

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 29	№ 2	Volume 29
--------	-----	-----------

2026

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Е. С. Крутиков

Заместитель главного редактора
Е. А. Захарьян

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. А. Воробьев,
Ю. Э. Доброхотова, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, Е. А. Захарьян,
К. А. Зыков, И. И. Иванов, Ф. Н. Ильченко, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская,
Л. Л. Корсунская, Ю. Л. Криворутченко, А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко,
В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский, А. Ф. Романчишен, А. Н. Сулима,
Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович, Т. А. Чеботарева,
Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного
Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского
E-mail: tmbv_ma@mail.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базе РИНЦ.

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 4 от 27.05.2026 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Балацкий Е. Р., Юренко М. В., Журавлёва Ю. И., Гусаренко С. С., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С.**
БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЖЁЛЧНОГО ПАНКРЕАТИТА.....5
- Balatskii E. R., Yurenko M. V., Zhuravleva Yu. I., Gusarenko S. S., Mykhaylichenko V. Yu., Parshin D. S.**
BILIARY DECOMPRESSION IN THE TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS5
- Барановский Ю. Г., Ильченко Ф. Н., Шаповалова Е. Ю., Закут С. Р.**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ СРОКОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ12
- Baranovsky Yu. G., Ichenko F. N., Shapovalova E. Yu., Zakut S. R.**
USING THE NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE INDEX IN PREDICTING THE HEALING TIME OF INFECTED TROPHIC ULCERS IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY12
- Бублей К. В., Белоглазов В. А., Яцков И. А.**
АКТИВНОСТЬ АРТРИТА И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ18
- Bubley K. V., Beloglazov V. A., Yatskov I. A.**
ARTHRITIS ACTIVITY AND LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN IN PATIENTS WITH GOUT18
- Котельникова Л. П., Бурнышев И. Г.**
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА26
- Kotelnikova L. P.^{1,2}, Burnyshev I. G.**
RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM26
- Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Агеева Е. С., Репинская И. Н.**
ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ33
- Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Ageeva E. S., Repinskaya I. N.**
THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE STATE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION33
- Хитарьян А. Г., Орехов А. А., Ковалев С. А., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С., Стаценко Е. А.**
ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ38
- Khitaryan A. G., Orekhov A. A., Kovalev S. A., Mykhaylichenko V. Yu., Parshin D. S., Stacenko E. A.**
PREVENTION OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER BARIATRIC SURGERY38

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

- Дорошенко А. А., Давыдов И. В., Ильченко Ф. Н., Верещагин П. К., Сницер А. А., Захарченко Б. С., Закут С. Р., Максудов А. Ш.**
ОГНЕСТРЕЛЬНОЕ РАНЕНИЕ СЕРДЦА И ЛЁГКОГО ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА И ГРУДИ47

**Doroshenko A. A., Davydov I. V., Ilchenko F. N., Vereshchagin P. K., Snitser A. A.,
Zakharchenko B. S., Zakut S. R., Maksudov A. Sh.**

GUNSHOT WOUND TO THE HEART AND LUNG WITH COMBINED TRAUMA OF THE SHOULDER
GIRDLE AND CHEST47

Иванов И. И., Косолапова Н. В., Прочан Е. Н.

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АТРЕЗИИ НИЖНЕЙ ТРЕТИ ВЛАГАЛИЩА У
ДЕВОЧКИ 15 ЛЕТ С ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРРЕЕЙ.....51

Ivanov I. I., Kosolapova N. V., Prochan E. N.

DIAGNOSIS AND SURGICAL CORRECTION FOR ATRESIA THE LOWER THIRD OF VAGINA IN A
15-YEAR-OLD GIRL WITH PRIMARY AMENORRHEA51

Кулагина Ю. Ю., Смуглов Е. П., Знаменская Л. К., Попенко Ю. О.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА59

Kulagina Y. Y., Smuglov E. P., Znamenskaya L. K., Popenko Yu. O.

A CLINICAL CASE OF EBSTEIN'S ANOMALY59

**ОБЗОРЫ
REVIEWS**

Великая О. В., Бойко Е. В.

ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ФТИЗИАТРА: МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ.....65

Velikaya O. V., Boyko E. V.

POLYNEUROPATHY IN THE ELDERLY IN THE PRACTICE OF A PHTHISIATRICALIAN: MECHANISMS OF
DEVELOPMENT AND TREATMENT POSSIBILITIES65

Жамсаранова О. Э., Щербак В. А.

ЗАДЕРЖКА РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ.....76

Zhamsaranova O. E., Shcherbak V. A.

SPEECH AND LANGUAGE DELAY IN CHILDREN76

БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЖЁЛЧНОГО ПАНКРЕАТИТА

Балацкий Е. Р.^{1,2}, Юренко М. В.³, Журавлёва Ю. И.^{1,2}, Гусаренко С. С.^{1,2}, Михайличенко В. Ю.⁴, Паршин Д. С.⁵

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава РФ, 283003, пр-кт Ильича, д. 16, Донецк, Россия

²ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Донецка», 283062, ул. Клиническая, 11, Донецк, Россия

³ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 16 г. Донецка», 283092, ул. Багратиона, д. 19, Донецк, Россия

⁴Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Балацкий Евгений Романович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии №2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», e-mail: ev.balatskij@ya.ru

For correspondence: Evgeny R. Balatskij, MD, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery No. 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: ev.balatskij@ya.ru

Information about authors:

Balatskij E. R., <https://orcid.org/0000-0003-4716-0418>

Yurenko M. V., <https://orcid.org/0009-0005-1696-7667>

Zhuravleva Yu. I., <https://orcid.org/0000-0002-9155-8872>

Gusarenko S. S., <https://orcid.org/0009-0002-5095-4841>

Mykhaylichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Parshin D. S., <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

РЕЗЮМЕ

Билиарная гипертензия является одним из ведущих факторов развития острого жёлчного панкреатита (ОЖП). Вопросы о сроках и видах оперативных вмешательств до настоящего времени дискутируются. Целью исследования являлось изучение связи тяжести ОЖП с уровнем давления в общем жёлчном протоке и уровнем билирубина крови. Материал и методы. Представлен опыт лечения 56 больных, которым в связи с наличием ОЖП с калькулёзным холециститом проведена экстренная лапароскопическая холецистэктомия и дренирование общего жёлчного протока через культю пузырного протока. Статистический анализ проведен с использованием программы «Медицинская статистика» (medstatistic.ru). Результаты. Значимые показатели получены для больных с лёгким и тяжёлым течением ОЖП. Повышение давления в общем жёлчном протоке более 50 мм вод. ст. преимущественно выявлено при тяжёлом ОЖП ($p < 0,05$). Точно так же, высокий дебит (> 500 мл/сут) был характерен для легкой степени тяжести ОЖП ($Ш=4,000$; $p \leq 0,05$) и достаточно редко выявлялся при тяжёлом течении ОЖП ($Ш=0,133$; $p < 0,05$). Повышение уровня билирубина значимо чаще выявлялась у больных с повышенным давлением в желчевыводящих путях ($84,00 \pm 7,33$; $Ш=5,250$; $p < 0,05$). У больных с нормальным давлением в желчевыводящих путях не выявлено значимой связи с уровнем билирубина, независимо от тяжести ОЖП. Заключение. Дренирование желчевыводящих путей, изучение состояния желчи и билиарного тракта являются важными компонентами в раннем комплексном лечении и прогнозировании течения ОЖП. Наиболее оптимальным подходом для декомпрессии является дренирование холедоха через культю пузырного протока во время выполнения лапароскопической холецистэктомии у больных с ОЖП и калькулёзом жёлчного пузыря.

Ключевые слова: острый жёлчный панкреатит, билиарная гипертензия, гипербилирубинемия, дебит желчи, холедохостомия

BILIARY DECOMPRESSION IN THE TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS

Balatskij E. R.^{1,2}, Yurenko M. V.³, Zhuravleva Yu. I.^{1,2}, Gusarenko S. S.^{1,2}, Mykhaylichenko V. Yu.⁴, Parshin D. S.⁵

¹M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

²Central City Clinical Hospital No. 6 in Donetsk, Donetsk, Russia

³Central City Clinical Hospital No. 16 in Donetsk, Donetsk, Russia

⁴Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

⁵Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Biliary hypertension is one of the leading factors in the development of acute biliary pancreatitis (ABP). The timing and types of surgical interventions are still being discussed. The aim of this study was to investigate

the relationship between the severity of ABP, the pressure level in the common bile duct and the blood bilirubin level. Material and methods. The paper presents the experience of treating 56 patients with obstructive jaundice and calculous cholecystitis who underwent urgent laparoscopic cholecystectomy (LCE) and drainage of the common bile duct through the stump of the cystic duct. Statistical analysis was performed using the Medical Statistics program (medstatistic.ru). Results. Significant indicators were obtained for patients with mild and severe obstructive jaundice. An increase in pressure in the common bile duct of more than 50 mm of water is extremely rare in mild ABP and significantly more common in severe ABP ($p < 0.05$). Similarly, a high flow rate (> 500 ml/day) is characteristic of mild ABP ($R = 4.000$; $p \leq 0.05$) and is relatively rare in severe ABP ($R = 0.133$; $p < 0.05$). A decrease in the daily volume of bile < 100 ml was detected only in severe cases of ABP ($n = 2$). An increase in the level of bilirubin was significantly more common in patients with increased pressure in the biliary tract (84.00 ± 7.33 ; $R = 5.250$; $p < 0.05$). In patients with normal pressure in the biliary tract, there was no significant association with the level of bilirubin, regardless of the severity of ABP. Conclusion. Drainage of the biliary tract, examination of the bile and the biliary tract, are important components in the early comprehensive treatment and prognosis of ABP. The simplest method of urgent decompression is to drain the common bile duct through the cystic duct stump during LCE surgery in patients with ABP and gallstone disease.

Key words: acute biliary pancreatitis, biliary hypertension, hyperbilirubinemia, bile flow, choledochostomy.

Современное представление об этиопатогенезе острого жёлчного панкреатита трактует панкреатическое поражение как вторичное на фоне превалирования патологических изменений в желчевыводящей системе разнообразной этиологии, которые могут сопровождаться повышением билиарного давления и вызывать рефлюкс в Вирсунгов проток [1-3]. Билиарная гипертензия в этиопатогенезе имеет ведущее значение, поскольку связана с осложнениями, требующими срочного лечения, такими как некроз, образование псевдокист и полиорганная недостаточность [4; 5]. Абдоминальный болевой синдром при желчной колике является ведущим типом абдоминальной боли во всём мире, основной причиной которой является повышение билиарного давления [6]. Логично, что важную роль на различных этапах лечения ОЖП имеет антеградная или ретроградная билиарная декомпрессия, сроки и виды выполнения которой остаются неопределёнными [7], как и для выполнения холецистэктомии при наличии воспалительных изменений в жёлчном пузыре [8].

Существует мнение, что холецистэктомия является обязательной для предотвращения дальнейших билиарных осложнений при ОБП [9]. В последние годы всё больше авторов склоняются в пользу раннего срочного выполнения холецистэктомии при ОЖП, особенно при лёгких формах заболевания, что значительно снижает риски панкреатобилиарных осложнений [10; 11]. С особой осторожностью следует выбирать активную тактику хирургического лечения при тяжёлом течении ОЖП у пожилых и ослабленных пациентов [12; 13]. Одномоментное удаление поражённого жёлчного пузыря с дренированием через пузырный проток холедоха представляется наиболее простым способом для снижения давления в билиарном тракте в комплексе хирургического лечения ОЖП.

Цель – оценка уровня билирубина крови и давления в общем жёлчном протоке при различной

степени тяжести ОЖП в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование в период с 2015 по 2024 гг. было включено 56 пациентов с ОЖП, которым в комплексе лечения в срочном порядке выполнена ЛХЭ, дренирование общего жёлчного протока через культю пузырного протока (холедохостомия) и дренирование брюшной полости. Клиническими базами для набора пациентов выступили ЦГКБ № 6 и ЦГКБ № 16 г. Донецка. Исследование одобрено Комиссией по биоэтике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава РФ (протокол №2 от 03.04.2026 г.). Критериями включения являлись: 1) наличие у пациента с ОЖП показаний для срочного оперативного лечения (клиническая картина острого калькулёзного холецистита); 2) наличие показателей измерения давления в холедохе и уровня билирубина крови в динамике. Критерии диагностики, мониторинга и лечения острого жёлчного (билиарного) панкреатита определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов (2015, обновлено в 2021 году) [14]. В соответствии с данными клиническими рекомендациями для оценки тяжести острого панкреатита и прогноза развития заболевания применяли шкалы критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе, 2006 г.). Проводили изучение показателей выделения желчи и её состава (уровень давления в общем жёлчном протоке во время операции, в послеоперационном периоде; объём выделяемой желчи, ферментную активность, выполняли бактериологическое исследование желчи). Давление в билиарной системе определяли с помощью установленных через культю пузырно-

го протока холангиокатетеров (диаметр катетеров 10-12 Fr) с использованием коннектора переходника и трубки со шкалой для определения центрального венозного давления, градуированной в мм вод. ст., по аналогии с методикой измерения центрального венозного давления. Референсный интервал уровня общего билирубина крови – 5-21 мкмоль/л.

Для интерпретации полученных клинических результатов проводили сравнение совокупностей по качественным признакам: рассчитывали шанс (Ш) развития события с 95 % доверительным интервалом (ДИ), определяли критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска по четырехпольным таблицам для отдельных признаков (точный критерий Фишера двусторонний), определяли критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом (с помощью критерия ϕ = критерия V Крамера = критерия К. Чупрова и коэффициента сопряженности Пирсона C). Для четырехпольной таблицы все три критерия (ϕ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение. Для определения силы связи интерпретацию полученных значений статистических критериев проводили согласно рекомендациям Rea & Parker (несущественная, слабая, умеренная, относительно сильная, сильная). При изучении структуры выборки рассчитывали удельную долю (в %) с ошибкой репрезентативности ($P \pm m$, %). Значения считали статистически значимыми ($p < 0,05$) при значениях нижней и верхней границ ДИ в пределах менее или более единицы. Статистический анализ проводили с использованием программы «Медицинская статистика», доступной для свободного пользования (medstatistic.ru).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все респонденты поступили в I (ранней) фазе течения ОЖП, из них лёгкая степень тяжести была выявлена у 20 больных ($35,71 \pm 6,40\%$), средняя степень – у 19 больных ($33,93 \pm 6,33\%$), 17 больных поступили в тяжелом состоянии ($30,36 \pm 6,14\%$). Средний возраст больных $42,5 \pm 4,2$ года. Больных пожилого и старческого возраста не было. Оперативное лечение у всех больных выполнено в сроки до 48 часов после госпитализации.

Изучение уровня давления в общем жёлчном протоке в первые сутки после выполнения оперативного пособия позволило установить определённые значимые закономерности, в первую очередь для больных с лёгким и тяжёлым течением ОЖП. Больные с первично установленной средней тяжестью ОЖП характеризовались относительно нестабильным течением, с вариабельной клинической картиной. У большей части пациентов с первичной средней степенью

тяжести заболевания после выполнения оперативного вмешательства и комплексного лечения к 3-4 суткам наступала стабилизация состояния с переходом к лёгкой степени тяжести ОЖП (17 из 19 больных, $89,47 \pm 7,04\%$). У больных с лёгким течением ОЖП быстро наступала стабилизация течения заболевания и нормализация изучаемых показателей. У больных с тяжёлым течением ОЖП при динамической оценке показателей билирубина крови и давления в общем жёлчном протоке отмечена более замедленная их стабилизация со снижением дебита желчи в ближайшем послеоперационном периоде после дренирования желчевыводящих путей. Так, при тяжёлом ОЖП, возврат к нормальным значениям билирубина крови отмечен в среднем через $15,80 \pm 1,43$ суток, а нормализация давления в желчевыводящих путях – через $7,60 \pm 1,25$ суток.

У пациентов с тяжёлым ОЖП относительный риск развития повышения давления в билиарной системе до субкритического уровня более 50 мм вод. ст. был значимо выше по сравнению с больными с лёгким течением ОЖП (критерий Фишера двусторонний = 0,00001, $p < 0,05$) (табл. 1). Очень высокие показатели повышения давления в билиарном тракте (> 180 мм вод. ст.) не выявлены ни у одного больного с лёгкой степенью тяжести ОЖП и только у двух больных со средней степенью тяжести ОЖП ($10,53 \pm 7,04\%$, Ш=0,118). Сходные соотношения были выявлены при изучении суточного дебита желчи в раннем послеоперационном периоде, где высокий дебит (> 500 мл/сут) характерен для легкой степени тяжести ОЖП (Ш=4,000; $p \leq 0,05$). Очень редко высокий дебит в первые сутки после операции присутствовал при тяжёлом течении ОЖП (Ш=0,133; $p < 0,05$). Только у двух пациентов с тяжёлым течением ОЖП было выявлено суточное выделение желчи в объёме менее 100 мл ($n=2$, $3,57 \pm 2,48\%$).

Повышение уровня билирубина отмечено у $50,00 \pm 6,68\%$ больных (средний уровень гипербилирубинемии составил $28,29 \pm 2,67$ мкмоль/л). В целом в группе гипербилирубинемии значительно чаще выявлялась у больных с повышенным давлением в желчевыводящих путях (у 21 из 25 больных с билиарной гипертензией, $84,00 \pm 7,33$, Ш=5,250, $p < 0,05$) (табл. 2). У больных с нормальным давлением в желчевыводящих путях не выявлено значимой связи с уровнем билирубина, независимо от тяжести ОЖП. Напротив, у больных с повышенным давлением в желчевыводящих путях гипербилирубинемия значительно реже (Ш=0,053; $p < 0,05$) встречалась при лёгком течении ОЖП и значительно чаще (Ш=7,500, $p < 0,05$) при тяжёлом течении ОЖП.

Летальный исход у одного пациента ($1,79 \pm 1,77\%$) с тяжёлым ОЖП на фоне инфуци-

рованного панкреонекроза, бактериобилии, сепсиса и аррозивного кровотечения. Несмотря на регрессию бактериобилии, септических показате-

телей, смерть наступила в результате аррозивного панкреатического кровотечения.

