдающих недостаточностью мышц ТД по гипокинетическому фенотипу, в обеих группах были снижение чувствительности при интимной близости, урежение/отсутствие оргазмической раз-

Таблица 2. Динамика жалоб у пациенток изучаемой когорты после физиотерапевтического лечения в рандомизированных группах
Table 2. The dynamics of complaints in patients of the studied cohort after physical therapy in the randomized groups

Показатели	Группа сравнения (n=34)		Основная группа (n=35)		p межгрупповые
	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	
Снижение чувствительности при интимной близости					
Наличие	20 (58,8)	16 (47,1)	23 (65,7)	8 (22,9)	До лечения: 0,555
p результаты	0,046*		< 0,001*		После лечения: 0,035*
Урежение/отсутствие оргазмической разрядки (гипо/аноргазмия)					
Наличие	17 (50,0)	13 (38,2)	16 (45,7)	5 (14,3)	До лечения: 0,722
p результаты	0,046*		0,002*		После лечения: 0,030*
Боль при интимной близости (диспареуния)					
Наличие	12 (35,3)	8 (23,5)	11 (31,4)	2 (5,7)	До лечения: 0,733
p результаты	0,046*		0,003*		После лечения: 0,045*

Рис. 1. Динамика жалоб у пациенток изучаемой когорты после лечения в рандомизированных группах.
Fig. 1. The dynamics of complaints in patients of the studied cohort after treatment in the randomized groups.



рядки (гипо/аноргазмия) и выраженная боль вовремя коитуса (диспареуния). Статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости указанных жалоб не наблюдалось ($p > 0,05$). При оценке данных ЭМГ не было выявлено существенных различий между изучаемыми группами в отношении миографических параметров максимального и усредненного сокращения, усредненного расслабления и длительности времени удержания сокращения мышц ТД ($p > 0,05$). На основании результатов электромиографического исследования у всех пациенток (100%) изучаемой когорты (независимо от групп) до лечения верифицирована недостаточность мышц ТД (N81.8) по гипокинетическому фенотипу.

Таким образом, исходные данные пациенток в обеих группах до начала лечения были полностью сопоставимы по анализируемым параметрам, что свидетельствует о корректности рандомизации и позволяет прово-

дить дальнейшее сравнение эффективности лечения указанных симптомов после оперативного вмешательства в рамках комплексной противорецидивной реабилитации.

При анализе динамики жалоб у пациенток изучаемой когорты после лечения были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения в обеих группах (табл. 2).

В ходе исследования было установлено, что у пациенток основной группы, где использовали ВЭС мышц ТД, наблюдалось существенное снижение частоты всех анализируемых жалоб: снижения чувствительности при интимной близости, гипо/аноргазмии и интенсивности диспареунии ($p < 0,05$). Вместе с тем в группе сравнения, где использовали ПЭС, также отмечалась аналогичная позитивная динамика купирования симптоматики ($p < 0,01$). Однако следует отметить, что снижение частоты жалоб (динамика нивелирования симптомов) в основной группе было более быстрым и выраженным по сравнению с группой сравнения (рис. 1).

Представляют интерес данные, полученные после лечения в обеих группах пациенток изучаемой когорты, где также были отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения показателей ЭМГ (табл. 3).

Интересно, что в основной группе, где использовали ВЭС, наблюдалось существенное увеличение максимального сокращения мышц ТД в 1,4 раза и усредненного сокращения в 1,4 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

В ходе исследования было установлено статистически значимое улучшение длительности времени удержания сокращения в 1,4 раза, что свидетельствует о повышении выносливости мышц ТД ($p < 0,05$). У пациенток после ВЭС отмечалось достоверное снижение усредненного расслабления мышц в 1,8 раза, что указывает на нормализацию базового тонуса мускулатуры ($p < 0,05$).

Между тем аналогичные изменения были получены у пациенток группы сравнения, где использовали ПЭС,

Показатели ЭМГ	Группа сравнения (n=34)		Основная группа (n=35)		p межгрупповые
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Максимальное сокращение, мВ					
M±SD (95% ДИ)	20,22±5,49 (18,31–22,14)	23,49±6,76 (21,13–25,85)	21,53±7,68 (18,89–24,17)	30,93±7,48 (28,36–33,50)	До лечения: 0,421
p результаты	<0,001*		<0,001*		После лечения: <0,001*
Усредненное сокращение, мВ					
M±SD (95% ДИ)	12,79±5,72 (10,79–14,79)	13,95±5,76 (11,94–15,96)	12,67±5,19 (10,89–14,45)	17,32±5,28 (15,51–19,14)	До лечения: 0,928
p результаты	<0,001*		<0,001*		После лечения: 0,013*
Усредненное расслабление, мВ					
Me (Q ₁ –Q ₃)	2,70 (1,73–4,30)	3,85 (3,02–4,57)	3,40 (2,20–6,05)	1,90 (0,95–4,30)	До лечения: 0,259
p результаты	0,048*		<0,001*		После лечения: 0,009*
Тест на утомляемость (длительность времени удержания сокращения), сек					
Me (Q ₁ –Q ₃)	25,00 (15,00–35,00)	29,00 (23,00–42,75)	33,00 (20,00–40,00)	45,00 (34,00–55,50)	До лечения: 0,075
p результаты	<0,001*		<0,001*		После лечения: <0,001*

Рис. 2. Динамика показателей ЭМГ у пациенток изучаемой когорты после физиотерапевтического лечения.
Fig. 2. The dynamics of EMG parameters in patients of the studied cohort after physical therapy.

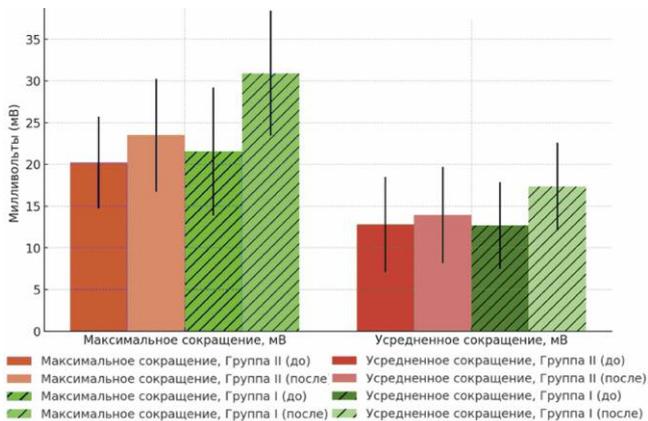
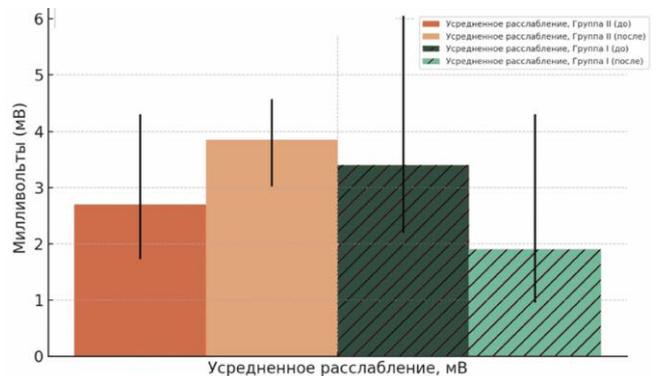


Рис. 3. Динамика показателей ЭМГ усредненного расслабления мышц у пациенток изучаемой когорты после физиотерапевтического лечения.
Fig. 3. The dynamics of EMG parameters of median muscle relaxation in patients of the studied cohort after physical therapy.



также было отмечено статистически значимое увеличение максимального сокращения мышц ТД в 1,2 раза и усредненного сокращения в 1,1 раза после лечения, однако динамика оказалась менее выраженной, чем в основной группе ($p < 0,05$). Длительность времени удержания сокращения также увеличилась в 1,2 раза, демонстрируя улучшение выносливости мышц ($p < 0,05$). Однако в отличие от основной группы, у 33% пациенток в группе сравнения наблюдалось увеличение усредненного расслабления мышц в 1,4 раза, что свидетельствует о развитии гиперкинетического синдрома как ятрогенного осложнения терапии ПЭС ($p < 0,05$).

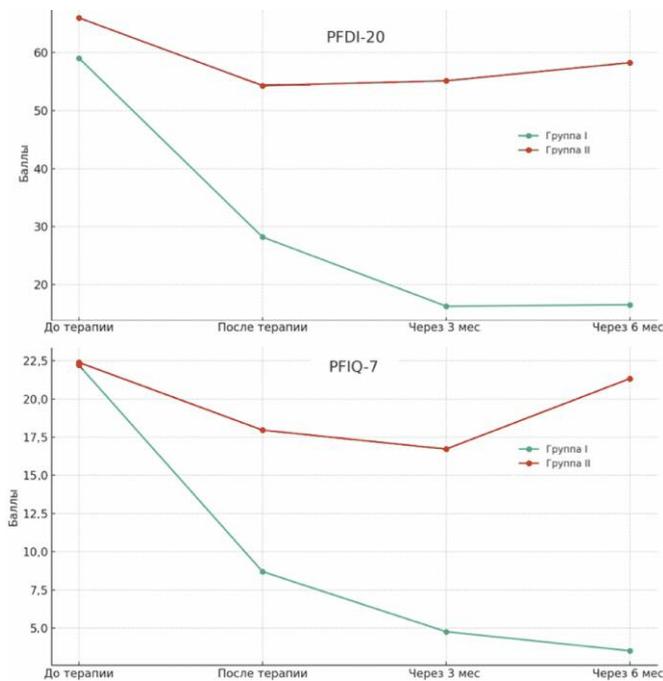
Следует констатировать, что до начала лечения не было статистически значимых различий между группами по показателям ЭМГ ($p > 0,05$). Однако после физиотерапевтического лечения были выявлены существен-

ные различия между группами по всем рассматриваемым параметрам ($p < 0,05$), причем в основной группе, где использовали ВЭС, значения максимального и усредненного сокращения (рис. 2), а также длительности времени удержания сокращения были значительно лучше, чем в группе сравнения.

Важно отметить, что снижение усредненного расслабления мышц в основной группе указывает на нормализацию базового тонуса мускулатуры, тогда как повышение этого показателя у 33% пациенток в группе сравнения свидетельствует о реализации электромиографической картины гиперкинетического синдрома при использовании ПЭС (рис. 3).

По итогам ВЭС отмечены более значимые/выраженные положительные изменения в отношении силы и выносливости мышц ТД, она также способствовала

Рис. 4. Динамика показателей качества жизни пациенток изучаемой когорты по опросникам PFDI-20 и PFIQ-7 на фоне терапии.
Fig. 4. The dynamics of lifestyle parameters in patients of the studied cohort associated with the therapy applied based on the PFDI-20 and PFIQ-7 questionnaires.



нормализации базового тонуса мускулатуры без развития ятрогенных осложнений. Между тем, несмотря на положительные эффекты ПЭС, у трети пациенток она ассоциирована с риском развития гиперкинетического синдрома, о чем свидетельствует увеличение усредненного расслабления мышц в 1,4 раза ($p < 0,05$).

На рис. 4 представлена динамика показателей качества жизни пациенток изучаемой когорты, оцененная с помощью опросников PFDI-20 и PFIQ-7, в процессе лечения в двух группах: основной (ВЭС) и сравнения (ПЭС).

У пациенток основной группы, где использовали ВЭС ТД, наблюдалось значительное снижение баллов по опроснику PFDI-20, характеризующему выраженность симптомов, связанных с пролапсом гениталий и дисфункцией дефекации, уже после окончания терапии. Дальнейшее устойчивое улучшение отмечалось через 3 и 6 мес после лечения, достигая статистически значимых различий в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). Аналогичная позитивная тенденция наблюдалась согласно данным опросника PFIQ-7, отражающего влияние симптомов на качество жизни пациенток изучаемой когорты. Снижение баллов по этому опроснику свидетельствует об уменьшении/снижении негативного влияния симптомов НМТД на повседневную активность, социальную и эмоциональную сферу жизни пациенток.

Вместе с тем в группе сравнения после ПЭС также отмечалось некоторое снижение баллов по опросникам PFDI-20 и PFIQ-7, однако эти изменения были менее

Таблица 4. Частота рецидивов ректоцеле через 12 месяцев после оперативного лечения
Table 4. The rate of rectocele recurrence 12 months after surgery

Группы	Частота рецидивов, n (%)	p
Основная (n=35)	2 (5,7%)	0,045*
Сравнения (n=34)	8 (23,5%)	

выраженными в сравнении с группой получивших курс ВЭС ТД. Кроме того, через 3 и 6 мес после лечения наблюдалась некоторая тенденция к увеличению баллов по обоим опросникам, что свидетельствует о менее стойком эффекте ПЭС на симптомы НМТД и качество жизни пациенток.

Таким образом, представленные на рисунке данные демонстрируют более выраженное и стойкое улучшение всех показателей качества жизни у пациенток, получавших ВЭС (основная группа) по сравнению с прошедшими курс ПЭС (группа сравнения). Эти результаты свидетельствуют о персонализированных преимуществах, а также о высокой эффективности и безопасности ВЭС ТД в отношении уменьшения выраженности симптомов гипокинетической дисфункции мышц ТД и улучшения качества жизни пациенток непосредственно после лечения (ранний период) и в отдаленном периоде.

Один из важных критериев эффективности хирургического лечения ректоцеле – частота рецидивов после оперативного вмешательства. В данном исследовании мы проанализировали частоту рецидивов через 12 месяцев после операции на основании данных перинеологического исследования и трансперинеальной сонографии.

Как видно из табл. 4, в группе сравнения, где использовали ПЭС, частота рецидивов ректоцеле через 12 месяцев после операции составила 23,5% (8 пациенток из 34). В то же время в основной группе, где использовали электромагнитную стимуляцию, рецидивы были зафиксированы лишь у 5,7% пациенток (2 пациентки из 35). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,045$).

На фоне использования ВЭС (DR.ARNOLD, DEKA, Италия) нежелательных эффектов и других осложнений в ходе лечения не было отмечено. Отказов от вышеуказанной терапии также не зарегистрировано.

Обсуждение

Необходимо отметить, что ректоцеле – полиэтиологичное заболевание с развитием дистрофии и/или атрофии ректовагинальной перегородки с нарушением ее целостности и анатомических дефектов мышц ТД [1] на фоне сформировавшейся несостоятельности мышц тазового ТД и передней стенки прямой кишки, что способствует их пролабированию и выпадению [1, 2, 24]. Выпадение вместе с влагалищем передней стенки прямой кишки (ректоцеле) часто сопровождается дисфункцией прямой кишки (запоры, недержание газов, и т.д.) со снижением качества жизни в целом и сексуальной функции в частности [1, 2, 24]. Коррекция миофасцио-

нального компартмента ТД – одна из ключевых задач лечебных программ у пациенток, страдающих недостаточностью мышц ТД с гипокинетическим фенотипом на фоне сформировавшегося ректоцеле. Несмотря на бурное развитие реконструктивно-пластической хирургии ТД с использованием аутологичных тканей или современных синтетических материалов для восстановления дефектов ректовагинальной фасции, частота рецидивов после хирургического лечения довольно высока [1, 2]. Опыт использования инновационных технологий в хирургическом лечении ректоцеле диктует необходимость разработки комплексных программ, направленных на снижение частоты рецидивов и профилактику возврата de nova симптомов заболевания. Результаты настоящего исследования подтверждают актуальность проблемы послеоперационной реабилитации пациенток, страдающих ректоцеле после хирургического вмешательства, и демонстрируют высокую эффективность и безопасность использования ВЭС в качестве инновационного терапевтического метода с целью снижения частоты рецидивов. Ректоцеле как особая форма пролапса тазовых органов представляет значительные трудности как в диагностике, так и в лечении [1, 2]. Включение магнитной стимуляции в терапевтические стратегии при ректоцеле после хирургического вмешательства изучалось в современной литературе, показывая многообещающие результаты [1, 3, 10].

Эффективность ВЭС в послеоперационной реабилитации пациенток с ректоцеле в нашем исследовании подтверждается положительной динамикой в нивелировании клинических симптомов, в улучшении функциональных показателей мышц ТД и качества жизни. Интересно, что после использования ВЭС наблюдалось существенное/значимое снижение частоты жалоб на снижение чувствительности при интимной близости, гипо/аноргазмию и диспареунию по сравнению с группой получавших ПЭС. На это указывали и данные ЭМГ, продемонстрировавшие значительное увеличение силы и выносливости мышц ТД, нормализацию их базового тонуса. Кроме того, в основной группе отмечалось стойкое повышение/улучшение показателей качества жизни согласно опросникам PFDI-20 и PFIQ-7 непосредственно после лечения и через 3 и 6 месяцев после отмены. Анализ частоты рецидивов свидетельствовал о том, что использование ВЭС в послеоперационном периоде у пациенток с ректоцеле ассоциировано с более низкой частотой рецидивов в сравнении с ПЭС, что может быть обусловлено более выраженным и стойким позитивным ее влиянием на функциональное состояние мышц ТД, что было продемонстрировано и другими результатами нашего исследования.

Таким образом, использование ВЭС (DR.ARNOLD, ДЕКА, Италия) – высокоэффективный и безопасный метод лечения недостаточности мышц ТД с гипокинетическим фенотипом у пациенток после хирургического лечения ректоцеле, способствующий уменьшению клинических симптомов, улучшению функционального состояния мышц ТД, повышению качества жизни и сек-

суальной функции, а также снижению частоты рецидивов, обеспечил снижение частоты рецидивов заболевания и более высокое качество жизни пациенток в раннем послеоперационном периоде.

Полученные нами результаты согласуются с данными современных исследований, свидетельствующими об эффективности электромагнитной стимуляции в лечении начальных симптомов пролапса тазовых органов. Ее эффективность в лечении ПТО легкой и средней степени тяжести была изучена с обнадеживающими результатами [18]. В частности, радиочастотная терапия в сочетании с магнитной стимуляцией показала превосходные результаты по сравнению с отдельными методами в улучшении показателей количественной оценки ПТО (POP-Q), силы мышц ТД и данных ультразвукового исследования [18]. Эта комбинированная терапия не только улучшает непосредственные результаты лечения, но и демонстрирует устойчивый эффект с течением времени [18].

Кроме того, электромагнитная стимуляция как самостоятельный метод продемонстрировала значительные улучшения тонуса и силы мышц ТД у женщин с симптомами нарушений ТД [8]. Эти выводы подтверждаются количественными измерениями с помощью ультразвука наряду с качественными результатами, полученными от пациенток с помощью валидизированных опросников [8].

Более того, спектр терапевтической эффективности электромагнитной стимуляции выходит за рамки консервативного лечения ректоцеле и включает в себя недержание мочи (НМ) – еще одно проявление дисфункции ТД. В исследованиях, ориентированных на латиноамериканские популяции, получены заметные улучшения после использования плоской магнитной стимуляции для лечения НМ [20], что свидетельствует о более широкой применимости этого метода при различных проявлениях нарушений ТД. Кроме того, оптимизированная ТМТД в сочетании с магнитной стимуляцией ТД оказалась эффективной в лечении стрессового недержания мочи (СНМ) средней степени тяжести у женщин, одновременно улучшая сексуальную функцию. Это указывает на то, что подобные методы терапии могут одновременно воздействовать на множество аспектов, связанных с дисфункциями ТД [19].

Несмотря на эти многообещающие результаты, важно признать ограничения существующих методологий исследования, включая небольшие размеры выборки, короткие периоды наблюдения, потенциальную предвзятость из-за отсутствия ослепления или контрольных групп в некоторых исследованиях. Следовательно, необходимы дальнейшие высококачественные рандомизированные контролируемые исследования для установления императивных показаний к ее широкому использованию у пациенток, страдающих дисфункцией ТД.

В заключение следует отметить, что появляющиеся данные поддерживают использование ВЭС либо отдельно, либо в сочетании с другими терапевтическими

методами, такими как лазерная ремоделирующая терапия, с целью коррекции симптомов, ассоциированных с дисфункцией ТД. Такие неинвазивные инновационные методы терапии предлагают ценные альтернативы или дополнения к традиционным методам лечения, потенциально сокращая сроки восстановления без ущерба для эффективности.

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая эффективность и безопасность использования ВЭС мышц ТД (DR.ARNOLD, производитель DEKA, Италия). Следует подчеркнуть, что за счет высокой напряженности генерируемого магнитного поля (до 3 ТЛ), существенно превышающей таковую в других аналогичных устройствах, и длительной работы индуктора, связанной с внедрением системы охлаждения, возможно достижение вышеописанных терапевтических эффектов. В качестве терапевтического метода при недостаточности мышц ТД по гипокинетическому фенотипу, а также в рамках послеоперационной/противорецидивной реабилитации пациенток после хирургического лечения ректоцеле ВЭС:

- статистически значимо снижает частоту жалоб, ассоциированных с нарушением чувствительности

при интимной близости, гипо/аноргазмию и диспареунию;

- значительно увеличивает максимальное сокращение мышц ТД в 1,4 раза и усредненного сокращения в 1,4 раза в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$);
- повышает длительность времени удержания сокращения в 1,4 раза, что свидетельствует о повышении выносливости мышц ($p < 0,05$);
- снижает усредненное расслабление мышц в 1,8 раза, указывающее на нормализацию базового тонуса мускулатуры ($p < 0,05$);
- повышает качества жизни и сексуальную функцию согласно специально адаптированным перинеологическим опросникам PFDI-20 и PFIQ-7 непосредственно после лечения и через 3 и 6 месяцев после него;
- достоверно снижает частоту рецидивов ректоцеле в 4,1 раза в сравнении с ПЭС.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения и внедрения данного метода в клиническую практику для совершенствования восстановительного лечения пациенток с ректоцеле после хирургического лечения с целью снижения частоты рецидивов.

Литература / References

1. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Крестинин М.В. Эффективность хирургического лечения пролапса при сформированном ректоцеле. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2023; 3 (41).
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов. *Трудный пациент.* 2018; 1-2.
3. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Достиева Ш.М. и др. Пролапс тазовых органов – проблема, не имеющая идеального решения. *Трудный пациент.* 2019; 8-9.
4. Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Лологаева М.С. и др. Генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин разных возрастных групп. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2021; 3 (33).
5. Bewes P.C. Urethral stricture. *Trop. Doct.* 1973 Apr; 3 (2): 77-81. DOI: 10.1177/004947557300300208. PMID: 4691433.
6. Cai L., Wu Y., Xu X. et al. Pelvic floor dysfunction in gynecologic cancer survivors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023 Sep; 288: 108-113. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.07.010. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37499277.
7. Eftekhari T., Sohrabi M., Haghollahi F. et al. Comparison effect of physiotherapy with surgery on sexual function in patients with pelvic floor disorder: A randomized clinical trial. *Iran J. Reprod. Med.* 2014 Jan; 12 (1): 7-14. PMID: 24799856; PMCID: PMC4009589.
8. Filippini M., Biordi N., Curcio A. et al. A Qualitative and Quantitative Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Magnetic Stimulation in Women with Urinary Incontinence Symptoms and Pelvic Floor Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 3; 59 (5): 879. DOI: 10.3390/medicina59050879. PMID: 37241111; PMCID: PMC10224487.
9. Hawkins A.T., Wise P.E., Chan T. et al. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Curr. Probl. Surg.* 2020 Oct; 57 (10): 100862. DOI: 10.1016/j.cpsurg.2020.100862. Epub 2020 Jul 18. PMID: 33077029; PMCID: PMC7575828.
10. Karling P., Abrahamsson H., Dolk A. et al. Function and dysfunction of the colon and anorectum in adults: working team report of the Swedish Motility Group (SMoG). *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44 (6): 646-60. DOI: 10.1080/00365520902718713. PMID: 19191186.
11. Mostofsky D.I. Electromyographic (EMG) biofeedback in the treatment of pelvic floor disorders [In: *The Handbook of Behavioral Medicine*] Mostofsky D.I. / Wiley-Blackwell. 2014: 313-338.
12. Nygaard I.E., Shaw J.M. Physical activity and the pelvic floor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016 Feb; 214 (2): 164-171. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.067. Epub. 2015 Sep. 6. PMID: 26348380; PMCID: PMC4744534
13. Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review / Zuchelo L.T.S., Bezerra I.M.P., Da Silva A.T.M. [et al.]. *Int. J. Womens Health.* 2018; 10: 409-424.
14. Raju R., Linder B.J. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin. Proc.* 2021 Dec; 96 (12): 3122-3129. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.09.005. PMID: 34863399.
15. Rao S.S.C., Tetangeo E.P. Anorectal Disorders: An Update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020 Aug; 54 (7): 606-613. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001348. PMID: 32692116.
16. Richardson K., Hagen S. The role of nurses in the management of women with pelvic organ prolapse. *Br. J. Nurs.* 2009 Mar 12-25; 18 (5): 294-6, 298-300. DOI: 10.12968/bjon.2009.18.5.40710. PMID: 19374034.
17. Segal J.L., Karram M.M. Evaluation and management of rectoceles. *Curr. Opin. Urol.* 2002 Jul; 12 (4): 345-52. DOI: 10.1097/00042307-200207000-00014. PMID: 12072657.
18. Tong Y., Li X., Yan W. et al. Effect of radiofrequency combined with magnetic stimulation on mild and moderate pelvic organ prolapse. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023 Nov 28; 48 (11): 1696-1702. English, Chinese. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230070. PMID: 38432860; PMCID: PMC10929959.
19. Wang Q.J., Zhao Y.J., Huang L.X. et al. Evaluation of the effect of electrical stimulation combined with biofeedback therapy for postpartum pelvic organ prolapse: a static and dynamic magnetic resonance imaging study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jan. 29; 99 (5): 375-379. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.05.011. PMID: 30772980.
20. Wang Y., Shi C., Zhou D. et al. Efficacy of optimized pelvic floor training of YUN combined with pelvic floor magnetic stimulation on female moderate stress urinary incontinence and sexual function: a retrospective cohort study. *Transl. Androl. Urol.* 2022 Apr; 11 (4): 554-560. DOI: 10.21037/tau-22-222. PMID: 35558267; PMCID: PMC9085924.

21. Weber A.M., Richter H.E. Pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep; 106 (3): 615-34. DOI: 10.1097/01.AOG.0000175832.13266.bb. PMID: 16135597.
22. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S. et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123 (1): 141-148.
23. Силантьева, Е.С., Оразов, М.Р., Хамошина, М.Б., Астафьева, Е.К. Патогенез диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна. *Гинекология.* 2023; 25 (1): 39-42.
24. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Астафьева Е.К. Алгоритм диагностики диспареунии, ассоциированной с дисфункцией мышц тазового дна. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2023; 11 (S): 144-150.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: omekan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5342-8129.

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469.

Силантьева Елена Сергеевна – д.м.н., зам. главного врача клинического госпиталя «Лапино». Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111. E-mail: essdكتور@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7667-3231.

Миннуллина Фариды Фоатовна – к.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, заведующая отделением гинекологии 2 ГАУЗ «Городская клиническая больница 7 им. М.Н. Садыкова».

Орехов Роман Евгеньевич – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: romanorekhovv@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2775-9266.

Павлова Анастасия Евгеньевна – студентка 6 курса Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: acbyf@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6791-7274

Поступила в редакцию: 03.05.2024

Поступила после рецензирования: 14.05.2024

Принята к публикации: 23.05.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Orazov Mekan Rakhimberdievich – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology at the Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution "RUDN". 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: omekan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5342-8129.

Radzinsky Viktor Yevseevich – Honored Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Academy of Sciences. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469.

Silantieva Elena Sergeevna – MD, Deputy Chief Physician of the Lapino Clinical Hospital. Moscow region, Odintsovo city district, Lapino village, 1st Uspenskoe highway, 111. E-mail: essdكتور@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7667-3231.

Minnullina Farida Foatovna – PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Head of the Department of Gynecology 2 of the State Medical Institution "City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov".

Orekhov Roman Evgenievich – Candidate of Medical Sciences, ass. of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at the Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Academy of Sciences. 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: romanorekhovv@ya.ru; ORCID: 0000-0002-2775-9266.

Anastasia E. Pavlova – 6th year student of People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: acbyf@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6791-7274

Received: 03.05.2024

Revised: 14.05.2024

Accepted: 23.05.2024



Эффективность хирургического лечения пациенток с симптомным цистоцеле

М.Р. Оразов¹✉, В.Н. Локшин², Ю.И. Рузиматова³, А.Е. Павлова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, А15Т6С3, Алматы, Казахстан;

³ Медицинский центр «ХАК», А15Т6С3, Алматы, Казахстан

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Пролапс тазовых органов – проблема, не имеющая идеального решения. Единого мнения об этиопатогенезе генитальных пролапсов в целом и цистоцеле в частности до сих пор, к сожалению, нет.

Цель. Повысить результативность хирургического лечения у пациенток с симптомным цистоцеле, методом двойной пликации пубоцервикальной фасции.