Таблица 1. Степень тяжести острого жёлчного панкреатита в связи с исходным билиарным давлением.

Table 1. Severity of acute biliary pancreatitis in relation to initial biliary pressure.

	Легкой степени ОЖП n=20 (35,71%)	Средней степени ОЖП n=19 (33,93%)	Тяжелой степени ОЖП n=17 (30,36%)	Всего n=56
Нормальное давление в холедохе (до 50 мм вод. ст.)	18(90,0%; Ш=9,000; ДИ=1,536-34,299; p<0,05)	13(68,42%; Ш=2,167; ДИ=0,581- 5,257; p>0,05)	0	31 (55,36%)
Билиарная гипертензия от 50 до 180 мм вод. ст.	2(10,0%; Ш= 0,111; ДИ=0,049-1,132; p>0,05)	4(21,05%; Ш=0,267; ДИ=0,163-1,961; p>0,05)	11(64,71%; Ш=1,833; ДИ=1,229-12,260; p<0,05)	17 (30,36%)
Билиарная гипертензия >180 мм вод. ст.	0	2(10,53%; Ш=0,118; ДИ=0,136-3,658; p>0,05)	6(35,29%; Ш=0,545; ДИ= 0,942-11,365; p>0,05)	8 (14,28%)

Таблица 2. Показатели давления в желчевыводящих путях в связи с гипербилирубинемией и тяжестью ОЖП.

Table 2. Pressure indicators in the biliary tract in relation to hyperbilirubinemia and the severity of ABP.

Определяемые признаки	Легкой степени ОЖП n=20 (35,71%)	Средней степени ОЖП n=19 (33,93%)	Тяжелой степени ОЖП n=17 (30,36%)	Всего n=56
Количество больных с нормальным давлением в холедохе (до 50 мм вод. ст.) / количество больных с гипербилирубинемией	17/2 (Ш=0,111; p>0,05)	13/4 (Ш=0,267, p>0,05)	1/1 (Ш=0,063; p>0,05)	31/7 (55,36%)
Количество больных с билиарной гипертензией более 50 мм вод. ст. / количество больных с гипербилирубинемией	3/1 (Ш=0,053; p<0,05)	6/5 (Ш=0,357; p>0,05)	16/15 (Ш=7,500, p<0,05)	25/21 (44,64%) Точный критерий Фишера (двусторонний) =0,00001, p<0,05; φ=0,611, C=0,521 – сильная сила связи)

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня билиарного давления на уровне более 50 мм вод. ст. прямо коррелирует с повышением уровня билирубина крови и значительно чаще встречается у больных с тяжёлым течением ОЖП и значительно реже у больных с лёгким

течением ОЖП. Показатели ферментной активности желчи, высокий уровень бактериальной обсеменённости, данные динамики выделения желчи говорят в пользу выбора активной хирургической тактики лечения при развитии признаков ОЖП. Такая тактика позволяет провести раннюю декомпрессию и санировать желчевы-

водящие пути, особенно у больных с тяжёлым течением и средней степенью тяжести течения заболевания. Оптимальные сроки выполнения холецистэктомии по нашим данным и других исследователей – в течение первых трёх суток, что зависит от ряда дополнительных факторов влияния (возраст, необходимость подготовки и др.) [15; 16]. Самым простым и обоснованным методом оперативного лечения на первом этапе является выполнение ЛХЭ с дренированием желчевыводящих путей через культю пузырного протока по Холстеду. При этом холедохостома позволяла выполнить ряд задач в последующем при лечении ОЖП:

- обеспечить регулируемую декомпрессию желчевыводящих путей;
- контролировать дебит и определять основные параметры желчи в процессе лечения;
- выполнить холангиографическое исследование, как во время операции, так и в послеоперационном периоде;
- проводить санацию желчевыводящих путей путем фракционного введения растворов;
- способствовать вымыванию мелких конкрементов (билиарного сладжа) при промывании общего желчного протока через сам катетер, естественным путем с током желчи, а также при прогнозируемом последующем выполнении папиллосфинктеротомии;
- предупреждать рефлюкс желчи и выполнить декомпрессию после выполнения корригирующих вмешательств (билиодигестивных анастомозов, папиллосфинктеротомии, литотрипсии, холедохолитотомии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение билиарного давления может являться одним из пусковых факторов развития ОЖП. Нормальное исходное билиарное давление (<50 мм вод. ст.) значимо чаще выявлено у больных с лёгким течением ОЖП, а повышенное исходное билиарное давление (>50 мм вод. ст.) значимо преобладает у больных с тяжёлым течением ОЖП ($p < 0,05$). Гипербилирубинемия прямо коррелирует с повышенным давлением в желчевыводящих путях. Дренирование желчевыводящих путей, изучение состояния желчи и билиарного тракта являются важными компонентами в раннем комплексном лечении и прогнозировании течения ОЖП. Для срочной декомпрессии вариантом выбора является дренирование общего желчного протока через культю пузырного протока по Холстеду во время выполнения операции ЛХЭ у больных с ОЖП и признаками холецистита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивануса С. Я., Лазуткин М. В., Шершень Д. П., Елисеев А. В., Бояринов Д. Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита. Вестник хирургии. 2017;176(1):120-124.
2. Hu Q., Hu Y., Tan C., Yang Y., Su H., Huang Z., Tang W., Wang R., Liu J., Wan M. Acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther.* 2026;11,15. doi:10.1038/s41392-025-02394-6.
3. Chatila A. T., Bilal M., Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019 May 6;7(9):1006-1020. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
4. Kumar M., Abbas Z., Gazder D.P., Nazir S., Hyder Z., Yousuf A., Bansari S.K., Bai K. Is there any Association of Distal Biliary Strictures with Acute Pancreatitis? *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2025 Jan-Jun; 15(1):34-37. doi:10.5005/jp-journals-10018-1467.
5. Carrara S., Cassano F., Terrin M., Spadaccini M. Insights into Acute Pancreatitis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Journal of Clinical Medicine.* 2026;15(8):2819. doi:10.3390/jcm15082819.
6. Guo X., Li Y., Lin H., Cheng L., Huang Z., Lin Z., Mao N., Sun B., Wang G., Tang Q. A nomogram for clinical estimation of acute biliary pancreatitis risk among patients with symptomatic gallstones: A retrospective case-control study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug 2;12:935927. doi:10.3389/fcimb.2022.935927.
7. Faur M., Fleaca S. R., Gherman C. D., Bacila C. I., Tanasescu D., Serban D., Tribus L. C., Tudor C., Smarandache G. C., Costea D. O., Tudose M. S., Sabau D., Gangura G. A., Tanasescu C. Optimal Timing and Outcomes of Minimally Invasive Approach in Acute Biliary Pancreatitis. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 7;28:e937016. doi:10.12659/MSM.937016.
8. Zhong F. P., Wang K., Tan X. Q., Nie J., Huang W. F., Wang X. F. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(40):e17429. doi:10.1097/MD.00000000000017429.
9. Jee S. L., Jarmin R., Lim K. F., Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg.* 2018 Jan;41(1):47-54. doi:10.1016/j.asjsur.2016.07.010.

10. Prasanth J., Prasad M., Mahapatra S. J., Krishna A., Prakash O., Garg P. K., Bansal V. K. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Biliary Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2022 Jun; 46(6):1359-1375. doi:10.1007/s00268-022-06501-4.
11. Al Taweel B., Tzedakis S., Panaro F. Early cholecystectomy cannot be regarded as a mortality risk factor in moderate and severe acute biliary pancreatitis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024 Feb 1;13(1):109-111. doi:10.21037/hbsn-23-593.
12. Di Martino M., Ielpo B., Pata F., Pellino G., Di Saverio S., Catena F., De Simone B., Coccolini F., Sartelli M., Damaskos D., Mole D., Murzi V., Leppaniemi A., Pisanu A., Podda M. MANCTRA-1 Collaborative Group. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *AMA Surg.* 2023 Oct 1;158(10):e233660. doi:10.1001/jamasurg.2023.3660.
13. Паршин Д. С., Михайличенко В. Ю., Абдуллаев А. Я. Острый панкреатит: новый факты и подводные камни (обзор литературы). *ТМБВ.* 2023;26(3):131-140.
14. Клинические рекомендации: Острый панкреатит. – 2024-2025-2026 (Обновлено 20 января 2025). URL: https://disuria.ru/_ld/15/1521_kr24K85MZ.pdf.
15. Gurusamy K. S., Nagendran M., Davidson B. R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9:CD010326. doi: 10.1002/14651858.CD010326.pub2.
16. Топчиев М. А., Кчибеков Э. А., Паршин Д. С., Алексашина Д. С., Чотчаев М. К. Острый панкреатит: комплексная диагностика, 15 прогнозирование осложнений и лечение. Астрахань; 2017.
1. Ivanusa S. Ya., Lazutkin M. V., Shershen D. P., Eliseev A. V., Boyarinov D. Yu. Modern views on pathogenesis, diagnosis, and surgical treatment of biliary pancreatitis. *Bulletin of Surgery*, 2017(1):120-124. (In Russ.).
2. Hu Q., Hu Y., Tan C., Yang Y., Su H., Huang Z., Tang W., Wang R., Liu J., Wan M. Acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther.* 2026;11,15. doi:10.1038/s41392-025-02394-6.
3. Chatila A. T., Bilal M., Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019 May 6;7(9):1006-1020. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
4. Kumar M., Abbas Z., Gazder D.P., Nazir S., Hyder Z., Yousuf A., Bansari S.K., Bai K. Is there any Association of Distal Biliary Strictures with Acute Pancreatitis? *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2025 Jan-Jun;15(1):34-37. doi:10.5005/jp-journals-10018-1467.
5. Carrara S., Cassano F., Terrin M., Spadaccini M. Insights into Acute Pancreatitis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Journal of Clinical Medicine.* 2026; 15(8):2819. doi:10.3390/jcm15082819.
6. Guo X., Li Y., Lin H., Cheng L., Huang Z., Lin Z., Mao N., Sun B., Wang G., Tang Q. A nomogram for clinical estimation of acute biliary pancreatitis risk among patients with symptomatic gallstones: A retrospective case-control study. *16 Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug 2;12:935927. doi:10.3389/fcimb.2022.935927.
7. Faur M., Fleaca S. R., Gherman C. D., Bacila C. I., Tanasescu D., Serban D., Tribus L.C., Tudor C., Smarandache G. C., Costea D. O., Tudose M. S., Sabau D., Gangura G. A., Tanasescu C. Optimal Timing and Outcomes of Minimally Invasive Approach in Acute Biliary Pancreatitis. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 7;28:e937016. doi:10.12659/MSM.937016.
8. Zhong F. P., Wang K., Tan X.Q., Nie J., Huang W. F., Wang X. F. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(40):e17429. doi:10.1097/MD.00000000000017429.
9. Jee S. L., Jarmin R., Lim K. F., Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg.* 2018 Jan;41(1):47- 54. doi:10.1016/j.asjsur.2016.07.010.
10. Prasanth J., Prasad M., Mahapatra S. J., Krishna A., Prakash O., Garg P. K., Bansal V. K. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Biliary Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2022 Jun;46(6):1359-1375. doi:10.1007/s00268-022-06501-4.
11. Al Taweel B., Tzedakis S., Panaro F. Early cholecystectomy cannot be regarded as a mortality risk factor in moderate and severe acute biliary pancreatitis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024 Feb 1;13(1):109-111. doi:10.21037/hbsn-23-593.
12. Di Martino M., Ielpo B., Pata F., Pellino G., Di Saverio S., Catena F., De Simone B., Coccolini F., Sartelli M., Damaskos D., Mole D., Murzi V., Leppaniemi A., Pisanu A., Podda M. MANCTRA-1 Collaborative Group. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *AMA Surg.* 2023 Oct 1; 158 (10): e233660. doi:10.1001/jamasurg.2023.3660.
13. Parshin D. S., Mikhailichenko V. Yu., Abdullaev A. Y. Acute Pancreatitis: New Facts and Pitfalls (Literature Review). *Tavricheskiy mediko-*

2026, том 29, № 2

biologicheskii vestnik. 2023;26(3):131-140. (In Russ.).

14. Clinical Guidelines: Acute Pancreatitis. 2024-2025-2026. URL: https://disuria.ru/_ld/15/1521_kr24K85MZ.pdf. (accessed on 20.01.2025). (In Russ.).

15. Gurusamy K. S., Nagendran M., Davidson B. R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy

for acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 2;2013(9):CD010326. doi:10.1002/14651858.CD010326.pub2.

16. Topchiev M. A., Kchibekov E. A., Parshin D. S., Aleksashina D. S., Chotchayev M. K. Acute pancreatitis: comprehensive diagnosis, prediction of complications and treatment. Astrakhan, Russia: Astrakhan State Medical University; 2017.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ СРОКОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Барановский Ю. Г., Ильченко Ф. Н., Шаповалова Е. Ю., Закут С. Р.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

For correspondence: Yuriy G. Baranovskiy, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: baranovskiy_yura@mail.ru

Information about authors:

Baranovskiy Yu. G., <https://orcid.org/0000-0002-7044-1122>

Ilchenko F. N., <https://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Shapovalova Ye. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2544-7696>

Zakut S. R., <https://orcid.org/0009-0001-7667-0401>

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования является оценка диагностической ценности нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) в определении степени инфицирования венозных трофических язв (ВТЯ) у пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей. Установлено, что НЛИ представляет собой оптимальный маркер для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, обусловленный простотой его определения на основании данных общего анализа крови. Материал и методы. Работа основана на наблюдении показателя нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у 42 пациента, страдающих ВТЯ на фоне хронической венозной недостаточности С6 класса по CEAP, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении ГБУЗ «Симферопольская ЦРКБ» с 2015 по 2020 г. Пациенты имели ВТЯ нижних конечностей различных размеров и форм площадью от 6 до 12 см², длительность существования которых составлял от 4 недель до 12 месяцев. Длительность наблюдения за пациентами – от 15 до 35 суток в период стационарного лечения. Результаты. Установлено снижение уровня НЛИ в контрольной группе было существенно менее выраженным, чем во второй и третьей группах. В контрольной группе показатель НЛИ уменьшился лишь на 9,7%, в то время как во второй и третьей группах это снижение составило 51,15% и 53,97% соответственно. Выводы. Отмечается прямая взаимосвязь уменьшения площади ВТЯ с уменьшением показателя нейтрофильно-лимфоцитарного индекса.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, венозная трофическая язва.

USING THE NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE INDEX IN PREDICTING THE HEALING TIME OF INFECTED TROPHIC ULCERS IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Baranovskiy Yu. G., Ilchenko F. N., Shapovalova E. Yu., Zakut S. R.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte index (NLI) in determining the degree of infection of venous trophic ulcers (VTU) in patients with chronic venous insufficiency (CVI) of the lower extremities. NLI was found to be an optimal marker for diagnosing purulent-inflammatory diseases of soft tissues due to its ease of determination based on complete blood count data. Material and methods. The study is based on the observation of the neutrophil-lymphocyte index in 42 patients with VTU associated with chronic venous insufficiency (CVI) class C6 according to CEAP, who were inpatients in the surgical department of the Simferopol Central Regional Clinical Hospital from 2015 to 2020. The patients had VTU of various sizes and shapes in their lower extremities, with an area ranging from 6 to 12 cm², and a duration of 4 weeks to 12 months. Patient observation lasted from 15 to 35 days during inpatient treatment. Results. The reduction in the NLI level in the control group was significantly less pronounced than in groups 2 and 3. In the control group, the NLI indicator decreased by only 9.7%, while in groups 2 and 3, this reduction was 51.15% and 53.97%, respectively. Conclusions. A direct correlation was observed between the reduction in the area of the VTU and the reduction in the neutrophil-lymphocyte index.

Key words: chronic venous insufficiency, neutrophil-lymphocyte index, venous trophic ulcer.

Венозные трофические язвы, ассоциированные с ХВН, являются доминирующей этиологией язвенных поражений нижних конечностей, распространенность которых в Российской Федерации достигает приблизительно 1% [3]. Патофизиологические механизмы развития венозных язв включают индукцию воспалительных каскадов с последующей активацией лейкоцитов, повреждением эндотелиального слоя сосудов, тромбоцитарной агрегацией и развитием внутриклеточного отека [2]. К основным предикторам формирования венозных язв относятся преклонный возраст, ожирение, наличие в анамнезе травматических повреждений нижних конечностей, тромбоз глубоких вен и флебит [1].

При физикальном обследовании венозные язвы обычно проявляются как дефекты неправильной формы, неглубокие, с локализацией над костными выступами [4]. В основании язв часто определяются грануляционная ткань и фибрин [5]. Сопутствующая клиническая картина может включать варикозное расширение вен нижних конечностей, отек, венозный дерматит и липодерматосклероз [6]. Характерной особенностью венозных язв является их рецидивирующий характер, а продолжительность открытой язвы может варьировать от нескольких недель до многих лет [7]. Серьезные осложнения включают целлюлит, остеомиелит и злокачественные трансформации [8]. Факторами, негативно влияющими на прогноз, являются большой размер язвы и ее длительное существование [9]. Подавляющее большинство случаев трофических язв, ассоциированных с хронической венозной недостаточностью, этиологически связаны с варикозной болезнью нижних конечностей и посттромбофлебитическим синдромом [10]. Таким образом, актуальной задачей является прогнозирование динамики заживления инфицированных трофических язв у пациентов с хронической венозной недостаточностью.

Цель исследования: определить целесообразность использования нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) в качестве предиктора динамики заживления инфицированных венозных трофических язв (ВТЯ) у пациентов с хронической венозной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном анализе данных 42 пациентов, страдающих ВТЯ на фоне хронической венозной недостаточности С6 класса по классификации СЕАР. Пациенты проходили стационарное лечение в хирургическом отделении ГБУЗ «Симферопольская ЦРКБ» в период с 2015 по 2020 год. Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Крымский

федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г.Симферополь) (протокол №7 от 29.08.2019). Клиническая картина включала ВТЯ нижних конечностей различной морфологии и размеров (площадью от 6 до 12 см²), с длительностью существования от 4 недель до 12 месяцев. Период наблюдения за пациентами в рамках стационарного лечения составлял от 15 до 35 суток.