Материалы и методы. В исследование включены 112 пациенток с симптомным цистоцеле II–IV степени по системе POP-Q, которым выполнялись различные варианты хирургического лечения: 1-я – группа сравнения (n=60) – традиционная передняя кольпорафия; 2-я – основная группа (n=52) – методом двойной пликации пубоцервикальной фасции. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 53,2±9,6 года. Длительность наблюдения после хирургического лечения составила 12 мес. Оценивали частоту интра- и послеоперационных осложнений, а также анатомические (частота рецидивов) и функциональные (нивелирование симптоматики цистоцеле) результаты лечения.

Результаты. Пациентки изучаемой когорты не различались по возрасту, антропометрическим данным, социальному статусу и клиническим характеристикам основного заболевания ($p \geq 0,05$). Анализ ранних послеоперационных осложнений, а также анатомических и функциональных результатов лечения продемонстрировал статистически значимые преимущества хирургической коррекции цистоцеле методом двойной пликации пубоцервикальной фасции, в сравнении с традиционной передней кольпорафией ($p < 0,05$).

Выводы. Двойная пликация пубоцервикальной фасции представляется эффективной и безопасной хирургической методикой для лечения пациенток с симптомным цистоцеле: достоверно ($p < 0,05$) повышает анатомические и функциональные исходы лечения и в 2,5 раза снижает частоту рецидивов в течение 12 мес наблюдения, в сравнении с традиционной передней кольпорафией.

Ключевые слова: генитальный пролапс, цистоцеле, факторы риска, рецидив.

Для цитирования: Оразов М.Р., Локшин В.Н., Рузиматова Ю.И., Павлова А.Е. Эффективность хирургического лечения пациенток с симптомным цистоцеле. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (6): 57–62. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p421

Efficacy of surgical treatment of patients with symptomatic cystocele

Mekan R. Orazov¹✉, Vyacheslav N. Lokshin², Yulia I. Ruzimatova³, Anastasia E. Pavlova¹

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² International Clinical Centre of Reproductology PERSONA, A15T6C3, Almaty, Kazakhstan;

³ HAK Medical Centre, A15T6C3, Almaty, Kazakhstan

✉omekan@mail.ru

Abstract

Pelvic organ prolapse is a problem with no ideal solution. Unfortunately, there is still no unified opinion about etiopathogenesis of genital prolapses in general and cystocele in particular. The aim of the study is to increase the effectiveness of surgical treatment in patients with symptomatic cystocele, by double plication of the pubocervical fascia.

Materials and methods. The study included 112 patients with symptomatic cystocele of grade II–IV according to POP-Q system, who underwent different variants of surgical treatment method: I – comparison group (n=60) – traditional anterior colporrhaphy; II – the main group (n=52) by the method of double plication of pubocervical fascia. The average age of the patients of the studied cohort was 53.2±9.6 years. The duration of follow-up after surgical treatment was 12 months. The frequency of intra- and postoperative complications, as well as anatomical (recurrence rate) and functional (levelling of cystocele symptoms) treatment results were evaluated.

Study. Patients in the study cohort did not differ in age, anthropometric data, social status and clinical characteristics of the underlying disease ($p \geq 0.05$). Analysis of early postoperative complications, as well as anatomical and functional results of treatment demonstrated statistically significant advantages of surgical correction of cystocele by double plication of the pubocervical fascia, compared to traditional anterior colporrhaphy ($p < 0.05$).

Conclusions. Double pleating of the pubocervical fascia appears to be an effective and safe surgical technique for the treatment of patients with symptomatic cystocele: it significantly ($p < 0.05$) improves anatomical and functional outcomes of treatment and 2.5 times reduces the recurrence rate during 12 months of follow-up, compared to traditional anterior colporrhaphy.

Key words: genital prolapse, cystocele, risk factors, recurrence.

For citation: Orazov M.R., Lokshin V.N., Ruzimatova Yu.I., Pavlova A.E. Efficacy of surgical treatment of patients with symptomatic cystocele. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (6): 57–62 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p421

Актуальность проблемы

Современная цивилизация при всех ее плюсах и минусах достигла небывалого ранее факта – ускорения темпов увеличения продолжительности жизни. Про-

гнозы Организации Объединенных Наций впечатляюще: совсем скоро, к 2025 г. лиц старше 60 лет на Земле станет не менее 1,2 млрд, а еще через четверть века соотношение «дети: пожилые» достигнет значе-

ния 1:2 [1]. Проплапс тазовых органов – полигенное, мультифакториальное, в том числе и ассоциированное с возрастом заболевание, имеющее прогрессирующий характер и высокую частоту рецидивов у женщин в перименопаузе и в постменопаузе. При этом, что та или иная форма пролапса тазовых органов как ключевой фенотип возраст-ассоциированных заболеваний встречается у 2,9–53% женщин по всему миру [2, 3]. При этом бремя пролапса тазовых органов, в том числе за счет реализации тяжелых симптомов цистоцеле на современном этапе, несет весомую экономическую и социальную нагрузку, поскольку 47% пациенток с верифицированным пролапсом составляют женщины работоспособного и социально-активного возраста [2, 3].

Следует подчеркнуть, что изолированное опущение передней стенки влагалища дефинируется как «цистоцеле» [2, 3]. По оценкам исследования Women's Health Initiative, распространенность цистоцеле составляет 34,3% у женщин с интактной маткой и 32,9% у пациенток, перенесших гистерэктомию [3–5].

На сегодняшний день обобщены ключевые факторы риска развития пролапса органов малого таза в целом и цистоцеле в частности, к которым относятся [2]:

- предшествующая операция на тазовом дне;
- III/IV стадия пролапса по POP-Q в предоперационном периоде;
- гистерэктомию в анамнезе;
- курение;
- избыточная масса тела и ожирение;
- высокий паритет;
- постменопауза;
- хронические заболевания легких.

Наличие тяжелых симптомов цистоцеле может негативно сказываться на качестве жизни пациенток, влияя на ее повседневную функциональную и социальную активность [2, 4].

Тактика ведения пациенток с цистоцеле в целом stratифицируется на выжидательную, консервативную и хирургическое лечение [3]. При его планировании необходим тщательный учет нескольких факторов, таких как возраст женщины, физическая и сексуальная активность, репродуктивные планы, характер и степень выраженности десцензии, а также наличие симптомов стрессового недержания мочи [4].

На сегодняшний день в литературе описаны более 300 операций, выполняемых при генитальном пролапсе, однако частота рецидивов цистоцеле после хирургического лечения остается довольно высокой, к сожалению, без позитивных тенденций к снижению [5, 6].

Следует отметить, что в доступной литературе практически не представлены данные об эффективности использования метода двойной пликацией пубоцервикальной фасции при хирургическом лечении цистоцеле. Отсутствуют результаты сравнительных исследований, демонстрирующих эффективность различных техник хирургического лечения, рассматриваемой нозологии. Все это свидетельствует о высокой актуальности

всесторонней оценки различных методов хирургического лечения цистоцеле.

Цель исследования – повысить результативность хирургического лечения у пациенток с симптомным цистоцеле методом двойной пликацией пубоцервикальной фасции.

Материалы и методы

На базе отделения гинекологии Медицинского центра «ХАК» МЦ «Рахат», ГБСНП г. Алматы проведено исследование с участием 112 пациенток с симптомным цистоцеле II–IV степени по системе POP-Q, которым было выполнено хирургическое лечение различными методами. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 53,2±9,6 года.

Критериями включения в исследование явились:

- наличие изолированного симптомного цистоцеле (МКБ-Х-N81.1.), требующее хирургической коррекции;
- отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения служили:

- гистерэктомию в анамнезе;
- наличие апикального пролапса и ректоцеле;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие злокачественных новообразований независимо от локализации.

В зависимости от использованного метода лечения пациентки были разделены на 2 группы:

- группа I (сравнения) – 60 пациенток, страдающих цистоцеле, которым выполнялось лечение с помощью традиционного хирургического метода в объеме передней кольпорафии;
- группа II (основная) – 52 пациентки с цистоцеле, которым лечение проводилось с использованием метода двойной пликацией пубоцервикальной фасции по авторской методике проф. М.Р. Оразова №2781325 от 20.06.2022.

Длительность наблюдения после хирургического лечения составила 12 мес. Оценивали частоту интра- и послеоперационных осложнений, а также анатомические (частота рецидивов) и функциональные (нивелирование симптоматики) результаты лечения.

Осмотры пациенток проводили через 3, 9 и 12 мес после операции.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Рассчитывали средние значения со стандартной ошибкой среднего, в то время как качественные параметры представляли в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациенток в соответствующих группах.

Таблица 1. Интраоперационные показатели пациенток (M±m)
 Table 1. Intraoperative characteristics of the patients (M±m)

Показатели	Группа 1 (сравнения) n=60	Группа 2 (основная) n=52
Длительность операции, мин	57,2±8,4	52,4±11,3
Объем кровопотери, мл	83,1±10,6	62,5±8,4*

*Различия статистически значимы ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей группы 1 (критерий Манна–Уитни).

Таблица 2. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде
 Table 2. Rate of complications in the early postoperative period

Осложнение	Группа 1 (сравнения) n=60		Группа 2 (основная) n=52	
	абс.	%	абс.	%
Острая задержка мочи	14	23,3	2	3,8*
Боли и дискомфорт в области промежности	28	46,7	3	5,8*

*Различия статистически значимы ($p<0,05$) относительно соответствующих показателей группы 1.

Таблица 3. Жалобы пациенток после хирургического лечения цистоцеле
 Table 3. Patients' complaints after the cystocele surgery

Жалобы	Группа 1 (сравнения) n=60		Группа 2 (основная) n=52	
	абс.	%	абс.	%
Ощущение инородного тела	13	21,7	2	3,8*
Затрудненное мочеиспускание	7	11,7	3	5,8
Поллакиурия	14	23,3	6	11,5
Ургентная инконтиненция	5	8,3	4	7,6
Стрессовая инконтиненция	3	5,0	2	3,8
Диспареуния	14	23,3	2	3,8*

*Различия статистически значимы (при $p<0,05$) относительно соответствующего показателя группы 1 (кр. χ^2).

Межгрупповые сравнения по количественным показателям проводили с использованием рангового непараметрического критерия Манна–Уитни в случае непараметрического распределения значений показателей и/или значительной разницы дисперсий в группах. Для анализа различий по качественным параметрам использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при недостижении p порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

Результаты исследования

Пациентки изучаемой когорты не различались по возрасту, антропометрическим данным, социальному статусу и клиническим характеристикам основного заболевания ($p\geq 0,05$). Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 53,2±9,6 года.

Оценка жалоб пациенток, страдающих цистоцеле, включенных в исследование, показала, что их средняя длительность существенно не различалась между изученными группами, составляя 5,2±1,5 года в группе 1 и 4,5±1,9 года в группе 2.

В ходе интраоперационного анализа было установлено отсутствие достоверных различий в длительности проводимых операций у пациенток изучаемой когорты ($p\geq 0,05$) (табл. 1).

Анализ интраоперационной кровопотери показал, что средний объем кровопотери был достоверно меньше при выполнении двойной фасциопластики, в сравнении с традиционным хирургическим подходом (62,5±8,4 мл против 83,1±10,6 мл; $p<0,05$) коррекции цистоцеле.

При этом следует отметить, что в процессе выполнения операций не было зарегистрировано ни одного случая интраоперационных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование.

Анализ частоты ранних послеоперационных осложнений показал достоверно высокую встречаемость острой задержки мочи у пациенток после перенесенной традиционной операции, в сравнении с двойной фасциопластикой (23,3% против 3,8%, $p<0,05$); табл. 2.

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что у 28 (46,7%) пациенток после традиционной хирургической коррекции цистоцеле в раннем послеоперационном периоде регистрировались боли и дискомфорт в области промежности (в основной группе – 5,8% соответственно, $p<0,05$).

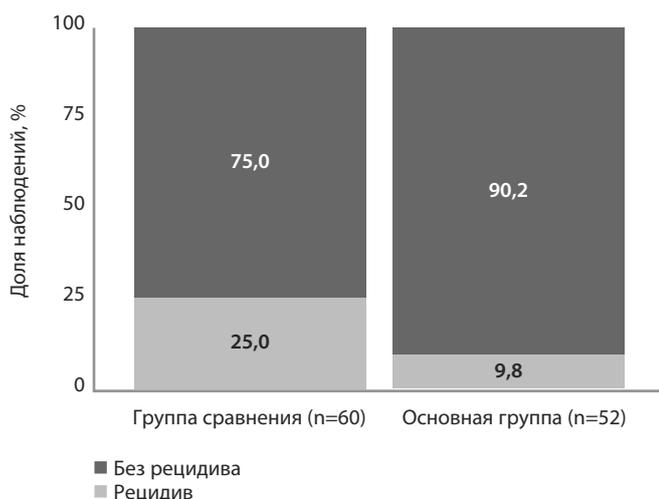
Оценка функциональных результатов после хирургического лечения продемонстрировала, что у 25,0% пациенток, прооперированных в традиционной технике, чаще сохранялись жалобы на ургентное недержание мочи (в основной группе – 15,4% соответственно, $p<0,05$); табл. 3.

Таблица 4. Частота рецидива в течение 12 мес после хирургического лечения цистоцеле
Table 4. Rate of recurrence within 12 months after the cystocele surgery

Категория	Группа		p
	сравнения (n=60)	основная (n=52)	
Без рецидива	45 (75,0)	46 (90,2)	0,038*
Рецидив	15 (25,0)	5 (9,8)	

*Различия статистически значимы (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя группы 1 (критерий χ^2).

Шансы возникновения рецидива в зависимости от группы Chance of recurrence depending on the group.



Между тем даже после успешно выполненной хирургической коррекции чувство инородного тела в области промежности значимо чаще отмечали пациентки после традиционной хирургической коррекции цистоцеле (21,7% против 3,8% соответственно; $p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы проанализированных данных в ходе настоящего сравнительного исследования, следует подчеркнуть, что установлена четкая негативная тенденция к увеличению распространенности затрудненного мочеиспускания и поллакиурии после хирургического вмешательства у пациенток группы 1 (11,7% и 23,3%), в сравнении женщинами, прооперированными методом двойной фасциопликацией (5,8% и 11,5%). Достоверных различий по частоте проявлений стрессовой и ургентной инконтиненции отмечено не было ($p \geq 0,05$).

Небезынтересен факт достоверно низкой частоты возникновения диспареунии у пациенток после использования метода двойной фасциопликацией (3,8% против 23,3%), в сравнении с традиционным хирургическим подходом к коррекции цистоцеле ($p < 0,05$).

Заключительным этапом исследования была проанализирована частота возникновения рецидива цистоцеле в течение года после хирургического вмешательства (табл. 4).

Результатами настоящего исследования установлено, что использование метода двойной фасциопликацией пубоцервикальной фасции достоверно (в 2,5 раза) снижает частоту рецидивов в течение 12 мес наблюдения

после хирургического лечения цистоцеле, в сравнении с традиционной передней кольпорафией.

В соответствии с представленными в табл. 4 данными, при оценке частоты рецидива в течение 12 мес были установлены существенные межгрупповые различия (см. рисунок).

Следует констатировать, что шансы возникновения рецидива цистоцеле у пациенток после хирургического лечения методом двойной пликацией пубоцервикальной фасции были статистически значимо ниже в 3,067 раза, чем у женщин, перенесших традиционную кольпорафию (отношение шансов 0,326; 95% доверительный интервал 0,109–0,972).

Обсуждение

В последние годы отмечается негативная тенденция увеличения распространенности как первичного пролапса тазовых органов, так и его рецидивов [1]. Как правило, цистоцеле ассоциируется с нарушением нормального функционирования мочевого пузыря в виде неполного его опорожнения и уретры, что приводит к недержанию мочи, поллакиурии, никтурии [2].

К 80-летнему возрасту до 13% женщин в течение жизни переносят (одну и более!) операцию из-за различных вариантов пролапса тазовых органов, в том числе из-за цистоцеле [7]. Предполагают, что развитию этой нозологии способствуют изменения содержания эластина во внутренней фасции таза [8].

С целью коррекции указанных симптомов рекомендуются ряд консервативных и инвазивных методов, включающих физиотерапию, тренинг мышц тазового дна, использование пессариев [1–3, 9].

Проведен ряд исследований, в рамках которых выполнялось сравнение эффективности расширенной реконструкции передней стенки влагалища и реконструкции нативными тканями. В Кокрейновском обзоре С. Maher и соавт. (2016 г.) было показано, что использование биологических трансплантатов или рассасывающегося сетчатого имплантата имеет незначительные преимущества по сравнению с выполнением традиционной кольпорафии [4]. Несмотря на то, что передняя кольпорафия с использованием сетчатого имплантата представляется более эффективной с точки зрения восстановления нормальной анатомии переднего компартмента тазового дна, частота осложнений (интра-послеоперационных!) после указанных технологий остается достаточно высокой [10, 11].

К основным недостаткам традиционной передней пластики с использованием нативных тканей при хирургическом лечении цистоцеле относят отсутствие стандартиза-

ции хирургической техники, а также отсутствие общепринятых критериев эффективности вмешательства.

Согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров-гинекологов, использование синтетической сетки с целью коррекции опущения/выпадения передней стенки влагалища и, соответственно, цистоцеле улучшает потенциальные клинические исходы в долгосрочной перспективе. Кроме того, сочетание передней кольпорафии с абдоминальной сакрокольпопексией с использованием синтетической сетки может способствовать снижению частоты рецидивов [12].

Необходимо отметить результаты исследования К.Р. Avion и соавт. (2023 г.), включающего пациенток с предшествующей передней кольпорафией, выполненной по поводу верифицированного цистоцеле. Было доказано, что передняя кольпорафия как метод коррекции цистоцеле является эффективным методом как с клинической точки зрения (у всех пациенток отмечались позитивные анатомические и функциональные результаты), так и в контексте качества жизни (абсолютное большинство женщин отмечали очень высокую степень удовлетворенности результатами лечения и лишь одна пациентка отмечала умеренное улучшение качества жизни) [13].

Проведенный в рамках нашего исследования анализ частоты осложнений показал, что в обеих группах интраоперационных осложнений не наблюдалось. Оценка ранних послеоперационных осложнений, а также анатомических и функциональных результатов лечения продемонстрировал явные/достоверные преимущества хирургической коррекции цистоцеле методом двойной пликация пубоцервикальной фасции, в сравнении с традиционной передней кольпорафией.

Заключение

Справедливости ради следует констатировать удивительный факт, что пролапс тазовых органов – проблема, не имеющая идеального решения. Единого мнения об этиопатогенезе генитальных пролапсов в целом и цистоцеле в частности до сих пор, к сожалению, нет. Ни одна из множества предложенных теорий не может полностью объяснить всех причин возникновения пролапса, внятно обосновать этапы патогенеза [1].

Несмотря на десятки сотен вариантов хирургической коррекции, идеальной операции при генитальном пролапсе – безрецидивной, не нарушающей функции тазового дна – до сих пор, к большому сожалению, нет.

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено, что использование метода двойной пликации пубоцервикальной фасции обладает явными преимуществами перед традиционной передней кольпорафией в хирургической коррекции цистоцеле. А именно, он сопровождался статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей интраоперационной кровопотерей, более низкой частотой ранних послеоперационных осложнений, таких как острая задержка мочи, боли и дискомфорт в области промежности. Двойная пликация пубоцервикальной фасции представляется эффективной и безопасной хирургической методикой для лечения пациенток с симптомным цистоцеле: достоверно ($p < 0,05$) повышает анатомические и функциональные исходы лечения и в 2,5 раза снижает частоту рецидивов в течение 12 мес наблюдения, в сравнении с традиционной передней кольпорафией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Достиева Ш.М. и др. Пролапс тазовых органов – проблема, не имеющая идеального решения. *Трудный пациент.* 2019;(08-09):23-7.
- Orazov M.R., Toktar L.R., Dostieva Sh.M. et al. Pelvic organ prolapse is a problem that does not have an ideal solution. *A difficult patient.* 2019;(08-09):23-7 (in Russian).
- Shi W, Guo L. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2023;43(1):2160929.
- Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3122-9.
- Ramadhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy. *Clin Anat.* 2017;30:946-52.
- Li C, Gong Y, Wang B. The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapses: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(7):981-992.
- Maher C, Feiner B, Baessler K et al. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(11):CD004014.
- Chinthakanan O, Miklos JR, Moore RD. Laparoscopic Paravaginal Defect Repair: Surgical Technique and a Literature Review. *Surg Technol Int.* 2015;27:173-83.
- Weber MA, Kleijn MH, Langendam M et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136265. Urogynecologic surgical mesh implants. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/urogynecologic-surgical-mesh-implants>.
- Anglès-Acedo S, Ros-Cerro C, Escura-Sancho S et al. Female sexuality before and after sacrocolpopexy or vaginal mesh: Is vaginal length one of the key factors? *Int Urogynecol J.* 2022;33(1):143-52.
- Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;(54):12-30.
- Байбулатова Л.Р., Бакиева Э.А., Колосова Е.Г., Кутлубаева Э.Р. Медико-социальные проблемы пролапса гениталий у женщин. *Студенческий вестник.* 2020;11-1(109):101-4.
- Baibulatova L.R., Bakieva E.A., Kolosova E.G., Kutlubayeva E.R. Medical and social problems of genital prolapse in women. *Student Bulletin.* 2020;11-1(109):101-4. (in Russian).
- ACOG pelvic organ prolapse guideline, 2022.
- Avion KP, Kramo NAF, Zouan F et al. Vaginal Cystocele Cure at Bouake University Hospital (Chu): Anatomical and Functional Results. *Open Journal of Urology.* 2023;13(9):337-44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Локшин Вячеслав Нотанович – академик НАН РК, проф., главный репродуктолог МЗРК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР PERSONA. E-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz; ORCID: 0000-0002-4792-5380

Рузиматова Юлия Иномовна – магистр медицины, врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «ХАК». E-mail: mulya_1@mail.ru, ORCID: 0009-0000-7985-281X

Павлова Анастасия Евгеньевна – студентка 6 курса Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: acbyf@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6791-7274

Поступила в редакцию: 06.03.2024

Поступила после рецензирования: 13.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Vyacheslav N. Lokshin – Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., President of Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of ICRC PERSONA. E-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz; ORCID: 0000-0002-4792-5380

Yulia I. Ruzimatova – Master of Medicine, obstetrician-gynecologist, HAK Medical Centre. E-mail: mulya_1@mail.ru, ORCID: 0009-0000-7985-281X

Anastasia E. Pavlova – 6th year student of People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: acbyf@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6791-7274

Received: 06.03.2024

Revised: 13.03.2024

Accepted: 14.03.2024



Оригинальная статья

Состояние ренальной гемодинамики и нарушение функции почек в первые сутки после перкутанной нефролитотрипсии

Л.Е. Белый¹✉, А.В. Клочков^{1,2}, В.В. Клочков¹, А.Г. Шмырин²¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»²ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова

✉lbely@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. За последнее десятилетие перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) стала одним из самых популярных методов лечения мочекаменной болезни по причине высокой эффективности метода в сочетании с низкой частотой осложнений и сокращением сроков госпитализации. Однако влияние ПНЛ на функцию почек изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования стала оценка изменений ренальной гемодинамики и функции почек в раннем послеоперационном периоде, вызванных применением ПНЛ.

Материал и методы. Проанализированы клинические данные 18 пациентов, подвергшихся ПНЛ. Всем пациентам до и после ПНЛ проводили определение уровня креатинина в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек с доплерографией почечного кровотока, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации. Размеры, плотность конкремента и его локализацию в почке определяли с помощью компьютерной томографии.

Результаты. Средний размер конкрементов составил $224,4 \pm 38,5$ мм², средняя плотность – 1152 ± 76 НУ. Длительность хирургического вмешательства – $96,1 \pm 9,2$ мин. У 7 пациентов после ПНЛ уровень креатинина снизился по сравнению с дооперационным, в то время как у остальных 11 уровень креатинина в раннем послеоперационном периоде вырос ($p < 0,001$). ОПП развилось у трех пациентов (16,7%): произошло повышение концентрации креатинина на $40,7 \pm 11,7$ мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с улучшением и ухудшением функции почек в первые сутки после операции были выявлены однотипные изменения. Происходило повышение резистивности сосудистого русла. Это не позволяет использовать показатели доплерографии почечного кровотока в качестве прогностических предикторов нарушения функции почек. В отличие от длительности вмешательства размер камня остается главным предиктором риска острого повреждения почек после ПНЛ.

Ключевые слова: острое повреждение почек, перкутанная нефролитотрипсия, мочекаменная болезнь, креатинин, почечный кровоток.

Для цитирования: Белый Л.Е., Клочков А.В., Клочков В.В., Шмырин А.Г. Состояние ренальной гемодинамики и нарушение функции почек в первые сутки после перкутанной нефролитотрипсии. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (6): 63–68. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00436

Original article

Renal hemodynamic changes and kidney function in the first day after percutaneous nephrolithotripsy

Л.Е. Belyi¹✉, А.В. Klochkov^{1,2}, V.V. Klochkov¹, A.G. Shmyrin²¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia²Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized types of Medical Care named after Honored Doctor of Russia E.M. Chuchkalov, Ulyanovsk, Russia

✉lbely@yandex.ru

Abstract

Background. Over the past decade, percutaneous nephrolithotripsy (PNL) has become one of the most popular treatments for urolithiasis. The reason is the high efficiency of the method in combination with a low incidence of complications and a shorter period of hospitalization. However, the effect of PNL on renal function has not been sufficiently studied.

The aim of this study was to evaluate changes in renal hemodynamics and kidney function in the early postoperative period after PNL.

Patients and Methods. The clinical data of 18 patients who underwent PNL were analyzed. Serum creatinine levels were determined in all patients before and after PNL, glomerular filtration rate was calculated, and ultrasound examination of the kidneys with dopplerography of renal blood flow was performed. The size, density of the stone and its localization in the kidney were determined using computed tomography.

Results. The average size of the stones was $224,4 \pm 38,5$ mm², the average density was 1152 ± 76 HU. The duration of surgical intervention is $96,1 \pm 9,2$ minutes. In 7 patients after PNL, creatinine levels decreased compared to preoperative, while in the remaining 11 patients, creatinine levels increased in the early postoperative period ($p < 0,001$). Acute kidney injury developed in three patients (16,7%): there was an increase in creatinine concentration by $40,7 \pm 11,7$ mcmol/l compared with the baseline level. In patients with both improved renal function on the first day after surgery and with deterioration of function, the same type of changes were revealed. There was an increase in vascular resistivity. This does not allow the use of dopplerography of renal blood flow as prognostic predictors of impaired renal function. Unlike the duration of the intervention, the size of the stone remains the main predictor of the risk of acute kidney injury after PNL.

Keywords: **acute kidney injury, percutaneous nephrolithotripsy, urolithiasis, creatinine, renal blood flow**

For citation: Belyi L.E., Klochkov A.V., Klochkov V.V., Shmyrin A.G. Renal hemodynamic changes and kidney function in the first day after percutaneous nephrolithotripsy. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (6): 63–68 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00436

Введение

Не вызывает сомнений, что активное внедрение эндоскопических методов хирургического лечения мочекаменной болезни (МКБ) – одно из величайших и важных достижений в урологической практике за последние 50 лет. Среди обширного арсенала эндоурологических методов лечения нефролитиаза перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) является одной из наиболее часто используемых эндоскопических процедур [1, 2]. Причины популярности ПНЛ – высокая эффективность метода в сочетании с низкой частотой осложнений и сокращением сроков госпитализации вследствие малоинвазивности [3]. Рецидивирующий характер течения МКБ часто диктует необходимость выполнения повторных вмешательств, поэтому при выборе метода хирургического лечения первостепенное значение имеет обеспечение сохранности функции почек [4]. Известно, что урологические пациенты входят в группу высокого риска развития острого повреждения почек (ОПП) вследствие обструктивных уропатий, уросепсиса, а также нарушения функции почек, возникающего в ряде случаев после хирургических вмешательств [5]. Однако систематические обзоры и метаанализы последних лет, посвященные оценке эффективности и безопасности эндоурологических методов и в том числе ПНЛ, прежде всего были сосредоточены на возможностях достижения stone-free статуса и таких послеоперационных осложнениях, как кровотечение и инфекция [6]. Существуют лишь отдельные сообщения о возможном влиянии тех или иных эндоурологических процедур на функцию почек. Очевидно, это связано с тем, что малоинвазивные эндоурологические операции в большинстве случаев завершаются успешно, пациенты покидают клинику в тот же или в первый послеоперационный день, а функция почек обычно не контролируется даже в течение первой послеоперационной недели [7]. В то же время ОПП, развившееся в послеоперационном периоде, – грозное осложнение, наблюдающееся у 6,7–38,2% урологических пациентов [5].