В исследование были включены 42 пациента с трофическими язвами нижних конечностей, ассоциированными с варикозной болезнью и посттромбофлебитическим синдромом. Диагностика инфицированности ВТЯ осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике инфекций области хирургического вмешательства, утвержденными Профильной комиссией Минздрава России по эпидемиологии (протокол №11 от 13 апреля 2018 года).

Больные распределены на три группы в соответствии с проведенными методами диагностики. Первую (I), контрольную группу составляли пациенты –14 человек, в их лечении руководствовались стандартными подходами лечения ВТЯ.

Во второй группе (II), состоящей из 14 пациентов, к стандартному лечебному подходу добавлялось применение биодеградирующего раневого покрытия «Повязка коллагеновая ранозаживляющая» (ПКР) 100 мм x 100 мм x 8 мм (ЗАО «Зеленая дубрава», Россия).

В третьей группе (III), состоящей из 14 пациентов, к стандартному лечебному подходу добавлялось применение концентратов аутологических тромбоцитов.

Пациентам всех групп проводили определение общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, нейтрофило-лимфоцитарный индекс), определение сахара крови, а также проводили биохимический анализ крови. Всем больным проводили бактериологический посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) определяли, как отношение общего числа нейтрофилов к числу лимфоцитов крови. Индекс характеризует соотношение неспецифической и специфической реакции иммунной системы. Для его определения требуется лишь проведение общего анализа крови, который проводился при госпитализации в день поступления в стационар в день выписки из стационара. В среднем койко-день составил 18 ± 2 дня. Для статистической обработки использован р-критерий и t-критерий Стьюдента. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести общего состояния, характеру сопутствующей патологии. Фотофиксация и измерение площади ВТЯ проводились в приложении

«LesionMeter» доступной в Google Play на 4, 12, 16, 20, 24, 28 и 32-е сутки.

Индекс нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛИ) рассчитывался как сумма клеток миелоцитарного ряда (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы), деленная на количество лимфоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у большинства пациентов было выявлено значительное количество микроорганизмов в трофических

язвах. Только у 5 пациентов микробная обсемененность не превышала 105 микробных тел на 1 грамм ткани. У 28 больных обсемененность микроорганизмами была выше 105 микробных тел на 1 г ткани, причем у 21 из них она была больше 107 микробных тел / 1 г ткани, которые были распределены по 7 человек в первую, вторую и в третью группу. Остальные 21 пациента со значительно меньшей обсемененностью трофической язвы равномерно распределены по группам. Демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Демографическая характеристика изученных групп пациентов.

Table 1. Demographic characteristics of the studied patient groups.

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Кол-во пациентов	14	14	14
Возраст (полных лет)	62,6±5,5	63,2±4,1	61,7±5,1
Продолжительность активной ВТЯ, месяцев	10,8±1,5	11,8±1,5	11,4±1,7
Пол м/ж	7/7	6/8	8/6
Лейкоциты крови	9,9x10 ⁹ ±1,1	9,7x10 ⁹ ±1,2	9,6x10 ⁹ ±1,0

Статистический анализ не выявил значимых различий между группами по возрасту или полу

($p>0,05$). Характеристика трофических язв представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характер раневой поверхности у пациентов с трофическими язвами.

Table 2. The nature of the wound surface in patients with trophic ulcers.

Показатель	Группа I, абс.	Группа I, (%)	Группа II, абс.	Группа II, (%)	Группа III, абс.	Группа III, (%)	Общее кол-во, абс.	Общее кол-во, (%)
Пациенты	14	33,33	14	33,33	14	33,33	42	100
Локализация раны								
Внутренняя поверхность нижней трети голени	10	71,43	10	71,43	11	78,57	31	73,81
Наружная поверхность нижней трети голени	1	7,14	1	7,14	1	7,14	3	7,14
Задняя поверхность нижней трети голени	2	14,29	1	7,14	1	7,14	4	9,52
Передняя поверхность нижней трети голени	1	7,14	2	14,29	1	7,14	4	9,52
Характер поражения								
Поверхностные язвы	8	57,14	7	50,00	5	35,71	20	47,62
Глубокие язвы	6	42,86	7	50,00	9	64,29	22	52,38
Лимфоррагия	7	50,00	5	35,71	6	42,86	18	42,86
Гнойные выделения	7	50,00	9	64,29	8	57,14	24	57,14

Микробиологическое исследование ран показало, что 81% выявленных микроорганизмов были грамположительными бактериями, а 19% – грамотрицательными. Наиболее распространен-

ными грамположительными возбудителями оказались *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Полный список микроорганизмов, обнаруженных в ранах, приведен в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика микроорганизмов, выделенных от пациентов с трофическими язвами.
Table 3. Characteristics of microorganisms isolated from patients with trophic ulcers.

	Группа I (n)	Группа II (n)	Группа III (n)
Грамположительные бактерии	10	10	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	2	2
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	-	1	1
<i>Corynebacterium bovis</i>	1	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	1
Грамотрицательные бактерии	4	4	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-	-
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	1	-	-
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1	-
Итого	14	14	14

11 пациентов получали антибиотики до поступления. 5 из этих пациентов были больные первой группы, по трое пациентов из второй и из третьей группы. 33 из 44 пациентов, не использовавших антибиотическую терапию до поступления, 17 больных первой группы и 16 – второй. Таргетную антибиотикотерапию начинали проводить у больных первой группы после получения результатов посева культур на флору и резистентность к антибиотикам. Параметры лабораторных показателей представлены в таблице 4.

Снижение уровня НЛИ в контрольной группе было существенно менее выраженным, чем во второй и третьей группах. В контрольной группе показатель НЛИ уменьшился лишь на 9,7%, в то время как во второй и третьей группах это снижение составило 51,15% и 53,97% соответственно.

Скорость заживления трофических язв пациентов первой группы была значительно ниже на площадь ВТЯ в первой группе сократилась на 20,86%, тогда как во второй и в третьей 59,42±0,01% и 52,55±0,01% (таблица 5), очевидно это связано с недостаточной стимуляцией

регенеративных процессов стандартными методами лечения ВТЯ в первой группе.

Отмечается прямая взаимосвязь уменьшения площади ВТЯ с уменьшением показателя нейтрофильно-лимфоцитарного индекса.

ВЫВОДЫ

1. Использование нейтрофильно-лейкоцитарного индекса для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний некоторых тканей у больных с трофическими язвами является вариантом выбора, что позволит косвенно прогнозировать сроки заживления венозной трофической язвы.

2. Подсчет нейтрофильно-лейкоцитарного индекса – это простой и доступный метод диагностики воспалительных процессов у пациентов с инфицированными венозными трофическими язвами.

Перспективы дальнейших исследований. Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность применения НЛИ для диагностики степени инфицирования венозных трофических язв и определяют необходимость его дальнейшего использования.

Таблица 4. Лабораторные показатели всех групп пациентов.
Table 4. Laboratory parameters of all patient groups.

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	P-критерий
Лейкоциты 10 ⁹ /л при госпитализации	9,2±2,8	9,3±2,2	9,2±2,1	0,005
Нейтрофилы в % при госпитализации	67,2±10,1	69,54±9,6	69,33±9,1	<0,001
Лимфоциты в % при госпитализации	21,7±8,1	22,8±8,9	22,01±8,9	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс при госпитализации	3,09±0,8	3,05±0,9	3,15±0,9	0,001
Лейкоциты 10 ⁹ /л при госпитализации	8,3±2,8	7,3±2,2	7,2±2,1	0,005
Нейтрофилы в % при выписке	64,45±10,1	51,55±9,6	50,82±9,6	<0,001
Лимфоциты % при выписке	23,10±8,1	34,80±8,9	35,05±8,9	<0,001
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс при выписке	2,79±0,8	1,49±0,9	1,45±0,9	0,001

Таблица 5. Динамика заживления трофических язв (ТЯ) у пациентов ($\bar{x} \pm m$).
Table 5. Dynamics of healing of trophic ulcers (TU) in patients ($\bar{x} \pm m$).

Этап наблюдения (сутки)	Группа I (площадь ТЯ в см ²)	Группа II (площадь ТЯ в см ²)	Группа III (площадь ТЯ в см ²)
1	13,9±0,3	13,8±0,2	13,7±0,2
4	13,3±0,4	13,1±0,3	13,0±0,3
8	13,1±0,2	10,2±0,5*	11,2±0,6*
12	12,0±0,4	8,6±0,6*	9,6±0,5*
16	11,4±0,2	7,1±0,5*	8,2±0,6*
20	11,0±0,4	5,6±0,6*	6,5±0,5*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой больных.

Note: * - statistically significant differences compared to the control group of patients.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский Ю. Г., Ильченко Ф. Н., Семенов Ю. А., Комаров К. В., Кондратюк В. Д. Влияние концентратов аутогенных тромбоцитов на динамику регенеративных процессов в лечении трофических язв нижних конечностей. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(2):6-11.
2. Пахомова Р. А., Бабаджанян А. М., Кочетова Л. В., Гуликян Г. Н. Микрофлора трофических язв венозной этиологии на фоне консервативного лечения. Современные проблемы науки и образования. 2019;(2):161.
3. Шаповалова Е. Ю., Бойко Т. А., Барановский Ю. Г., Харченко С. В., Юнси Г. А. Особенности клеточной кооперации и коллагенообразования в регенерационном гистионе при зажив-

лении раны под влиянием ауто- и гетерофибробластов и дермального эквивалента. Вопросы морфологии XXI века. Сборник трудов. Под редакцией И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. Санкт-Петербург; 2018:270-275.

4. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н., Гудымович В. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации. Ангиология и сосудистая хирургия. 2008;14(1):15-20.

5. Izosimov V. V., Hryvenko S. N., Baranovskiy Yu. G., Artemov Yu. V., Dovgan A. A., Izosimova E. V. Clinical and pathogenetic aspects of complex treatment of decompensated forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities. International Journal of Biomedicine. 2021;11(1):87-91.

6. Lauren Collins, Samina Seraj. Diagnosis and treatment of venous ulcers. Am Fam Physician. 2010 Apr 15;81(8):989-996.

7. Shapovalova Ye. Yu., Baranovskiy Yu. G., Ilchenko F. N., Boyko T. A., Vaschenko P. V.

Dynamics of regenerative processes in patients with trophic ulcers against the background of chronic venous hemodynamic disturbances using therapy with polydesoxyrinobonucleotides. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9(2):139-143.

8. Pascarella L., Shortell C. K. Medical management of venous ulcers. *Semin Vasc Surg*. 2015 Mar;28(1):21-8. doi:10.1053/j.semvascsurg.2015.06.001.

9. Pappas P. J., Fallek S. R., Garcia A., Araki C. T., Back T. L., Durán W. N., Hobson 2nd R. W. Role of leukocyte activation in patients with venous. *J Surg Res*. 1995 Nov;59(5):553-9. doi:10.1006/jsre.1995.1205.

10. Bonkemeyer Millan S., Gan R., Townsend P. E. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Sep 1;100(5):298-305.

REFERENCES

1. Baranovsky Yu. G., Ilchenko F. N., Semenov Yu. A., Komarov K. V., Kondratyuk V. D. The influence of autogenous platelet concentrates on the dynamics of regenerative processes in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2019; 22(2):6-11.

2. Pakhomova R. A., Babadzhanyan A. M., Kochetova L. V., Gulikyan G. N. Microflora of trophic ulcers of venous etiology during conservative treatment. *Modern problems of science and education*. 2019;(2):161.

3. Shapovalova E. Yu., Boyko T. A., Baranovsky Yu. G., Kharchenko S. V., Yunsy G. A. Features of cellular cooperation and collagen formation in the regenerative histion during wound healing under the influence of auto- and heterofibroblasts and dermal

equivalent. *Morphology issues of the XXI century. Collection of works*. Ed. by I. A. Odintsova, S. V. Kostyukevich. Saint Petersburg; 2018:270-275.

4. Shevchenko Yu. L., Stoyko Yu. M., Zamyatin M. N., Gudymovich V. G. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of venous transformation. *Angiology and vascular surgery*. 2008;14(1):5-20.

5. Izosimov V. V., Hryvenko S. H., Baranovskiy Yu. G., Artemov Yu. V., Dovgan A. A., Izosimova E. V. Clinical and pathogenetic aspects of complex treatment of decompensated forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(1):87-91.

6. Lauren Collins, Samina Seraj. Diagnosis and treatment of venous ulcers. *Am Fam Physician*. 2010 Apr 15;81(8):989-996.

7. Shapovalova Ye. Yu., Baranovskiy Yu. G., Ilchenko F. N., Boyko T. A., Vaschenko P. V. Dynamics of regenerative processes in patients with trophic ulcers against the background of chronic venous hemodynamic disturbances using therapy with polydesoxyrinobonucleotides. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9(2):139-143.

8. Pascarella L., Shortell C. K. Medical management of venous ulcers. *Semin Vasc Surg*. 2015 Mar;28(1):21-8. doi:10.1053/j.semvascsurg.2015.06.001.

9. Pappas P. J., Fallek S. R., Garcia A., Araki C. T., Back T. L., Durán W. N., Hobson 2nd R. W. Role of leukocyte activation in patients with venous. *J Surg Res*. 1995 Nov;59(5):553-9. doi:10.1006/jsre.1995.1205.

10. Bonkemeyer Millan S., Gan R., Townsend P. E. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Sep 1;100(5):298-305.

АКТИВНОСТЬ АРТРИТА И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Бублей К. В., Белоглазов В. А., Яцков И. А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бублей Константин Викторович, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: bublej.99@mail.ru

For correspondence: Konstantin V. Bublej, assistant at the Department of Internal Medicine No. 2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: bublej.99@mail.ru

Information about the authors:

Bublej K. V., <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить связь между уровнем липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) как маркера бактериальной транслокации и активностью заболевания у пациентов с подагрой. Материал и методы. В исследование включен 81 пациент с диагнозом подагра в период ремиссии и 52 здоровых добровольцев. Уровень ЛСБ, высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови определяли методом ИФА. Активность заболевания оценивали с использованием индекса DAS28. Результаты. Выявлено статистически значимое повышение уровня ЛСБ ($p < 0,001$) у пациентов с подагрой по сравнению с контрольной группой. Установлена значимая прямая корреляционная связь между уровнем ЛСБ и индексом активности DAS28 ($r = 0,61$, $p < 0,001$), а также наличие статистически значимой прямой связи между уровнем ЛСБ и высокочувствительным С-реактивным белком ($r = 0,271$, $p = 0,015$). Заключение. Полученные данные свидетельствуют о роли эндотоксинемии в индукции локального и системного воспаления в патогенезе обострений подагры. ЛСБ может рассматриваться как перспективный биомаркер активности и тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: подагра, LPS, LBP, активность подагры, СРБ.

ARTHRITIS ACTIVITY AND LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN IN PATIENTS WITH GOUT

Bublej K. V., Beloglazov V. A., Yatskov I. A.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the association between lipopolysaccharide-binding protein (LBP) levels, a marker of bacterial translocation, and disease activity in patients with gout. Material and Methods. The study included 81 patients diagnosed with gout in remission and 52 healthy volunteers. Serum LBP and high-sensitivity C-reactive protein levels were determined using ELISA. Disease activity was assessed using the DAS28 index. Results. A statistically significant increase in LBP levels ($p < 0.001$) was found in patients with gout compared to the control group. A significant direct correlation was found between LBP levels and the DAS28 activity index ($r = 0.61$, $p < 0.001$), as well as a statistically significant direct correlation between LBP levels and high-sensitivity C-reactive protein ($r = 0.271$, $p = 0.015$). Conclusion. The obtained data indicate the role of endotoxemia in the induction of local and systemic inflammation in the pathogenesis of gout exacerbations. LBP may be considered a promising biomarker of disease activity and severity.

Key words: gout, LPS, LBP, gout activity, CRP.

Подагра является одной из самых распространенных форм воспалительного артрита. По данным Global Burden of Disease Study, распространенность подагры увеличилась на 22,5% с 1990 по 2020 год [1]. Несмотря на стандартизированную терапию, контроль над приступами достигается не у всех пациентов, что диктует необходимость поиска новых патогенетических факторов.

В последние годы особое внимание уделяется роли кишечной микробиоты и нарушению барьерной функции кишечника в развитии системного воспаления [2-4]. Повышенная кишечная проницаемость способствует транслокации бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов, ЛПС) в системный кровоток [5].

ЛПС является мощным активатором врожденного иммунитета. В ответ на эндотоксинемию увеличивается продукция эндотоксин-связывающих систем, таких как липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) – белок острой фазы, который связывает ЛПС и переносит его к рецепторам CD14 и TLR4 на поверхности иммунных клеток [6; 7]. Это взаимодействие запускает каскад провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-6, IL-1 β), поддерживающих хроническое воспаление. Хотя на сегодняшний день есть научные данные о роли ЛСБ при ревматоидном артрите и метаболическом синдроме, его значение в активности подагрического артрита остается недостаточно изученным [8].

В настоящее время в научном сообществе высокий уровень ЛПС часто интерпретируется как маркер «микробиота-ассоциированных заболеваний», а также как косвенный признак повышенной кишечной проницаемости [9-11]. К группе микробиота-ассоциированных заболеваний относят такие патологии, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, артериальная гипертензия и метаболический синдром [9-11]. Микробиота кишечника играет значительную роль в регуляции множества физиологических ответов организма (например, на инфекционные агенты), а также участвует в метаболизме и пищеварении. При этом характер данных реакций напрямую зависит от качественного и количественного состава микробиоты [9-11].