Целью настоящего исследования стала оценка изменений ренальной гемодинамики и функции почек в раннем послеоперационном периоде, вызванных применением ПНЛ.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовала группа пациентов, страдающих МКБ и проходивших лечение в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Всем пациентам была проведена ПНЛ, включение всех пациентов в исследование осуществлялось случайным образом. Исследование носило проспективный характер. Были проанализированы клинические данные 18 пациентов: 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 31 до 72 лет. Средний возраст пациентов составил $50,7 \pm 2,9$ года. Конкременты, по поводу которых выполняли ПНЛ, у 4 пациентов располагались в одной из почечных чашечек, у остальных 14 пациентов диагностировали конкременты почечной

лоханки. В исследовании не было пациентов с одной почкой, все имели нормальные контралатеральные почки.

Перед операцией всем пациентам провели стандартные лабораторные исследования. Исследование концентрации креатинина выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США) по стандартной методике с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Beckman. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась с помощью СКД-ЕРІ формулы. Хроническую болезнь почек определяли по расчетной скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². ОПП диагностировали, согласно рекомендациям KDIGO [8], по креатинину сыворотки и диурезу: о развитии ОПП в раннем послеоперационном периоде свидетельствовало повышение уровня креатинина в сыворотке крови, превышающее или равное 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч либо снижение диуреза до уровня, меньшего или равного 0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч.

Всем пациентам перед и после ПНЛ проводили ультразвуковое исследование почек, мочеточников и мочевого пузыря с использованием ультразвукового сканера Hitachi Aloka Arietta v70. Изучение количественных параметров кровотока в междолевых артериях почек до хирургического вмешательства и в первые сутки послеоперационного периода проводили с помощью спектрального доплеровского режима. Определяли пиковую систолическую скорость кровотока – VPS, конечную диастолическую скорость кровотока – VED, на основании которых рассчитывали индекс резистивности Ri, равный отношению разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока. Компьютерная томография почек и мочеточников без контрастного усиления выполнялась на томографе GE Lightspeed VCT (США). Плотность конкрементов оценивали по шкале Hounsfield (HU), а размер конкремента рассчитывали как произведение двух максимальных размеров камня на томограммах и выражали в мм² [9].

Все вмешательства выполнены под эндотрахеальным наркозом в положении на спине после предварительной катетеризации ипсилатерального мочеточника с фиксацией последнего к уретральному катетеру Foley 16–18Ch. Доступ к чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) почки осуществляли иглой Shiba 18G под рентгеноскопическим контролем. Дилатацию пункционного хода осуществляли при помощи дилататоров Amplatz 24–28 Ch с установкой кожуха Amplatz 26–30 Ch, а затем нефроскопа Richard Wolf №24–26 Ch. У всех пациентов ПНЛ выполнена с формированием одного перкутанного тракта. Для дезинтеграции конкрементов использовали гольмиевый лазер Auriga XL «Boston Scientific» в режиме литотрипсии 8–12 Гц, 1200–2500 мДж с последующей лапаксией фрагментов камня. Оперативное вмешательство завершали установкой нефростомического дренажа №16–20 Ch. Время выполнения операции измеряли с момента начала цистоскопии и катете-

ризации почки до момента наложения повязки. Уретральный и мочеточниковый катетеры удаляли в течение первых 24 ч после операции.

Статистическую обработку результатов и математическое моделирование проводили с использованием Microsoft Excel (MS Office`2016) и компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA). Вычисляли средние значения, дисперсии, средние квадратические отклонения и их ошибки. Все данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка средней арифметической. Определение значимости различий двух выборок проводили с использованием t -критерия Стьюдента. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными. Корреляционный анализ для двух переменных выполняли с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Математическое моделирование зависимостей между признаками осуществлялось с использованием методов наименьших квадратов и аппроксимации, при этом качество аппроксимации оценивали по максимуму оценки достоверности.

Результаты

Средний размер конкрементов составил $224,4 \pm 38,5$ мм², их плотность варьировала от 461 НУ до 1600 НУ, средняя плотность – 1152 ± 76 НУ. Длительность хирургического вмешательства – $96,1 \pm 9,2$ мин. Уровень креатинина сыворотки до операции составлял $80,3 \pm 3,9$ мкмоль/л, а в первые сутки после операции – $87,4 \pm 4,4$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Среднее значение СКФ до операции составляло $91,5 \pm 4,3$ мл/мин/1,73 м², а в первые сутки после операции – $84,6 \pm 5,2$ мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$). Примечательно, что у 7 пациентов после хирургического вмешательства уровень креатинина снизился по сравнению с дооперационным и составил $71,3 \pm 5,2$ мкмоль/л, в то время как у остальных 11 уровень креатинина в раннем послеоперационном периоде вырос – $97,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$). ОПП развилось у трех пациентов (16,7%): произошло повышение концентрации креатинина на $40,7 \pm 11,7$ мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем.

При исследовании почечной гемодинамики установлено достоверное увеличение V_{PS} в междолевых артериях оперированной почки в раннем послеоперационном периоде: среднее значение V_{PS} до хирургического вмешательства составляло $38,6 \pm 1,7$ см/сек, а после вмешательства – $44,4 \pm 2,2$ см/сек ($p < 0,05$). Кроме этого, зафиксировано недостоверное повышение V_{ED} : до вмешательства этот показатель был $14,8 \pm 0,6$ см/сек, в послеоперационном периоде – $15,6 \pm 1,0$ см/сек ($p > 0,05$).

Среднее значение R_i до ПНЛ составило $0,61 \pm 0,01$, а в первые сутки послеоперационного периода – $0,65 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Важно заметить, что в подгруппе пациентов со снижением креатинина в послеоперационном периоде R_i составил $0,65 \pm 0,02$, достоверно не отличаясь от R_i в подгруппе пациентов с повышением креатинина в сыворотке крови – $0,65 \pm 0,01$ ($p > 0,05$).

Был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена для определения силы и направления взаимосвязи между длитель-

ностью хирургического вмешательства и значениями R_i , уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ после ПНЛ. Коэффициент корреляции Спирмена между длительностью вмешательства и R_i составил 0,15, что свидетельствует о наличии слабой статистически не значимой прямой зависимости между признаками ($p > 0,05$). Коэффициент корреляции Спирмена между длительностью вмешательства и концентрацией креатинина в сыворотке крови был равен 0,27, что также демонстрирует слабую прямую зависимость ($p > 0,05$). Коэффициент корреляции между длительностью вмешательства и СКФ равен -0,15, что указывает на существование между признаками обратной связи слабой силы ($p > 0,05$).

Примечательно, что при определении силы и направления связи между размером конкремента и уровнем креатинина и СКФ были получены иные результаты. Коэффициент корреляции Спирмена между размером конкремента и концентрацией креатинина составил 0,84, что свидетельствует о наличии сильной прямой связи между признаками ($v < 0,05$). Коэффициент корреляции Спирмена между размером конкремента и значением СКФ составил -0,81, что доказывает наличие сильной обратной связи между признаками ($p < 0,05$). Связь между размером камня и значением R_i в междолевых артериях почки после вмешательства оказалась слабой (коэффициент Спирмена был равен 0,1; $p > 0,05$).

При изучении кривых аппроксимации, отражающих зависимость концентрации креатинина в первые сутки послеоперационного периода от размера камня, установлено, что наибольшую достоверность аппроксимации ($R^2 = 0,68$) имеет линейная кривая (рис. 1), описываемая уравнением:

$$y = 0,1812x + 52,281$$

Решая данное линейное уравнение, легко выяснить, что у пациентов с размерами конкрементов 100 мм², 200 мм² и 300 мм² прогнозируемый уровень креатинина составил 70,4 мкмоль/л, 88,5 мкмоль/л и 106,6 мкмоль/л, соответственно.

По итогам анализа кривых аппроксимации, отражающих зависимость значения СКФ в первые сутки послеоперационного периода от размера конкремента, наибольшую достоверность аппроксимации ($R^2 = 0,66$) имеет параболическая кривая (рис. 2), описываемая уравнением:

$$y = 0,0007x^2 - 0,4539x + 140,74$$

Решая данное уравнение, легко выяснить, что у пациентов с размерами конкрементов 100 мм², 200 мм² и 300 мм² прогнозируемый уровень СКФ будет составлять 102,4 мл/мин/1,73 м², 78 мл/мин/1,73 м², 67,6 мл/мин/1,73 м² соответственно. Однако это уравнение можно применить лишь для конкрементов, не превышающих размер 324 мм², поскольку при этом значении абсциссы ($x = 324$) параболическая кривая достигает своей вершины. Прогнозировать уровень СКФ у пациентов с конкрементами большего размера в этом случае можно с помощью линейной кривой с достоверностью аппроксимации $R^2 = 0,63$ (рис. 2), описываемой уравнением:

$$y = -0,2086x + 123,94$$

Рис. 1. Зависимость креатинина сыворотки крови от размера конкремента в первые сутки после ПНЛ.

Fig. 1. Serum creatinine as a function of the concrement size on day 1 after percutaneous nephrolithotripsy.

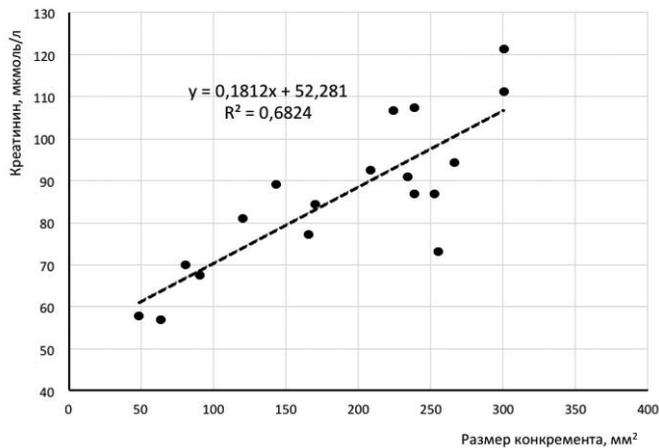
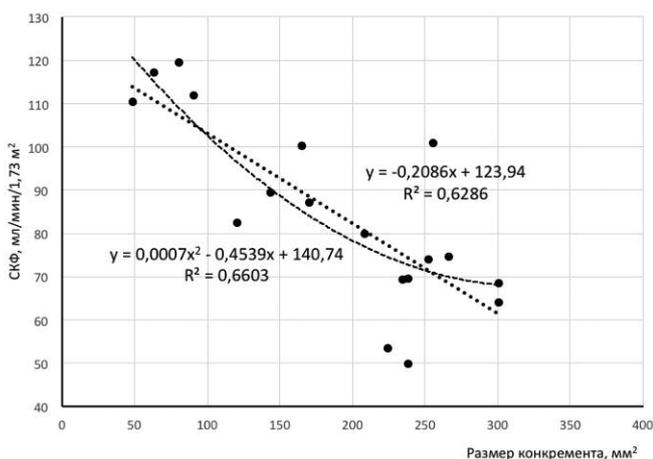


Рис. 2. Зависимость СКФ от размера конкремента в первые сутки после ПНЛ.

Fig. 2. GFR as a function of the concrement size on day 1 after percutaneous nephrolithotripsy.



Согласно данному уравнению, при размерах камня - 400 мм² прогнозируемый уровень СКФ будет составлять 40,5 мл/мин/1,73 м².

При корреляционном анализе с расчетом коэффициента корреляции Спирмена для определения силы и направления взаимосвязи между плотностью конкремента и уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ после ПНЛ показано наличие слабой прямой и слабой обратной связи между признаками соответственно, что, возможно, обусловлено малым объемом выборки.

Обсуждение результатов

Принято считать, что хирургическое лечение МКБ должно в конечном итоге привести к улучшению функционального состояния почек, хотя очевидно, что само по себе оперативное вмешательство может оказать негативный эффект на функцию органа. ПНЛ - не исключение. S. Pillai и соавт. [4] сообщают о развитии ОПП после ПНЛ в 9,2%. Этим данным и другим сообщениям

[5] не противоречат результаты нашего исследования. Тем не менее однозначного мнения о влиянии ПНЛ на функцию почек нет. T. Reeves и соавт. [10] выполнили систематический обзор 21 исследования, опубликованного с 1999 по 2019 г. и посвященного влиянию ПНЛ на функцию почек. По результатам трех исследований продемонстрировано значительное улучшение функции почек после ПНЛ. В восьми исследованиях не было выявлено принципиального улучшения функции, но можно было говорить о наметившихся тенденциях к улучшению. В других восьми исследованиях не было отмечено существенных изменений функции почек. R.K. Handa и соавт. [11] указывают на ухудшение функции почек в первые сутки после ПНЛ, в то время как N.J. Hegarty и соавт. [12] отмечают значительное ухудшение функции почек у пациентов после ПНЛ с формированием нескольких перкутаных трактов и отсутствие изменений функции при вмешательстве через один тракт. A.S. Fayad и соавт. [13] сообщают, что у пациентов с изначальным снижением функции почек до выполнения ПНЛ происходит дальнейшее значительное ее ухудшение после вмешательства, в то время как у пациентов с изначально нормальной функцией почек последняя остается стабильной и после операции. У всех пациентов, включенных в наше исследование, не было изначальных нарушений функции почек, а все вмешательства были выполнены с формированием одного тракта, однако сценарии изменения функции почек в первые сутки после ПНЛ были различными. Снижение уровня креатинина в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде у 39% пациентов в нашем исследовании, возможно, обусловлено удалением конкрементов, в той или иной степени вызывающих обструкцию мочевых путей [9], и указывает на улучшение функции почек. Ухудшение функции почек с развитием ОПП у части пациентов может быть связано непосредственно с механической травмой почечной паренхимы во время создания доступа в ЧЛС. Обеспечение доступа к полостной системе почки приводит к локальному повреждению почечной паренхимы и развитию ишемии вследствие индуцированной вазоконстрикции [11]. Повреждение почечной паренхимы не ограничивается исключительно местом входа иглы, а может расширяться вследствие вазоконстрикции соседних почечных сосудов [7]. Об этом феномене свидетельствуют результаты нашего исследования почечной гемодинамики в первые сутки после ПНЛ: наблюдается достоверное повышение резистивности сосудистого русла почки. В ответ на механическую травму почка инициирует секрецию ренина, происходит увеличение концентрации ангиотензина II, что, возможно, приводит к вазоконстрикции [14]. Тем не менее средние значения Ri были ниже общепринятого патологического уровня, равного 0,70, как до, так и после вмешательства. Сосудистая дисфункция может играть важную роль в патогенезе ОПП [15]. В ряде исследований Ri использовали для оценки почечной перфузии [16], прогнозирования дисфункции почек [17, 18] и восстановления после ОПП. Попытки

использования показателей почечной гемодинамики в прогнозировании развития ОПП в первую очередь связаны с тем, что креатинин является слабым индикатором повреждения почек на ранних этапах, поскольку для его повышения должно произойти значительное снижение функции почек [19]. Однако в нашем исследовании R_i у пациентов с повышением креатинина в сыворотке крови достигал тех же значений, что и у пациентов со снижением креатинина в первые сутки после ПНЛ. Иными словами, использовать доплерографию почечного кровотока для прогнозирования нарушений функции почек в послеоперационном периоде не представляется возможным. Очевидно, что помимо механической травмы почки в качестве дополнительных факторов, влияющих на ее функцию, следует указать ирригацию жидкости в ЧЛС под высоким давлением [20], а также тепловое повреждение тканей вследствие применения гольмиевого лазера [21]. Совокупность всех повреждающих факторов приводит к активации симпатической нервной системы, которая посредством почечного рефлекса участвует в развитии вазоконстрикции в сосудистом русле контралатеральной почки [7].

Поскольку ОПП развивается практически у каждого 7-го пациента после ПНЛ, а нарушение функции почек встречается значительно чаще, необходим поиск предикторов повреждения почек. Прогнозирование нарушения функции почек после ПНЛ в раннем послеоперационном периоде может быть полезным при последующем наблюдении, особенно при ведении пациентов из группы риска и подборе медикаментозной терапии [9]. Все предикторы нарушения функции почек делят на факторы, связанные с пациентом, факторы, обусловленные особенностями хирургического вмешательства, и факторы, связанные со спецификой конкремента [4].

Известно, что к факторам пациента необходимо отнести пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии и сахарного диабета [22], а также предоперационное использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибиторов ангиотензина II. Изучение этих факторов не входило в задачи настоящего исследования.

В качестве одного из хирургических предикторов нарушения функции почек обсуждается длительность вмешательства. Отсутствие статистически значимой корреляционной зависимости между длительностью вмешательства и значениями R_i , уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ в нашем исследовании можно объяснить следующим. У каждого пациента различные этапы вмешательства имеют разную продолжительность и доли времени, затраченного на обеспечение до-

ступа, непосредственно литотрипсию. Кроме того, продолжительная литотрипсия требует большей по объему ирригации. Иными словами, действие ключевых повреждающих факторов (механическая травма при обеспечении доступа, тепловое повреждение при литотрипсии, повышение внутрилоханочного давления при ирригации) в каждом конкретном случае различно по продолжительности.

Сильная прямая связь между размером конкремента и уровнем креатинина и сильная обратная связь между размером конкремента и СКФ позволяет считать размер конкремента одним из ключевых предикторов развития нарушений функции почек после ПНЛ. О необходимости принятия во внимание размера конкремента при прогнозировании риска ОПП при малоинвазивном лечении МКБ сообщают и другие исследователи [23, 24]. При анализе линейной кривой, описывающей зависимость уровня креатинина от размера конкремента, видно, что при размере камня 500 мм² ожидаемый уровень креатинина составляет 142,8 мкмоль/л, что может указывать на развитие ОПП I стадии (повышение уровня креатинина в сыворотке крови, превышающее или равное 26,5 мкмоль/л) при базовом уровне креатинина, находящегося на верхней границе диапазона нормальных референсных значений.

Заключение

В нашем исследовании ОПП в первые сутки после ПНЛ развилось у 16,7% пациентов. Это соответствует результатам других аналогичных исследований и заставляет задуматься о необходимости поиска новых предикторов развития ОПП. Наша попытка изучить возможность применения динамики доплерографических показателей ренального кровотока для прогнозирования развития нарушений функции почек не увенчалась успехом, поскольку у пациентов как с улучшением, так и с ухудшением функции почек в первые сутки после операции были выявлены однотипные изменения. Происходило повышение резистивности сосудистого русла, очевидно, обусловленное сочетанным воздействием механической травмы, повышенного внутрилоханочного давления и теплового стресса. Также в нашем исследовании показано, что использовать длительность ПНЛ как прогностический фактор риска развития ОПП не представляется возможным. В то же время размер камня остается главным предиктором риска ОПП после ПНЛ. Согласно итогам математического моделирования зависимостей между признаками, размер камня более 500 мм² (произведение двух максимальных размеров камня на компьютерных томограммах) является прогностическим фактором риска ОПП в первые сутки после ПНЛ.

Литература / References

1. Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Сухих С.О., Пушкар Д.Ю. Эффективность, безопасность и технические особенности выполнения перкутанной нефролитотомии с точки зрения доказательной медицины (систематический обзор метаанализов). *Вестник урологии*. 2024;12(2):87–107. DOI: Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K., Sukhikh S.O., Pushkar D.Yu. Evidence-based efficacy, safety and technical features of performing percutaneous nephrolithotomy (systematic review of meta-analyses). *Urology Herald*. 2024;12(2):87–107. (In Russian.)

2. Гаджиев Н.К., Обидняк В.М., Горелов Д.С. Осложнения перкутанной нефролитотрипсии: диагностика и лечение. *Урология*. 2020;5:139–148. DOI: 10.18565/urology.2020.5.139-148
- Gadzhiev N.K., Obidnyak V.M., Gorelov D.S. Complication after PCNL: diagnosis and management. *Urologiia*. 2020;5:139–148. DOI: 10.18565/urology.2020.5.139-148.
3. Türk C, Petřík A, Sarica K et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
4. Pillai S, Kriplani A, Chawla A et al. Acute kidney injury post-percutaneous nephrolithotomy (PNL): prospective outcomes from a university teaching hospital. *J Clin Med* 2021;10(7):1373. DOI: 10.3390/jcm10071373
5. Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, Selby NM. Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. *Nephrourol Mon*. 2013;5(5):955–61. DOI: 10.5812/numonthly.12721
6. Zheng C, Xiong B, Wang H. et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. *Urol Int*. 2014; 93: 417–24. DOI: 10.1159/000363509
7. Mykoniatis I, Sarafidis P, Memmos D et al. Are endourological procedures for nephrolithiasis treatment associated with renal injury? A review of potential mechanisms and novel diagnostic indexes. *Clin Kidney J* 2020; 13(4):531–41. DOI: 10.1093/ckj/sfaa020
8. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2:5–138.
9. Bayrak O, Seckiner I, Erturhan SM et al. Analysis of changes in the glomerular filtration rate as measured by the cockcroft-gault formula in the early period after percutaneous nephrolithotomy. *Korean J Urol* 2012;53(8):552–5. DOI: 10.4111/kju.2012.53.8.552
10. Reeves T, Pietropaolo A, Gadzhiev N et al. Role of endourological procedures (PCNL and URS) on renal function: a systematic review. *Curr Urol Rep* 2020; 21(5):21. DOI: 10.1007/s11934-020-00973-4
11. Handa RK, Matlaga BR, Connors BA et al. Acute effects of percutaneous tract dilation on renal function and structure. *J Endourol* 2006; 20(12):1030–40. DOI: 10.1089/end.2006.20.1030
12. Hegarty NJ, Desai MM. Percutaneous nephrolithotomy requiring multiple tracts: comparison of morbidity with single-tract procedures. *J Endourol* 2006;20(10):753–60. DOI: 10.1089/end.2006.20.753
13. Fayad AS, Elsheikh MG, Mosharafa A et al. Effect of multiple access tracts during percutaneous nephrolithotomy on renal function: evaluation of risk factors for renal function deterioration. *J Endourol* 2014;28(7):775–9. DOI: 10.1089/end.2013.0771
14. Atici S, Zeren S, Aribogán A. Hormonal and hemodynamic changes during percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol* 2001;32(3):311–4. DOI: 10.1023/a:1017527126481.
15. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394(10212):1949–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2
16. Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J* 2015;7(1):24. DOI: 10.1186/s13089-015-0024-6
17. Darmon M, Schortgen F, Vargas F et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011;37(1):68–76. DOI: 10.1007/s00134-010-2050-y
18. Насонова С.Н., Жиров И.В., Ледяхова М.В. и др. Возможности диагностики острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: дуплексное сканирование почечных артерий. *Терапия*. 2019;1(27):95–102 DOI: 10.18565/therapy.2019.1.95-10
- Nasonova S.N., Zhiron I.V., Ledyakhova M.V. et al. Possibilities of diagnosing acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure: duplex scanning of the renal arteries. *Therapy* 2019;1(26):95–102. (in Russian).
19. Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1677–89. DOI: 10.1097/01.asn.0000129114.92265.32
20. Tokas T, Skolarikos A, Herrmann TRW, Nagele U. Training and research in urological surgery and technology (T.R.U.S.T.) group. pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol* 2019;37(1):133–42. DOI: 10.1007/s00345-018-2379-3.
21. Aldoukhi AH, Ghani KR, Hall TL, Roberts WW. Thermal response to high-power holmium laser lithotripsy. *J Endourol* 2017;31(12):1308–12. DOI: 10.1089/end.2017.0679
22. Лебедева М.В., Камышова Е.С., Таранова М.В., Бекетов В.Д., Андреева Е.Ю. Острое повреждение почек у полиморбидных пациентов. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):7–12. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00352
- Lebedeva M.V., Kamyshova E.S., Taranova M.V., Beketov V.D., Andreeva E.Y. Acute kidney injury in polymorbid patients. *Clinical review for general practice*. 2024;5(1):7–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00352
23. Hasan AM, Riyad AM, Ahmed MA. Predictors of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotomy in adult patients: prospective observational study. *Int Urol Nephrol* 2024;56(6):1843–50. DOI: 10.1007/s11255-024-03960-7.
24. Göger YE, Özkent MS, Kılınc MT et al. Influencing factors of acute kidney injury following retrograde intrarenal surgery. *World J Urol* 2023;41(3):857–64. DOI: 10.1007/s00345-023-04301-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белый Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. Каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д.42. E-mail: lbely@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0908-1321

Клочков Артем Владимирович – врач-уролог ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», 432063, Ульяновск, ул. Корюкина, д. 28. аспирант кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». E-mail: klochkov.ul@yandex.ru

Клочков Владимир Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: klochkovvv55@yandex.ru

Шмырин Александр Геннадьевич – зав. урологическим отделением ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», 432063, Ульяновск, ул. Корюкина, д. 28. E-mail: shmyrin@mail.ru

Поступила в редакцию: 13.06.2024

Поступила после рецензирования: 19.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lev E. Belyi – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. Address: 42, Leo Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation. E-mail: lbely@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0908-1321

Artem V. Klochkov – urologist, Ulyanovsk regional clinical center of specialized types of medical care. Address: 28, Koryukina str., Ulyanovsk, 432063, Russian Federation. E-mail: klochkov.ul@yandex.ru

Vladimir V. Klochkov V.V. – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. Address: 42, Leo Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation. E-mail: klochkovvv55@yandex.ru

Alexander G. Shmyrin – head of the urological department, Ulyanovsk regional clinical center of specialized types of medical care. Address: 28, Koryukina str., Ulyanovsk, 432063, Russian Federation. E-mail: shmyrin@mail.ru

Received: 13.06.2024

Revised: 19.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Обзор

Полифенолы черники в профилактике инфекции мочевых путей: перспективы на будущее

А.И. Малявин¹, Л.Е. Белый²¹ ГУЗ «Городская поликлиника №4», Ульяновск, Россия;² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

✉ lbely@yandex.ru

Аннотация

Учитывая растущую резистентность микробной флоры к антибиотикам и широкий спектр побочных эффектов антибиотикотерапии, профилактическое назначение антибиотиков при инфекции мочевых путей должно быть последним средством после исчерпания всех иных профилактических мер. Эти меры должны включать устранение возможных факторов риска, поведенческие модификации, а также различные варианты неантимикробной профилактики. Активно разрабатывается антиадгезивная стратегия, реализуемая путем использования химических соединений, предотвращающих адгезию бактерий к уротелию. Одним из вариантов этой стратегии является применение клюквы, богатой полифенолами, обладающими антиадгезивным потенциалом. Практический интерес могут представлять и другие растения – представители рода *Vaccinium*, например черника, широко используемая в пищевой и фармацевтической промышленности, что требует изучения ее фитохимического состава и антиадгезивных возможностей. Сегодня проведено значительное количество исследований *in vitro*, демонстрирующих как антиадгезивный, так и антимикробный потенциал экстрактов из листьев и ягод черники. Экстракты из черники подавляли патогены, выделенные из образцов мочи, включая штаммы *Escherichia coli*. Экстракт черники ингибировал образование биопленки и бактериальную адгезию при тестировании полирезистентных изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus*. Полифенолы, содержащиеся в дикорастущей чернике, инактивируют не только *E. coli*, но и целый ряд как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, повреждая их клеточную мембрану, вызывая высвобождение белка и нуклеиновых кислот, снижая активность ряда микробных ферментов. Антоцианы черники могут снижать уровень аденозинтрифосфатазы в микробной клетке, увеличивая отток аденозинтрифосфата из цитоплазмы, что оказывает негативное влияние на энергетический метаболизм. Фитохимические вещества, содержащиеся в ягодах черники, могут оказывать влияние на транскрипцию генов в микробной клетке, что снижает адаптационный потенциал микроорганизмов, а также может вести к восстановлению чувствительности микроорганизмов к тем или иным антибиотикам. Существует необходимость проведения дальнейших клинических исследований, оценивающих эффективность применения черники и продуктов из нее в качестве варианта неантимикробной профилактики инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: черника, экстракты черники, инфекция мочевых путей, проантоцианидины, антоцианы, полифенолы, уропатогенная кишечная палочка.

Для цитирования: Малявин А.И., Белый Л.Е. Полифенолы черники в профилактике инфекции мочевых путей: перспективы на будущее. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 69–75. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00437

Review

Blueberry polyphenols for prevention of urinary tract infection: future perspectives

Anton I. Maliavin¹, Lev E. Belyi²¹ City Polyclinic №4, Ulyanovsk, Russia;² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

✉ lbely@yandex.ru

Abstract

Prophylactic administration of antibiotics for urinary tract infections should be the last resort after all other preventive measures have been exhausted. This is due to the resistance of microbial flora to antibiotics, a lot of side effects of antibiotic therapy. Non-antimicrobial prevention should include the elimination of possible risk factors, behavioral modifications, as well as various options for non-antimicrobial prevention. An anti-adhesive strategy is being actively developed when various chemicals prevent the adhesion of bacteria to the urothelium. One of the variants of this strategy is the use of cranberries. Cranberries contain polyphenols with anti-adhesive potential. Other plants, representatives of the genus *Vaccinium*, may also be of practical interest. Blueberries are widely used in the food and pharmaceutical industries, which requires studying their phytochemical composition and anti-adhesive capabilities. Today, a significant number of *in vitro* studies have been conducted demonstrating both the anti-adhesive and antimicrobial potential of extracts from blueberry leaves and berries. Extracts from blueberries suppressed pathogens from urine samples, including *Escherichia coli* strains. Blueberry extract inhibited biofilm formation and bacterial adhesion when testing polyresistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*. Blueberry polyphenolic compounds inactivate *E. coli* and other gram-positive and gram-negative bacteria. Phytochemicals from blueberries damage the bacterial cell membrane, causing the release of protein and nucleic acids from the microbial cell, reducing the activity of some microbial enzymes. Blueberry anthocyanins can reduce the level of ATPase in the microbial cell, increasing the outflow of ATP from the cytoplasm, which has a negative effect on energy metabolism. Phytochemicals contained in blueberries can affect the transcription of genes in a microbial cell, which reduces the adaptive potential of microorganisms, and can also lead to the restoration of the sensitivity of microorganisms to certain antibiotics. There is a need for further clinical studies evaluating the effectiveness of the use of blueberries and blueberry products as an option for non-antimicrobial prevention of urinary tract infection.

Keywords: blueberries, blueberry extracts, urinary tract infection, proanthocyanidins, anthocyanins, polyphenols, uropathogenic *Escherichia coli*.

For citation: Maliavin A.I., Belyi L.E. Blueberry polyphenols for prevention of urinary tract infection: future perspectives. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 69–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00437

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является третьим наиболее распространенным типом инфекции у человека после респираторных и желудочно-кишечных инфекций [1]. Распространенность ИМП особенно высока среди женщин. Чаще речь идет об остром неосложненном цистите, который определяется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит, возникающий только у небеременных женщин без известных соответствующих анатомических и функциональных аномалий мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний [2]. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита, однако это не создает полной эпидемиологической картины, поскольку установлено, что от 40,0 до 50,9% женщин в случае развития дизурии не обращаются за медицинской помощью [3].

Особого внимания требуют женщины с рецидивирующей ИМП, которая определяется как 2 эпизода ИМП за 6 мес или 3 эпизода ИМП за 12 мес. Среди молодых женщин, перенесших острый неосложненный цистит, инфекция приобретает рецидивирующий характер в 22,9–28,5% случаев [4]. По итогам проспективного исследования 1140 женщин, обратившихся за урологической помощью, В. Naulen и соавт. сообщают, что рецидивирующая ИМП имела место у 19% пациенток [4]. К факторам риска рецидивирующей ИМП относят частые половые контакты, возникновение первого эпизода ИМП в возрасте до 15 лет и наличие ИМП в семейном анамнезе [5].

Причины рецидивирования кроются в особенностях патогенеза ИМП. Изначально происходит колонизация входа во влагалище и наружного отверстия уретры уропатогенной микробной флорой из кишечника, а затем и колонизация слизистой оболочки мочевого пузыря. Следующим обязательным этапом патогенеза ИМП является адгезия уропатогенов к эпителиальным клеткам мочевого пузыря. Адгезия *Escherichia coli* к уротелию осуществляется с помощью особых органелл, называемых фимбриями [6]. У женщин с рецидивирующими ИМП имеет место усиленная адгезия *E. coli* к урогенитальным эпителиальным клеткам по сравнению со здоровыми [7], кроме этого, существует положительная корреляция между анамнестическим указанием на ИМП у родственников женского пола первой степени родства и риском ИМП, что указывает на генетический компонент повышенной восприимчивости к инфекции [8].

Традиционно ИМП считались внеклеточными инфекциями, и если адгезированные микроорганизмы располагаются экстрацеллюлярно, мочевыводящие пути обладают способностью быстро очищаться от них, поскольку слизистая оболочка мочевого пузыря обладает врожденным иммунитетом [9]. Однако в ряде исследований продемонстрировано, что уропатогенная *E. coli* может проникать и размножаться в клетках мочевого пузыря с образованием внутриклеточных

бактериальных сообществ [10, 11]. Эффективным способом борьбы с внутриклеточными бактериальными сообществами является эксфолиация уротелия. Так, D. Rosen и соавт. обнаружили внутриклеточные бактериальные сообщества в эксфолиированных уротелиальных клетках у 18% женщин, перенесших острый цистит [12]. Однако чтобы пережить эксфолиацию и внедриться в подлежащий слой уротелия, уропатогенная *E. coli* может покидать инфицированные клетки до завершения эксфолиации, тем самым обеспечивая длительную микробную персистенцию. Иными словами, после перенесенного эпизода ИМП слизистая мочевого пузыря может стать местом хронической бактериальной колонизации, тем самым предопределяя рецидивирующее течение ИМП [6, 9].

Профилактика ИМП. Современные тренды

В настоящее время антибиотики по-прежнему являются краеугольным камнем лечения ИМП. Однако достаточно частой является ситуация, когда после завершения курса антимикробной терапии у женщины сохраняются симптомы или в течение ближайших 2 нед возникает рецидив инфекции, что диктует необходимость принятия превентивных профилактических мер. Исторически в качестве основного метода профилактики рецидивирующей ИМП опять же использовались антибиотики [13]. Однако большинство экспертов сходятся во мнении, что профилактическое назначение антибиотиков должно быть последним средством после исчерпания всех иных профилактических мер [2, 14–16]. Это связано как с широким спектром побочных эффектов антимикробных препаратов, так и с растущей резистентностью к антибиотикам, что затруднит лечение ИМП в будущем [13, 17]. Учитывая вышеизложенное, в качестве профилактических стратегий необходимо обсуждать устранение возможных факторов риска, использовать поведенческие модификации, а также различные варианты неантимикробной профилактики (фитотерапевтические средства, лиофилизированный лизат *E. coli*, инстилляции в полость мочевого пузыря стерильных вязкоэластичных протекторов, содержащих гиалуроновую кислоту) [16, 18]. Перспективным направлением профилактики ИМП является так называемая антиадгезивная стратегия, реализуемая путем использования химических соединений, предотвращающих адгезию бактерий к уротелию [19].

Антиадгезивная стратегия профилактики ИМП

Барьерная функция уротелия, а также его высокая эластичность поддерживаются благодаря плотным соединениям и уникальным апикальным мембранам поверхностных зонтичных клеток, которые покрыты своеобразными мембранными структурами – уротелиальными бляшками, организованными из белков-уроплакинов [20]. В дополнение к уроплакинам протеогликаны и связанные с мембраной или секретируемые гликозамино-

гликаны образуют слой слизи, который защищает уротелий от патогенов или вредных химических веществ в моче [21]. Полисахаридные группы всех этих макромолекул, расположенных на клеточных поверхностях, являются главными регуляторами межклеточных взаимодействий [22]. Один из ключевых патогенетических механизмов ИМП заключается в способности уропатогенной *E. coli* присоединяться к уроплакинам. Адгезия активирует сигнальные каскады, вызывающие перестройку актина, что в конечном итоге приводит к интернализации бактерий в зонтичные клетки эпителия [23].

Большинство уропатогенных штаммов *E. coli* экспрессируют многочисленные фимбрии (адгезины), которые рассеяны по поверхности бактериальной клетки. Приоритетное значение имеют две группы фимбрий: так называемые фимбрии типа 1, связывающиеся с маннозными группами уроплакина 1А на поверхности уротелия, и Р-фимбрии, связывающиеся на поверхности уротелия с α -D-Gal(1,4)- β -D-Gal, дисахаридом галактозы. Фимбрии типа 1 опосредуют начальные фазы мочевого инфекции, в то время как Р-фимбрии в большей степени участвуют в процессе внутриклеточной инвазии, а также обеспечивают иной, независимый от маннозы механизм адгезии [5]. Очевидно, что присутствие в моче веществ, конкурентно ингибирующих адгезию микробной клетки к уротелию, позволит снизить риски очередного эпизода ИМП.

Одним из вариантов реализации антиадгезивной стратегии профилактики ИМП стало применение клюквы. Установлено, что клюква богата полифенолами, особенно проантоцианидинами, антоцианами и флавонолами, а также фенольными кислотами и бензоатами [24]. В качестве защитного механизма обсуждается способность полифенолов клюквы препятствовать бактериальной адгезии к уротелию [25]. В последние десятилетия антиадгезивный эффект связывали с присутствием в клюкве в первую очередь проантоцианидинов типа А. Однако это открытие было опровергнуто получением доказательств ограниченного всасывания проантоцианидинов и их интенсивного метаболизма кишечной микробиотой с образованием биоактивных фенольных метаболитов [26]. Уровень проантоцианидинов в моче после приема клюквы оказался низким [27]. В то же время исходные фенольные компоненты клюквы и фенольные катаболиты кишечного микробного происхождения (например, фенолы, валеролактон и фенольные кислоты) обладают антиадгезивным потенциалом. Способностью ингибировать адгезию *E. coli* к уротелию, реализуемой с помощью Р-фимбрий, обладают такие метаболиты, как катехол, ванилиновая кислота, фенилуксусная кислота [28]. Аналогичный антиадгезивный эффект присущ как полученным из клюквы, так и обнаруженным в моче после употребления клюквы и/или продуктов из клюквы гиппуровой, 3,4-дигидроксифенилуксусной и дигидрокофеиновой кислотам [25].

Р. Di Martino и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании из-

учали эффективность употребления клюквенного сока по сравнению с плацебо в отношении наличия *in vitro* бактериальной антиадгезивной активности в моче здоровых добровольцев. Шесть уропатогенных штаммов *E. coli* (все шесть экспрессировали пили типа 1; у трех был детектирован ген Р-фимбрий *papC*), выделенные от пациентов с симптоматической ИМП, были выращены в образцах мочи и протестированы на их способность прикрепляться к клеточной линии мочевого пузыря Т24 *in vitro*. Имело место дозозависимое снижение бактериальной адгезии, связанное с потреблением клюквы. Ингибирование адгезии наблюдалось независимо от наличия генов, кодирующих Р-фимбрии, и фенотипов устойчивости к антибиотикам [29].

Н. Liu и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования, в котором здоровые испытуемые использовали жевательную резинку с клюквой (одну – утром, вторую – вечером) или плацебо. Жевательная резинка с клюквой содержала экстракт плодов клюквы, концентрат яблочного сока, яблочное пюре и пектин. Жевательная резинка-плацебо была изготовлена из концентрата яблочного сока, яблочного пюре и пектина. Антиадгезионную активность в отношении Р-фимбрий *E. coli* тестировали путем оценки способности образцов мочи испытуемых подавлять агрегацию устойчивых к маннозе эритроцитов человека с клиническим изолятом *E. coli*. Активность в отношении фимбрий 1-го типа *E. coli* изучали путем флуоресценции меченых *E. coli*, внесенных в клеточную линию Т24. Антиадгезивная активность мочи в отношении Р-фимбрий после употребления жевательной резинки с клюквой была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо и сохранялась в течение суток. Антиадгезивный эффект *ex vivo* в отношении фимбрий 1-го типа также был достоверно сильнее ($p < 0,05$), но возникал спустя 3 ч после употребления жевательной резинки и сохранялся лишь на протяжении 6 ч [28].

Несколько метаанализов продемонстрировали, что потребление продуктов, содержащих клюкву, может снизить частоту ИМП [30–32]. Так, Z. Fu и соавт. выполнен метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у женщин с риском ИМП (1498 участниц). В пяти исследованиях использовали клюквенный сок, в одном исследовании – сок и таблетки из концентрата клюквенного сока, в последнем исследовании – капсулы с экстрактом плодов клюквы в виде порошка. Результаты продемонстрировали, что употребление клюквы снижает риск ИМП на 26% [30].

Обсуждая эффективность клюквы в профилактике ИМП, важно помнить о том, что сегодня в качестве средств неантимикробной профилактики применяются два совершенно разных биологических вида клюквы. Первый – *Vaccinium macrocarpon* (крупноплодная клюква), выращиваемая на Северо-Американском континенте и коммерческих хозяйствах Европы. Второй – *Vaccinium oxycoccos* (мелкоплодная клюква), произрас-

тающая в дикой природе в Европе и европейской части России [33].

Полифенолы черники в профилактике ИМП

Почему с целью профилактики ИМП изначально среди множества представителей рода *Vaccinium* семейства вересковых была выбрана именно клюква? Очевидно, это связано с популярностью в прошлом так называемой теории подкисления мочи. Кислый вкус клюквы обусловлен высоким содержанием хинной кислоты, в результате потребления которой в моче создаются высокие концентрации гиппуровой кислоты [34]. Снижение pH мочи создает неблагоприятную среду для уропатогенных бактерий. Однако эта теория не выдержала критики [35], поскольку позднее выяснилось, что при приеме обычных количеств продуктов из клюквы наблюдалось лишь кратковременное снижение pH мочи [36]. Несостоятельность теории подкисления мочи должна усилить практический интерес к другим представителям рода *Vaccinium*, например чернике. Черника миртолистная (*Vaccinium myrtillus*) – низкорослый кустарник, произрастающий в центральной и северной частях Европы. Кустарник также можно найти в некоторых регионах Азии и Северной Америки, где он носит название «голубика» – черника щитковая (*Vaccinium corymbosum* L.) [37]. Черника широко используется в пищевой промышленности для производства сиропов, соков, джемов, наполнителей, пищевых красителей, в фармацевтической промышленности – в виде биологически активных добавок [38].

Более четверти века назад I. Ofek и соавт., оценив антимикробный эффект семи соков (черничного, клюквенного, грейпфрутового, гуавового, мангового, апельсинового и ананасового), пришли к заключению, что все протестированные соки подавляли активность фимбрий 1-го типа уропатогенной *E. coli*. Однако антиадгезивная активность всех соков была связана с содержанием фруктозы и, за исключением клюквенного и черничного соков, исчезала после диализа [39]. К этому времени уже было известно о способности фруктозы блокировать бактериальные адгезины, хотя фруктоза обладала в десять раз меньшей активностью, чем D-манноза [40]. По мнению авторов, результаты позволяют предположить, что как клюквенный, так и черничный соки содержат высокомолекулярный компонент, который избирательно ингибирует маннозрезистентные адгезины уропатогенной *E. coli*. Иными словами, заявленный положительный эффект клюквенного и черничного соков в профилактике рецидивирующих ИМП может быть обусловлен присутствием в соке как чувствительных, так и устойчивых к маннозе антиадгезивных агентов [39].

Подобно клюкве, черника богата антоцианами, но их эффективность в качестве средства профилактики или лечения ИМП в настоящее время изучена недостаточно [41]. Черника (*Vaccinium myrtillus* L.) представляет собой богатейший природный источник антоцианов (300–700 мг/100 г свежих плодов), но содержание мо-

жет варьировать в зависимости от степени спелости, почвенно-климатических условий и сорта [37]. A. Cerezo и соавт. указывают, что в чернике щитковая (*Vaccinium corymbosum* L.) характеризуется значительно более высокой концентрацией (32–407 мг/100 г сырой массы) и разнообразием антоцианов по сравнению с клубникой, виноградом и малиной (27–48 мг/100 г сырой массы) [42]. В клюкве концентрация антоцианов значительно варьирует. Так, в дикорастущей клюкве концентрация антоцианов составляет 13 мг/100 г сырой массы, тогда как, например, в сорте клюквы Franklin – 227 мг/100 г сырой массы [43].

B. Ștefănescu и соавт. проведено исследование антимикробной активности экстракта, полученного из листьев дикой черники, произрастающей в различных районах северо-запада Румынии, по отношению к шести бактериальным штаммам: *Staphylococcus aureus* (ATCC 49444), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Rhodococcus equi* (ATCC 6939), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (DSMZ 2026), *E. coli* (ATCC 25922). Все протестированные микроорганизмы были получены из лаборатории пищевой биотехнологии. Исследуемый экстракт обладал антибактериальной активностью в отношении всех бактериальных штаммов. Наилучшая антибактериальная активность экстракта была зарегистрирована в отношении *S. aureus* – минимальная ингибирующая концентрация 0,06 мг/мл и минимальная бактерицидная концентрация 0,12 мг/мл, для *E. coli* – минимальная ингибирующая концентрация 0,24 мг/мл и минимальная бактерицидная концентрация 0,48 мг/мл [44].

Антимикробное действие экстрактов четырех сортов черники (*Vaccinium corymbosum* L.) было изучено в отношении *Listeria monocytogenes* и *Salmonella enteritidis*. Все четыре экстракта проявляли дозозависимый ингибирующий эффект в отношении обеих бактерий. По мнению авторов, противомикробный эффект был связан с присутствием таких фенольных соединений, как хлорогеновая кислота, кверцетин, эллаговая кислота и кверцетин-3-галактозид [45].

S. Silva и соавт. оценили влияние экстракта черники на рост, адгезию и образование биопленки нескольких эталонных штаммов и полирезистентных изолятов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* и *S. aureus*. Экстракт черники подавлял рост лишь *S. aureus* и *E. coli*, однако ингибирование образования биопленки и бактериальной адгезии определялось при тестировании всех вышеперечисленных микроорганизмов [46].

Очевидно, что для клинической урологии в большей степени представляет интерес оценка антибактериальной активности антоцианов черники против штаммов бактерий, связанных с ИМП, а не только против патогенов пищевого происхождения. Лишь несколько исследований *in vitro* были посвящены изучению влияния экстрактов черники на уропатогенные штаммы, выделенные из мочи пациентов с ИМП.

В исследовании M. Marhova, E. Kaunagova изучалось влияние водного экстракта черники на некоторые ви-

рулентные свойства уропатогенных штаммов *E. coli* и *P. mirabilis*, выделенных из мочи пациентов с рецидивирующей ИМП. Культивирование штаммов в присутствии экстракта черники приводило к снижению подвижности уропатогенов, что, по мнению авторов, вероятно является результатом образования комплекса между флагеллином бактериальной клетки и фитохимическими веществами экстракта [47].

В другом исследовании А. Segezo и соавт. тестировали *in vitro* антимикробную активность экстрактов ягод, полученных из четырех сортов черники: Snowchaser, Star, Stella Blue и Cristina. Штаммы 6 уропатогенных бактерий были выделены из мочи пациентов с ИМП: *E. coli*, *Providencia stuartii*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Micrococcus spp.* Экстракты ингибировали все протестированные штаммы, минимальная ингибирующая концентрация варьировала от 0,4 мг/мл (для экстракта Stella Blue против *P. aeruginosa*) до 9,5 мг/мл (для всех экстрактов против *K. pneumoniae*) [42].

Антибактериальной активностью обладают не только экстракты из ягод черники. D. Vučić и соавт. изучены *in vitro* антимикробные эффекты водного, этанолового и этилацетатного экстрактов из плодов и листьев *Vaccinium myrtillus* L. в отношении 30 штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных бактерий. Экстракты из *Vaccinium myrtillus* L. подавляли патогены, выделенные из образцов мочи, включая штаммы *E. coli*, *E. faecalis* и *Proteus vulgaris*. Значения минимальной ингибирующей концентрации находились в диапазоне от 5 до 40 мг/мл [48].

Очевидно, что выраженность антимикробного действия экстрактов из листьев и ягод черники зависит не только от количественного содержания антоцианов, но и от их качественного состава. Так, B. Schmidt и соавт. разделяли экстракты *Vaccinium angustifolium* Ait. на фракции, богатые проантоцианидинами, с помощью жидкостной вакуумной и открытой колоночной хроматографии. Оказалось, что антиадгезивная активность коррелировала с содержанием проантоцианидинов в разных фракциях и биологической активностью как в антипролиферативном, так и в антиадгезионном тестах. Две фракции, содержащие проантоцианидины в форме олигомеров, катехиновые единицы которых связаны через атомы углерода в 4 и 8-м положениях, ингибировали адгезию уропатогенной *E. coli* [49]. P. Pertuzatti и соавт. проанализировали антоциановый спектр десяти сортов черники и оценили их антимикробную активность *in vitro* в отношении *E. coli* ATCC 11775. Было установлено, что все сорта черники проявляли антимикробную активность и имели схожий состав антоцианов: дельфинидин, цианидин, петунидин, пеонидин и мальвидин [50].

Наряду с антиадгезивной активностью экстрактам из ягод семейства *Vaccinium* присуща способность микробного ингибирования, и черника не является исключением.

Механизм микробного ингибирования подразумевает два вида воздействия на микробную клетку: прямое

и опосредованное [51]. Первое есть не что иное, как воздействие фитохимических веществ на клеточную мембрану бактерий, что приводит к инактивации важнейших ферментов. Второе подразумевает ряд фитохимических реакций, оказывающих влияние на геном либо ограничивающих доступность питательных веществ.

О прямом воздействии фитохимических веществ, содержащихся в чернике, свидетельствуют результаты ряда исследований [52, 53]. Так, в исследовании A. Lacombe и соавт. было продемонстрировано, что полифенолы, обнаруженные в дикорастущей чернике, инактивируют *E. coli* O157:H7, повреждая ее клеточную мембрану [52]. В работе X. Sun и соавт. изучены ингибирующие возможности антоцианов дикой черники в отношении *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. enteritidis* и *Vibrio parahaemolyticus*. Через 2 ч после обработки были обнаружены признаки повреждения клеточной мембраны бактерий: высвобождение белка и нуклеиновых кислот, снижение активности ряда микробных ферментов [53]. Об утечке клеточного содержимого из микробной клетки после обработки фракциями фенолов, антоцианов и проантоцианидинов, полученных из экстракта черники, сообщается и в других исследованиях [54, 55]. Кроме того, антоцианы черники могут снижать уровень аденозинтрифосфатазы в микробной клетке, увеличивая отток аденозинтрифосфата из цитоплазмы, что оказывает негативное влияние на энергетический метаболизм [42].

Способность микроорганизмов противостоять изменяющимся условиям окружающей среды определяется транскрипцией генов, на которую, судя по всему, могут оказывать влияние фитохимические вещества, содержащиеся в ягодах растений рода *Vaccinium* [56].

Так, после обработки экстрактом черники различных штаммов *V. parahaemolyticus* экспрессия гена *ef-Tu*, кодирующего фактор элонгации EF (необходим для синтеза белка в рибосомах), была снижена в 1,1–3,3 раза [57]. Применение фенольных экстрактов черники приводило к восстановлению чувствительности к метициллину метициллин-резистентного *S. aureus* путем подавления экспрессии устойчивости к метициллину (*mecA*) и эффлюксной помпы (*norA*, *norB*, *norC*, *mdeA*, *sdgM* и *sepA*) [58].

Заключение

На основании анализа современной литературы можно констатировать, что применение полифенолов, содержащихся в экстрактах растений – представителей рода *Vaccinium*, является перспективным направлением так называемой биомеханической профилактики ИМП, целью которой является создание препятствия для адгезии уропатогенной флоры к уротелию. Существующие метаанализы рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют, что клюква и продукты, содержащие клюкву, могут снижать вероятность рецидивов ИМП. Учитывая, что в биологической систематике биологические виды клюквы и черники принадлежат к одному роду, а результаты иссле-

дований демонстрируют схожие по качественным и количественным характеристикам спектры полифенолов в составе этих растений, необходимо изучение возможности применения плодов и листьев черники в антиадгезивной профилактике ИМП. Полученные научные данные указывают на возможность полифенолов черники оказывать антмикробный и антиадгезивный эффект в отношении большинства традиционных уропатогенов.

На сегодняшний день существует необходимость проведения клинических исследований, доказывающих целесообразность применения полифенолов черники в профилактике ИМП, аналогичных выполненным исследованиям, касающихся клюквы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Najar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol* 2009;19(4):129-39. DOI: 10.4103/0971-4065-59333
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023.
- Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018;6(2):30-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37
- Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Herald*. 2018;6(2):30-7. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37 (in Russian).
- Haylen BT, Lee J, Husselbee S et al. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(7):837-42. DOI: 10.1007/s00192-009-0856-3
- Nicolosi D, Tempera G, Genovese C, Furneri PM. Anti-adhesion activity of A2-type proanthocyanidins (a cranberry major component) on uropathogenic *E. coli* and *P. mirabilis* strains. *Antibiotics (Basel)* 2014;3(2):143-54. DOI: 10.3390/antibiotics3020143
- Beerepoot M, Geerlings S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(2):36. DOI: 10.3390/pathogens5020036
- Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981;304(18):1062-6. DOI: 10.1056/NEJM198104303041802
- Scholes D, Hawn TR, Roberts PL et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184(2):564-9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139
- Перепапова Т.С., Волкова Е.М. К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(3):100-5.
- Перепапова Т.С., Волкова Е.М. Апропоз патогенеза рецидивов нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(3):100-5 (in Russian).
- Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69(7):4572-9. DOI: 10.1128/IAI.69.7.4572-4579.2001
- Justice SS, Hung C, Theriot JA et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(5):1333-8. DOI: 10.1073/pnas.0308125100
- Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329
- Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048
- Betschart C, Albrich WC, Brandner S et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20236. DOI: 10.4414/smw.2020.20236
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients: Part 1. *Urol Int* 2018;100(3):263-70. DOI: 10.1159/000486138
- Цистит у женщин. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2
- Cystitis in women. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/14_2 (in Russian).
- De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A et al. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(4):373. DOI: 10.3390/antibiotics10040373
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2020.
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. 2020 (in Russian).
- Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2023;(5):21-8. DOI: 10.18565/aig.2022.295
- Belyi L.E. Prospects for using D-mannose in the prevention and treatment of urinary tract infection in women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;(5):21-8. DOI: 10.18565/aig.2022.295 (in Russian).
- Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. и др. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):16-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N. et al. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane – the key to new approaches of urinary tract infection therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21 (in Russian).
- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;171(6):493-6.
- Schnaar RL. Glycobiology simplified: diverse roles of glycan recognition in inflammation. *J Leukoc Biol* 2016;99(6):825-38. DOI: 10.1189/jlb.3RI0116-021R
- Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review. *Nutr J* 2022;21(1):18. DOI: 10.1186/s12937-022-00769-x
- Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49(9):741-81. DOI: 10.1080/1040839080214537
- González de Llano D, Liu H et al. Some New Findings Regarding the antiadhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic bacteria. *J Agric Food Chem* 2019;67(8):2166-74. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05625
- Feliciano RP, Boeres A, Massaccesi L et al. Identification and quantification of novel cranberry-derived plasma and urinary (poly)phenols. *Arch Biochem Biophys* 2016;599:31-41. DOI: 10.1016/j.abb.2016.01.014
- Peron G, Pellizzaro A, Brun P et al. Antiadhesive Activity and Metabolomics Analysis of Rat Urine after Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Administration. *J Agric Food Chem* 2017;65(28):5657-67. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b01856