ЛСБ является острофазовым белком, который синтезируется в печени в ответ на эндотоксинемию. Данный белок способен циркулировать в потоке крови до 24-48 часов. В научной литературе ЛСБ рассматривали как возможный маркер эндотоксемии и кишечной проницаемости [12-14].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между сывороточным уровнем ЛСБ и клинической активностью подагры, оцениваемой по индексу DAS28.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники

В одномоментное исследование включен 81 пациент (мужчины – 78%) с подтвержденным диагнозом подагры (критерии EULAR/ACR 2015). Контрольную группу составили 52 условно здоровых добровольца, отбор проводился случайным образом.

Критерии исключения

Возраст <18 лет, СКФ <30 мл/мин (ХБП 4-5 ст.), острые/хронические заболевания ЖКТ, прием антибиотиков/пробиотиков за 1 месяц до включения, онкологические заболевания, тяжелые коморбидные состояния. Исследование проведено

в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол №6 от 04.09.2025). Все участники подписали информированное согласие.

Лабораторные методы

Концентрацию ЛСБ и СРБ в плазме крови определяли методом твердофазного ИФА (производства Cloud-Clone Corp., Китай) на базе лаборатории КФУ им. Вернадского с использованием микропланшетного ридера Synergy H1, BioTek.

Клиническая оценка

На момент проведения исследования валидированный составной индекс активности болезни для подагры в рутинной клинической практике отсутствовал. Единственный специфичный для подагры составной индекс – GAS (Gout Activity Score, Scirè et al., 2016) – находится в стадии накопления валидационной базы и не включён в действующие клинические рекомендации. В этих условиях для количественной оценки суставного статуса использовались компоненты счёта DAS28 (Disease Activity Score 28 joints), а именно, TJC28, SJC28 и СРБ – как стандартизированные описательные показатели полиартикулярного поражения и активности системного воспаления [15; 16].

Статистический анализ: обработка данных проведена в IBM SPSS Statistics 26. Данные представлены как медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Для оценки взаимосвязи использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), для определения нормальности распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по возрасту отличалось от нормального, поэтому количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3] (Таблица 1). Медиана возраста пациентов составила – 60,5 лет [52,5; 65,2], в контрольной группе составила – 52,0 лет [45,0; 59,0] ($p = 0,41$). Группы сопоставимы по полу ($p=0,62$) и возрасту ($p=0,41$), индекс массы тела (ИМТ) исследуемой группы отличался от группы контроля ($p=0,006$) и составил 29,9 [28,4; 33,7] (Таб. 1).

В ходе анализа данных 81 пациента выявлено значимое повышение уровня ЛСБ и СРБвч (Таблица 2) по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Индекс DAS28 в исследуемой группе пациентов составил 4,1 [3,3; 5,1], а процентное соотношение активности составило: 57,5% средняя активность (DAS28 3,2-5,1), 22% высокая активность (DAS28>5,1) и 2% низкая активность (DAS28 2,6-3,2).

Таблица 1. Характеристика пациентов и группы контроля.
Table 1. Characteristics of patients and the control group.

Признаки		Группа 1 (n=81)	Группа 2 (n=52)	p
Пол	Муж. абс. (%)	63 (77,78%)	38,0 (73,0%)	0,620
	Жен. абс. (%)	18 (22,2%)	14,0 (27,0%)	
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]		60,5 [52,5; 65,2]	52,0 [45,0; 59,0]	0,410
ИМТ, кг/м ²		29,9 [28,4; 33,7]	21,1 [19,1; 24,3]	0,006

Примечание: *- достоверно при $p < 0,05$. ИМТ - индекс массы тела.

Таблица 2. Сравнение лабораторных маркеров пациентов с подагрой и контрольной группы.
Table 2. Comparison of laboratory markers in patients with gout and the control group.

Параметр	Пациенты с подагрой (n=81)	Группа контроля (n=52)	p
ЛСБ, мкг/мл	14,25 [10,9; 18,5]	1,14 [0,43; 2,82]	$<0,001^*$
СРБ вч, мг/л	3,7 [3,05; 4,46]	0,17 [0,09; 0,33]	$<0,001^*$

Примечание: * - достоверно при $p < 0,05$. ЛСБ - липополисахарид связывающий белок, СРБ вч - высокочувствительный С-реактивный белок.

Корреляционный анализ (Таблица 3) показал наличие статистически значимой прямой связи заметной силы между уровнем ЛСБ и индексом DAS28 ($r = 0,61$, $p < 0,001$), а также наличие стати-

стически значимой прямой связи между уровнем ЛСБ и СРБвч ($r = 0,271$, $p = 0,015$) и ЛСБ и ИМТ ($r = 0,295$, $p = 0,008$).

Таблица 3. Корреляции исследуемых параметров.
Table 3. Correlations of the studied parameters.

Параметр	Коэффициент (r)	p
ЛСБ и DAS28	0,61	$<0,001^*$
ЛСБ и ИМТ	0,295	0,008*
ЛСБ и СРБвч	0,271	0,015*

Примечание: *- достоверно при $p < 0,05$. ИМТ – индекс массы тела, ЛСБ- липополисахарид связывающий белок, СРБ вч – высокочувствительный С-реактивный белок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование демонстрирует статистически значимое повышение уровня ЛСБ у пациентов с подагрой по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а также прямую корреляционную связь заметной силы между уровнем ЛСБ и индексом активности заболевания DAS28 ($r = 0,61$, $p < 0,001$), выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем ЛСБ и ИМТ ($r = 0,295$, $p = 0,008$), что согласуется с концепцией метаболической эндотоксемии при ожирении [17]. Эти данные позволяют предположить существование дополнительного патогенетического механизма воспаления при подагре, связанного с эндоток-

синемией и нарушением барьерной функции кишечника.

Воспаление при подагре связывают с ответом врожденного иммунитета на кристаллы моноурата натрия (МУН) [18; 19]. Кристаллы МУН, образующиеся при концентрации мочевой кислоты выше порога растворимости ($>6,8$ мг/дл), фагоцитируются резидентными макрофагами и моноцитами, что запускает каскад воспалительных реакций [18; 19]. Ключевым механизмом является активация мультипротеинового комплекса NLRP3-инфламماسомы, состоящей из сенсорного белка NLRP3 (NOD-like receptor protein 3), белка ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) и эффекторной протеазы каспазы-1 [18; 19]. Активация NLRP3-инфламماسомы кристал-

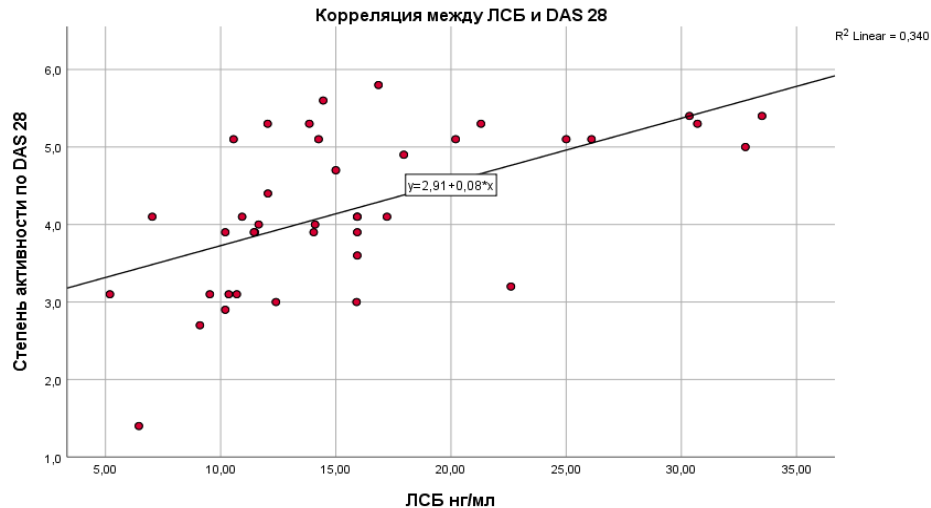


Рис. 1. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая прямую корреляционную связь между уровнем липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и индексом активности заболевания DAS28 у пациентов с подагрой (n=81). Выявлена статистически значимая корреляция Спирмена ($r=0,61$, $p < 0,001$).

Fig. 1. Scatter diagram illustrating the direct correlation between lipopolysaccharide-binding protein (LBP) level and disease activity index DAS28 in patients with gout (n=81). A statistically significant Spearman correlation was found ($r=0.61$, $p < 0.001$).

лами МУН происходит через несколько взаимосвязанных механизмов: 1 – генерацию митохондриальных активных форм кислорода (АФК), 2 – массивный эфлюкс ионов калия (K^+) из цитоплазмы, 3 – дестабилизацию лизосомальных мембран с выходом катепсина В, 4 – формирование комплекса NLRP3-NEK7 (NIMA-related kinase 7), критичного для олигомеризации ASC [18; 19]. Активированная каспаза-1 процессирует про-IL-1 β и про-IL-18 в их зрелые биологически активные формы, которые являются главными медиаторами острого подагрического артрита [18; 19].

Помимо прямого кристалл-индуцированного воспаления, растворимая мочевая кислота обладает провоспалительными свойствами. Гиперурикемия индуцирует оксидативный стресс в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов через стимуляцию NADPH-оксидазы и снижение биодоступности оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции [20; 21]. Мочевая кислота также стимулирует продукцию хемокина моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и активацию транскрипционного фактора NF- κ B, поддерживая состояние низкоинтенсивного хронического воспаления [20; 21].

Липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) – структурный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, представляющий собой гликолипид, состоящий из липида А (главный индуктор воспаления), олигосахаридного кора

и О-специфической полисахаридной цепи [22]. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ/LBP) – острофазовый гликопротеин с молекулярной массой 60 кДа, синтезируемый преимущественно гепатоцитами [23]. ЛСБ связывается с агрегатами ЛПС и катализирует перенос мономеров ЛПС к рецептору CD14, который существует в двух формах: мембраносвязанной (mCD14) на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, и растворимой (sCD14) в плазме крови. Комплекс ЛПС-ЛСБ-CD14 затем взаимодействует с рецепторным комплексом TLR4/MD-2 (Toll-like receptor 4/Myeloid differentiation factor 2) [23; 24]. Активация TLR4 запускает две параллельные сигнальные оси: 1 – MyD88-зависимый путь, инициирующийся на плазматической мембране и приводящий к быстрой активации NF- κ B и продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β); 2 – TRIF-зависимый путь, активирующийся после эндоцитоза рецепторного комплекса и индуцирующий экспрессию интерферонов I типа (IFN- α/β) через фактор транскрипции IRF3 [22; 24].

Особого внимания заслуживают факторы, которые одновременно являются триггерами как обострений подагры, так и усиления эндотоксинемии, что может существенно усиливать синергизм двух патогенетических механизмов. Ожирение индуцирует гиперурикемию преимущественно за счёт снижения почечной экскреции мочевой кислоты и усиления её синтеза через активацию

ксантиноксидазы, а также повышает риск острых приступов подагры [25-27]. Параллельно накопление висцерального жира сопровождается качественными изменениями кишечной микробиоты (снижение доли *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium*), нарушением барьерной функции кишечника и повышением кишечной проницаемости, что приводит к развитию так называемой «метаболической эндотоксинемии» – хронически повышенному уровню циркулирующего ЛПС [17; 28]. Выявленная в нашем исследовании значимая корреляция между ЛСБ и ИМТ подтверждает эту патогенетическую взаимосвязь. Употребление алкоголя, в свою очередь, ускоряет катаболизм пуринов и подавляет почечную экскрецию уратов вследствие лактат-ассоциированного конкурентного торможения канальцевой секреции, повышая риск гиперурикемии и острых приступов [29-32]. Одновременно этанол нарушает целостность плотных контактов энтероцитов посредством активации оксидативного стресса и ацетальдегид-опосредованного повреждения, что значительно усиливает транслокацию бактериальных эндотоксинов в системный кровоток [29-32]. Таким образом, ожирение и злоупотребление алкоголем могут рассматриваться как «ко-триггеры», потенцирующие оба пути воспаления при подагре.

Полученные нами данные о сильной корреляции между уровнем ЛСБ и активностью заболевания позволяют предположить существование патогенетической модели «двойного удара» при подагре. Согласно этой концепции, кристаллы моноурата натрия представляют собой «первый удар», сенсибилизирующий иммунную систему и создающий локальное провоспалительное микроокружение в суставах через активацию NLRP3-инфламмосомы. Однако для развития полноценного острого артрита может быть необходим «второй удар» в виде системного воспалительного стимула. В роли такого триггера может выступать эндотоксинемия, возникающая вследствие нарушения барьерной функции кишечника. Постоянное поступление ЛПС в системный кровоток поддерживает состояние низкоинтенсивного хронического воспаления (low-grade inflammation) через активацию TLR4-опосредованной сигнализации. Это приводит к циркуляции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β), которые: 1 – активируют NLRP3-инфламмосому, повышая чувствительность клеток к активации кристаллами МУН; 2 – усиливают экспрессию молекул адгезии на эндотелии синовиальных сосудов; 3 – активируют синовиоциты и резидентные макрофаги суставов; 4 – снижают порог для развития острого подагрического артрита. Важно отметить, что оба пути: кристалл-индуцированный и эндотоксин-индуцированный, имеют общие звенья в патогенетической цепи воспаления, а именно влияние на уровни продукции IL-1 β , ключевого цитокина подагрического воспаления [14; 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между ЛСБ и активностью подагры открывает новые терапевтические перспективы. Традиционная уратснижающая терапия (аллопуринол, фебуксостат) направлена на устранение «первого удара», однако не влияет на эндотоксинемию. Включение в комплексную терапию подагры, особенно рефрактерных форм, стратегий восстановления кишечного барьера (пробиотики, пребиотики, постбиотики), противовоспалительной диеты и нутрицевтиков (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, куркумин, кверцетин) может снизить интенсивность «второго удара» и уменьшить частоту обострений. ЛСБ может рассматриваться как перспективный биомаркер тяжести течения подагры, позволяющий идентифицировать пациентов с выраженной эндотоксинемией, нуждающихся в дополнительных терапевтических вмешательствах, направленных на ось «кишечник-сустав». Необходимы дальнейшие проспективные исследования для оценки динамики ЛСБ на фоне терапии и его прогностической ценности в отношении частоты обострений подагры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choi H. K., & Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120(5):442-447. doi:10.1016/j.amjmed.2006.06.040.
2. Sturgeon C., & Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384.
3. Hao Y. Gut microbiota-immune axis in the regulation of rheumatoid arthritis: from mechanism to precision probiotic strategies. *Mod Rheumatol.* 2025;roaf081. doi:10.1093/mr/roaf081.
4. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19:275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.
5. Russo E., Verzola D., Cappadona F., Leoncini G., Garibotto G., Pontremoli R., & Viazzi F. The role of uric acid in renal damage - a history of inflammatory pathways and vascular remodeling. *Vessel Plus.* 2021;5:15. doi:10.20517/2574-1209.2021.11.

6. Tajik N., Frech M., Schulz O., et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11:1995. doi:10.1038/s41467-020-15831-7.
7. Luo R., Yao Y., Chen Z., & Sun X. An examination of the LPS-TLR4 immune response through the analysis of molecular structures and protein-protein interactions. *Cell Commun Signal.* 2025;23(1):142. doi:10.1186/s12964-025-02149-4.
8. Wen W., Li Y., Cheng Y., He J., Jia R., Li C., Guo J., Sun X., & Li Z. Lipopolysaccharide-binding protein is a sensitive disease activity biomarker for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(2):233-240.
9. Морозов С. Г., Созинов А. С., Яковлев М. Ю. Заболевания, связанные с микробиотой, как эндотоксин-инициированная патология или кишечный фактор, вызывающий системное воспаление и прогрессирование старения. *Физиология человека.* 2024;50(3):138-157. doi:10.31857/S0131164624030113.
10. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. *Физиология человека.* 2003;29(4):98-109.
11. Яковлев М. Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. Москва: Наука; 2021.
12. Roberts L. M., & Buford T. W. Lipopolysaccharide binding protein is associated with CVD risk in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(6):1651-1658. doi:10.1007/s40520-020-01684-z.
13. Seethaler B., Basrai M., Neyrinck A. M., Nazare J. A., Walter J., Delzenne N. M., & Bischoff S. C. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(1):G11-G17. doi:10.1152/ajpgi.00113.2021.
14. Kim S. K. The Mechanism of the NLRP3 Inflammasome Activation and Pathogenic Implication in the Pathogenesis of Gout. *J Rheum Dis.* 2022;29(3):140-153. doi:10.4078/jrd.2022.29.3.140.
15. Chinchilla S. P., Doherty M., & Abhishek A. Gout Activity Score has predictive validity and is sensitive to change: results from the Nottingham Gout Treatment Trial (Phase II). *Rheumatology.* 2019;58(8):1378-1382. doi:10.1093/rheumatology/key446.
16. Prevoo M. L., van 't Hof M. A., Kuper H. H., et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi:10.1002/art.1780380107.
17. Sun L., Yu Z., Ye X., Zou S., Li H., Yu D., Wu H., Chen Y., Dore J., Clément K., Hu F. B., & Lin X. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1925-1932. doi:10.2337/dc10-0340.
18. Audo R., Sanchez P., Rivière B., Mielle J., Tan J., Lukas C., Macia L., Morel J., & Daien C. I. Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation that are reversed by inflammation control. *Rheumatology.* 2023;62(3):1264-1271. doi:10.1093/rheumatology/keac454.
19. Du L., Zong Y., Li H., et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:212. doi:10.1038/s41392-024-01916-y.
20. Dogru S., Yasar E., & Yesilkaya A. Effects of uric acid on oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep.* 2024;21(6):171. doi:10.3892/br.2024.1859.
21. Borghi C., Fogacci F., & Cicero A. F. G. Crystal clear – part I: The role of uric acid in cardiorenal disease. *Eur J Intern Med.* 2025;142:106432. doi:10.1016/j.ejim.2025.07.028.
22. Jian E., Wang M., Zhang Z., Heng Y., Zhang C., Chen Q., Yu X., Zhu Y., & Cai P. The metabolic endotoxemia and gut microbiota: research trajectories and hot trends across the centuries (1999-2024). *Front Microbiol.* 2025;16:1634803. doi:10.3389/fmicb.2025.1634803.
23. Geller D. A., Kispert P. H., Su G. L., Wang S. C., Di Silvio M., Tweardy D. J., Billiar T. R., & Simmons R. L. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. *Arch Surg.* 1993;128(1):22-28. doi:10.1001/archsurg.1993.01420130026005.
24. Ciesielska A., Matyjek M., & Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(4):1233-1261. doi:10.1007/s00018-020-03656-y.
25. Chanchaoentana W., Kamolratanakul S., Udompornpitak K., et al. Alcohol-induced gut permeability defect through dysbiosis and enterocytic mitochondrial interference causing pro-inflammatory macrophages in a dose dependent manner. *Sci Rep.* 2025;15:14710. doi:10.1038/s41598-025-97593-0.
26. Yamamoto T., Moriwaki Y., & Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta.* 2005;356(1-2):35-57. doi:10.1016/j.cccn.2005.01.024.
27. Ma W., Ye G., Liu Y., Sun W., Huang X., Hu L., Chen L., Huang B., & Li H. Impact of alcohol consumption on hyperuricemia and gout: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2025;12:1588980. doi:10.3389/fnut.2025.1588980.
28. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia - Additional pathophysiological

explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes Med.* 2020;20:100302. doi:10.1016/j.obmed.2020.100302.

29. Bai L., Zhou J. B., Zhou T., Newson R. B., & Cardoso M. A. Incident gout and weight change patterns: a retrospective cohort study of US adults. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):69. doi:10.1186/s13075-021-02461-7.

30. Tam H. K., Kelly A. S., Fox C. K., Nathan B. M., & Johnson L. A. Weight Loss Mediated Reduction in Xanthine Oxidase Activity and Uric Acid Clearance in Adolescents with Severe Obesity. *Child Obes.* 2016;12(4):286-291. doi:10.1089/chi.2015.0051.

31. Tsushima Y., Nishizawa H., Tochino Y., Nakatsuji H., Sekimoto R., Nagao H., Shirakura T., Kato K., Imaizumi K., Takahashi H., Tamura M., Maeda N., Funahashi T., & Shimomura I. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem.* 2013;288(38):27138-27149. doi:10.1074/jbc.M113.485094. (In Eng).

32. Shaheen N., Khursheed W., Gurung B., & Wang S. Akkermansia muciniphila: A key player in gut microbiota-based disease modulation. *Microbiol Res.* 2025;301:128317. doi:10.1016/j.micres.2025.128317.

REFERENCES

1. Choi H. K., & Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120(5):442-447. doi:10.1016/j.amjmed.2006.06.040.

2. Sturgeon C., & Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384.

3. Hao Y. Gut microbiota-immune axis in the regulation of rheumatoid arthritis: from mechanism to precision probiotic strategies. *Mod Rheumatol.* 2025;roaf081. doi:10.1093/mr/roaf081.

4. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19:275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.

5. Russo E., Verzola D., Cappadona F., Leoncini G., Garibotto G., Pontremoli R., & Viazzi F. The role of uric acid in renal damage - a history of inflammatory pathways and vascular remodeling. *Vessel Plus.* 2021;5:15. doi:10.20517/2574-1209.2021.11.

6. Tajik N., Frech M., Schulz O., et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11:1995. doi:10.1038/s41467-020-15831-7.

7. Luo R., Yao Y., Chen Z., & Sun X. An examination of the LPS-TLR4 immune response through the analysis of molecular structures and

protein-protein interactions. *Cell Commun Signal.* 2025;23(1):142. doi:10.1186/s12964-025-02149-4.

8. Wen W., Li Y., Cheng Y., He J., Jia R., Li C., Guo J., Sun X., & Li Z. Lipopolysaccharide-binding protein is a sensitive disease activity biomarker for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(2):233-240.

9. Morozov S. G., Sozinov A. S., Yakovlev M. Yu. Microbiota-associated diseases as endotoxin-initiated pathology or an intestinal factor causing systemic inflammation and aging progression. *Human physiology.* 2024;50(3):138-157. (In Russ.). doi:10.31857/S0131164624030113.

10. Yakovlev M. Yu. Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology. *Human physiology.* 2003;29(4):98-109. (In Russ.).

11. Yakovlev M. Yu. Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology. Moscow: Nauka 2021. (In Russ.).

12. Roberts L. M., & Buford T. W. Lipopolysaccharide binding protein is associated with CVD risk in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(6):1651-1658. doi:10.1007/s40520-020-01684-z.

13. Seethaler B., Basrai M., Neyrinck A. M., Nazare J. A., Walter J., Delzenne N. M., & Bischoff S. C. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(1):G11-G17. doi:10.1152/ajpgi.00113.2021.

14. Kim S. K. The Mechanism of the NLRP3 Inflammasome Activation and Pathogenic Implication in the Pathogenesis of Gout. *J Rheum Dis.* 2022;29(3):140-153. doi:10.4078/jrd.2022.29.3.140.

15. Chinchilla S. P., Doherty M., & Abhishek A. Gout Activity Score has predictive validity and is sensitive to change: results from the Nottingham Gout Treatment Trial (Phase II). *Rheumatology.* 2019;58(8):1378-1382. doi:10.1093/rheumatology/key446.

16. Prevoo M. L., van 't Hof M. A., Kuper H. H., et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi:10.1002/art.1780380107.

17. Sun L., Yu Z., Ye X., Zou S., Li H., Yu D., Wu H., Chen Y., Dore J., Clément K., Hu F. B., & Lin X. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1925-1932. doi:10.2337/dc10-0340.

18. Audo R., Sanchez P., Rivière B., Mielle J., Tan J., Lukas C., Macia L., Morel J., & Daien C. I. Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation that are

reversed by inflammation control. *Rheumatology*. 2023;62(3):1264-1271. doi:10.1093/rheumatology/keac454.

19. Du L., Zong Y., Li H., et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:212. doi:10.1038/s41392-024-01916-y.

20. Dogru S., Yasar E., & Yesilkaya A. Effects of uric acid on oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep*. 2024;21(6):171. doi:10.3892/br.2024.1859.

21. Borghi C., Fogacci F., & Cicero A. F. G. Crystal clear – part I: The role of uric acid in cardiorenal disease. *Eur J Intern Med*. 2025;142:106432. doi:10.1016/j.ejim.2025.07.028.

22. Jian E., Wang M., Zhang Z., Heng Y., Zhang C., Chen Q., Yu X., Zhu Y., & Cai P. The metabolic endotoxemia and gut microbiota: research trajectories and hot trends across the centuries (1999-2024). *Front Microbiol*. 2025;16:1634803. doi:10.3389/fmicb.2025.1634803.

23. Geller D. A., Kispert P. H., Su G. L., Wang S. C., Di Silvio M., Tweardy D. J., Billiar T. R., & Simmons R. L. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. *Arch Surg*. 1993;128(1):22-28. doi:10.1001/archsurg.1993.01420130026005.

24. Ciesielska A., Matyjek M., & Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(4):1233-1261. doi:10.1007/s00018-020-03656-y.

25. Chancharoentana W., Kamolratanakul S., Udompornpitak K., et al. Alcohol-induced gut permeability defect through dysbiosis and enterocytic mitochondrial interference causing pro-inflammatory macrophages in a dose dependent manner. *Sci Rep*. 2025;15:14710. doi:10.1038/s41598-025-97593-0.

26. Yamamoto T., Moriwaki Y., & Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta*. 2005;356(1-2):35-57. doi:10.1016/j.cccn.2005.01.024.

27. Ma W., Ye G., Liu Y., Sun W., Huang X., Hu L., Chen L., Huang B., & Li H. Impact of alcohol consumption on hyperuricemia and gout: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2025;12:1588980. doi:10.3389/fnut.2025.1588980.

28. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia - Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes Med*. 2020;20:100302. doi:10.1016/j.obmed.2020.100302.

29. Bai L., Zhou J. B., Zhou T., Newson R. B., & Cardoso M. A. Incident gout and weight change patterns: a retrospective cohort study of US adults. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):69. doi:10.1186/s13075-021-02461-7.

30. Tam H. K., Kelly A. S., Fox C. K., Nathan B. M., & Johnson L. A. Weight Loss Mediated Reduction in Xanthine Oxidase Activity and Uric Acid Clearance in Adolescents with Severe Obesity. *Child Obes*. 2016;12(4):286-291. doi:10.1089/chi.2015.0051.

31. Tsushima Y., Nishizawa H., Tochino Y., Nakatsuji H., Sekimoto R., Nagao H., Shirakura T., Kato K., Imaizumi K., Takahashi H., Tamura M., Maeda N., Funahashi T., & Shimomura I. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138-27149. doi:10.1074/jbc.M113.485094.

32. Shaheen N., Khursheed W., Gurung B., & Wang S. Akkermansia muciniphila: A key player in gut microbiota-based disease modulation. *Microbiol Res*. 2025;301:128317. doi:10.1016/j.micres.2025.128317.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Котельникова Л. П.^{1,2}, Бурнышев И. Г.²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия

²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», 614000, ул. Куйбышева, 43, Пермь, Россия

Для корреспонденции: Котельникова Людмила Павловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», e-mail: splaksin@mail.ru

For correspondence: Liudmila P. Kotelnikova, MD, Professor, head of the Surgical department with the course of cardiovascular surgery and invasive cardiology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner, e-mail: splaksin@mail.ru

Information about the authors:

Kotelnikova L. P., <https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>

Burnyshev I. G., <https://orcid.org/0000-0001-5030-4318>

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), определить причины развития персистирующего ПГПТ. Материал и методы. В Пермской краевой клинической больнице с 2021 по 2024 год прооперировано 67 пациентов по поводу ПГПТ. Произведена лабораторная оценка результатов хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде и через 6 месяцев. Изучен уровень паратгормона (ПГ), кальция, фосфора и витамина Д₃. Результаты. В раннем послеоперационном периоде медиана уровня ПГ, общего и ионизированного кальция значительно снизилась, а фосфора – повысилась. ПГ нормализовался в 92,53% случаев (63). У 4 пациентов его содержание снизилось в 2-3 раза, но не достигло нормальных значений. В 1 случае (1,5%) уровень ПГ и общего кальция остался на дооперационном уровне. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружена не удаленная аденома паращитовидной железы. Пациентка повторно оперирована. При контроле через 6 месяцев у 17 пациентов (25,37%) обнаружено умеренное повышение уровня ПГ при нормальном содержании общего и ионизированного кальция, недостатке или дефиците витамина Д₃. Им назначены лечебные дозы витамина Д₃. В двух случаях (2,99%) повышение уровня ПГ сочеталось с повышенным содержанием общего кальция. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) обнаружены не удаленные аденомы нижних паращитовидных желез: эктопированная в задне-верхнее средостение и в ложе, ранее удаленной по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Пациентки были повторно оперированы. Выводы. Паратиреоидэктомия при ПГПТ приводит к нормализации или значимому снижению паратгормона в раннем послеоперационном периоде в 98,5% (66). Динамическое наблюдение за оперированными пациентами позволило диагностировать персистирующий гиперпаратиреоз и установить причины его развития – дефицит или недостаток витамина Д₃ (16; 23,88%) и не удаленные аденомы паращитовидной железы (2; 2,99%).

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, хирургическое лечение, ближайшие и отдаленные результаты, персистирующий гиперпаратиреоз, причины, витамин Д₃.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Kotelnikova L. P.^{1,2}, Burnyshev I. G.²

¹Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner, Perm, Russia

²Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia

SUMMARY

The aim is to evaluate the immediate and long-term results of surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT), to determine the causes of persistent PHPT. Material and methods. From 2021 to 2024, 67 patients underwent surgery for PHPT at the Perm Regional Clinical Hospital. The results of surgical treatment in the early postoperative period and after 6 months were evaluated by laboratory tests. The levels of parathyroid hormone (PH, calcium, phosphorus and vitamin D₃) were studied. Results. In the early postoperative period, mean total PH and ionized calcium decreased significantly, and phosphorus increased. PH returned to normal in the early postoperative period in 92.53% of cases (63). In 4 patients, its content decreased by 2-3 times, but did not reach normal values. In 1 case (1.5%), the levels of PH and total calcium remained at the preoperative level. An ultrasound examination revealed an incompletely removed parathyroid adenoma. The patient underwent repeated surgery. When monitored after 6 months, 17 patients (25.37%) showed a moderate increase in PH levels with normal levels of total and ionized calcium, vitamin D₃ deficiency. They were prescribed therapeutic doses of vitamin D₃. In two cases (2.99%), an increase in PH levels was combined with an increased total calcium content. Single-photon emission computed tomography revealed non-removed adenomas of the lower parathyroid glands: ectopic in the posterior-superior mediastinum and in the bed of a previously removed thyroid gland due to papillary cancer. The patients were re-operated. Conclusions. Parathyroidectomy in PHPT leads to normalization or a significant decrease in parathyroid hormone in the early postoperative period in 98.5%

(66). Dynamic monitoring of the operated patients made it possible to diagnose persistent hyperparathyroidism and establish the causes of its development – vitamin D3 deficiency (16; 23.88%) and non-removed parathyroid adenomas (2; 2.99%).

Key words: primary hyperparathyroidism, surgical treatment, immediate and long-term results, persistent hyperparathyroidism, causes, vitamin D3.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание, при котором избыточная выработка паратгормона (ПГ) приводит к нарушению кальциевого обмена, развитию клинических симптомов, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов [1-3]. Заболеваемость в общей популяции составляет 0,25-0,66% [3-4]. Причиной развития ПГПТ служит солитарная или множественные аденомы паращитовидных желез. Единственный эффективный способ лечения – хирургическое удаление аденом паращитовидных желез. В 95 % случаев оперативное вмешательство в высокопоточных центрах приводит к нормализации содержания ПГ и кальция крови независимо от предоперационного обследования и хирургической техники [5]. Неудовлетворительные результаты оперативного лечения связаны с развитием в 2-22% персистирующего и в 1-15% рецидивного ПГПТ [6-9]. Учитывая значительное количество пациентов, у которых после паратиреоидэктомии уровень ПГ и кальция не нормализуется, дальнейшее накопление опыта хирургического лечения и изучение причин персистенции гиперпаратиреоза остается актуальной задачей.

Цель - оценить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения ПГПТ, определить причины развития персистирующего ПГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование было моноцентровым, ретроспективным, а также аналитическим, сплошным, когортным исследованием-наблюдением. В работе соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ России (протокол №2 от 11.02.2026 г.). В Пермской краевой клинической больнице с 2021 по 2024 год прооперировано 67 пациентов по поводу ПГПТ. Критериями включения в исследование был возраст пациентов старше 18 лет, наличие лабораторных и инструментальных признаков ПГПТ. Критериями исключения служили вторичный и третичный гиперпаратиреоз, наследственные формы ПГПТ.

Произведена лабораторная оценка результатов хирургического лечения ПГПТ в раннем послеоперационном периоде и через 6 месяцев после

хирургического вмешательства. Изучен уровень ПГ, общего кальция, фосфора и витамина Д3. По показаниям использовали инструментальные методы обследования – УЗИ, сцинтиграфию и ОФЭКТ.

Для статистической обработки материала применили непараметрические методы. Меры центральной тенденции представлены медианой, нижним и верхним квартилями. В качестве критерия различий между переменными в зависимых выборках использован критерий знаковых рангов согласованных пар Вилкоксона. Порог достоверности был принят 0,05. Для выявления корреляций между двумя переменными определяли коэффициент Спирмана с учетом его силы и направленности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение мужчин и женщин составило 1:3. Возраст колебался от 19 до 72 лет, медиана – 61 год (51; 66). До операции всем пациентам проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее определение уровней ПГ, общего и ионизированного кальция, фосфора, витамина Д3, а также УЗИ шеи и сцинтиграфия с технетрилом. В 40% случаев (27) выполнено ОФЭКТ, КТ – в 22% (15) и в 10% (8) – МРТ шеи. У большинства пациентов (49, 73,14%) была диагностирована манифестная форма заболевания. Клинические проявления представлены в таблице 1.

При лабораторном обследовании у всех пациентов был обнаружен повышенный уровень ПГ, который колебался от 91,9 до 3416 пг/мл, медиана составила 283 (186; 389). Гиперкальциемический вариант ПГПТ обнаружен у большинства (59; 88,06%), при этом легкая гиперкальциемия диагностирована в 65,67% случаев (44), умеренная – в 17,91% (12) и тяжелая – в 4,47% (3). Нормокальциемический вариант течения заболевания подтвержден в 11,94% (8). Снижение содержания фосфора в крови обнаружено только у трех пациентов (4, 47%). Кроме того, только у 15 пациентов (22,38%) из 67 уровень витамина Д3 был выше нижней границы нормы и колебался от 30 до 40 нг/мл. У остальных диагностирована его недостаточность (30; 44,78%) или дефицит (22; 32,84%), причем в половине случаев (11) – тяжелый (таб.2).

Таблица 1. Клинические проявления ПГПТ.
Table 1. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism.

	Клинические проявления n=67	Абсолютное количество пациентов	Относительное количество пациентов
1.	Жалоб нет, заболевание обнаружено случайно	18	26,86%
2.	Мышечная слабость	14	20,89%
3.	Боли в костях, суставах	13	19,41%
4.	Остеопороз, патологические переломы	12	17,91%
5.	Мочекаменная болезнь	10	14,93%

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований до и после хирургического вмешательства.
Table 2. The results of laboratory tests before and after surgery.

Параметры	До операции (медиана, квартили)	После операции (медиана, квартили)	Через 6 месяцев (медиана, квартили)	p ₁	p ₂
Паратгормон пг/мл	283 (186; 389)	35,5 (20; 56)	75 (57; 108)	0,00	0,00
Общий кальций ммоль/л	2,8 (2,6; 3,06)	2,24 (2,12; 2,4)	2,3 (2,15; 2,38)	0,00	0,00
Ионизированный кальций ммоль/л	1,38 (1,29; 1,6)	1,16 (1,05; 1,23)	1,15 (1,04; 1,23)	0,00	0,00
Фосфор ммоль/л	0,85 (0,74; 0,97)	1,08 (0,92; 1,27)	1,05 (0,95; 1,25)	0,00	0,00
Витамин Д ₃ нг/мл	22,9 (24; 40)		33,5 (24,5; 40)		0,02

Примечание: p₁ – сравнение показателей до и после оперативного вмешательства, p₁ - comparison of indicators before and after surgery, p₂ – сравнение показателей до и через 6 месяцев после оперативного вмешательства, p₂ - comparison of indicators before and 6 months after surgery.