28. Liu H, Howell AB, Zhang DJ, Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct* 2019;10(12):7645-52. DOI: 10.1039/c9fo01198f
29. Di Martino P, Agniel R, David K et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006;24(1):21-7. DOI: 10.1007/s00345-005-0045-z
30. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2017;147(12):2282-8. DOI: 10.3945/jn.117.254961
31. Tambunan MP, Rahardjo HE. Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: A meta-analysis. *Med J Indonesia* 2019;(28):268. DOI: 0.13181/mji.v28i3.3299
32. Xia JY, Yang C, Xu DF et al. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0256992. DOI: 10.1371/journal.pone.0256992
33. Nemzer BV, Al-Taher F, Yashin A et al. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. *Molecules* 2022;27(5):1503. DOI: 10.3390/molecules27051503
34. Fellers CR. Nutritive Value of Cranberries. *Am J Public Health Nations Health* 1933;23(1):13-8. DOI: 10.2105/ajph.23.1.13
35. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4
36. McLeod DC, Nahata MC. Methenamine therapy and urine acidification with ascorbic acid and cranberry juice. *Am J Hosp Pharm* 1978;35(6):654.
37. Martău GA, Bernadette-Emőke T, Odocheanu R et al. *Vaccinium* Species (Ericaceae): Phytochemistry and Biological Properties of Medicinal Plants. *Molecules* 2023;28(4):1533. DOI: 10.3390/molecules28041533
38. Дубкова Н.З., Тухбиева Э.Х. Технология получения порошка из ягод черники. Техника и технология пищевых производств. 2010;2(17):65-8.
Dubkova N.Z., Tuhbieva E.H. Technology of the blueberry powder production. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2010;2(17):65-8 (in Russian).
39. Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *Adv Exp Med Biol* 1996;408:179-83. DOI: 10.1007/978-1-4613-0415-9_20
40. Old DC. Inhibition of the interaction between fimbrial haemagglutinins and erythrocytes by D-mannose and other carbohydrates. *J Gen Microbiol* 1972;71(1):149-57. DOI: 10.1099/00221287-71-1-149
41. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(6):738-45. DOI: 10.1002/mnfr.200600275
42. Cerezo AB, Cătușescu GM, González MM et al. Anthocyanins in blueberries grown in hot climate exert strong antioxidant activity and may be effective against urinary tract bacteria. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(6):478. DOI: 10.3390/antiox9060478
43. Debnath SC, An D. Antioxidant properties and structured biodiversity in a diverse set of wild cranberry clones. *Heliyon* 2019;5(4): e01493. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01493
44. Ștefănescu BE, Călinoiu LF, Ranga F et al. Chemical Composition and Biological Activities of the Nord-West Romanian Wild Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Leaves. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(6):495. DOI: 10.3390/antiox9060495
45. Shen X, Sun X, Xie Q et al. Antimicrobial effect of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) extracts against the growth of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enteritidis*. *Food Control* 2014; 35(1):159-65. DOI: 10.1016/j.foodcont.2013.06.040
46. Silva S, Costa EM, Mendes M et al. Antimicrobial, antiadhesive and antibiofilm activity of an ethanolic, anthocyanin-rich blueberry extract purified by solid phase extraction. *J Appl Microbiol* 2016;121(3):693-703. DOI: 10.1111/jam.13215
47. Marhova M, Kaynarova E. Effect of blueberry extract on pathogenic strains *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Proceedings of the Balkan Scientific Conference of Biology in Plovdiv (Bulgaria) from 19th till 21st of May 2005 (Eds B. Gruev, M. Nikolova and A. Donev), 2005; p. 21-7.
48. Vučić DM, Petkovi MR, Rodi-Grabovac BB et al. Antibacterial and antioxidant activities of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) in vitro. *African Journal of Microbiology Research* 2013;(7):5130-6. DOI: 10.5897/AJMR2013.2524
49. Schmidt BM, Howell AB, McEniry B et al. Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from wild blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) fruits. *J Agric Food Chem* 2004;52(21):6433-42. DOI: 10.1021/jf049238n
50. Pertuzatti PB, Barcia MT, Rebello LPG et al. Antimicrobial activity and differentiation of anthocyanin profiles of rabbiteye and highbush blueberries using HPLC-DAD-ESI-MSn and multivariate analysis. *Journal of Functional Foods*. 2016;26:506-16. DOI: 10.1016/j.jff.2016.07.026
51. Gyawali R, Ibrahim SA. Impact of plant derivatives on the growth of foodborne pathogens and the functionality of probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;95(1):29-45. DOI: 10.1007/s00253-012-4117-x
52. Lacombe A, Tadepalli S, Hwang CA, Wu VC. Phytochemicals in low-bush wild blueberry inactivate *Escherichia coli* O157:H7 by damaging its cell membrane. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10(11):944-50. DOI: 10.1089/fpd.2013.1504
53. Sun XH, Zhou TT, Wei CH et al. Antibacterial effect and mechanism of anthocyanin rich Chinese wild blueberry extract on various foodborne pathogens. *Food Control* 2018;94:155-61. DOI: 10.1016/j.foodcont.2018.07.012
54. Salaheen S, Jaiswal E, Joo J et al. Bioactive extracts from berry byproducts on the pathogenicity of *Salmonella typhimurium*. *Int J Food Microbiol* 2016;237:128-35. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.027
55. Zhou TT, Wei CH, Lan WQ et al. The effect of Chinese wild blueberry fractions on the growth and membrane integrity of various foodborne pathogens. *J Food Sci* 2020;85(5):1513-22. DOI: 10.1111/1750-3841.15077
56. Wu VC, Qiu X, de los Reyes BG et al. Application of cranberry concentrate (*Vaccinium macrocarpon*) to control *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef and its antimicrobial mechanism related to the downregulated *slp*, *hdeA* and *cfa*. *Food Microbiol* 2009;26(1):32-8. DOI: 10.1016/j.fm.2008.07.014
57. Sun XH, Hao LR, Xie QC et al. (2020). Antimicrobial effects and membrane damage mechanism of blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) extract against *Vibrio parahaemolyticus*. *Food Control* 2020;(111): 107020. DOI: 10.1016/j.foodcont.2019.107020
58. Salaheen S, Peng M, Joo J et al. Eradication and Sensitization of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* to Methicillin with Bioactive Extracts of Berry Pomace. *Front Microbiol* 2017;8:253. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00253

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маливин Антон Иванович – канд. мед. наук, врач-уролог ГУЗ ГП №4. E-mail: a_maliavin@mail.ru; ORCID: 0009-0009-8886-3217

Бельй Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Поступила в редакцию: 08.04.2024

Поступила после рецензирования: 19.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anton I. Maliavin – Cand. Sci. (Med.), urologist, City Policlinic №4. E-mail: a_maliavin@mail.ru; ORCID: 0009-0009-8886-3217

Lev E. Belyi – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Received: 08.04.2024

Revised: 19.04.2024

Accepted: 25.04.2024



Лекция

Лепра. Актуальна ли эта тема для современного дерматолога?

Л.И. Глебова, Е.В. Задюонченко ✉

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

✉ z777kat@inbox.ru

Аннотация

Статья дает представление молодым врачам-дерматологам о редком в наше время хроническом инфекционном заболевании – лепре. В статье кратко описаны ее основные клинические формы. Сделан акцент на клинику при локализации процесса на слизистой полости рта и носа. Приведено описание случая проказы в 70-х годах прошлого века врачами больницы №14 им. В.Г. Короленко в стационаре мужского отделения. Представленные в статье фото получены в результате коллаборации с бельгийскими лепроматологами и инфекционистами в ходе «Акции Дамиана», история появления которой освещена в статье.

Ключевые слова: лепра, проказа, мутиляция, «акция Доминана», клинические формы, *Mycobacterium leprae*, полиневрит.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюонченко Е.В. «Лепра. Актуальна ли эта тема для современного дерматолога?» *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 76–81. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00438

Lecture

Leprosy. Is this topic relevant for a modern dermatologist?

L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko ✉

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of Russia

✉ z777kat@inbox.ru

Abstract

The article provides young aspiring dermatologists with an understanding of a rare chronic infectious disease nowadays – leprosy. It briefly describes its main clinical forms, with a focus on the clinical presentation when the disease is localized in the oral and nasal mucosa. The article includes a case description of leprosy from the 1970s, reported by doctors from Hospital No. 14 named after V.G. Korolenko in the male ward. The photos presented in the article were obtained through collaboration with leprologists and infectious disease specialists in Belgium during the "Damien Action," the history of which is also covered in the article.

Key words: leprosy, leprosy, mutilation, "Domian action", clinical forms, *Mycobacterium leprae*, polyneuritis.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Leprosy. Is this topic relevant for a modern dermatologist? *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 76–81 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00438

Лепра (проказа, ленивая смерть, болезнь святого Лазаря и др.) – известное с древних времен хроническое инфекционное заболевание с длительным инкубационным периодом (от 6 месяцев и до десятков лет) и рецидивирующим течением, способное поражать кожу, слизистые оболочки и периферическую нервную систему. По данным статистики, 96% случаев заражения лепрой выявляют в странах Азии, Южной Америки, Африки, 4% – в других государствах [1].

Возбудитель лепры – *Mycobacterium leprae* (m. leprae), описанная впервые в 1873 г. норвежским врачом Герхардом Хансеном, который показал, что бактерия проказы растет на культуре в виде пучков палочек наподобие китайских иероглифов. Второй возбудитель лепры – *Mycobacterium lepromatosis* был открыт в 2008 г. [2].

Наиболее чувствительные методы диагностики, позволяющие определить *M. leprae*, – полимеразная цепная реакция (ПЦР), лепроминовая проба и бактериоскопическое исследование, однако они, к сожалению, не всегда позволяют подтвердить диагноз лепры, особенно на ранних стадиях.

Существует мадридская классификация лепры, принятая в 1953 г., и ее модификация (Д.С. Ридли и В. Джоплинг, 1973), согласно которой на практике выделяют 2 основных типа – туберкулоидный, лепроматозный, и 2 промежуточных – недифференцированный и пограничный (диморфный) [3].

Туберкулоидный тип лепры протекает более доброкачественно, чем лепроматозный. На коже появляются на первый взгляд безобидные буро-красные блестящие пятна, по периферии которых локализуются фиолетовые узелки, преобладающие в дальнейшем в патологическом очаге. Они склонны появляться в любом месте, но чаще их можно встретить на тыльной стороне рук, наружной стороне предплечий, коже лица. Страдают и придатки кожи (выпадают волосы), нарушается пототделение [3]. Характерно раннее поражение периферической нервной системы в виде расстройств болевой, температурной и тактильной чувствительности. Больные не чувствуют повышенной температуры, что часто приводит к ожогам; типично вовлечение в процесс нервных стволов: они при пальпации болезненны в на-

Рис. 1. Туберкулоидная форма лепры на кожи щек у девочки.
Fig. 1. Tuberculoid leprosy on the girl's cheek skin.



чале заболевания, ощущаются как тяжести, затем вся область теряет чувствительность.

Лепроматозный тип лепры – наиболее тяжелая и заразная форма заболевания. Поражаются кожные покровы, нервная и эндокринная системы, слизистые оболочки и внутренние органы. Кроме красноватых пятен с фиолетовым оттенком на коже происходит медленное образование округлых элементов – лепром, обычной локализацией которых является кожа лица (формируется «морда льва» – *facies leonina*). Узлы, бугорки склонны к изъязвлению с достаточно глубоким поражением тканей (вовлекаются мышцы и кости, что приводит к поражению суставов, мелких трубчатых костей – формируются мутиляции). Поражение периферической нервной и центральной системы проявляется в виде психозов, полиневритов, невритов [4].

При недифференцированной форме лепры на коже возможно появление нетипичных для нее высыпаний, а именно белых пятен, имеющих сходство с витилиго. Наблюдаются снижение кожной чувствительности, ангидроз, а со стороны периферической нервной системы – полиневриты. Эта форма малоконтагиозна, лепрозные палочки при лабораторных анализах почти не обнаруживаются. Ее рассматривают как самое раннее проявление болезни и дают пациентам благоприятный прогноз [5].

У инфекционистов и лепрологов часто возникает вопрос: действительно ли лепра так заразна? Было доказано, что наиболее заразны в этом недуге выделения из носа больных (90%), из лепрозных язв (51%) и слизистой полости рта (27%). В моче больных и молоке кормящих женщин палочки ни разу не обнаруживали, а вот передачу инфекции плоду от больной матери через плаценту регистрировали [6].

Рис. 2. Осмотр кожи ребенка на наличие очагов лепры в Бангладеш (Акция Дамиана).
Fig. 2. Examination of the child's skin aimed to find the foci of leprosy in Bangladesh (Action Damien).

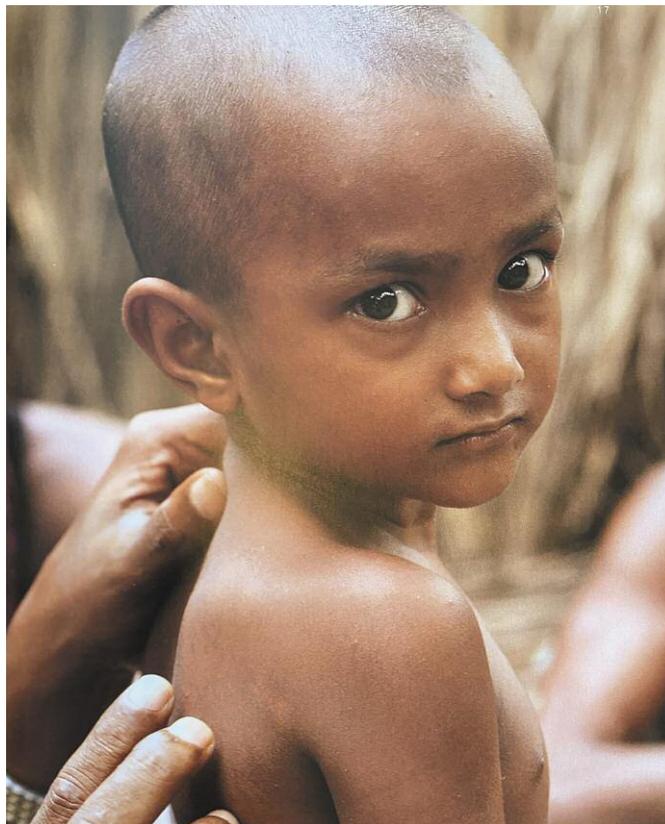


Рис. 3. Когтевидное положение кистей у мальчика с лепрой.
Fig. 3. Claw hand deformity in a boy with leprosy.



При решении вопроса о первичном фокусе лепры было выяснено, что самое раннее проявление – это сухость слизистой оболочки носа и периодические носовые кровотечения [7]. Какова же клиника поражения слизистой полости носа, которая дает высокий процент обнаружения и выделения выявляющего возбудителя лепры?

Обращают на себя внимание не только сухость слизистой носа и носовые кровотечения, но и наличие ограниченных или диффузных достаточно массивных инфильт-

Рис. 4. Мутиляция пальцев рук у женщины.
Fig. 4. Mutilation of fingers in a woman.



Рис. 5. Львиная морда (facies leonina). Лепроматозный тип лепры.
Fig. 5. Leonine facies (facies leonina). Lepromatous leprosy.



ратов темно-красного или синюшно-красного цвета на хрящевой части носовой перегородки, эрозии и язвы с кровянисто-гнойными корками. Больных беспокоят упорные насморки с носовыми кровотечениями, сужение носовых ходов, затрудненное носовое дыхание. Может возникать прободение носовой перегородки, ее разрушение, что приводит к западению носа [8].

При поражении лепрой слизистой полости рта в процесс вовлекаются твердое и мягкое небо, десна, минда-

Рис. 6. Лепроматозные высыпания на коже лица.
Fig. 6. Lepromatous rashes on the face skin.



лины, слизистая щек. В этих местах могут появляться узлы, участки инфильтрации, язвы и макроглоссия. Огромное количество палочек лепры содержится в изъязвляющихся бугорках. Далее процесс переходит на голосовые связки, что влечет развитие охриплости вплоть до полной афонии. Впоследствии формируется стеноз гортани [9, 10].

Врачам со стажем, работавшим в мужском кожном отделении больницы В.Г. Короленко в 70-х годах прошлого столетия (автор статьи Л.И. Глебова более 10 лет проработала в этом стационаре совместно с заводским отделением Л.М. Кундель), запомнился интереснейший случай выявления больного с туберкулоидным типом лепры в стенах Московской больницы.

В мужское кожное отделение на стационарное лечение поступил молодой мужчина 32 лет, москвич, по профессии слесарь. Он получал лечение по поводу розовых угрей на лице, и во время планового осмотра больных заводским отделением Л.М. Кундель заметила у него на внутренней стороне левого предплечья пятно бледно-розового цвета размером более пятикопеечной монеты. Ей показался странным вид этого пятна, происхождение которого больной объяснить не мог, кроме того, врач во время осмотра отметила выраженную нервозность пациента. Приглашенный невропатолог при проверке кожной чувствительности в области этого пятна выявил полное отсутствие болевой чувствительности. Пациента направили в лабораторию больницы В.Г. Короленко на анализ с целью обнаружения палочек Хансона со слизистой носа, и они были там обнаружены. Больной отправлен на лечение в лепрозорий Загорска (ныне Сергиев-Посад).

Показателен и интересен для дерматологов анамнез этого пациента. До шести лет он проживал с матерью в деревне в лесах Белоруссии. С его слов, у матери появились высыпания на коже, и она поехала в областной

Рис. 7. Мутиляция пальцев ног при лепре.
Fig. 7. Mutilation of toes associated with leprosy.



Рис. 8. Туберкулоидная форма лепры.
Fig. 8. Tuberculoid leprosy.



Рис. 9. Мутиляция кистей и стоп при лепре.
Fig. 9. Mutilation of hands and feet associated with leprosy.

центр для консультации с врачами. С тех пор он ее не видел, а сам попал на воспитание в детский дом. Волею судьбы он оказался в Москве, где получил специальность, женился, и к 32 годам имел ребенка пяти лет. Он догадывался о происхождении высыпаний у него на руке, но скрывал это, и поэтому испытывал нервозность во время осмотра врачей. В палате, где он проходил лечение вместе с другими пациентами, была проведена дезинфекция, а его самого экстренно отправили в лепрозорий города Загорска, где он встретился со своей матерью, проходившей лечение от лепры. Его жену и ребенка также взяли на диспансерное наблюдение в КВД по месту жительства.

Описанный клинический случай спорадический, однако говорит о многом. В те годы в больнице №14 им. В.Г. Короленко работали опытные врачи, что и помогло своевременно поставить правильный диагноз.

Если в России больных лепрой выявляли довольно редко и болезнь не получила широкого отражения в художественной литературе, то на Западе известные писатели много и красочно описывали клинику проказы.



В таких произведениях, как «Папийон» Анри Шарьера, «Имя розы» Умберто Эко, «Кулау-прокаженный» Дж. Лондона, вторая часть романа «Словом и делом» Пику-

ля, «Человек с побелевшим лицом» Артура Конан Дойла, так или иначе упоминается лепра.

Б. Даниельсон в книге «Гоген в Полинезии» описывает жизнь Гогена, 10 лет прожившего на Таити (Южные моря). Там он написал более 600 картин, большая часть которых находится в музеях Копенгагена, у нас в Эрмитаже и в музее изобразительных искусств им. А.С. Пушкина. Считается, что известный живописец заразился проказой и умер.

М. Стинг в книге «Приключения в Океании» описывает лепрозории на Гавайских островах. Это место называют трагичным уголком райских островов. Резервация существует там с 1886 года. О печальной судьбе прокаженных писал Джек Лондон, который долго жил на Гавайях. В его рассказах можно найти описания ужасного вида прокаженных, их обезображенных тел и лиц. По словам Дж. Лондона, лепра беспощадна к человеку.

Из этих источников мы черпаем сведения не только о внешних проявлениях болезни, но и о душевных страданиях больных. Нежелание здоровых людей контактировать с прокаженными, стремление обособиться от них приводило к образованию обсерваций.

Ссылка прокаженных на Гавайский архипелаг означала для них неминуемую смерть вследствие полного отсутствия жилья и больниц. В 1873 г. на острове Молокаи, где в изоляции проживали более 700 прокаженных, поселился бельгиец по имени Жозеф Дамье (Дамиан де Вёстер), или отец Дамье, как его называли местные жители. Дамье прибыл на остров в качестве христианского миссионера. Из сострадания и желания облегчить жизнь больных он решил поселиться среди них. Через несколько лет отец Дамье скончался от проказы. Гроб с его телом в 1936 г. был перевезен на родину в Лёвен (Бельгия) после того как Дамиан де Вёстер был беатифицирован, его мощи возвращены на Гавайи [11].

Несколько лет назад, путешествуя по Европе, мы посетили в Антверпене собор XVII в., где проходила выставка картин старых голландцев и одновременно акция памяти отца Дамье («Акция Дамиана»), где от имени бельгийских врачей посетителям раздавали буклеты с фотографиями больных лепрой. Нам удалось получить эти фото в качестве памятного подарка [12].

Литература / References

- World Health Organization et al/ Global leprosy update, 2014: need for early case detection. *Wrlly. Epidemiol. Rec.* 2015; 3 (6e): 461–74.
- Han X.Y., Seo Y.-H., Sizer K.C. et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130 (6): 856–864.
- Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В.А. Современный взгляд на лепру. ЛВ. 2018; 5.
- Белопасов В.В. Лепра. Хронические нейроинфекции. 2-е изд. М.: Геотар-Медиа, 2017. С. 392–415.
- Рёкен М. Атлас по дерматологии / М. Рёкен, М. Шаллер, Э. Заттлер, В. Бургдорф. – пер. с нем. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014: 408 с.
- Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2009: 1049 с.
- Talhari C., Talhari S., Penna G.O. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015 Jan-Feb; 33 (1): 26–37.
- Morgado de Abreu M.A., Roselino A.M., Enokihara M. et al. *Mycobacterium leprae* is identified in the oral mucosa from paucibacillary and multibacillary leprosy patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014 Jan; 20 (1): 59–64.
- Neumann A.D.S., Fontes A.N.B., Lopes M.Q.P. et al. Heterogeneous persistence of *Mycobacterium leprae* in oral and nasal mucosa of multibacillary patients during multidrug therapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2022 Oct. 17; 117: e220058.
- Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. М.: Геотар-медиа, 2009, 538 с.
- Немтина А.А. Святой Дамиан де Вестер. М.: Издательство Францисканцев, 2014: 128 с.
- Damiaanaactie Leopold Ll-iaan,2631| 1081 Brussel|02|422.59.13/www.diaanactie.be|info@damiaanaactie.be (foto: Jean Plattteau, Oliver Polet en archief Damiaanaactie|Daminactie, mei 2014).
- Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Левичева Ю.Ю. и др. Новый случай лепры, выявленный на территории Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2023; 99 (5): 102–110.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. E-mail: z777kat@inbox.ru ORCID: 0000-0001-9295-5178

Received: 23.05.2024

Revised: 30.05.2024

Accepted: 06.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of Russia. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of Russia. E-mail: z777kat@inbox.ru ORCID: 0000-0001-9295-5178.

Received:

Revised:

Accepted:



Наружные антимикотики в терапии поверхностных МИКОЗОВ КОЖИ

О.Б. Тамразова 1-3

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

anait_tamrazova@mail.ru

Аннотация

Поверхностные микозы кожи являются проблемой практического здравоохранения во всех странах мира. Учитывая высокую заболеваемость микозами кожи, очевидна потребность в мониторинге уровня эффективности и безопасности топических антимикотиков, подтвержденные в крупных клинических исследованиях. На настоящий момент наиболее эффективными антимикотиками для лечения микозов кожи считаются препараты двух групп – аллиламины и азолы. В рамках обзора проанализированы результаты крупных клинических исследований и метаанализов с целью определения места современных топических антимикотиков в терапии микозов кожи. Возможности оптимизации лечения поверхностных микозов рассмотрены на примере нафтифина как родоначальника класса аллиламинов, обладающего не только антимикотической, но и антибактериальной и противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: микозы кожи, дерматофития, онихомикоз, противогрибковые препараты, антимикотики, нафтифин.

Для цитирования: Тамразова О.Б. Наружные антимикотики в терапии поверхностных микозов кожи. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (6): 82–88. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00439

Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses

Olga V. Tamrazova 1-3

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

anait_tamrazova@mail.ru

Abstract

Superficial cutaneous mycoses are a challenge for practical healthcare all over the world. Considering high incidence of cutaneous mycoses, it is obvious that there is a need to monitor the efficacy and safety of topical antifungals confirmed in the large-scale clinical trials. Today, drugs of two classes, allylamines and azoles, are considered to be the most effective antifungals for treatment of cutaneous mycoses. The review provides the analysis of the results of large-scale clinical trials and meta-analyses aimed to determine the role of modern topical antifungals in treatment of cutaneous mycoses. The options for optimization of the cutaneous mycosis treatment are exemplified by naftifine as a founder of the class of allylamines possessing not only antifungal, but also antibacterial and anti-inflammatory activity.

Keywords: cutaneous mycoses, dermatophytosis, onychomycosis, antifungal drugs, antifungals, naftifine

For citation: Tamrazova O.V. Topical antifungals in treatment of superficial cutaneous mycoses. *Clinical analysis in general medicine.* 2024; 5 (6): 82–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00439

Поверхностные микозы кожи (ПМК) – часто встречающееся грибковое заболевание кожи, которое регистрируется во всех странах [1, 2]. Несмотря на то, что микозы редко представляют опасность для жизни пациентов, они все же могут приводить к изнурительным последствиям, влияющим на качество жизни [3–5]. ПМК регистрируются не менее чем у 20% мировой популяции [6, 7], причем заболеваемость продолжает расти из-за увеличения числа пациентов с ослабленным иммунитетом, лиц, активно занимающихся спортом (в том числе посещающих общие бассейны и спортзалы), а также в связи с повышением процента людей в популяции пожилого и старческого возраста [3].

В структуре кожной патологии заболеваемость грибковыми поражениями кожи продолжает занимать лидирующее место: по разным данным на долю микозов приходится от 37 до 42% всех заболеваний кожи и ногтей [8, 9].

Кожные микозы варьируют в зависимости от клинических форм и возбудителей, но наиболее частыми их возбудителями являются дерматофиты (80–90%), далее следуют дрожжи (5–17%) и недерматофитные нитчатые грибы – non-dermatophytes filamentous fungi – NDFF (3–12%) [10, 11]. Грибы, вызывающие ПМК, широко распространены в природе (табл. 1) [8, 12].

В 2012–2013 гг. проведено многоцентровое исследование по изучению встречаемости поверхностных микозов кожи у амбулаторных больных на дерматологическом приеме. В исследовании изучено 5025 анкет из 50 городов Российской Федерации. Результаты показали, что преобладают дерматофитии (55,4%). Доля микозов стоп составила 35,7%. Эпидермофития в 1,4 раза преобладала над рубромикозом. Среди рубромикозов наиболее часто регистрировались интертригинозная форма эпидермофитии стоп (41,2%) и сквамозно-гиперкератотическая форма. Минимальные проявления они-

Таблица 1. Возбудители поверхностных микозов кожи [8, 12]
Table 1. Pathogens causing superficial mycoses of the skin [8, 12]

Виды грибов	Вызываемый микоз
Возбудители кератомикозов	
<i>Malassezia furfur</i> , <i>M. globosa</i> , <i>M. sympodialis</i>	Разноцветный лишай
<i>Hortaea werneckii</i>	Черный лишай
<i>Trichosporon beigeli</i>	Белая пьедра
<i>Piedraia hortai</i>	Черная пьедра
Возбудители дерматомикозов	
<i>Microsporum audouinii</i> , <i>M. ferrugineum</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. distortum</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. nanum</i>	Микроспория
<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>T. violaceus</i>	Трихофития
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития паховая, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития гладкой кожи, стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус
<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> и др.	Кандидоз слизистых оболочек и кожи

хомикозов встречались у 25,2% больных. Гипертрофический тип онихомикоза наблюдался в 51,8% случаев, исключительно в области мизинца. Нормотрофический тип онихомикоза зарегистрирован в 48,2% случаев, чаще на III–IV пальцах [13].

Лечение ПМК отличается от лечения системных инфекций и зачастую заключается в первичном применении противогрибковых препаратов для наружного применения [14, 15]. В России рынок топических антимикотиков разнообразен и представлен аллиламинами (нафтифин, тербинафин), имидазолами (более 10 наименований), циклопироксом и морфолинами [16].

На настоящий момент наиболее эффективными антимикотиками для лечения микозов кожи считаются препараты двух групп – аллиламины и азолы. Азольные препараты (миконазол, клотримазол, кетоконазол) оказывают фунгистатическое действие: увеличивают проницаемость мембраны клеток гриба, таким образом ограничивая скорость их деления. Эффективность азолов выше при непосредственном контакте с грибами. Аллиламины (тербинафин, нафтифин, бутенафин) оказывают не только фунгистатическое действие, опосредованное ингибированием фермента скваленоксидазы, но и фунгицидное действие благодаря накоплению сквалена в клетках гриба. Действуют аллиламины значительно быстрее, чем азольные препараты, что выражается в более быстром достижении клинического эффекта [17].

Учитывая высокую заболеваемость ПМК в экономически развитых странах, очевидна потребность в мониторинге уровня эффективности и безопасности топических антимикотиков, подтвержденных в крупных клинических исследованиях [18]. Однако если метаанализы научных исследований, обобщающие данные по эффективности системных антимикотиков в мировой практике, проводились начиная с 2004 г., то объективного сравнения эффективности действия наружных антимикотиков не было долгое время. Только в 2007 г. E.

Crawford и соавт. впервые провели метаанализ 11 международных исследований, в которых сравнивались аллиламины и азолы. Результаты показали, что аллиламины, представителем которых является нафтифин, проявили более высокую клиническую эффективность по сравнению с азолами. Достоверные отличия были продемонстрированы для нафтифина как по сравнению с 5 препаратами сравнения (азолы, циклопироксоламин, толнафгат, бутенафин, ундеканолаты), так и по степени различий нафтифина и препаратов сравнения с плацебо [19].

Исходя из отсутствия систематических и количественных обзорных исследований, связанных с лечением дерматомикозов топическими антимикотиками, I. Rotta и соавт. в 2012 г. опубликовали количественный систематический обзор, целью которого было определение эффективности местных противогрибковых препаратов при лечении каждого дерматомикоза. Авторы в обзоре постарались отметить возможные различия между фармакологическими классами противогрибковых препаратов. В метаанализ были включены 49 исследований, которые соответствовали критериям приемлемости. Из них были получены данные 57 сравнений, в которых приняли участие 6044 пациента. Проанализированные данные по эффективности свидетельствовали о превосходстве противогрибковых препаратов по сравнению с плацебо, независимо от оцениваемого дерматомикоза, при этом значения отношения шансов варьировали от 2,05 (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–3,54) до 67,53 (95% ДИ 11,43–398,86) [20].