По результатам топической диагностики аденомы в большинстве случаев (60; 89,55%) локализовались в нижних паращитовидных железах: слева у 31 пациента, справа – у 36. Максимальный размер аденом варьировал от 7 до 50 мм, медиана 16 мм. (12; 22). Количество аденом колебалось от одной (58; 86,56%) до трех: две обнаружены у 8 пациентов (13,43%), три – у одного (1,49%) (рис.1, рис.2).

Паратиреоидэктомию в 65,67% случаев (44) выполнили воротниковым доступом. Если для топической диагностики применяли ОФЭКТ, удаление аденомы паращитовидной железы выполняли из мини-доступа вдоль кивательной мышцы на стороне поражения (34, 33%). После хирургического вмешательства медиана уровня ПГ, общего и ионизированного кальция значительно снизилась, а фосфора – повысилась (таб.2). Содержание общего кальция было в пределах референсных значений у 49 пациентов (73,13%), ниже нормы – у 16 (23,88%) и несколько выше (2,6 ммоль/л) – у троих (4,47%). Послеоперационная

гипокальциемия возникала на 2-5 сутки раннего послеоперационного периода. Клинические проявления (парестезии пальцев рук и/или околоротовой области) появились в 9 случаях (13,43%) при снижении уровня общего кальция крови ниже 1,99 ммоль/л. Проведено консервативное лечение с положительным эффектом.

ПГ нормализовался в раннем послеоперационном периоде в 92,53% случаев (62) (таб.2). У 4 пациентов его содержание снизилось в 2-3 раза, но не достигло нормальных значений. В 1 случае (1,5%) уровень ПГ и общего кальция остался на дооперационном уровне. Диагностирован персистирующий ПГПТ. При УЗИ обнаружена не удаленная аденома паращитовидной железы. Пациентка повторно оперирована через сутки, после чего содержание ПГ и общего кальция нормализовались.

Уровень фосфора в раннем послеоперационном периоде был в пределах референсных значений в 97% случаев (65). У двух пациентов содержание фосфора было чуть ниже нормы (0,6 ммоль/л) (таб.2).

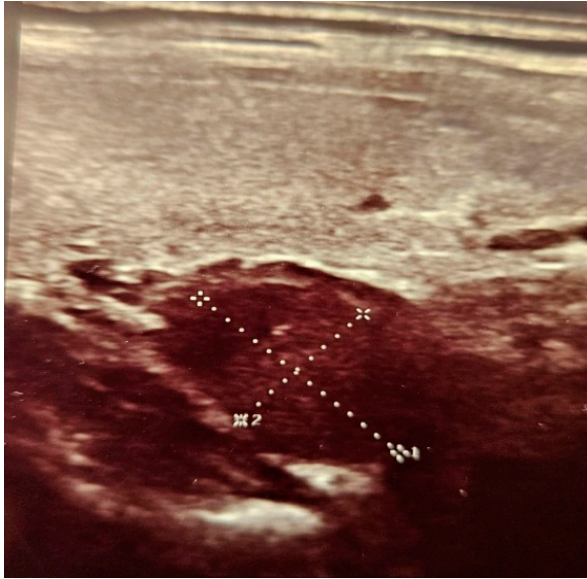


Рис.1. Солитарная аденома нижней паращитовидной железы.

Fig.1. Solitary adenoma of the lower parathyroid gland.

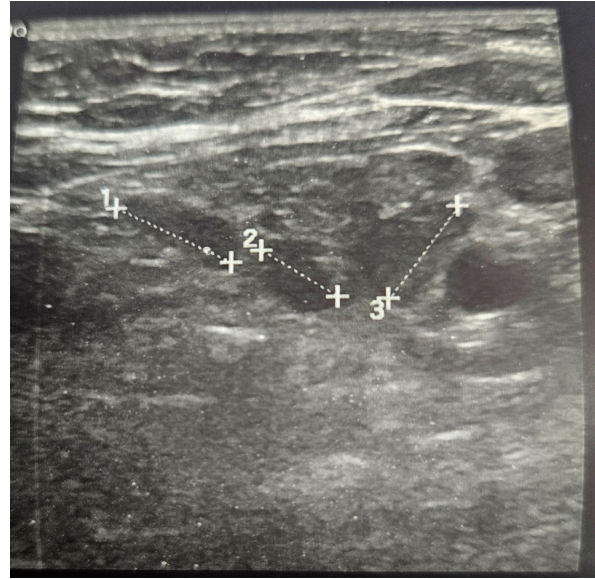


Рис.2. Три аденомы нижней паращитовидной паращитовидной железы.

Fig.2. Three adenomas of the lower parathyroid gland.

При контроле через 6 месяцев после хирургического вмешательства медиана уровня ПГ, общего и ионизированного кальция была значительно ниже дооперационного, а фосфора и витамина ДЗ – выше (таб.2). Содержания ПГ колебалось от 3 до 356 нг/мл, медиана – 75 (57; 108) нг/мл. У 17 пациентов (25,37%) обнаружено умеренное повышение уровня ПГ (в 1,5-2 раза) при нормальном содержании общего и ионизированного кальция и недостатке или дефиците витамина ДЗ. Им назначены лечебные дозы витамина ДЗ. В двух случаях (2,99%) повышение уровня ПГ сочеталось с повышенным содержанием общего кальция. При проведении ОФЭКТ у этих пациентов обнаружены не удаленные аденомы нижних паращитовидных желез: в одном случае эктопированной в задне-верхнее средостение, в другом – в ложе, ранее удаленной по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Пациентки были повторно оперированы, после чего содержание ПГ и общего кальция в крови нормализовались.

При корреляционном анализе достоверной зависимости персистенции ПГПТ от количества диагностированных аденом до оперативного лечения обнаружено не было ($r=0,15$; $p=0,23$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на увеличение количества оперативных вмешательств по поводу ПГПТ в последние годы, многие отечественные авторы отмечают преобладание манифестной формы заболевания, что свидетельствует о поздней

диагностике, отсутствии адекватного амбулаторного скрининга уровня кальция в крови [1; 10; 11; 13]. Мы также у 73% пациентов (49) диагностировали ПГПТ при наличии клинических проявлений, причем преобладали жалобы на мышечную слабость, боли в костях и даже патологические переломы. Кроме того, в трех случаях уровень общего кальция в крови превышал 3,5 ммоль/л, что могло привести к развитию гиперкальциемического криза - опасного для жизни состояния [14].

Результаты хирургического лечения ПГПТ оценивают по нормализации уровней ПГ, общего и ионизированного кальция в крови [1; 15; 18]. По нашим данным содержание ПГ в раннем послеоперационном периоде нормализовалось или снизилось в 2-3 раза по сравнению с дооперационным уровнем у 66 из 67 пациентов. При отсутствии снижения содержания ПГ в одном случае диагностирована не удаленная аденома паращитовидной железы. Отсутствие полной нормализации уровня ПГ в раннем послеоперационном периоде отмечали и другие исследователи. Они считали результат операции удовлетворительным, если снижение было более чем в два раза при нормальном содержании кальция в крови [10]. По результатам нашего исследования, оперативное лечение в раннем послеоперационном периоде позволило нормализовать или значительно снизить уровень ПГ в 98,5% случаев (66).

Отдаленные результаты оценивают по развитию персистирующего и рецидивного ПГПТ.

Персистенцию диагностируют в 1,6-22% случаев [1; 6; 14; 16], что требует дополнительного персонализированного лечения. Активно обсуждаются возможные причины их появления. Наиболее часто причинами повышенного уровня ПГ после оперативного вмешательства служат оставленные аденомы паращитовидных желез, их эктопия в средостение, а также наличие первично множественных аденом [15-18]. Иногда отмечают, что причиной персистенции ПГПТ может быть продолженный рост опухоли при раке паращитовидной железы [7].

В нашем наблюдении причиной персистирующего ПГПТ в двух случаях были не обнаруженные во время оперативного вмешательства солитарные аденомы нижних паращитовидных желез, что свидетельствует о том, что опыт хирурга имеет большое значение. У одной пациентки сложность ревизии шеи была связана с наличием спаечного процесса в результате ранее перенесенной тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Известно, что ПГПТ часто сочетается с патологией щитовидной железы, что приводит к необходимости выполнения тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии [11]. Ранее перенесенные операции на шее затрудняют ревизию и поиск аденом паращитовидных желез. В другом случае была пропущена аденома, эктопированная в задне-верхнее средостение. С другой стороны, еще в трех случаях мы обнаружили эктопированные в верхнее средостение аденомы паращитовидных желез по результатам ОФЭКТ, что также затруднило их интраоперационное обнаружение, но они были успешно удалены [6; 13; 15]. При корреляционном анализе мы не смогли установить достоверной зависимости персистенции ПГПТ от количества диагностированных аденом до оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Паратиреоидэктомия при ПГПТ приводит к нормализации или значимому снижению паратгормона в раннем послеоперационном периоде в 98,5% случаев, а медикаментозная коррекция послеоперационной гипокальциемии потребовалась 13,43% пациентов.

2. Динамическое наблюдение за оперированными пациентами позволило диагностировать персистирующий гиперпаратиреоз и установить причины его развития – дефицит или недостаток витамина Д₃ (23,88%) и неудаленные аденомы паращитовидной железы (2,99%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С., Крупинова Ю. А., Воронкова И. А., Ким И. В., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Дегтярев М. В., Егшатын Л. В., Румянцев П. О., Андреева Е. Н., Анциферов М. Б., Маркина Н. В., Крюкова И. В., Каронова Т. Л., Лукьянов С. В., Слепцов И. В., Чагай Н. Б., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии. 2021;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801.
2. Barczynski M., Branstrom R., Dionigi G., Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch. Surg.* 2015;400(8):887-905. doi:10.1007/s004423-015-1348-1.
3. Madkhali T., Alhefdhi A., Chen H., Elfendein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32:58-66. doi:10.5152/UCD.2015.3032.
4. Yeh M. W., Ituarte P. H., Zhou H. C., Nishimoto S., Liu I. L., Harari A., Haigh P. I., Adams A. L. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-29. doi:10.1210/jc.2012-4022.
5. Elataj D., Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. *Surg Clin North Am.* 2014(3);94:607-623. doi:10.1016/j.suc.2014.02.011.
6. Кузьмичев А. С., Матвеева З. С., Карпатский И. В., Богатиков А. А., Яковлев П. Н. Хирургическое лечение персистирующего гиперпаратиреоза. *Университетский терапевтический вестник.* 2023;5(4):94-101. doi:10.56871/UTJ.2023.11.61.008.
7. Белобородов В. А., Степанов И. А., Ховалыг Т. В. Повторные операции при первичном гиперпаратиреозе. *Таврический медико-биологический вестник.* 2022; 25(3):37-40. doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-37-40.
8. Uludag M., Unlu MT., Kostek M., Caliskan O., Aygun N., Isgor A. Persistent and recurrent primary hyperparathyroidism: etiological factors and pre-operative evaluation. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2023;57(1):1-17. doi:10.14744/SEMB.2023.39260.
9. Mallick R., Nicholson K. J., Yip L., Carty S. E., McCoy K. L. Factors associated with late recurrence after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2020;167(1):160-165. doi:10.1016/j.surg.2019.05.076.
10. Сергейко С. В., Рогозин Д. С. Результаты хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабо-

раторных показателей и риска камнеобразования. Эндокринная хирургия. 2017;11(4):191-200. doi:10.14341/serg8800.

11. Заривчацкий М. Ф., Денисов С. А., Блинов С. А., Теплых Н. С., Кравцова Т. Ю., Бутырский А. Г. Опыт диагностики и лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(4):11-15. doi:10.29039/2070-2022-25-4-11-15.

12. Мокрышева Н. Г., Ковалева Е. В., Еремкина А. К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии. 2021;67(4):4-7. doi:10.14341/probl12803.

13. Бузнаков Д. М., Слепцов И. В., Семенов А. А., Черников З. А., Новокшенов К. Ю., Карелина Ю. В., Тимофеева Н. И., Яневская Л. Г., Джуматов Т. А. Место двусторонней ревизии шеи при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. Проблемы эндокринологии. 2022;68(6):22-29. doi:10.14341/probl13096.

14. Новикова А. В., Сергейко С. В., Буторин А. С., Тюльганова В. Л. Первичный гиперпаратиреоз, осложненный жизнеугрожающей гиперкальциемией, протекающей под маской острого панкреатита. Таврический медико-биологический вестник. 2025;28(4):40-48. doi:10.29039/2070-8092-2025-29-4-40-48.

15. Guerin C., Paladino N. C., Lowery A., Castinetti F., Taieb D., Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. Updates Surg. 2017;69(2):161-169. doi:10.1007/s13304-017-0447-7.

16. Silva B. C., Cusano N. E., Bilezikian J. P. Primary hyperparathyroidism. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018;101247. doi:10.1016/j.beem.2018.09.013.

17. Bergenfelz A., van Slycke S., Makay O., Brunaud L. European multicentre study on outcomes of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. British Journal of Surgery (BSJ). 2021;108(6):6750683. doi:10.1002/bjs.12025.

18. Iacobone M., Scerrino G., Palazzo F. F., Parathyroid surgery: an evidence-based volume – outcomes analysis. Langenbecks Arch. Surg. 2019;404:919-927. doi:10.1007/s004423-019-01823-9.

REFERENCES

1. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., Krupinova J. A., Voronkova I. A., Kim I. V., Beltsevich D. G., Kuznetsov N. S., Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Degtyarev M. V., Egshatyan L. V., Rumiantsev P. A., Andreeva E. N., Antsiferov M. B., Markina N. V., Kryukova I. V., Karonova T. L., Lukyanov S. V., Sleptcov I. V., Chagai N. B., Melnichenko G. A., Dedov I. I. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short

version. Problems of Endocrinology. 2021;67(4):94-124. (In Russ.). doi:10.14341/probl12801.

2. Barczynski M., Branstrom R., Dionigi G., Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch. Surg. 2015;400(8):887-905. doi:10.1007/s004423-015-1348-1.

3. Madkhali T., Alhefdhi A., Chen H., Elfendein D. Primary hyperparathyroidism. Ulus Cerrahi Derg. 2016;32:58-66. doi:10.5152/UCD.2015.3032.

4. Yeh M. W., Ituarte P. H., Zhou H. C., Nishimoto S., Liu I. L., Harari A., Haigh P. I., Adams A. L. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1122-9. doi:10.1210/jc.2012-4022.

5. Elataj D., Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. Surg Clin North Am. 2014(3);94:607-623. doi:10.1016/j.suc.2014.02.011.

6. Kuzmichev A. S., Matveeva Z. S., Karpatsky I. V., Bogaticov A. A., Yakovlev P. N. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):94-101. (In Russ.). doi:10.56871/UTJ.2023.11.61.008.

7. Beloborodov V. A., Stepanov I. A., Khovalyg T. V. Re-operations for primary hyperparathyroidism. Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2022;25(3):37-40. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-37-40.

8. Uludag M., Unlu M. T., Kostek M., Caliskan O., Aygun N., Isgor A. Persistent and recurrent primary hyperparathyroidism: etiological factors and pre-operative evaluation. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2023;57(1):1-17. doi:10.14744/SEMB.2023.39260.

9. Mallick R., Nicholson K. J., Yip L., Carty S. E., McCoy K. L. Factors associated with late recurrence after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Surgery. 2020;167(1):160-165. doi:10.1016/j.surg.2019.05.076.

10. Sergiyko S. V., Rogozin D. S. Effectiveness of surgical treatment of primary hyperparathyroidism with urolithiasis: correction of symptoms, laboratory parameters and stone-forming risk. (In Russ.). Endocrine Surgery. 2017;11(4):191-200. doi:10.14341/serg8800.

11. Zarivchatskiy M. F., Denisov S. A., Blinov S. A., Teplykh N. S., Kravtsova T. Yu., Butyrskii A. G. Experience of primary and secondary hyperparathyroidism diagnosis and treatment. Tavrisheskiy Medical and Biological Bulletin. 2022;25(4): 11-15. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2022-25-4-11-15.

12. Mokrysheva N. G., Kovaleva E. V., Eremkina A. K. Registries of parathyroid diseases in

the Russian Federation. Problems of Endocrinology. 2021;67(4):4-7. (In Russ.). doi:10.14341/probl12803.

13. Buzanakov D. M., Sleptsov I. V., Semenov A. A., Chernikov R. A., Novokshonov K. Y., Karelina Yu. V., Timofeeva N. I., Yanevskaya L. G., Dzhumatov T. A. Role of preoperative visualization in the choice for primary hyperparathyroidism. Problems of Endocrinology. 2022;68(6):22-29. (In Russ.). doi:10.14341/probl13096.

14. Novikova A. V., Segiyko S. V., Butorin A. S., Tyulganova V. L. Primary hyperparathyroidism, complicated by life-threatening hypercalcemia under the guise of acute pancreatitis. Tavricheskiy medicobiologicheskiy vestnik. 2025; 28(4): 40-48. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2025-29-4-40-48.

15. Guerin C., Paladino N. C., Lowery A., Castinetti F., Taieb D., Sebag F. Persistent and recurrent

hyperparathyroidism. Updates Surg. 2017;69(2):161-169. doi:10.1007/s13304-017-0447-7.

16. Silva B. C., Cusano N. E., Bilezikian J. P. Primary hyperparathyroidism. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018;101247. doi:10.1016/j.beem.2018.09.013.

17. Bergenfelz A., van Slycke S., Makay O., Brunaud L. European multicentre study on outcomes of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. British Journal of Surgery (BSJ). 2021; 108(6):6750683. doi:10.1002/bjs.12025.

18. Iacobone M., Scerrino G., Palazzo F. F., Parathyroid surgery: an evidence-based volume – outcomes analysis. Langenbecks Arch. Surg. 2019;404:919-927. doi:10.1007/s004423-019-01823-9.

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Агеева Е. С., Репинская И. Н.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Усеинова Реан Хайриевна, аспирант, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: rean98@mail.ru

For correspondence: Rean Kh. Useinova, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: rean98@mail.ru

Information about authors:

Useinova R. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Ageeva E. S., <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Repinskaya I. N., <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>

РЕЗЮМЕ

Проблема влияния медикаментозной терапии на компоненты эндотоксин-связывающего комплекса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и артериальной гипертензией (АГ) представляет значительный интерес ввиду растущей роли хронического воспаления и эндотоксинемии в патогенезе диабетической кардиомиопатии. Цель: оценить влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) на уровни липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), липополисахарида (ЛПС), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и бактерицидного/проницаемости-увеличивающего белка (BPI) у пациентов с СД1 и АГ. Материал и методы. Все пациенты с СД1 и АГ были разделены на две группы: 1 (n=13) – получавшие иАПФ/БРА, и 2 (n=18) – не получавшие указанную терапию. Определяли концентрации ЛСБ, ЛПС, вч-СРБ, ЛПВП и BPI в плазме крови. Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических методов. Результаты. В группе 1 уровень ЛСБ был достоверно ниже – 6,45 [6,18; 7,84] мкг/мл, чем в группе 2 – 9,68 [8,55; 10,2] мкг/мл (p=0,035). Концентрация ЛПС также оказалась значимо ниже у пациентов, получающих терапию иАПФ/БРА – 66,4 [48,0; 84,0] нг/мл против 95,9 [94,0; 97,8] нг/мл в группе без терапии (p=0,029). Статистически значимых различий между подгруппами по уровням вч-СРБ, ЛПВП и BPI не выявлено (p>0,05). Заключение. Терапия иАПФ/БРА у пациентов с СД1 и АГ ассоциируется со снижением уровней ЛСБ и ЛПС, что свидетельствует об уменьшении эндотоксинемии. Отсутствие значимых различий по вч-СРБ, ЛПВП и BPI может указывать на независимый от системного воспалительного ответа модулирующий эффект блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на транслокацию бактериального эндотоксина.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, липополисахарид-связывающий белок, эндотоксинемия, липополисахарид.

THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON THE STATE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Ageeva E. S., Repinskaya I. N.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The problem of the effect of drug therapy on the components of the endotoxin-binding complex in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) and arterial hypertension (AH) is of considerable interest due to the growing role of chronic inflammation and endotoxemia in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Objective: to evaluate the effect of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ACE inhibitors/ARBs) on the levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), lipopolysaccharide (LPS), highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP), high-density lipoproteins (HDL) and bactericidal/permeability-enhancing protein (BPI) in patients with DM1 and hypertension. Materials and methods. All patients with DM1 and hypertension were divided into two groups: 1 (n=13) who received ACE-inhibitors/ARBs, and 2 (n=18) who did not receive this therapy. Concentrations of LBP, LPS, hs-CRP, HDL and BPI in blood plasma were determined. The statistical analysis was performed using nonparametric methods. Results. In group 1, the level of LBP

was significantly lower – 6.45 [6.18; 7.84] mcg/ml than in group 2 – 9.68 [8.55; 10.2] mcg/ml ($p=0.035$). The concentration of LPS was also significantly lower in patients on ACE-inhibitors/ARB therapy – 66.4 [48.0; 84.0] ng/ml versus 95.9 [94.0; 97.8] ng/ml in the group without therapy ($p=0.029$). There were no statistically significant differences between the subgroups in terms of levels of hs-CRP, HDL and BPI ($p>0.05$). Conclusion. ACE-inhibitors /ARBs therapy in patients with DM1 and hypertension is associated with a decrease in the levels of LBP and LPS, which indicates a reduction in endotoxemia. The absence of significant differences in hs-CRP, HDL, and BPI may indicate a modulating effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on bacterial endotoxin translocation independent of the systemic inflammatory response.

Key words: type 1 diabetes mellitus, arterial hypertension, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, lipopolysaccharide-binding protein, endotoxemia, lipopolysaccharide.

Хроническая эндотоксинемия и связанное с ней системное низкоинтенсивное воспаление рассматриваются в современной литературе как один из ключевых патогенетических механизмов, ускоряющих развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа [1]. Повышение проницаемости кишечного барьера, наблюдающееся при СД1, способствует транслокации липополисахарида (эндотоксина) грамотрицательных бактерий в системный кровоток, что запускает каскад провоспалительных реакций и усугубляет эндотелиальную дисфункцию [2]. Особую клиническую значимость этот процесс приобретает у пациентов с СД1 и сопутствующей артериальной гипертензией, поскольку сочетание двух коморбидных заболеваний значительно повышает риск формирования диабетической кардиомиопатии и сердечной недостаточности [3].

В последние годы активно изучается роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в модуляции кишечной проницаемости и системного воспалительного ответа. Экспериментальные данные свидетельствуют, что ангиотензин II способен усиливать транслокацию бактериального эндотоксина через повреждённый эпителиальный барьер, тогда как фармакологическая блокада РААС с помощью иАПФ/БРА может оказывать плейотропные противовоспалительные и энтеропротективные эффекты [4 5]. Однако до настоящего времени остаётся недостаточно изученным, ассоциируется ли длительная терапия иАПФ/БРА у пациентов с СД1 и АГ со снижением ключевых маркеров эндотоксинемии – ЛПС и ЛСБ.

Ввиду того, что СД1 и АГ поражают преимущественно лиц трудоспособного возраста [8], а сердечно-сосудистые осложнения остаются ведущей причиной смертности в данной когорте пациентов [9], определение дополнительных предикторов эффективности антигипертензивной терапии в контексте снижения эндотоксинемии является актуальной научной задачей. В связи с этим важно оценить, способна ли блокада РААС

у данной категории больных влиять на уровни ЛПС, ЛСБ, а также на связанные с воспалением маркеры (вч-СРБ) и показатели липидного профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 31 пациент с верифицированным диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа» и артериальной гипертензией. Пациенты были разделены на 2 группы, 1-я группа ($n=13$) в дополнение к стандартной терапии СД1 (базисно-болюсный режим инсулинотерапии) получала гипотензивную терапию иАПФ/БРА, 2-я группа ($n=18$) – пациенты, не получавшие гипотензивную терапию иАПФ/БРА. У пациентов исследуемых групп был произведен забор биологического материала (плазмы крови) с целью дальнейшего проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения уровня С-реактивного белка (СРБ), липополисахарида (ЛПС), липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и бактерицидного/повышающего проницаемость белка (bactericidal permeability increasing protein, BPI) были использованы наборы для ИФА производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай). Критериями включения в исследование выступили: наличие верифицированного диагноза «сахарный диабет 1-го типа» и артериальной гипертензии. Критериями исключения явились: возраст старше 60 лет, наличие острой патологии внутренних органов, онкологические заболевания, использование инсулиновой помпы, беременность, наличие системных заболеваний соединительной ткани. План и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) протокол №3 от 03.04.2025. Все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием перед началом исследования.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки ста-

статистических данных IBM SPSS Statistics Version 27 (International Business Machines Corporation, США). Проверка на нормальность распределения данных производилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, где за нормальное распределение принимали выборки, в которых W-критерий составлял $p \geq 0,05$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали

однофакторный дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.
Table 1. Characteristics of the patients included in the study.

Признаки		Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=18)	p
Пол	Муж. абс. (%)	6 (46,2)	10 (55,6)	0,765
	Жен. абс. (%)	7 (53,8)	8 (44,4)	
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]		49,5 [48,0; 53,0]	41,0 [30,5; 52,5]	0,100
Ретинопатия, абс. (%)		10 (76,9)	12 (66,7)	0,419
Нефропатия, абс. (%)		13 (100,0)	18 (100,0)	1,000
Полинейропатия, абс. (%)		13 (100,0)	18 (100,0)	1,000
Ангиопатия нижних конечностей, абс. (%)		10 (76,9)	14 (77,8)	1,000

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов с СД1 и АГ в зависимости от приёма ИАПФ/БРА. В группу 1 (n=13) вошли пациенты, получавшие ИАПФ/БРА, в группу 2 (n=18) – пациенты, не получавшие указанные препараты. Группы не различались по полу: доля мужчин составила 46,2% в первой группе и 55,6% во второй ($p=0,765$). Медиана возраста в группе с ИАПФ/БРА была несколько выше (49,5 года против 41,0 года), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,100$). Частота диабетической ретинопатии, нефропатии, полинейропатии и ангиопатии нижних конечностей также была сопоставима между группами ($p > 0,05$ для всех осложнений). Обращает на себя внимание 100% распространённость нефропатии и полинейропатии в обеих группах, что свидетельствует о тяжёлом течении СД1 в исследуемой когорте. Таким образом, группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и частоте диабетических осложнений, что позволяет корректно оценивать влияние терапии ИАПФ/БРА на анализируемые показатели.

Анализ показал, что в группе пациентов, получавших ИАПФ/БРА, медианный уровень ЛСБ был статистически значимо ниже (Ме [Q1; Q3] - 6,45 [6,18; 7,84] мкг/мл) по сравнению с группой без данной терапии (9,68 [8,55; 10,2] мкг/мл; $p=0,035$) (таблица 2). Аналогично, концентрация циркулирующего ЛПС оказалась достоверно ниже у пациентов, получавших ИАПФ/БРА (66,4 [48,0; 84,0] нг/мл) по сравнению с 2-й группой (95,9 [94,0;

97,8] нг/мл; $p=0,029$). Статистически значимые различия по показателям вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ между исследуемыми подгруппами отсутствовали ($p > 0,05$).

В таблице 2 представлены показатели ЛПС, ЛСБ, вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ в двух группах пациентов с СД1 и АГ: получавших ИАПФ/БРА (n=13) и не получавших ИАПФ/БРА (n=18). У пациентов группы с ИАПФ/БРА уровень ЛПС был статистически значимо ниже, чем в группе без ИАПФ/БРА: 66,4 [48,0; 84,0] нг/мл против 95,9 [94,0; 97,8] нг/мл ($p=0,029$). Аналогичная закономерность отмечена для ЛСБ: 6,45 [6,18; 7,84] мкг/мл в группе с ИАПФ/БРА против 9,68 [8,55; 10,2] мкг/мл в группе без ИАПФ/БРА ($p=0,035$). По остальным параметрам статистически значимых различий не выявлено. Уровень вч-СРБ составил 2,88 [2,63; 3,12] мг/л в группе с ИАПФ/БРА и 1,07 [0,32; 7,6] мг/л в группе без ИАПФ/БРА ($p=0,476$). Концентрация ЛПВП была 1,03 [0,9; 1,31] ммоль/л и 1,32 [1,2; 1,37] ммоль/л соответственно ($p=0,095$), что указывает на тенденцию к более высокому уровню ЛПВП у пациентов без ИАПФ/БРА, однако различия не достигли статистической значимости. Уровень ВРІ также не различался между группами: 56,0 [56,0; 57,0] цг/мл против 57,0 [56,0; 137,0] цг/мл ($p=0,431$).

Таким образом, применение ИАПФ/БРА у пациентов с СД1 и АГ ассоциируется со снижением уровней ЛПС и ЛСБ, но не оказывает достоверного влияния на вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ в обследованной выборке.

Таблица 2. Влияние приема антигипертензивной терапии на уровень ЛПС, состояние ЛПС-связывающих систем и системное воспаление.**Table 2. The effect of taking antihypertensive therapy on the level of LPS, the state of LPS-binding systems and systemic inflammation.**

Параметр	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=18)	p
ЛПС, нг/мл	66,4 [48,0; 84,0]	95,9 [94,0; 97,8]	0,029
ЛСБ, мкг/мл	6,45 [6,18; 7,84]	9,68 [8,55; 10,2]	0,035
Вч-СРБ, мг/л	2,88 [2,63; 3,12]	1,07 [0,32; 7,6]	0,476
ЛПВП, ммоль/л	1,03 [0,9; 1,31]	1,32 [1,2; 1,37]	0,095
ВРІ, пг/мл	56,0 [56,0; 57,0]	57,0 [56,0; 137,0]	0,431

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что терапия, направленная на подавление РААС, оказывает модулирующее воздействие на компоненты комплекса, связывающего эндотоксин, что выражается в снижении уровней ЛПС и ЛСБ. Известно, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина обладают противовоспалительными и антиоксидантными эффектами [6]. Препараты, влияющие на РААС, улучшают функцию эндотелия сосудов и, как показывают последние исследования, способны уменьшать проницаемость кишечного барьера [4; 10]. Это, в свою очередь, может снижать транслокацию бактериального эндотоксина из кишечника в кровоток, что объясняет снижение его концентрации. Полученные данные могут указывать на то, что торможение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью иАПФ или БРА влияет на системный уровень эндотоксина. Уменьшение уровня ЛСБ (6,45 мкг/мл по сравнению с 9,68 мкг/мл) при отсутствии значимых изменений в показателях вч-СРБ, ЛПВП и ВРІ свидетельствует о том, что лечение иАПФ/БРА связано с уменьшением уровня эндотоксинемии без развития сопутствующего системного воспаления, что может отражать положительное воздействие на метаболический статус пациентов и соответствует современным представлениям о системных эффектах данных препаратов [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и артериальной гипертензией ассоциируется с достоверным снижением уровней липополисахарида и липополисахарид-связывающего белка, что свидетельствует об уменьшении выраженности эндотоксинемии. Отсутствие значимых различий по концентрациям высокочув-

ствительного С-реактивного белка, липопротеидов высокой плотности и бактерицидного белка ВРІ между группами позволяет предположить, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывает модулирующее влияние на транслокацию бактериального эндотоксина, по-видимому, независимо от системного воспалительного ответа и классических липидных маркеров. Полученные данные расширяют представления о плейотропных эффектах антигипертензивной терапии у высококоморбидных пациентов с СД1 и АГ. Снижение эндотоксинемии на фоне приема иАПФ/БРА может рассматриваться как один из дополнительных механизмов кардиопротекции, реализующийся через уменьшение хронического эндотоксической агрессии. Выявленные закономерности обосновывают целесообразность мониторинга уровней ЛПС и ЛСБ у данной категории больных для оценки эффективности антигипертензивной терапии не только в контексте контроля артериального давления, но и с позиции снижения метаболического риска.

Для окончательного подтверждения независимой роли блокады РААС в регуляции кишечной проницаемости и системной эндотоксинемии требуются дальнейшие проспективные исследования с включением большего числа пациентов, оценкой функционального состояния кишечного барьера и длительным наблюдением. Тем не менее уже сейчас определение уровней ЛПС и ЛСБ может служить дополнительным лабораторным критерием при выборе оптимальной антигипертензивной стратегии у пациентов с СД1 и АГ, особенно при наличии признаков хронического системного воспаления или прогрессирования диабетических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., et al. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023;11(12):3269. doi:10.3390/biomedicines11123269.
2. Mønsted M. Ø., Falck N. D., Pedersen K., Buschard K., Holm L. J., Haupt-Jorgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: An updated comprehensive overview. *J Autoimmun*. 2021;122:102674. doi:10.1016/j.jaut.2021.102674.
3. Greene S. J., Butler J., Kosiborod M. N. Chapter 3: Clinical Trials of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure. *Am J Med*. 2024;137(2S):S25-S34. doi:10.1016/j.amjmed.2023.04.019.
4. Wang E. M., Shremo Msdi A., Quach V. N., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers impact on the gut microbiome: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1685424. doi: 10.3389/fendo.2025.1685424.
5. Beckmann L., Künstner A., Freschi M. L., et al. Telmisartan induces a specific gut microbiota signature which may mediate its antiobesity effect. *Pharmacol Res*. 2021;170:105724. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105724.
6. Ryu T., Seo Y. J., Lee J., Han J. W., Yang H., Yang K. Class-Specific Effects of ARBs Versus ACE Inhibitors on Survival and Cardiovascular Outcomes in MASLD. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):10061. doi:10.3390/ijms262010061.
7. Mastoor Z., Diz-Chaves Y., González-Matías L. C., Mallo F. Renin-Angiotensin System in Liver Metabolism: Gender Differences and Role of Incretins. *Metabolites*. 2022;12(5):411. doi:10.3390/metabo12050411.
8. Luís J. I. D., de Andrade R. M., Silva-Junior J. S. Impacts of diabetes mellitus in the workplace: an integrative review of occupational and economic factors. *Rev Bras Med Trab*. 2026 Jan 2;23(4):e20251509. doi:10.47626/1679-4435-2025-1509.
9. Schofield J., Ho J., Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2019 Jun;10(3):773-789. doi:10.1007/s13300-019-0612-8.
10. Cosarderelioglu C., Abadir P. M. Revisiting renin-angiotensin-aldosterone system in aging: translational insights from bench to bedside and back. *J Clin Invest*. 2025;135(21):e195633. doi:10.1172/JCI195633.