В 19 исследованиях (n=1937), включенных в метаанализ, сравнивались противогрибковые препараты из классов азолов и аллиламинов с плацебо в лечении микоза стоп (*Tinea pedis*), который является наиболее распространенным видом дерматомикоза. Из них в 7 исследованиях сравнивались азолы эконазол 1%, миконазол 2%, оксиконазол 1%, сертаконазол 2% и клотрима-

Таблица 2. Клинические исследования эффективности и безопасности нафтифина гидрохлорида при лечении дерматофитий кожи и ногтей

Table 2. Clinical trials assessing efficacy and safety of naftifine hydrochloride used for treatment of dermatophytosis affecting skin and nails

Источник	Препарат основной группы	Препарат группы сравнения	Длительность терапии	Эффективность
L. Kircik и соавт. 2014 [27]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% крем и крем с мочевиной 39%	4 нед	93 и 95%
Л.П. Котрехова и соавт., 2014 [28]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% раствор	До полного разрешения процесса	100%
L. Stein Gold и соавт., 2013 [29]	Нафтифин гидрохлорид 2% гель	Плацебо	6 нед	100%, $p < 0,0001$
L. Parish и соавт., 2011 [31, 31]	Нафтифин гидрохлорид 2% крем	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	6 нед	95 и 78%, $p < 0,001$
А.Ю. Сергеев и соавт., 2002 [32]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	–	От 2 нед до 4 мес	98%
E. Evans и соавт., 1993 [33]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% и гидрокортизон 1% (Канестен)	4 нед	96 и 77%
C. Irvine и соавт., 1990 [34]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% крем	4–6 нед	Эффективнее со 2-й недели
E. Smith и соавт. 1990 [35]	Нафтифин гидрохлорид 1% крем	Клотримазол 1% крем	4 нед	81 и 58%

зол 1% с плацебо, при этом период лечения составлял от 28 до 42 дней. В 12 оставшихся исследованиях аллиламина нафтифин 1% и тербинафин 1 и 3% сравнивались с плацебо, при этом период лечения варьировался от 1 дня, в случае применения формы раствора, для которого требуется однократная доза, – до 28 дней. Результаты показали, что аллиламины обеспечивают более длительное микологическое излечение по сравнению с препаратами на основе азолов [20].

Авторы исследования отмечают, что впечатляющее сохранение эффекта после окончания терапии может быть обеспечено липофильными и кератинофильными свойствами аллиламинов, позволяющими им сохранять фармакологическую активность в коже даже после прекращения лечения. Фунгицидный механизм действия аллиламинов, противоположный фунгистатическому механизму азольных препаратов, возможно, также способствовал улучшению результатов, полученных при использовании препаратов этого класса [20, 21].

В 2013 г. I. Rotta и соавт. [22] провели метанализ 4400 исследований активности топических антимикотиков в отношении дерматофитов и подтвердили высокую эффективность аллиламинов (нафтифина и тербинафина) в отношении отдаленных результатов наружного лечения дерматофитий. Следует отметить, что для нафтифина была продемонстрирована статистически достоверно более высокая эффективность в поддержании стойкой ремиссии по сравнению с клотримазолом: нафтифин был статистически достоверно эффективнее клотримазола в поддержании стойкой ремиссии данных грибковых поражений кожи (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,14–0,87). Существенным преимуществом оказались и более выгодные фармакоэкономические результаты стоимости курсового лечения аллиламинами.

В 2014 г. опубликованы данные систематического Кокрейновского обзора, включавшего 129 рандомизированных исследований клинической эффективности различных топических антимикотиков в терапии микоза стоп, онихомикоза и гладкой кожи туловища, в них приняли участие 18 086 человек. В обзор вошли 8 исследований, в которых статистически доказан высокий клинический эффект нафтифина по сравнению с плацебо [23].

Интересны публикации 2015–2016 гг., выполненные L. Stein Gold и соавт., которые изучали эффективность терапии с применением нафтифина микоза стоп по типу «мокасин» по сравнению с эффективностью интертригинозного микоза. В исследование были включены 1174 пациента, из которых у 500 диагностировали сочетание интертригинозного микоза и микоза свода и боковых поверхностей стопы. После 2 нед терапии нафтифином улучшение было незначительным по сравнению с плацебо (1,7 и 0,9% соответственно), через 6 нед клиническая эффективность в группе нафтифина составила уже 66% против 8% в группе плацебо. Полное излечение составило 19,2% против 0,9% соответственно [24, 25].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании A. Verma и соавт (2015 г.) показана пролонгированная эффективность нафтифина в терапии микоза стоп у детей [26].

Представленные данные, а также другие опубликованные исследования (табл. 2) показывают, что нафтифин эффективен в терапии микотических инфекций кожи (онихомикоза, микоза стоп и гладкой кожи туловища), может использоваться короткими курсами, удлиняет ремиссию.

Нафтифина гидрохлорид (Экзодерил®) является родоначальником класса аллиламинов и с момента по-

явления на фармацевтическом рынке продемонстрировал выраженную фунгицидную активность против дерматофитов, аспергилл и грибов рода *Candida* [36] и нашел широкое применение в практике.

Нафтифин избирательно ингибирует грибковый фермент скваленэпоксидазу, который участвует в биосинтезе эргостерина [37]. Эргостерин является компонентом клеточных мембран грибов. Скваленэпоксидаза также необходима для биосинтеза холестерина у млекопитающих, но нафтифин обладает высокой селективностью к ферментам грибов, при этом оказывая минимальное влияние на биосинтез холестерина у млекопитающих [38].

Клинический ответ наиболее выражен через 6–8 нед после начала лечения нафтифином [30, 31]. Нафтифин сохраняет фунгицидную активность и после прекращения лечения (дальнейшее улучшение процесса наблюдается до 4 нед), поскольку уровень фунгицидной концентрации препарата в роговом слое кожи и ногтевой пластине остается относительно неизменным в течение нескольких недель после лечения [30, 31].

Способность нафтифина сохраняться в различных слоях ногтевой пластины была изучена в ряде исследований, в которых нафтифин обнаруживается во всех слоях ногтевой пластины, при этом нафтифин раствор (Экзодерил® раствор) в отличие от лаков и мазей быстро проникает в зоны онихолизиса даже при явлениях выраженного гиперкератоза. При трансдермальном пути введения нафтифин (Экзодерил® крем) аккумулируется в высоких концентрациях во всех слоях эпидермиса, дермы и подкожной клетчатке [39]. Нафтифин присутствовал во всех собранных образцах эпидермиса в течение 28 дней после 2 нед применения препарата [30, 31, 40].

В 2012 г. A. Verma и соавт. опубликовали результаты исследования, в ходе которого определяли минимальные ингибирующие и фунгицидные концентрации (MIC-MFC) нафтифина методом разведений в отношении дерматофитов. Нафтифин продемонстрировал фунгицидную активность в отношении 100% штаммов *T. rubrum*, 78% штаммов *T. mentagrophytes*, 72% штаммов *T. tonsurans*, а также фунгистатическую активность в отношении *M. canis* и *Epidermophyton floccosum*. Авторы подчеркивают, что после повторной экспозиции исследуемых штаммов развития резистентности к нафтифину не зарегистрировано [41].

Изучению чувствительности дерматофитов к нафтифину посвящено также исследование M. Ghannoum и соавт. [42], в котором показано отсутствие формирования устойчивости к препарату. Для получения резистентных штаммов было проведено длительное культивирование 6 наиболее распространенных в мире штаммов дерматофитов в присутствии высокой дозы нафтифина. В результате такого культивирования минимальная подавляющая концентрация не изменилась, что свидетельствовало о сохранении чувствительности возбудителей к препарату. В конце исследования нафтифин продемонстрировал выраженную фунгицидную

активность против 85% протестированных штаммов *Trichophyton spp.* (к 81% штаммов *T. mentagrophytes*, к 74% – *T. tonsurans* и к 96% штаммов *T. rubrum*). Фунгистатическая активность отмечалась в отношении 72% штаммов *E. floccosum* и 83% протестированных штаммов *M. canis*.

Помимо широкого спектра активности в отношении грибов нафтифин обладает и антибактериальной активностью [43, 44], как и некоторые другие антимикотики. Однако, например, широко применяемый представитель азолов клотримазол обладает антибактериальной активностью, что было показано *in vitro*, в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* и *Salmonella spp.*, при этом к действию клотримазола остаются устойчивыми *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Спектр возбудителей, в отношении которых нафтифин проявляет антибактериальную активность, шире: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium equi*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* [43, 44].

Нафтифин также обладает и противовоспалительными свойствами: подавляет образование ряда простагландинов, а также влияет на хемотаксис и адгезию нейтрофилов и поэтому может подавлять местную воспалительную реакцию [43, 44].

E. Evans и соавт. провели исследование, целью которого была непосредственно оценка наличия противовоспалительной активности нафтифина. Для этого эффективность препарата сравнивали с комбинацией антимикотик + стероид (1% клотримазол и 1% гидрокортизон). В обеих группах были получены одинаковые результаты микологического излечения. Клиническая оценка не выявила какого-либо преимущества или отличий стероидной комбинации по сравнению с нафтифином в отношении купирования воспалительных явлений [33]. Сравнение эффективности нафтифина и комбинации экконазола с триамцинолоном ацетонидом дало похожие результаты [45].

Таким образом, тройное действие нафтифина (действующего вещества препарата Экзодерил®), которое включает противогрибковый эффект, антибактериальную и противовоспалительную активность [46], можно считать его основным преимуществом

В этом свете представляют интерес результаты проспективного рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности крема Экзодерил® и комбинированного крема, содержащего бетаметазона дипропионат, клотримазол и гентамицина сульфат, в терапии больных (n=75) микозом стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. Результаты исследования показали, что крем Экзодерил® высокоэффективен в терапии разных клинических форм микоза кожи, в том числе и протекающего с выраженной воспалительной реакцией и/или присоединением бактериальной инфекции. Микологическая эффективность нафтифина составила 97% и была выше миколо-

Таблица 3. Ключевые сравнительные характеристики наружных антимикотиков
Table 3. Major comparative characteristics of topical antifungals

Препарат	Антимикотическое действие	Антибактериальное действие	Противо-воспалительная активность
Нафтифин	Дерматофиты (<i>Trichophyton spp.</i> , <i>Epidermophyton spp.</i> , <i>Microsporum spp.</i>), дрожжевые (<i>Candida spp.</i> , <i>Pityrosporum</i>), плесневые грибы (<i>Aspergillus spp.</i>) и другие грибы (<i>Sporothrix schenckii</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Corynebacterium xerosis</i> , <i>Corynebacterium equi</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Есть, подавляет образование ряда простагландинов, влияет на хемотаксис и адгезию нейтрофилов)
Тербинафин	Дерматофиты (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>Trichophyton violaceum</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>), а также дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> (в т.ч. <i>Candida albicans</i>) и <i>Pityrosporum</i> .	<i>Staphylococcus aureus</i>	Нет
Клотримазол	Дерматофиты (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum canis</i>), дрожжеподобные и плесневые грибы (<i>Candida spp.</i> , включая <i>Candida albicans</i> ; <i>Torulopsis glabrata</i> , рода <i>Rhodotorula</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i>). Активен в отношении возбудителя разноцветного лишая – <i>Pityrosporum orbiculare</i> (<i>Malasseziafurfur</i>).	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Proteus vulgaris</i> и <i>Salmonella spp.</i>	Нет
Сертаконазол	Дерматофиты (<i>Trichophyton u Microsporum</i>), дрожжеподобные грибы <i>Candida spp.</i> (в т.ч. <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>), другие патогенные грибы (<i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia spp.</i>)	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i>	Нет

гической эффективности препарата сравнения, составившей 82%. Антибактериальный (94%) и противовоспалительный (94%) эффекты нафтифина были такими же, как и у комбинированного препарата, содержащего клотримазол, гентамицин и бетаметазон (94 и 95% соответственно). Полная эффективность нафтифина составила 92%, а в группе сравнения – 82%. Автор исследования отмечает, что применение однокомпонентных антифунгальных средств, действующие вещества которых обладают как фунгицидным действием, позволяющим полностью уничтожить грибковые клетки, так и противовоспалительной и антибактериальной активностью, можно считать оптимальным [47].

Не все антимикотики в достаточной мере оказывают противовоспалительное и антибактериальное действие (табл. 3), поэтому часто применяют двух- или трехкомпонентные комбинированные препараты, в состав которых, как правило, входят глюкокортикоиды (гидрокортизон, бетаметазон), антибиотики (гентамицин, неомицин, тетрациклин) и противогрибковые средства (клотримазол, натамицин). Однако не всегда эти комбинации дают хороший результат [47].

Кроме того, при использовании стероидсодержащих препаратов возможно развитие распространенных форм дерматофитий вследствие потенцирования роста грибов и более глубокой их инвазии; при местном использовании глюкокортикоидов возможна системная абсорбция в зависимости от фармакокинетических свойств препарата и структурных изменений кожи с развитием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, кушингоидного синдрома, кортикостероидного диабета и т.д. Особого контроля при ис-

пользовании требуют топические стероиды у иммунокомпрометированных пациентов [48].

Не стоит забывать и про резистентность ряда бактериальных возбудителей к антибактериальным препаратам. Так, практически врачам хорошо известно, что, например, чувствительность *S. aureus* значительно снизилась к «старым» антибактериальным средствам: гентамицину, левомицетину, тетрациклину и др. [49].

В данном аспекте интересны результаты исследования, опубликованного в 2020 г., в нем показано, что нафтифин играет важную роль в фотодинамической антибактериальной терапии (РАСТ) *S. aureus*. Стафилоксантин (фактор вирулентности, продуцируемый *S. aureus*, включая метициллин-резистентный *S. aureus*) ослаблял действие РАСТ на *S. aureus* дозозависимым образом, что, вероятно, связано с его биологической функцией по уничтожению активных форм кислорода. Напротив, чувствительность *S. aureus* к РАСТ значительно улучшилась после инкубации с нафтифином по сравнению с *S. aureus*, не обработанными нафтифином. Причина этого явления заключается в том, что нафтифин ингибирует биосинтез стафилоксана. Авторы исследования заключили, что нафтифин может способствовать повышению эффективности лечения инфекции *S. aureus* без развития резистентности [50].

Важным критерием выбора препарата является и его безопасность. Показано, что побочные эффекты нафтифина ограничиваются местными явлениями легкой и средней степени тяжести и встречаются у очень небольшого числа пациентов [51]. Нафтифин обладает профилем безопасности, сопоставимым с профилем имида-

зольных противогрибковых препаратов, таких как эконазол, клотримазол и миконазол [52–54]. Побочные реакции, о которых сообщалось при применении нафтифина всего в 1% случаев, включали жжение, сухость, эритему, зуд и местное раздражение [55]. Дерматотоксикологические исследования с участием людей не выявили признаков раздражения, фототоксичность, сенсibilизацию или фотосенсibilизацию при приеме нафтифина [51]. Системная абсорбция после однократного приема нафтифина составляет от 4,2 до 6% от применяемой дозы и при использовании нафтифина не отмечено никаких побочных системных явлений [55].

Значительным преимуществом можно считать возможность применения нафтифина (Экзодерил®) 1 раз в сутки. Сокращение частоты применения повышает приверженность курсу терапии и способствует уменьшению количества отказов от лечения, в том числе и

связанных с развитием побочных реакций, и как следствие – повышает эффективность терапии [51].

Таким образом, в терапии ПМК наиболее перспективным является применение антимикотических препаратов с уникальным сочетанием противогрибкового, антибактериального и противовоспалительного действия, например 1% крем или раствор нафтифина – Экзодерил® (для нанесения на кожу рационально использование формы крема, раствор оптимален для нанесения на ногти). С позиций доказательной медицины нафтифин является одним из наиболее эффективных современных наружных противогрибковых средств, используемых для лечения поверхностных микозов. Применение нафтифина позволяет оптимизировать современную терапию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Айзятупов Р.Ф. Грибковые заболевания кожи (лекции). *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. 2001;(1):35-49. Aizyatulov R.F. Fungal skin diseases (lectures). *Journal of Dermatovenereology and Cosmetology*. 2001;(1):35-49 (in Russian).
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М.: Бином-пресс, 2003. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungal infections: A guide for doctors. Moscow: Binom-press, 2003 (in Russian).
3. Borgers M, Degreef H, Cauwenbergh G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. *Curr Drug Targets* 2005;6(8):849-62.
4. Charles AJ. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. *Dermatol Ther* 2009;22(6):550-9.
5. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl. 1):1-12.
6. Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Н.Д. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии отечественными антимикотиками. *Клиническая дерматология и венерология*. 2006;(3):92-5. Potekaev N.N., Korsunskaya I.M., Serov N.D. Mycotic infection in Russia: morbidity, clinical characteristics, experience of therapy with domestic antimycotics. *Clinical dermatology and venereology*. 2006;(3):92-5 (in Russian).
7. Иванова М.А., Огрызко Е.В., Бендриковская И.А. Динамика заболеваемости дерматомикозами в РФ в 2003–2007 гг. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;(2):26-31. Ivanova M.A., Ogryzko E.V., Bendrikovskaya I.A. Dynamics of the incidence of dermatomycosis in the Russian Federation in 2003-2007. *Clinical dermatology and venereology*. 2009;(2):26-31 (in Russian).
8. Amorim AG, Schechtman RC, Azulay DR. Update on therapy for superficial mycoses: review. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):764-74.
9. Walsh TJ, Rex JH. Fungal infections. Recent advances in diagnosis, treatment, and prevention of endemic and cutaneous mycoses. *Infectious Disease Clinics* 2003;17(Issue 1):1-12.
10. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *Int J Microbiol* 2012;2012:713687. DOI: 10.1155/2012/713687
11. Martins de Almeida LM, de Freitas Souza EA, Bianchin DB, Estivalet Svidzinski TI. In vitro response of cutaneous mycosis fungal agents to the most widely used systemic antifungals in dermatology. *An Bras Dermatol* 2009;84(3):249-55.
12. Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П. и др. Микозы человека и противогрибковые препараты. Монография. Алматы, 2016. Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenochnikova L.P. et al. Human mycoses and antifungal drugs. Monograph. Almaty, 2016 (in Russian).
13. Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Мальярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению встречаемости поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(5):28-39. Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Malyarchuk T.A. Results of a multicenter study on the occurrence of superficial skin mycoses in the regions of the Russian Federation and evaluation of the effectiveness of their treatment with sertaconazole. *Clinical dermatology and venereology*. 2013;11(5):28-39 (in Russian).
14. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008;166(5-6):353-67.
15. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001;61(Suppl. 1):13-25.
16. Касихина Е.И. Рациональный выбор топического антимикотика. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;(2):87-91. Kasikhina E.I. Rational choice of topical antibiotic. *Clinical dermatology and venereology*. 2015;(2):87-91 (in Russian).
17. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Применение методов мета-анализа эффективности антимикотических препаратов в лечении микозов кожи. *Лечащий врач*. 2016;(5):70-4. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Application of methods of meta-analysis of the effectiveness of antimycotic drugs in the treatment of skin mycoses. *The attending physician*. 2016;(5):70-4 (in Russian).
18. Havlickova A, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51(4):2-15.
19. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *The Cochrane Collaboration*. 2007;(3):123. CD001434.
20. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC, Correr CJ. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2012;58(3):308-18. English, Portuguese. PMID: 22735222.
21. Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, Shear NH. An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. A North American perspective. *Drugs* 1998;55(5):645-74.
22. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison metaanalysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013;149(3):341-9.
23. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Oct 7. DOI: 10.1111/bjd.13441
24. Stein Gold LF, Vlahovic T, Verma A et al. Naftifine Hydrochloride Gel 2%: An Effective Topical Treatment for Moccasin-Type Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2015;14(10):1138-44.
25. Vlahovic TC. The Role of Naftifine HCl 2% Gel and Cream in Treating Moccasin Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2016;15(2):s56-59.
26. Verma A, Olayinka B, Fleischer AB Jr. An Open-Label, Multi-Center, Multiple-Application Pharmacokinetic Study of Naftifine HCl Gel 2% in

- Pediatric Subjects With Tinea Pedis. *J Drugs Dermatol* 2015;14(7):686-91.
27. Kircik LH, Onumah N. Use of naftifine hydrochloride 2% cream and 39% urea cream in the treatment of tinea pedis complicated by hyperkeratosis. *J Drugs Dermatol* 2014;13(2):162-5.
 28. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2014;(1):31-4. Kotrekhova L.P., Raznatovsky K.I., Vashkevich A.A. Features of the course of skin mycoses at the present stage and their rational therapy. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2014;(1):31-4 (in Russian).
 29. Stein Gold LF, Parish LC, Vlahovic T et al. Efficacy and safety of naftifine HCl Gel 2% in the treatment of interdigital and Moccasin type tinea pedis: pooled results from two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatol* 2013;12(8):911-8.
 30. Parish LC, Parish JL, Routh HB et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy and safety study of naftifine 2% cream in the treatment of tinea pedis. *J Drugs Dermatol* 2011;10(11):1282-8.
 31. Parish LC, Parish JL, Routh HB et al. A double-blind, randomized, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of naftifine 2% cream in tinea cruris. *J Drugs Dermatol* 2011;10(10):1142-7.
 32. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002;(3):31-5. Sergeev A.Yu., Ivanov O.L., Sergeev Yu.V. A study of the modern epidemiology of onychomycosis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2002;(3):31-5 (in Russian).
 33. Evans EG, James IG, Seaman RA, Richardson MD. Does naftifine have anti-inflammatory properties? A double-blind comparative study with 1% clotrimazole/1% hydrocortisone in clinically diagnosed fungal infection of the skin. *Br J Dermatol* 1993;129(4):437-42.
 34. Irvine CA, Kenilworth NJ. Naftifine cream 1% versus clotrimazole cream 1% in the treatment of tinea pedis Naftifine Podiatric Study Group. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990;80(6):314-8.
 35. Smith EB, Wiss K, Hanifin JM et al. Comparison of once and twice-daily naftifine cream regimens with twicedaily clotrimazole in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(6):1116-7.
 36. Georgopoulos A, Petranyi G, Mieth H et al. In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19(3):386-9.
 37. avre B, Ryder NS. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(2):443-7.
 38. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *JAAD* 1990;23(4):782-5.
 39. Mühlbacher JM. Naftifine: a topical allylamine antifungal agent. *Clin Dermatol* 1992;(9):479-85.
 40. Plaum S, Verma A, Fleischer AB Jr et al. Detection and relevance of naftifine hydrochloride in the stratum corneum up to four weeks following the last application of naftifine cream and gel, 2%. *J Drugs Dermatol* 2013;12(9):1004-8.
 41. Verma A et al. Naftifine demonstrates potent fungicidal activity against the most common dermatophyte species with no evidence of resistance. *J Am Acad Dermatol* 2012;(4):AB119.
 42. Ghannoum M, Isham N, Verma A et al. In vitro antifungal activity of naftifine hydrochloride against dermatophytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(9):4369-72.
 43. Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M et al. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(Suppl. 1):25-33.
 44. Choi TS, Solomon B, Nowakowski M et al. Effect of naftifine on neutrophil adhesion. *Skin Pharmacol* 1996;(9):190-6.
 45. Tronnier H. Inflammatory dermatomycoses – comparative study of naftifine and a combination of a corticosteroid and an imidazole derivative. *Mykosen* 1987;30(1):98-103.
 46. Monk JP, Brogden RN. Naftifine. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial dermatomycoses. *Drugs* 1991;(4):659-72.
 47. Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):3-8. Kotrekhova L.P. Naphthyphine hydrochloride in the treatment of mycosis of the feet, complicated by bacterial infection and occurring with a pronounced inflammatory reaction. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2015;(3):3-8 (in Russian).
 48. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Петренко О.С. Местная антимикотическая терапия: подробные ответы на актуальные вопросы. *Русский медицинский журнал*. 2015;(9):486. Lykova S.G., Spitsyna A.V., Petrenko O.S. Local antimycotic therapy: detailed answers to topical questions. *Russian Medical Journal*. 2015;(9):486 (in Russian).
 49. Тамразова О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;12(6):64-73. Tamrazova O.B. The possibilities of overcoming antibiotic resistance in the treatment of pyoderma. *Clinical dermatology and venereology*. 2014;12(6):64-73 (in Russian).
 50. Jing Sun, Yuxiang Zhang, Jianqiang Su et al. Naftifine enhances photodynamic therapy against *Staphylococcus aureus* by inhibiting staphyloxanthin expression. *Dyes and Pigments* 2020;179:108392. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108392
 51. Gupta AK, Ryder JE, Cooper EA. Naftifine: a review. *J Cutan Med Surg* 2008;12(2):51-8. DOI: 10.2310/7750.2008.06009. PMID: 18346400.
 52. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB et al. Naftifine cream 1% versus econazole cream 1% in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(1 Pt. 1):52-6.
 53. Effendy I, Friederich HC. Double-blind, randomized comparative study of naftifine solution (once daily) and clotrimazole solution (twice daily) in the treatment of dermatomycoses. *Mykosen* 1987;30(Suppl 1):104-11.
 54. Hira SK, Abraham MS, Mwinga A et al. Naftifine solution (1%) in the treatment of pityriasis versicolor in Zambia. *Mykosen* 1986;29(8):378-81.
 55. Naftin (naftifine hydrochloride) 1% cream product information. Merz Pharmaceuticals physicians' desk reference. Vol 57. Montvale (NJ): Thomson PDR; 2003. p. 2132-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии ФНМО МИ РУДН, врач-консультант ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», ГБУЗ МНПЦДК, член Европейской ассоциации дерматовенерологов. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga B. Tamrazova – Dr. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University), Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-3261-6718. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Received: 03.06.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Проблемы диагностики и лечения генерализованного пустулезного псориаза

В.А. Ковтунова^{✉1}, С.А. Алтухов¹, Л.П. Воронина¹, Э.Г. Бахмутова^{2,1}, О.В. Жижимова^{2,1}

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор О.А. Башкина), Астрахань, Россия, 414000, ул. Бакинская, 121

²ГБУЗ Астраханской области «Областной кожно-венерологический диспансер» (главный врач В.В. Думченко), Астрахань, Россия, 414000, ул. Максаковой, 6

✉violetta_kovtunova@mai.ru

Аннотация

Генерализованный пустулезный псориаз (ГПП), будучи хроническим воспалительным системным заболеванием, значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации и повышает риск летальности. Будучи одним из самых тяжелых вариантов заболевания, ГПП имеет особенности патогенеза, что отличает его от бляшечной и прочих форм дерматоза. Ключевым фактором развития системного процесса при ГПП считается снижение экспрессии или активности антагонистов рецептора IL-36ra вследствие мутации гена IL-36RN и как результат – избыточная активность агонистов IL-36 и накопление нейтрофильных гранулоцитов в эпидермисе. Исходя из особенностей клинических проявлений в виде множественных болезненных пустул, сопровождаемых лихорадкой до 40°C, характерного изменения лабораторных показателей в виде повышения маркеров воспаления (уровня лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом в периферической крови, С-реактивного белка), ГПП требуется дифференцировать с рядом заболеваний со сходной симптоматикой: субкорнеальным пустулезом Снеддона–Уилкинсона, синдромом Свита, герпетической инфекцией. Особенности патогенеза ГПП определяют сложности в лечении препаратами, которые с успехом применяют в терапии бляшечного псориаза, включая метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, ингибитор ФНО-α, ингибиторы IL-17A и 23, а также их комбинации. Представлен клинический случай тяжело непрерывно рецидивирующего резистентного к терапии цитостатиками и генно-инженерными препаратами ГПП, диагностика которого была затруднена противоречивой патоморфологической картиной.

Ключевые слова: генерализованный пустулезный псориаз, IL-36, ингибиторы IL-17 и 23, синдром Свита, субкорнеальный пустулез Снеддона–Уилкинсона, метотрексат, дапсон, азатиоприн, ацитретин.

Для цитирования: Ковтунова В.А., Алтухов С.А., Воронина Л.П., Бахмутова Э.Г., Жижимова О.В. Проблемы диагностики и лечения генерализованного пустулезного псориаза. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (6): 89–94. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00440

Issues of the diagnostic and treatment of generalized pustular psoriasis

V.A. Kovtunova^{✉1}, S.A. Altukhov¹, L.P. Voronina¹, E.G. Bakhmutova^{2,1}, O.V. Zhizhimova^{2,1}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, 414000, Russian Federation, Bakinskaya str., 121

²Regional Center of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Astrakhan, 414000, Russian Federation, M. Maksakovoy str., 6

✉violetta_kovtunova@mai.ru

Abstract

Generalized pustular psoriasis (GPP), being a chronic inflammatory systemic disease, significantly reduces the quality of life of patients, leads to disability and increases the risk of mortality. Representing one of the most severe variants of the disease, GPP has its own features of pathogenesis, which distinguish it from plaque and other forms of dermatosis. Presently, the key factor in the development of the systemic process in GPP is considered to be a decrease in the expression or activity of IL-36ra receptor antagonists due to mutation of the IL-36RN gene, and as a result of this, excessive activity of IL-36 agonists and accumulation of neutrophil granulocytes in the epidermis. Based on the features of clinical manifestations in the form of multiple painful pustules accompanied by fever up to 40° C, characteristic changes in laboratory parameters in the form of increased markers of inflammation (leukocyte levels with neutrophil shift in peripheral blood, C-reactive protein), GPP needs to be differentiated from a number of diseases accompanied by similar symptoms: subcorneal pustular dermatosis Sneddon–Wilkinson, Sweet's syndrome, a herpes infection. The features of the pathogenesis of GPP determine the difficulties in the treatment of medicines that are successfully used in the treatment of plaque psoriasis, including methotrexate, cyclosporine, retinoids, TNF-α inhibitor, interleukin-17 and -23 inhibitors, as well as their combinations. A clinical case of a severe continuously recurrent resistant to therapy with cytostatics and genetically engineered preparations is presented, the diagnosis of which was complicated by a contradictory pathomorphological picture.

Keywords: generalized pustular psoriasis, interleukin-36, interleukin-17 and -23 inhibitors, Sweet's syndrome, subcorneal pustular dermatosis Sneddon–Wilkinson, methotrexate, dapsone, azathioprine, acitretin.

For citation: Kovtunova V.A., Altukhov S.A., Voronina L.P., Bakhmutova E.G., Zhizhimova O.V. Issues of the diagnostic and treatment of generalized pustular psoriasis. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (6): 89–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00440

Введение

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание, включающее различные клинические фенотипы, из которых в 80% случаев встречается бляшечный псориаз. Пустулезный псориаз представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний, для кото-

рых общим является наличие асептических пустул, заполненных нейтрофильными гранулоцитами [1–3].

Будучи одной из самых редких и тяжело протекающих форм псориаза, ГПП может иметь рецидивирующее или персистирующее течение. Генетически отличается от бляшечного псориаза, ГПП связан с мутациями в

генах кожной иммунной системы, которые называются IL36RN, CARD14, AP1S3, MPO [2, 3]. ГПП впервые был описан австрийским врачом Леопольдом фон Цумбушем в 1910 г. Появление распространенных болезненных асептических пустул на фоне эритемы разной степени интенсивности может сопровождаться системным воспалением, его признаки – лихорадка выше 38,0°C, увеличение СОЭ и уровня С-реактивного протеина, лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови с нейтрофильным сдвигом. Возможно сочетание ГПП с бляшечным и артропатическим фенотипами [2–5].

Ключевым фактором развития системного процесса при ГПП считается снижение экспрессии или активности антагонистов рецептора IL-36ra и, как следствие, избыточная активность агонистов IL-36 с повышением синтеза IL-1 α , IL-6, IL-8 и TNF α и накопление нейтрофильных гранулоцитов в эпидермисе. Различием в патогенезе генерализованного пустулезного и бляшечного псориаза является выраженная экспрессия IL-1 и IL-36, низкая – IL-17A и IFN γ [6].

В современной мировой практике терапию ГПП осуществляют разнообразными группами препаратов и их комбинациями: ретиноидами, цитостатиками, блокаторами IL-17A и IL-23, блокаторами TNF α , дапсоном [7–10]. Между тем эффективность такой терапии при ГПП значительно ниже, чем при бляшечной форме дерматоза. Перспективно лечение ГПП блокатором IL-36 спезолимабом [11, 12]. Однако для окончательного суждения о выраженности и продолжительности его терапевтического эффекта нужны долговременные исследования.

Клинический случай

Пациентка С., 1970 г. р., замужем, не работает, инвалид III группы. Больна псориазом с 2015 г. Заболевание манифестировало появлением слабо инфильтрированных бляшек на коже волосистой части головы. Через 10 месяцев появились единичные бляшки на коже туловища. В ГБУЗ АО ОКВД был выставлен диагноз: псориаз.

Через год от начала заболевания произошла трансформация дерматоза: на фоне поверхностных плоских слабо инфильтрированных бляшек от розового до фиолетового цвета, местами кольцевидных, появились рас-

пространенные пустулезные элементы, склонные к группировке и сопровождаемые зудом. Летом 2016 г. с подозрением на герпетическую инфекцию пациентка была госпитализирована в областную инфекционную клиническую больницу, в которой по результатам лабораторного обследования были исключены цитомегаловирусная и герпетическая инфекции.

С июля 2016 г. наметилась тенденция к формированию эритродермии, появились новые множественные пустулы, сопровождаемые болезненностью кожи (рис. 1). По итогам гистологического исследования биоптата кожи груди выявлены субкорнеальные пустулы и смешанный инфильтрат в дерме (рис. 2). Был выставлен диагноз: субкорнеальный пустулез. Назначение раствора преднизолона 60 мг внутривенно и 30 мг внутримышечно с дальнейшим снижением до 10–15 мг и дапсона 100 мг в сутки привело к кратковременному улучшению. С сентября 2016 г. наряду с появлением новых болезненных пустул отмечено нарушение общего самочувствия, увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, повышение температуры тела до 38,5°C. Повторное назначение в стационаре ГБУЗ АО ОКВД системного преднизолона в дозе 90 мг в сутки и дапсона в дозе 100 мг в сутки не привело к улучшению. В связи с ухудшением состояния, сопровождаемого интоксикацией, появлением на коже множественных очагов ярко-красного цвета с синюшным оттенком и множественными пустулами по периферии (рис. 3), изменением показателей в общем анализе крови (лейкоцитоз до $40,2 \times 10^9/\text{л}$, токсическая зернистость), была переведена в отделение токсикологии с диагнозом: синдром Стивенса–Джонсона. После выписки дальнейшее лечение получала в стационаре ГБУЗ АО ОКВД.

В ноябре 2016 г. для определения дальнейшей тактики лечения пациентка была направлена в ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ, где находилась на лечении в отделении клинической дерматологии с диагнозом: генерализованный пустулезный псориаз. К моменту госпитализации в ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ пустулезные высыпания распространились на кожу волосистой части головы, лица, шеи, конечностей. В ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ был назначен ацитретин в дозе 0,5 мг/кг массы в сутки.

Рис. 1. Высыпания на коже спины.

Fig. 1. Skin rash on the back.



Рис. 2. Гистологическая картина (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$).
Fig. 2. The histological picture (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$).

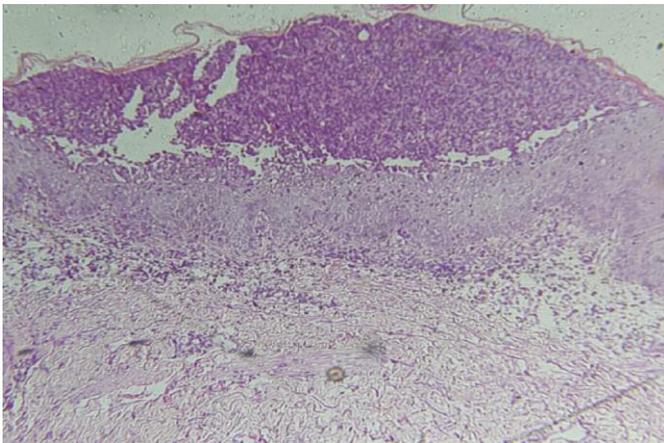


Рис. 3. Множественные распространенные сливные очаги на коже с трансформацией в эритродермию.
Fig. 3. Multiple widespread confluent lesions on the skin with transformation into erythrodermia.



На фоне приема ацитретина высыпания продолжали появляться в небольшом количестве, С-реактивный белок (++++), ревматоидный фактор (++++), мочевины 9,2 ммоль/л, креатинин 196,0 мкмоль/л. Через 6 месяцев прием препарата был прекращен в связи со снижением эффективности и продолжено лечение преднизолоном в дозе 20 мг в сутки.

С декабря 2017 г. произошло обострение заболевания, по поводу чего в ГБУЗ АО ОКВД был назначен циклоспорин в дозе 200 мг в сутки. Отмечалась стабилизация кожного процесса. Однако в связи с появлением выраженных побочных явлений (тошнота, головная боль, артериальная гипертензия и тахикардия) через 3 месяца препарат был отменен, что привело к быстрому прогрессированию заболевания в виде появления множественных болезненных пустулезных высыпаний, располагающихся на фоне бляшек от ярко-розового до фиолетового цвета, повышению температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$.

С апреля 2018 г. пациентка начала лечение секукинумабом 300 мг подкожно 1 раз в месяц, на фоне которого состояние улучшилось: бляшки разрешились с образованием пятен от бледно-розового до светло-коричневого цвета, пустулы разрешились. Между тем кожный процесс полностью не стабилизировался, периодически

Рис. 4. Мелкие очаги на коже верхних конечностей.
Fig. 4. Small lesions on the skin of the upper extremities.



Рис. 5. Множественные пустулы на поверхности бляшки на коже предплечья.
Fig. 5. Multiple pustules on the surface of a plaque on the skin of the forearm.



ски появлялись новые пустулы в небольшом количестве, не склонные к слиянию между собой (рис. 4), не доставляющие болезненных ощущений и не сопровождаемые гипертермией. В июле 2018 г. в связи с появлением болей в области суставов кистей, стоп, позвоночника пациентка консультирована ревматологом. Был выставлен диагноз: псориатический артрит, активность 2, асимметричная форма в сочетании с полиостеоартрозом; артралгии, ФК I.

С осени 2019 г. было отмечено постепенное «ускользание» эффекта от терапии секукинумабом. Дополнительное назначение метотрексата в дозе 15 мг подкожно еженедельно не повысило эффективности лечения: вновь стали появляться яркие бляшки с болезненными пустулами на поверхности (рис. 5). В мае 2022 г. секукинумаб был отменен.

Больная была переведена на терапию рисанкизумабом в дозе 150 мг 1 раз в 3 месяца, эффекта от которого в первые 9 месяцев лечения не последовало: продолжали появляться новые бляшки ярко-красного цвета с пустулами на поверхности, сохранялись боли в суставах, периодическая гипертермия.

В сентябре 2022 г. из-за устойчивости к проводимой терапии и нового обострения заболевания в ГБУЗ АО ОКВД

Рис. 6. Состояние кожных покровов в результате лечения.
 Fig. 6. Condition of the skin as a result of the treatment.



был назначен раствор преднизолона 60 мг внутривенно и 30 мг внутримышечно с последующим постепенным снижением дозы. В связи с особенностями клинической картины и лабораторных показателей – стабильной лихорадкой в течение длительного времени, лейкоцитозом до $13,6 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом, увеличением СОЭ до 64 мм/ч в общем анализе крови и высоким уровнем С-реактивного белка (++++) – было проведено повторное патоморфологическое исследование биоптата кожи для исключения синдрома Свита. Гистологический анализ: эпидермис с инфильтрацией нейтрофилами, субкорнеальными абсцессами, заполненными преимущественно нейтрофилами, легкая реактивная атипия корнеоцитов, минимальный акантоз; в сосочковом слое дермы отек, выраженная инфильтрация нейтрофилами, капилляры расширены, с лейкостазами, некоторые капилляры малокровны; опухолевого роста не обнаружено. Заключение: не исключен синдром Свита.

В связи с клинико-морфологическими признаками синдрома Свита был назначен дапсон в дозе 100 мг в сутки. Через 12 часов после приема первой таблетки дапсона пациентка отметила резкие боли в желудке, повышение температуры тела до $38,0^\circ\text{C}$, брадикардию, тошноту. Было отмечено появление новых высыпаний с переходом в эритродермию. В общем анализе крови отмечалось нарастание лейкоцитоза до $20,6 \times 10^9/\text{л}$ за счет увеличения доли сегментоядерных лейкоцитов до 74%. Негативная динамика заболевания после назначения дапсона потребовала его отмены.

В октябре 2022 г. решением врачебной комиссии к лечению был добавлен азатиоприн в дозировке 100 мг в сутки. Через 2 недели доза препарата была увеличена до 150 мг в сутки, а суточная доза преднизолона снижена до 20 мг. Отмечено улучшение состояния: нормализовалась температура тела, прекратились появление новых высыпаний, наметилась тенденция к регрессу пустулезной сыпи.

В ноябре 2022 г. была направлена на лечение в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ для уточнения диагноза и подбора терапии. Диагноз синдрома Свита был снят и продолжено назначенное ранее в ГБУЗ АО ОКВД лечение по поводу генерализованного пустулезного псориаза.

Проведено гистологическое исследование биоптата кожи: эпидермис был незначительно утолщен за счет акантоза со слабо удлинненными гребнями; в центре фрагмента имелась крупная пустула в роговом слое, не распространявшаяся на остальные слои эпидермиса; зернистый слой под пустулой отсутствовал; в толще эпидермиса отмечался умеренный спонгиоз; дерма была отечна, в зоне пустулы наблюдался умеренный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью единичных нейтрофильных гранулоцитов, плазмоцитов, эозинофилов; выявлен незначительный экзоцитоз клеток воспаления. Заключение: в пределах просмотренного материала данных за генерализованный пустулезный псориаз недостаточно, выявленные изменения более соответствуют субкорнеальному пустулезу.

Для окончательного исключения буллезных дерматозов проведено иммуноморфологическое исследование: при н-РИФ с антителами к IgG, IgA, IgM в биоптате видно непораженной кожи выявлена очаговая размытая фиксация депозитов IgG во всех слоях эпидермиса по контуру мембран кератиноцитов без формирования «сетки»; на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы отмечалась фиксация единичных цитоидных телец IgM и IgA (соответствовало неспецифической воспалительной реакции). Заключение: иммунофлуоресцентные признаки выражены слабо, преобладают признаки неспецифической воспалительной реакции; достоверных признаков буллезных дерматозов не обнаружено. С учетом результатов гистологического исследования и н-РИФ, выполненных на фоне иммуносупрессивной терапии, нельзя было полностью исключить диагноз субкорнеального пустулеза.

Учитывая выраженную положительную динамику на фоне комбинированной терапии, ФГБУ «ГНЦДК» МЗ РФ рекомендовало продолжить прием азатиоприна в дозе 150 мг в сутки с последующим решением о снижении суточной дозы, генно-инженерную биологическую терапию рисанкизумабом, прием преднизолона в дозе 17,5 мг в сутки с последующим снижением.

С февраля 2023 г. на фоне продолжения комбинированной терапии рисанкизумабом и азатиоприном в дозе 150 мг в сутки появилась тенденция к стабилизации кожного процесса: слабо инфильтрированные бляшки

побледнели, приобрели бледно-розовый цвет с синюшным оттенком, пустулы разрешились и в дальнейшем, до декабря 2023 г., периодически появлялись в небольшом количестве, не сливаясь между собой и не вызывая болезненности кожи. В августе 2023 г. в связи со стойкой положительной динамикой кожного процесса азатиоприн был отменен.

В декабре 2023 г. через 9 дней после инъекции ризанкизумаба пациентка заболела COVID-19 (ПЦР-тест положительный). На фоне повышения температуры тела до 39,8°C на коже туловища, конечностей, включая ладони и подошвы, появились множественные болезненные, сливающиеся между собой пустулы. Они располагались на фоне ярко-красных слабо инфильтрированных бляшек. Появлению их предшествовала резкая болезненность кожных покровов. В начале января 2024 г. на фоне улучшения общего самочувствия и нормализации температуры тела высыпания на коже стали разрешаться.

В феврале 2024 г. состояние больной было удовлетворительным, отмечена стабилизация кожного процесса. Пациентка предъявляла жалобы на боли в области спины и плечевых суставов. Согласно МРТ-исследованиям позвоночника, проведенным в декабре 2023 г., выявлены дегенеративные изменения: деформирующий спондиллоз, спондилоартроз, грыжи и протрузии дисков. Показатели общих анализов крови и мочи, биохимического исследования крови находились в пределах референсных значений. При осмотре на коже груди, спины, плеч отмечались единичные слабо инфильтрированные бляшки бледно-розового цвета, на поверхности которых располагались единичные мелкие пустулы, не склонные к группировке и безболезненные при пальпации. На коже нижних конечностей наблюдались пятна синюшно-красного цвета на местах разрешившихся высыпаний (рис. 6).

Обсуждение

Диагностика ГПП может вызывать сложности вследствие схожести клинической картины с другими пустулезными заболеваниями. В клиническом наблюдении дифференциальную диагностику проводили в первую очередь с субкорнеальным пустулезом Снеддона-Уилкинсона, что было связано со сходной клинической симптоматикой: распространенными высыпаниями на коже туловища и конечностей, представленными сгруппированными поверхностными пустулами, распо-

ложенными на эритематозном отечном основании. Патоморфологическое подтверждение диагноза ГПП было затруднено в связи с идентичностью его гистологических изменений с субкорнеальным пустулезом.

Появление признаков системного воспаления у пациентки – лихорадка в течение длительного времени, лейкоцитоз более $12,0 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ в общем анализе крови, высокий уровень С-реактивного белка (++++), наряду с острым характером высыпаний, их болезненностью – позволило предположить развитие лекарственной формы синдрома Свита [13, 14]. Данные патоморфологического исследования (диффузный нейтрофильный инфильтрат в эпидермисе и дерме, подроговые пустулы, заполненные нейтрофилами, отек сосочкового слоя дермы, дилатация капилляров) не позволяли исключать данное заболевание.

Несмотря на широкий ряд препаратов, применяемых в терапии ГПП, в описанном клиническом случае демонстрируется низкая эффективность лечения ацитретинном, метотрексатом и секукинумабом, плохая переносимость и неэффективность циклоспорина и дапсона. Комбинированное назначение ризанкизумаба и азатиоприна позволило смягчить течение дерматоза, не приведя к его ремиссии. Вероятно, в данном случае следует надеяться на возможность достижения более значимых клинических результатов от терапии блокаторами IL-36.

Заключение

Несмотря на хорошую изученность данной патологии, все чаще встречающейся в клинической практике, имеются серьезные проблемы при постановке клинического диагноза и его патоморфологической верификации. К сожалению, пока отсутствуют высокоэффективные инструменты для лечения этого заболевания.

В связи с отсутствием четких дифференциально-диагностических критериев, базирующихся в основном на труднодоступном иммуноморфологическом исследовании, результаты которого могут быть недостоверными на фоне иммуносупрессивной терапии, до настоящего времени окончательно исключить диагноз субкорнеального дерматоза не представляется возможным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Охлопков В.А., Правдина О.В., Чермошентцев А.А. и др. Случай генерализованного пустулезного псориаза. *Вестн. дерматол. венерол.* 2015; (6): 79–84. Oklopkov V.A., Pravdina O.V., Chermoschentsev A.A. et al. A case of generalized pustular psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015; (6): 79–84 (in Russian).
- Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (3): 87–92. DOI: 10.2340/00015555-3388
- Zhou J., Luo Q., Cheng Y. et al. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis. *Int. J. Mol. Med.* 2021; 47 (6): 118 (1–12). DOI: 10.3892/ijmm.2021.4951
- Rivera-Díaz R., Daudén E., Carrascosa J.M. et al. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2023; 13 (3): 673–688. DOI: 10.1007/s13555-022-00881-0
- Prinz J.C., Choon S.E., Griffiths C.E.M. et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (2): 256–273. DOI: 10.1111/jdv.18720
- Пашкин А.Ю., Воробьева Е.И., Хайрутдинов В.Р. и др. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (2): 163–170. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-163-170

- Pashkin A.Y., Vorobyeva E.I., Khairutdinov V.R. et al. The role of cytokines of interleukin 36 family in immunopathogenesis of psoriasis. *Medical Immunology*. 2018; 20 (2): 163-170. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-163-170 (in Russian).
7. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. Метотрексат в терапии псориаза и псориатического артрита. *Opinion. Leader*. 2020; 39 (10): 75-79.
 8. Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Кочергин Н.Г. и др. Эффективность ингибитора IL-17A при генерализованном пустулезном псориазе: клинический случай. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022; 25 (1): 73-83. DOI: 10.17816/dv105295
 - Olisova O.Y., Snarskaya E.S., Kochergin N.G. et al. The effectiveness of the IL-17A inhibitor in generalized pustular psoriasis: a clinical case. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022; 25 (1): 73-83. DOI: 10.17816/dv105295 (in Russian).
 9. Sheu J.S., Divito S.J., Enamandram M., Merola J.F. Dapsone Therapy for Pustular Psoriasis: Case Series and Review of the Literature. *Dermatology*. 2016; 232 (1): 97-101. DOI: 10.1159/000431171
 10. Wang W.M., Jin H.Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Aug; 19 (8): 969-980. DOI: 10.1080/14740338.2020.1785427
 11. Morita A., Tsai T.F., Yee E.Y.W et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *J. Dermatol*. 2023 Feb; 50 (2): 183-194. DOI: 10.1111/1346-8138.16609
 12. Burden A.D. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2023 May; 19 (5): 473-481. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2195165
 13. Ahmed F., Masur S., Ben Khadra S., Baig M. Sweet's syndrome in the setting of newly initiated risankizumab therapy for pre-existing psoriasis. *BMJ Case Rep*. 2022 Feb 8; 15 (2): e246774. DOI: 10.1136/bcr-2021-246774
 14. Nemeth K., Bishnoi A., Slater D., Colver G. Acitretin-Induced Necrotizing Sweet's Syndrome in a Patient Having Psoriasis. *J. Gandhara Med. Dent. Sci*. 2023; 10 (4): 80-82 DOI: 10.37762/jgmids.10-4.554

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковтунова Виолетта Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: violetta_kovtunova@mai.ru; ORCID:0000-0002-8486-7095.

Алтухов Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4831-7018

Воронина Людмила Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID:0000-0002-2395-745X.

Бахмутова Эльвира Гумеровна – канд. мед. наук, зав. стационарным отделением №1 ГБУЗ АО Областной кожно-венерологический диспансер, ассистент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2668-2228.

Жижимова Ольга Викторовна – зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ АО Областной кожно-венерологический диспансер, ассистент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поступила в редакцию: 14.05.2024

Поступила после рецензирования: 28.05.2024

Принята к публикации: 06.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Violetta A. Kovtunova – Cand.Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: violetta_kovtunova@mai.ru; ORCID:0000-0002-8486-7095.

Sergey A. Altukhov – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. ORCID: 0000-0003-4831-7018

Ludmila P. Voronina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. ORCID:0000-0002-2395-745X.

Elvira G. Bakhmutova – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan Regional Center of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Astrakhan State Medical University. ORCID:0000-0002-2668-2228.

Olga V. Zhizhìmova – Astrakhan Regional Center of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Astrakhan State Medical University.

Received: 14.05.2024

Revised: 28.05.2024

Accepted: 30.05.2024



Обзор

Роль селена в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета

Е.Н. Дудинская ✉

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉Katharina.gin@gmail.com

Аннотация

Инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет типа 2 (СД2) – это серьезные, неуклонно прогрессирующие глобальные эпидемии, затрагивающие миллионы людей по всему миру. ИР связана со множеством сопутствующих заболеваний, включая СД2, который неизбежно усложняет течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и является одной из главных причин смертности населения [1]. Хорошо известно, что ИР инициирует гиперинсулинемию, усиление хронического воспаления и окислительного стресса, что в конечном итоге приводит к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки и ускоряет процессы атерогенеза и атеросклероза. В этих процессах немаловажную роль играют микроэлементы селен (Se) и цинк (Zn), которые участвуют в антиоксидантной защите и поддержании репаративных свойств эндотелия. Кроме того, селен регулирует иммунную функцию и некоторые процессы метаболизма глюкозы, что вызывает интерес к их роли в патогенезе ИР и СД2. В данной статье проанализированы данные исследований последних лет о влиянии селена на риск развития СД2.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, сахарный диабет, антиоксиданты, селен, цинк.

Для цитирования: Дудинская Е.Н. Роль селена в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (6): 95–101. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441

Review

Role of selenium in the pathogenesis of insulin resistance and diabetes mellitus

E.N. Dudinskaya ✉

Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉Katharina.gin@gmail.com

Abstract

Insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (T2D) represent serious, steadily progressing global epidemics involving millions of people all over the world. IR is associated with numerous concomitant disorders, including T2D that inevitably complicates the course and outcomes of cardiovascular disorders and represents one of the leading causes of death in the population [1]. It is well known that IR leads to hyperinsulinemia, increase in chronic inflammation and oxidative stress, which finally result in the vascular wall morphofunctional alterations and accelerate atherogenesis and arteriosclerosis. Micronutrients, such as selenium (Se) and zinc (Zn) that are involved in antioxidant defense and maintaining reparative properties of the endothelium, play an important role in these processes. Furthermore, selenium regulates the immune function and some glucose metabolism processes, which causes interest in their role in the pathogenesis of IR and T2D. The paper provides the analysis of current data on the impact of selenium on the risk of T2D based on the recent studies.

Keywords: insulin resistance, diabetes mellitus, antioxidants, selenium, zinc.

For citation: Dudinskaya E.N. Role of selenium in the pathogenesis of insulin resistance and diabetes mellitus. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (6): 95–101 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441

Введение

Селен, ранее считавшийся исключительно токсичным, ныне признан важнейшим эссенциальным микроэлементом. Первые упоминания о селене относятся к XIII в., когда Марко Поло, путешествуя по Тибету, описал случаи отравления лошадей после употребления в пищу местных растений. С тех пор начались сначала осторожные, а потом и интенсивные исследования токсических свойств селена и связанных с его избытком заболеваний [1, 2]. На основе этих ранних исследований селен долгое время считался высокотоксичным элементом, вызывающим «щелочную болезнь» у крупного рогатого скота и врожденные дефекты у людей [3]. Впервые как химический элемент он был открыт в 1817 г. шведским химиком Й.Я. Берцелиусом, а в 1957 г. было

впервые сообщено о его гепатопротекторных свойствах [4]. В 60-х годах XX в. были установлены антиоксидантные свойства селена и его роль как эссенциального микроэлемента для человека и животных, основные функции которого – разрушение гидроперекисей и перекисей липидов. Несмотря на свою токсичность, селен выполняет важные биохимические функции и является необходимым элементом для активности ряда ключевых ферментов. Селен относится к группе семи элементов (Fe, Ca, Mg, I, Se, Zn, Cu), дефицит которых наиболее распространен среди жителей планеты [5].

Распространенность дефицита селена

Распространенность дефицита селена варьирует в зависимости от географического расположения, диеты и

экологических факторов. В некоторых регионах мира дефицит селена является значимой проблемой для общественного здравоохранения и встречается чаще в районах, где почвы бедны этим микроэлементом, что приводит к низкому его содержанию в продуктах питания.

В некоторых странах Африки и Азии дефицит селена широко распространен. В частности, в Китае, в районе Кешан, дефицит селена был связан с развитием эндемической кардиомиопатии, известной как болезнь Кешана. По итогам эпидемиологических исследований в некоторых районах Китая и Африки до 70% населения может иметь низкий уровень селена в организме [6].

В Европе распространенность дефицита селена также варьирует в зависимости от региона. В некоторых странах, таких как Финляндия, внедрены программы по обогащению почв селеном, что помогло снизить распространенность дефицита. Однако в других странах, таких как Германия и Великобритания, часть населения по-прежнему испытывает недостаток селена из-за низкого содержания его в почвах и, соответственно, в продуктах питания [7].

В США и Канаде уровни потребления селена среди населения считаются адекватными благодаря высокому его содержанию в почвах и широкому потреблению продуктов животного происхождения, богатых им. Однако некоторые группы населения – люди с низким доходом или соблюдающие ограничительные диеты – могут быть подвержены риску дефицита [8].

Дефицит селена – значимая проблема и в некоторых регионах России вследствие низкого содержания его в почвах и, соответственно, в продуктах питания. Наиболее серьезные проблемы с дефицитом селена наблюдаются в Центральной России, Сибири и на Дальнем Востоке. Согласно эпидемиологическому исследованию 2005 г., около 80% населения России испытывает дефицит селена [9]. По итогам другого российского исследования дефицит цинка наблюдается у 20–30% детей и подростков и связан с недостаточным потреблением продуктов, богатых цинком, – мяса, рыбы, яиц и молочных продуктов [10]. В некоторых регионах России предпринимаются усилия по обогащению почв и продуктов питания селеном. Например, в Костромской области была начата программа обогащения хлеба селеном, что позволило значительно уменьшить распространенность его дефицита среди местного населения. А в ряде регионов были внедрены программы обогащения соли и муки цинком, что позволило значительно уменьшить распространенность дефицита среди населения [11].

Особое внимание в отношении дефицита селена привлекают отдельные группы населения. У пожилых людей риск дефицита селена может быть выше из-за распространенной недостаточности питания и ухудшения усвоения микроэлементов. Согласно результатам эпидемиологических исследований, пожилые люди в Европе и Северной Америке часто имеют уровни селена гораздо ниже оптимальных [12]. У лиц с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточностью или ВИЧ часто имеется дефицит

селена. Это связано с нарушением его усвоения и увеличением потребности в этом микроэлементе для поддержания иммунной функции [13].

Известно, что люди, придерживающиеся вегетарианской или веганской диеты, имеют риск дефицита селена, особенно если проживают в регионах с низким содержанием его в почвах. Это связано с тем, что продукты растительного происхождения обычно содержат меньше селена по сравнению с продуктами животного происхождения [14].

Антиоксидантные свойства селена

Основная пищевая форма селена – селенометионин, который эффективно абсорбируется в кишечнике. После всасывания селенометионин либо включается в состав белков вместо метионина, либо метаболизируется до селенида (H_2Se), который является ключевым для биологической активности селена. Селенид далее преобразуется в селенофосфат, необходимый для синтеза селенопротеинов. Включение селена в состав этих белков происходит через селеноцистеин, который кодируется UGA-кодоном мРНК, так называемым стоп-кодоном, в связи с чем селеноцистеин называют 21-й аминокислотой.

Селенопротеины играют важную роль в антиоксидантной защите клетки и других метаболических процессах. Среди множества селенопротеинов выделяют основные три семейства: глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и селенопротеин Р.

Глутатионпероксидазы (GPX) 1–6-го типов – это основные антиоксидантные ферменты, поддерживающие внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона. Наиболее изучена цитозольная глутатионпероксидаза (GPX1) [15]. Несмотря на широкое мнение, что GPX1 является основным антиоксидантным ферментом, прямое доказательство этому было получено лишь в конце XX в. Доказано, что GPX1 играет основную протективную роль при развитии окислительного стресса. В экспериментальном исследовании была показана линейная зависимость между активностью GPX1 и выживаемостью трансгенных мышей в условиях выраженного окислительного стресса. При этом активность GPX1 сильно зависит от содержания селена в сравнении с другими ферментами, потому определение активности GPX1 в эритроцитах – простой и чувствительный показатель селенового статуса организма [16]. Внутриклеточный и тканевой уровень GPX1 также влияет на активность апоптоза клеток и на процессы фосфорилирование протеинкиназ, в особенности протеинкиназы С – важнейшего участника сигнального пути инсулина. Вследствие этого механизма гиперактивация и гиперэкспрессия GPX1 приводит к развитию ИР и ожирению. Накоплены экспериментальные данные о связи изменения экспрессии GPX1 с этиологией рака, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, а также СД2 [17].

Тиоредоксинредуктазы (TrxR) относятся к группе пиридиновых оксидоредуктаз и обладают С-концевым се-

леноцистеиновым остатком, который вместе с соседним цистеином формирует активный селеносульфидный сайт. Эти ферменты отличаются очень широкой субстратной специфичностью, участвуют в восстановлении тиоредоксина и других низкомолекулярных соединений, что делает их ключевыми в метаболизме селена и антиоксидантной защите клетки [15].

Селенопротеин Р – это основной внеклеточный источник селена. Именно уровень селенопротеина Р используется как маркер селенового статуса организма. Селенопротеин Р – единственный белок, содержащий более одного атома селена (при высокой обеспеченности селеном может содержать вплоть до 10 атомов). Считается, что селенопротеин Р выполняет функцию транспорта селена в ткани, главным образом в головной мозг. Снижение активности подтипа селенопротеина Р – Se-BP1 (selenium-binding protein 1) патогномично для шизофрении и при ее обострении снижается до критических цифр, в то время как при восполнении селена наблюдается улучшение состояния [18]. Основная же функция селенопротеина Р также состоит в антиоксидантной защите клетки.

Роль окислительного стресса в формировании инсулинорезистентности

Известно, что при метаболических заболеваниях непрерывное образование свободных радикалов создает условия для окислительных модификаций клеточных компонентов, что, в свою очередь, приводит к дисфункции митохондрий и возможной потере клеточного гомеостаза. В последние годы роль окислительного стресса в метаболическом синдроме (МС) была всесторонне изучена [19]. Несмотря на то что основной патогенный механизм метаболических изменений у лиц с МС связан с инсулинорезистентностью (ИР), во многих исследованиях показана тесная связь между МС, хроническим воспалением и окислительным стрессом.

Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе сосудистых изменений, вызывая или усиливая биохимические процессы, сопровождающие МС. Согласно итогам экспериментальных и клинических наблюдений, окислительный стресс является важным механизмом развития МС, связанного с ожирением, диабетом и их осложнениями [20].

На молекулярном уровне активные формы кислорода (АФК) генерируются фагоцитами в процессе борьбы с инфекционными агентами и являются одним из важнейших компонентов врожденного иммунитета. АФК запускают каскад определенных иммунных процессов и реакций воспаления, включая синтез цитокинов, белков острой фазы, процессы адгезии и апоптоза [21]. В нормальных физиологических условиях клеточный окислительный потенциал уравнивается системой антиоксидантной защиты, включающей низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты. Однако при чрезмерном накоплении АФК происходит окислительное повреждение макромолекул, мембран и тканей, что стимулирует хроническое воспаление и ИР [22].

В норме АФК способствуют передаче сигналов инсулина и обеспечивают его типичные метаболические действия. Кратковременные высокие концентрации АФК способствуют увеличению поглощения глюкозы адипоцитами и мышцами, стимулируют транслокацию GLUT-4 и синтез липидов в адипоцитах. Однако в условиях окислительного стресса активируются сигнальные каскады серин/треонин киназ (С-концевая и N-концевая киназа, ядерный фактор-карра В – NF-κB), стимулирующие фосфорилирование молекул IRS-1 и IRS-2 [23]. В результате модифицированные молекулы IRS-1 подвергаются ускоренной деградации, что нарушает сигнальный путь инсулина и препятствует реализации его метаболических эффектов [24].

Эта модель составляет молекулярную основу ИР, вызванной окислительным стрессом, которая характерна не только для лиц с диабетом, но и для страдающих ожирением и МС.

Роль селена в модуляции инсулинорезистентности

β-клетки поджелудочной железы известны своей сниженной антиоксидантной защитой, вероятно, из-за важной роли, которую играют физиологические концентрации активных форм кислорода в сигнальных путях инсулина. В ходе исследований выявлена более низкая экспрессия селенопротеинов GPx и более высокая экспрессия Serrp1 в этих клетках. Эти данные позволяют предположить возможную роль селена в регуляции окислительно-восстановительного состояния β-клеток поджелудочной железы [25].

В целом селен, по-видимому, улучшает резистентность к инсулину посредством трех механизмов.

Во-первых, в β-клетках поджелудочной железы селенопротеины, такие как Serrp1 и Gpx, оказывают антиоксидантное действие, тем самым ингибируя избыточное производство активных форм кислорода, что может нарушать путь передачи сигналов инсулина.

Кроме того, селен способствует транскрипции и синтезу проинсулина, фактора промотора инсулина 1 и GLP-1-активируемой протеинкиназы А.

Во-вторых, селен влияет на выработку глюкозы в печени, регулируя ферментативную активность глюкозо-6-фосфатазы и гликогенфосфорилазы и увеличивая экспрессию GLP-1R.

В-третьих, селен повышает чувствительность к инсулину в периферических тканях за счет своего антиоксидантного действия и активации сигнальных путей инсулина [26].

Селенопротеины также могут взаимодействовать с ключевыми компонентами сигнального пути инсулина, такими как фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и протеинкиназа В (Akt), определяя передачу сигнала от альфа-субъединиц инсулинового рецептора внутрь клетки [27].

Кроме того, селен взаимодействует с цинком и магнием, которые также играют важную роль в регуляции сигнального пути инсулина. Например, цинк является кофактором инсулинового рецептора тирозинкиназы

[28], а магний необходим для функционирования инсулиновых рецепторов и ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы [29].

В ходе исследований последних лет доказано, что селен может модулировать экспрессию генов, связанных с инсулиновым рецептором. Например, селен влияет на экспрессию гена INSR, кодирующего инсулиновый рецептор, что может изменять количество рецепторов на поверхности клеток и, соответственно, их чувствительность к инсулину. Более того, селенопротеины могут регулировать активность транскрипционных факторов, таких как PPAR γ (пероксисомный пролифератор-активированный рецептор гамма), который играет ключевую роль в дифференцировке адипоцитов и регуляции метаболизма глюкозы [30].

По итогам экспериментальных исследований установлено противодиабетическое действие селена на поджелудочную железу трансгенных крыс с диабетом. Было обнаружено увеличение уровней мРНК GLP-1R, IRS-1 и препроинсулина. Более того, введение селена увеличивало количество эндокринных островков с восстановлением пула клеток и жизнеспособности клеток поджелудочной железы [31]. В связи с этим полученные результаты позволяют предположить возможную роль селена в физиологическом действии гормонов инкретинов.

В исследовании Iizuka и соавт. трансгенным крысам с диабетом вводили селенит натрия (Na_2SeO_3) внутривенно в дозе 0,173 мг/кг в течение 14 дней. В итоге наблюдалось увеличение поглощения глюкозы периферическими тканями и адипоцитами [32].

Роль селена в регуляции углеводного метаболизма в печени также была подробно исследована в работе Chen и соавт. [33], где было обнаружено, что введение селена крысам с диабетом (в дозе 1 ppm с питьевой водой) повышает поглощение глюкозы клетками и восстанавливает активность глюкозо-6-фосфатазы и гликогенфосфорилазы, которые участвуют в выработке глюкозы в печени.

Steinbrenner и соавт. [34] доказали, что селенопротеин P (Sepp1) обеспечивает дополнительную антиоксидантную защиту островков Лангерганса, выступая донором селена для функции других антиоксидантных селенопротеинов, таких как GPx и участвуя в защите клеточных мембран от окислительного повреждения. Sepp1 также обнаружен в клетках, секретирующих глюкагон. Однако повышенные концентрации глюкозы в диапазоне 11–22 ммоль/л нарушают регуляцию экспрессии Sepp1 в β -клетках, что может снижать антиоксидантную функцию и вызывать нарушения углеводного обмена.

Лабунский и соавт. [35] обнаружили, что дефицит Sepp1 и метионинсульфоксидредуктазы 1 (MsrB1) у трансгенных мышей вызывает непереносимость глюкозы и гиперинсулинемию. В исследовании Zou и соавт. [36] выявлено, что введение селена в дозе ppm в питьевой воде трансгенным крысам с диабетом снижает концентрацию глюкозы в сыворотке крови, переокисление липидов и активность ферментов аспартата-

минотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Дополнительно добавки селена повышают активность основных антиоксидантных ферментов, таких как GPx, супероксиддисмутаза и каталаза.

Селен и риск развития СД2

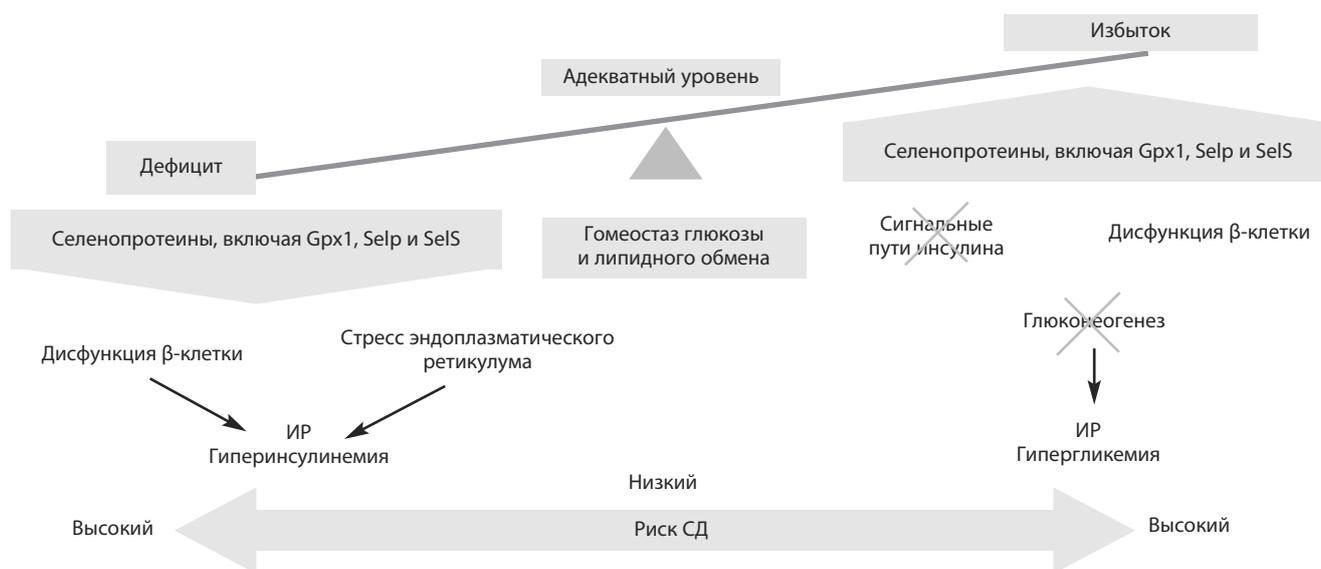
Клинические данные о влиянии селена на риск развития сахарного диабета неоднозначны. В некоторых исследованиях отмечается, что повышение уровня селена связано с уменьшением риска развития СД2. В частности, в исследовании SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) было показано, что добавки селена могут снижать риск развития СД2 у мужчин с исходно нормальными уровнями селена в крови [37]. Установлено, что добавки селена могут снижать уровни маркеров окислительного стресса и улучшать чувствительность к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом. Это подтверждено в систематическом обзоре и метаанализе: добавки селена значительно снижают уровни инсулина и индекс НОМА-IR, а также увеличивают уровни холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности). В то же время прием добавок селена не оказал значительного влияния на уровни глюкозы натощак и другие липидные показатели [38].

Есть исследования и с противоположными результатами, с указанием на увеличение риска при высоком уровне селена в организме. Такая неоднозначность может быть обусловлена различиями в методах исследования, популяционных характеристиках и уровнях потребления селена.

Так, в рандомизированном контролируемом исследовании Stranges и соавт. (2007) изучали влияние длительного приема добавок селена на частоту развития СД2. У пациентов, получавших добавки селена (200 мкг/день), увеличился риск развития диабета по сравнению с группой плацебо. Авторы предположили, что избыточное потребление селена может приводить к нарушению гомеостаза [39]. В другом популяционном исследовании, проведенном в США, показано, что высокие уровни селена в сыворотке крови были связаны с повышенным риском развития СД2. У участников с самыми высокими уровнями селена риск диабета был значительно выше, чем у тех, чьи уровни селена были на нижнем квартиле [40].

В работе Gao и соавт. (2014) изучали влияние потребления селена на риск развития СД2 у китайской популяции. Согласно результатам, высокие уровни селена в крови были связаны с увеличенным риском развития диабета, особенно у женщин. Авторы отметили важность индивидуального подхода к потреблению селена и предостережение от его чрезмерного потребления [41]. В когортном исследовании Akbaraly и соавт. (2010), проведенном среди французских мужчин и женщин, было показано, что умеренные уровни селена в крови ассоциированы с наименьшим риском развития сахарного диабета, тогда как низкие и высокие уровни селена были связаны с повышенным риском. Эти результаты подчеркивают важность поддержания оптимального

Связь между гомеостазом селена и сахарным СД2.
Relationship between the selenium homeostasis and type 2 diabetes mellitus.



уровня селена для предотвращения метаболических нарушений [42].

Таким образом, адекватное потребление селена очень важно для поддержания гомеостаза глюкозы и липидного обмена. Чрезмерное или недостаточное его потребление ведет к увеличению или уменьшению содержания селенопротеинов в организме, что, в свою очередь, создает высокий риск развития СД2. Считается, что дозы селена в пределах 50–80 мкг в сутки безопасны и потенциально полезны для метаболического здоровья, хотя конкретные данные о снижении риска диабета в этих дозах требуют дальнейших исследований [43].

Схематично эта связь представлена на рисунке. Аномально низкое или высокое содержание селенопротеинов, включая Gpx1, Selp и SelS, может вызывать окислительное повреждение β-клеток, нарушение передачи сигналов инсулина, стресс эндоплазматического ретикулума и глюконеогенез, которые индуцируют дефекты секреции инсулина или ИР. Поэтому рекомендуется восполнять дефицит селена в зависимости от его статуса [44].

Следует отметить, что существует несколько разновидностей препаратов селена. Первые применения препаратов селена начались еще в 1970-х годах, когда основными формами селена в пище были селенит и селенат натрия. Сегодня доступно несколько органических селеносодержащих соединений – селеноцистеин, селенопиран, эбселен, наноселен и дрожжи, обогащенных этим элементом.

Биохимический путь метаболизма органических и неорганических форм селена схож: Se-Met, как и натрия селенит, взаимодействует с GPX1, образуя селенид, формируя селенофосфат и селеноцистеил-тРНК. Метилированные формы селена выводятся с мочой, дыханием и желчью. Элементарный селен практически неактивен (нульвалентный), а биодоступность селеносодержащих аминокислот сравнима с селенитом натрия.

При выборе химической формы селена следует учитывать ее эффективность и безопасность. Диселениды, такие как селенопиран (LD50 – 1600 мг/кг) и диметилдипиразолселенид (8100 мг/кг), обладают очень низкой токсичностью. Несмотря на то что органические формы селена наименее токсичны, неорганические соединения (натрия селенит и натрия селенат) легче выводятся из организма, и их потребление в рекомендуемых фиксированных дозах более безопасно по сравнению с органическими формами, особенно при высоких дозах Se-Met (селенометионина). Однако препараты селена назначают в микрограммах, и ни одно из разрешенных в России соединений селена не достигает токсического порога при рекомендованных дозах.

Одним из зарегистрированных в России препаратов селена является «Селцинк плюс» (производитель PRO.MED.CS Praha a. s.), содержащий комплекс антиоксидантов: селенит натрия (0,05 мг), цинк (7,2 мг), β-каротин (4,8 мг), витамины E (31,5 мг) и C (180 мг) (см. рисунок). «Селцинк плюс» обладает рядом значительных преимуществ. Входящий в его состав цинк имеет высокую биодоступность благодаря органической форме лактата. Кроме того, синергическое взаимодействие компонентов, таких как β-каротин и токоферол в сочетании с цинком и оптимальной и безопасной дозой селена, усиливает общий антиоксидантный эффект препарата.

Заключение

Селен оказывает значительное влияние на инсулиночувствительность через различные механизмы, включая антиоксидантную защиту, модуляцию экспрессии генов и взаимодействие с ключевыми компонентами сигнального пути инсулина. По итогам экспериментальных и клинических исследований добавок селена доказано улучшение инсулиновой чувствительности и

снижение риска СД2. Однако следует учитывать возможные негативные последствия при потреблении высоких доз селена. Эти данные подчеркивают важность индивидуального подхода к потреблению селена и необходимость дальнейших исследований для определения оптимальных уровней его потребления для профилактики и лечения ИР и СД2.

Ключевые положения:

- Основные механизмы действия селена связаны с регуляцией внутриклеточной концентрации АФК, а также углеводного и липидного обмена.
- При потреблении в достаточных количествах для поддержания концентрации в плазме в диапазоне

80–120 мкг/л селен действует как антиоксидант и питательное вещество, имитирующее инсулин, способствуя синтезу и физиологическому действию инсулина.

- Когда потребление селена приводит к повышению уровня в плазме выше 120 мкг/л, окислительно-восстановительное состояние клеток может нарушаться, что изменяет сигнальный путь инсулина.
- Влияние селена на ИР зависит от химической формы (органической или неорганической), дозы и времени воздействия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;204:110945. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110945.
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157
Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356(9225):233-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
- Schwarz K, Foltz C.M. Selenium as an Integral Part of Factor 3 against Dietary Necrotic Liver Degeneration. *Journal of the American Chemical Society.* 1957;79(12): 3292-93. DOI: 10.1021/ja01569a087
- White PJ, Broadley MR. Biofortification of crops with seven mineral elements often lacking in human diets-iron, zinc, copper, calcium, magnesium, selenium and iodine. *New Phytol.* 2009;182(1):49-84. DOI: 10.1111/j.1469-8137.2008.02738.x.
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(7):705-43. DOI: 10.1089/ars.2011.4145.
- Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014;94(3):739-77. DOI: 10.1152/physrev.00039.2013
- National Institutes of Health Office of Dietary Supplements: Selenium Fact Sheet for Health Professionals. Accessed 1/4/2020
- Герасимова Г.К., Нестерова И.В. Эпидемиологические аспекты дефицита селена и цинка в регионах России. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018;73(1):56-63.
Gerasimova G.K., Nesterova I.V. Epidemiological aspects of selenium and zinc deficiency in the regions of Russia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73(1):56-63.
- Турлова Е.А., Марков М.И. Дефицит цинка у детей и подростков России: причины, последствия и пути коррекции. *Педиатрия.* 2012;91(2):45-52.
Turlova EA, Markov MI. Zinc deficiency in children and adolescents in Russia: causes, consequences and ways of correction. *Pediatrics.* 2012;91(2):45-52.
- Кок Ф.Я., Глазова О.П. Обеспеченность населения России селеном: проблемы и пути решения. *Вопросы питания.* 2015;84(4):33-39.
Kok FYa, Glazova OP. Provision of the Russian population with selenium: problems and solutions. *Nutrition issues.* 2015;84(4):33-39.
- Fordyce F. Selenium geochemistry and health. *Ambio.* 2007;36(1):94-7. DOI: 10.1579/0044-7447(2007)36[94:sgah]2.0.co;2
- Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9
- Richter M, Boeing H, Grünewald-Funk D et al. Vegan Diet. Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernahr Umsch.* 2016;63:92-102.
- Громова О.А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. 2007;14:25-30.
Gromova OA. Selenium – impressive results and application prospects. *A difficult patient.* 2007;14:25-30.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C et al. AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2003;23 349(17):1605-13. DOI: 10.1056/NEJMoa030535.
- Casanova P, Monleon D. Role of selenium in type 2 diabetes, insulin resistance and insulin secretion. *World J Diabetes.* 2023;14(3):147-58. DOI: 10.4239/wjd.v14.i3.147.
- Glatt SJ, Everall IP, Kremen WS et al Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(43):15533-8. DOI: 10.1073/pnas.0507666102.
- Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* 2009 May 22;84(21-22):705-12. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.026.
- Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):72-7. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.06.002
- Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58. DOI: 10.1002/cphy.c110062
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-61. DOI: 10.1172/JCI21625
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23(5):599-622. DOI: 10.1210/er.2001-0039
- Hurrell S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* 2017;40(5):257-262. DOI: 10.1016/j.bj.2017.06.007
- Wang X, Yun JW, Lei XG. Glutathione peroxidase mimic ebsele improves glucose-stimulated insulin secretion in murine islets. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(2):191-203. DOI: 10.1089/ars.2013.5361
- Fontenelle, Larissa & Feitosa, Mayara & Morais, Jennifer & Severo et al. The role of selenium in insulin resistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;54. DOI: 10.1590/s2175-97902018000100139
- Lan L, Feng Z, Liu X, Zhang B. The roles of essential trace elements in T cell biology. *J Cell Mol Med.* 2024 May;28(10):e18390. DOI: 10.1111/jcmm.18390
- Chabosseau P, Rutter GA. Zinc and diabetes. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1;611:79-85. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.022
- Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(10):1152-7. DOI: 10.4239/wjd.v6.i10.1152
- Wei Y, Gokhale RH, Sonnenschein A et al. Complex cis-regulatory landscape of the insulin receptor gene underlies the broad expression of a central signaling regulator. *Development.* 2016;143(19):3591-603. DOI: 10.1242/dev.138073
- Barakat G, Moustafa ME, Khalifeh I et al. Effects of exendin-4 and selenium on the expression of GLP-1R, IRS-1, and preproinsulin in the pancreas of diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2016;73(3):387-94. DOI: 10.1007/s13105-017-0565-1
- Iizuka Y, Ueda Y, Yagi Y, Sakurai E. Significant improvement of insulin resistance of GK rats by treatment with sodium selenate. *Biol Trace Elem Res.* 2010;138(1-3):265-71. DOI: 10.1007/s12011-010-8622-4

33. Chen H, Qiu Q, Zou C, Dou L, Liang J. Regulation of hepatic carbohydrate metabolism by Selenium during diabetes. *Chem Biol Interact.* 2015;232:1-6. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.02.017
34. Steinbrenner H, Hotze AL, Speckmann B et al. Localization and regulation of pancreatic selenoprotein P. *J Mol Endocrinol.* 2013;50(1) 31-42. DOI: 10.1530/jme-12-0105
35. Labunskyy VM, Lee BC, Handy DE et al. Both maximal expression of selenoproteins and selenoprotein deficiency can promote development of type 2 diabetes-like phenotype in mice. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(12):2327-36.
36. Zou C, Qiu Q, Chen H, Dou L, Liang J. Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(2):114-23. DOI: 10.1177/0960327115579207
37. Koyama H, Mutakin, Abdulah R, Yamazaki C, Kameo S. [Selenium supplementation trials for cancer prevention and the subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: selenium and vitamin E cancer prevention trial and after]. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2013;68(1):1-10. *Japanese.* DOI: 10.1265/jjh.68.1
38. Ouyang J, Cai Y, Song Y et al. Potential Benefits of Selenium Supplementation in Reducing Insulin Resistance in Patients with Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(22):4933. DOI: 10.3390/nu14224933
39. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):217-23. Aug 21: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175
40. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):829-34.
41. Gao S, Jin Y, Unverzagt FW et al. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. *BMC Psychiatry.* 2012;72. DOI: 10.1186/1471-244X-12-72
42. Akbaraly NT, Arnaud J, Hininger-Favier I et al. Selenium and mortality in the elderly: results from the EVA study. *Clin Chem.* 2005;51(11):2117-23. DOI: 10.1373/clinchem.2005.055301
43. Sikand G, Kris-Etherton P, Boulos NM. Impact of functional foods on prevention of cardiovascular disease and diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(6):39. DOI: 10.1007/s11886-015-0593-9
44. Zhao J, Zou H, Huo Y, Wei X, Li Y. Emerging roles of selenium on metabolism and type 2 diabetes. *Front Nutr.* 2022;9:1027629. DOI: 10.3389/fnut.2022.1027629

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Дудинская Екатерина Наильевна – д-р мед. наук, зав. лаб. возрастных метаболических и эндокринных нарушений, зав. отделением эндокринологии КДЦ, руководитель клиники остеопороза, врач-эндокринолог. E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: <http://ORCID.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315.

Поступила в редакцию:
Поступила после рецензирования:
Принята к публикации:

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ekaterina N. Dudinskaya – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory. age-related metabolic and endocrine disorders, head. Department of Endocrinology of the CDC, head of the osteoporosis clinic, endocrinologist. E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: <http://ORCID.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315.

Received: 11.06.2024
Revised: 21.06.2024
Accepted: 27.06.2024

СЕЛЦИНК® ПЛЮС



Источник важных микроэлементов (Zn, Se) и витаминов (С, Е и бета-каротин) для профилактики и адъювантной терапии эндокринопатий¹⁻⁵

Селцинк® Плюс

Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг
Вит. Е 23,5 мг | Бета-каротин 4,8 мг

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.selzink.ru



1. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 63-68.
2. С.Д. Косора, Е.Н. Ливанцова, Ю.Р. Варвава и др. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк. *Лечебное дело* 1,2019 с 58-61.
3. Ульяна И.Ю., Доброкотова Ю.З. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология.* 2021; 2: 150-156.
4. Захаров И.С., Букурева Е.Л. Окислительный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология.* 2018; 20 (1): 35-38.
5. Трухан Д.И. и др. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматек.* 2023;30(1-2). Уполномоченный представитель производителя: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru



РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМENOПАЗУ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*1

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУ



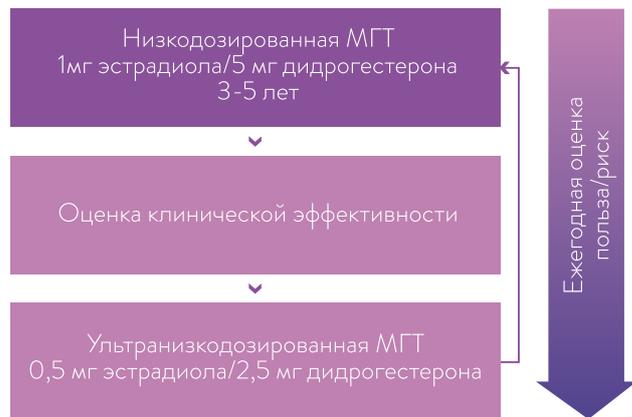
АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУ



АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОК – комбинированные оральные контрацептивы, МГТ – менопаузальная гормональная терапия.
 1. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 210-221» * Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов, РАМ – Российская ассоциация по менопаузе, АГЭ – Ассоциация гинекологов-эндокринологов, РАОП – Российская ассоциация по остеопорозу.
 Информация подготовлена при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».
 RUS1253932 (v1.0)

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE[®]

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