REFERENCES

1. Fedulovs A., Pahirko L., Jekabsons K., et al. Association of Endotoxemia with Low-Grade Inflammation, Metabolic Syndrome and Distinct Response to Lipopolysaccharide in Type 1 Diabetes. *Biomedicines*. 2023;11(12):3269. doi:10.3390/biomedicines11123269.
2. Mønsted M. Ø., Falck N. D., Pedersen K., Buschard K., Holm L. J., Haupt-Jorgensen M. Intestinal permeability in type 1 diabetes: An updated comprehensive overview. *J Autoimmun*. 2021;122:102674. doi:10.1016/j.jaut.2021.102674.
3. Greene S. J., Butler J., Kosiborod M. N. Chapter 3: Clinical Trials of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure. *Am J Med*. 2024;137(2S):S25-S34. doi:10.1016/j.amjmed.2023.04.019.
4. Wang E. M., Shremo Msdi A., Quach V. N., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers impact on the gut microbiome: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1685424. doi: 10.3389/fendo.2025.1685424.
5. Beckmann L., Künstner A., Freschi M. L., et al. Telmisartan induces a specific gut microbiota signature which may mediate its antiobesity effect. *Pharmacol Res*. 2021;170:105724. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105724.
6. Ryu T., Seo Y. J., Lee J., Han J. W., Yang H., Yang K. Class-Specific Effects of ARBs Versus ACE Inhibitors on Survival and Cardiovascular Outcomes in MASLD. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):10061. doi:10.3390/ijms262010061.
7. Mastoor Z., Diz-Chaves Y., González-Matías L. C., Mallo F. Renin-Angiotensin System in Liver Metabolism: Gender Differences and Role of Incretins. *Metabolites*. 2022;12(5):411. doi:10.3390/metabo12050411.
8. Luís J. I. D., de Andrade R. M., Silva-Junior J. S. Impacts of diabetes mellitus in the workplace: an integrative review of occupational and economic factors. *Rev Bras Med Trab*. 2026 Jan 2;23(4):e20251509. doi:10.47626/1679-4435-2025-1509.
9. Schofield J., Ho J., Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2019 Jun;10(3):773-789. doi:10.1007/s13300-019-0612-8.
10. Cosarderelioglu C., Abadir P. M. Revisiting renin-angiotensin-aldosterone system in aging: translational insights from bench to bedside and back. *J Clin Invest*. 2025;135(21):e195633. doi:10.1172/JCI195633.

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Хитарьян А. Г.^{1,2}, Орехов А. А.^{1,2}, Ковалев С. А.^{1,2}, Михайличенко В. Ю.³, Паршин Д. С.⁴, Стаценко Е. А.³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», 344011, ул. Варфоломеева, д. 92а, Ростов-на-Дону, Россия

³Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Орехов Алексей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №3, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: orekhov_aa@rostgmu.ru

For correspondence: Alexey A. Orekhov, PhD, Rostov State Medical University, e-mail: orekhov_aa@rostgmu.ru

Information about authors:

Khitaryan A. G., <https://orcid.org/0000-0002-2108-2362>

Orekhov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-3782-2860>

Kovalev S. A., <https://orcid.org/0000-0001-7697-3384>

Mykhaylichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Parshin D. S., <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

Stacenko E. A., <https://orcid.org/0009-0008-1815-6181>

РЕЗЮМЕ

Поиск безопасных и доступных фармакологических мер для снижения частоты послеоперационных геморрагических осложнений в бариатрической хирургии сохраняет высокую практическую значимость, поскольку даже в специализированных стационарах кровотечения ведут к росту заболеваемости и удлинению сроков госпитализации. Цель – проанализировать эффективность концепции интраоперационного введения транексамовой кислоты для профилактики геморрагических осложнений в бариатрической хирургии. Материал и методы. Проведен ретроспективный когортный анализ данных 2524 пациентов, которым были выполнены первичные бариатрические операции в период с 2016 по 2024 год. Исследуемые пациенты разделены на две группы в зависимости от применения транексамовой кислоты. Группу сравнения составили 1983 пациента, прооперированных в 2016-2023 годах, которым интраоперационное введение препарата не проводилось. В основную группу включена 541 операция, выполненная в январе–декабре 2024 года, где на завершающем этапе вмешательства внутривенно болюсно вводилось 1000 мг транексамовой кислоты. Критерием значимого геморрагического осложнения считали послеоперационное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии, повторного хирургического вмешательства или эндоскопического гемостаза. Результаты. В послеоперационном периоде в группе сравнения, где профилактика транексамовой кислотой не применялась, зарегистрировано 32 случая кровотечения, которые соответствовали критериям значимых, что составило 1,6% от общего числа вмешательств в данной подгруппе. В основной группе, где интраоперационно вводилась транексамовая кислота, подобных клинически значимых геморрагических осложнений не отмечено ни в одном наблюдении ($p=0,0279$). Заключение. Интраоперационное использование транексамовой кислоты в соответствии с представленным протоколом служит рациональным дополнением к стандартному оперативному вмешательству, позволяя минимизировать риск послеоперационных геморрагий и улучшить исходы лечения пациентов с морбидным ожирением.

Ключевые слова: транексамовая кислота, бариатрическая хирургия, кровотечения, лапароскопическая продольная резекция желудка, гастрощунтирование, профилактика кровотечений

PREVENTION OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER BARIATRIC SURGERY

Khitaryan A. G.^{1,2}, Orekhov A. A.^{1,2}, Kovalev S. A.^{1,2}, Mykhaylichenko V. Yu.³, Parshin D. S.⁴, Stacenko E. A.³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Clinical Hospital Russian Railway-Medicine Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

³Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Relevance. The search for safe and affordable pharmacological measures to reduce the incidence of postoperative hemorrhagic complications in bariatric surgery remains a practical challenge, as even in specialized

hospitals, increased incidence and prolonged hospital stays are observed. Objective. To conduct a comparative analysis of the clinical efficacy of intraoperative tranexamic acid for the prevention of hemorrhagic complications in primary bariatric surgeries in patients with morbid obesity. Material and Methods. A retrospective cohort analysis of data from 2524 patients who underwent primary bariatric surgery between 2016 and 2024 was conducted. The study cohort was divided into two groups based on tranexamic acid use. The comparison group consisted of 1983 patients who underwent surgery between 2016 and 2023; therefore, intraoperative administration of the drug was not performed. The study group included 541 surgeries completed between January and December 2024, where 1000 mg of tranexamic acid was administered intravenously as a bolus during the final stage of the procedure. A significant hemorrhagic complication was defined as postoperative bleeding requiring blood transfusion, reoperation, or endoscopic hemostasis. Results. In the comparison group, where tranexamic acid prophylaxis was not administered, 32 cases with markers corresponding to significant values were recorded postoperatively, accounting for 1.6% of the total number of procedures in this subgroup. In the study group, where tranexamic acid was administered intraoperatively, no significant hemorrhagic complications were observed ($p=0,0279$). Conclusion. Intraoperative use of tranexamic acid in accordance with the presented protocol serves as a rational addition to standard surgical intervention, minimizing the risk of postoperative hemorrhages and improving treatment outcomes in patients with morbid obesity.

Key words: tranexamic acid, bariatric surgery, bleeding, laparoscopic longitudinal resection of the stomach, gastric bypass, bleeding prevention

На современном этапе развития хирургии лечение морбидного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний всё чаще осуществляется с применением бариатрических вмешательств, которые демонстрируют наибольшую клиническую эффективность в долгосрочной перспективе. Проведение таких операций способствует не только стойкому снижению массы тела, но и улучшению качества жизни пациентов, их социальной адаптации, а также положительно влияет на показатели общей выживаемости [1-4].

При соблюдении стандартов отбора пациентов и выполнении вмешательств в специализированных центрах подготовленными хирургами бариатрическая хирургия характеризуется приемлемым уровнем безопасности. Вместе с тем даже при оптимальных интраоперационных технических условиях сохраняется вероятность развития серьёзных послеоперационных осложнений [5]. Среди осложнений раннего послеоперационного периода особое место занимают кровотечения, которые продолжают оставаться одним из наиболее частых неблагоприятных событий после бариатрических операций. По данным опубликованных исследований их частота колеблется в пределах 0,4-4,4% после желудочного шунтирования и 0,4-3,4% после лапароскопической продольной резекции желудка. Клиническая значимость данных кровотечений существенно варьирует: от минимальных эпизодов, не требующих активного вмешательства, до массивных кровопотерь, способных привести к развитию жизнеугрожающих состояний [6-8].

Именно выраженные формы кровотечений вносят наибольший вклад в рост послеоперационной заболеваемости и увеличение длительности стационарного лечения, что подтверждается результатами исследований [9]. В соответствии с классификацией Международного общества по тромбозу и гемостазу, значимое в клиническом

отношении геморрагическое осложнение выявляется при наличии клинических проявлений, снижении содержания гемоглобина более чем на 2 г/дл, а также при возникновении показаний к проведению релапароскопии, ревизии или рентген-эндоваскулярной коррекции для окончательного гемостаза либо к проведению гемотрансфузий [10]. В современных литературных источниках постепенно возрастает внимание к лекарственным средствам, а именно к применению транексамовой кислоты в качестве фармакологического средства профилактики периоперационных кровопотерь.

Транексамовая кислота (ТК) представляет собой синтетическое производное аминокислоты лизина, действие которого реализуется за счёт обратимого биохимического блока лизин-связывающих участков белков плазминогена и плазмина [11]. В результате этого биохимического процесса блокируется взаимодействие плазмина с фибрином, что приводит к снижению фибринолитической активности и сохранению стабильности тромбов, а также к поддержанию активности остальных факторов свертывания крови. Как правило, применение транексамовой кислоты сопровождается благоприятным профилем переносимости. Наиболее часто отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея. Тяжёлые осложнения, включая тромбоэмболические события, регистрируются крайне редко. При этом результаты многочисленных клинических исследований и рандомизированных контролируемых испытаний указывают на отсутствие убедительных доказательств увеличения частоты тромбоэмболических осложнений при введении транексамовой кислоты по сравнению с её неприменением при условии соблюдения клинически обоснованной дозировки и отсутствия дополнительных факторов риска [12].

Цель исследования: проанализировать эффективность концепции интраоперационного введения транексамовой кислоты для профилактики геморрагических осложнений в бариатрической хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в котором выполнено сравнение результатов хирургического лечения пациентов на базе Научно-исследовательского института инновационной и бариатрической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации. Сравнивались клинические результаты и 30 суток наблюдения больных, которым во время операции вводилась транексамовая кислота (группа транек-

самовой кислоты; оперативные вмешательства выполнялись с января по декабрь 2024 года), с исходами у пациентов, которым транексамовая кислота не вводилась (контрольная группа; операции выполнялись с 2016 по 2023 год). Проведение исследования было одобрено на заседании ЛЭК ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону (протокол № 3 от 25.01.2024 г.). Первой контрольной точкой исследования являлось геморрагическое осложнение, характеризующееся снижением уровня гемоглобина ниже 90 г/л и требующее проведения гемотрансфузии и/или релапароскопии. Второй контрольной точкой являлась частота развития тромботических осложнений, серьезных постбариатрических клинических проявлений в раннем послеоперационном периоде (третья градация согласно классификации Clavien-Dindo) и/или летальных исходов (табл. 1).

Таблица 1. Шкала Clavien-Dindo [15].
Table 1. Classification of surgical complications Clavien-Dindo [15].

Класс	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
II	Клиническое проявление, которое является показанием к консервативному купированию медикаментозными средствами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание
III	Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств
IIIA	Вмешательства без общего обезболивания
IIIB	Вмешательства под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии/реанимации
IVA	Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)
IVB	Полиорганная недостаточность
V	Смерть пациента
Суффикс «d»	Если у пациента были осложнения во время выписки (которые привели к инвалидности), суффикс «d» присваивается к текущей градации осложнения

С 2016 по 2024 г.г. 2524 пациентам выполнены первичные бариатрические вмешательства в рамках стандартных клинических протоколов [6]. Из них 1983 операции, проведенные в 2016-2023 годах, составили группу сравнения (транексамовая кислота не применялась), а 541 операция, выполненная в 2024 году, – основную группу, в которой хирургическое лечение завершалось внутривенным введением 1000 мг транексамовой кислоты. Использование этого препарата проводилось в рамках его прямого назначения (профилактика и

лечение геморрагических осложнений в хирургии), адаптированное под особенности конкретной группы бариатрических пациентов для улучшения результатов лечения. Приказ Минздрава РФ от 10.04.2025 № 180н позволяет врачебным комиссиям принимать решения о применении дополнительных по показаниям для конкретной клинической ситуации лекарственных препаратов, методов лечения и медицинских изделий, не входящих в стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации.

Критерии включения пациентов в исследование соответствовали Национальным клиническим рекомендациям по лечению морбидного ожирения у взрослых [6]. При выявлении гиперчувствительности к транексамовой кислоте пациенты исключались из исследования. Хирургическая техника была стандартизирована: при лапароскопической резекции желудка линия степлерного шва ушивалась, при шунтировании формировался пауч; дополнительно использовалось прошивание культи желудка рассасывающейся монофиламентной нитью. Калибровка осуществлялась при помощи зонда диаметром 36-40 Fr. Для обеспечения гемостаза в конце операции проводилась контролируемая гипертензия (САД >140 мм рт. ст.) с возможным наложением клипс на линию шва. Транексамовая кислота вводилась внутривенно в дозе 1000 мг после достижения целевого артериального давления и перед экстубацией.

Протокол профилактики тромбоэмболических осложнений включал подкожное введение эноксапарина (0,4 мл/сут, начиная с 12-го часа после операции), ношение компрессионного трикотажа в стационаре и 4-недельный курс пероральных антикоагулянтов после выписки. Лабораторный контроль предусматривал выполнение общего анализа крови, коагулограммы и биохимического анализа. Общий анализ крови в обязательном порядке проводился на вторые сутки, далее – каждые следующие сутки по показаниям для своевременного определения уменьшения значений гемоглобина.

Статистические данные были внесены в электронную таблицу MS Excel 16 (Microsoft, США). Статистический анализ полученных клинико-биохимических и инструментальных данных проводился с использованием программы SPSS 26.0 (IBM Statistics, USA). Полученные показатели в виде описательной статистики для количественных данных выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана с интерквартильным размахом (25-75 процентиля), а также минимальное и максимальное значения. Категориальные переменные выделены с указанием абсолютного числа вариантов развития событий и относительной вероятности (в процентах). Сравнение групп по качественным признакам выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Во всех процедурах сравнения статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения 2524 пациентов – пациенты были распределены по следующим группам: 1 – пациенты, которым транексамовая кислота в дозе 1000

мг интраоперационно рутинно не применялась ($n=1983$), и группа пациентов, у которых транексамовая кислота вводилась рутинно на завершающем этапе оперативного вмешательства (группа ТК; $n=541$). Средние возрастные показатели пациентов в когорте с использованием транексамовой кислоты – 47,5 [41; 55] года, тогда как в группе без применения транексамовой кислоты – 48 [42; 53] лет. Индекс массы тела – градация анестезиологических рисков, а также наличие факторов риска тромботических явлений в венозной системе по данным статистики значимо не различались между когортами пациентов. Средняя продолжительность пребывания на стационарном лечении была $5,5 \pm 0,4$ суток (группа без ТК) и $5,0 \pm 0,5$ дней (группа с ТК).

Таким образом рандомизированные пациенты были сопоставимы по ключевым демографическим и клиническим характеристикам, включая пол, возраст, массу тела, индекс массы тела, параметры гемостаза и эритронов. Сводные данные первичного анализа, иллюстрирующие эту сопоставимость, приведены в таблице 2.

При анализе послеоперационных исходов у пациентов, не получавших транексамовую кислоту во время операции, было зафиксировано 32 эпизода кровотечения (1,6%), относившихся к классу «больших кровотечений», тогда как в группе с ТК не было выявлено ни одного случая (0%, $p=0,0279$) (рис. 1).



Рис.1. Видеолапароскопия. Левое поддиафрагмальное пространство. «Большое кровотечение» после лапароскопической продольной резекции желудка.

Fig. 1. Videolaparoscopy. Left subphrenic space. «Major bleeding» after laparoscopic sleeve gastrectomy.

В трёх наблюдениях было зафиксировано интралюминальное кровотечение. Все эти эпизоды возникли после гастрострунирования по Ру, и наиболее вероятным источником, судя по эндоскопи-

Таблица 2. Сравнительный анализ базовых характеристик пациентов в исследованных группах.
Table 2. Indicators of representativeness of patient groups.

Параметры	Группа без ТК	Группа ТК	р
Количество пациентов (n)	1983	541	-
Женщины	1560 (78,7%)	406 (75%)	0,216
Мужчины	423 (21,3%)	135 (25%)	
Возраст	48 [42;53]	47,5 [41;55]	0,875
Вес	127,5 [113;147,5]	123,5 [109;147,5]	0,912
ИМТ	47,6 [37,8;53,5]	43,5 [38,2;50,9]	0,889
Распространённость СД 2	557 (28%)	91 (16,8%)	0,399
Лапароскопическая продольная резекция желудка	1346 (67,9%)	306 (56,4%)	-
Гастрошунтирование по Ру	438 (22%)	91 (16,8%)	-
Мини-гастрошунтирование	181 (9,1%)	134 (24,8%)	-
Другая операция	18 (0,9%)	11 (2%)	-
Шкала анестезиологического риска ASA			
ASA I	10,6%	25,0%	<0,001*
ASA II	66,4%	60,7%	
ASA III	22,7%	14,3%	
ASA IV	0,2%	0	
Факторы риска ТЭЛА, абс. (%)			
Нет	1961 (98,9%)	536 (99,1%)	0,646
в анамнезе тромбоз глубоких вен, ТЭЛА	22 (1,1%)	5 (0,9%)	
Показатели красной крови			
Гемоглобин, г/л Ме [IQR]	133 [124; 143]	135 [125; 147]	-
Гематокрит, %, Ме [IQR]	46,25 [39,40; 50,17]	44,11 [34,60; 48,21]	-
Эритроциты, x10 ¹² /л, Ме [IQR]	4,2 [3,8; 4,6]	4,6 [3,9; 4,8]	-
Показатели системы гемостаза			
Протромбиновое время, с	18,6 ± 2,5	19,75 ± 5,02	-
МНО	1,95 ± 0,06	2,1 ± 0,04	-
АЧТВ, с	55,2 ± 7,9	67,87 ± 7,1	-
ПТИ, %	75,2 ± 4,2	66,8 ± 6,2	-
Фибриноген, г/л	2,39 ± 0,04	3,08 ± 0,1	-
Д-димер, нг/мл, Ме [IQR]	326,5 [200; 500]	325,7 [200; 500]	-

ческой картине, являлась зона энтеро-энтероанастомоза, поскольку данные за кровотечение из гастроэнтероанастомоза отсутствовали. С целью гемостаза внутривенно вводились лекарственные препараты на основе вазопрессина (например, терлипрессина / Реместипа) и гемотрансфузий. Релапароскопические операции произведены у 7 пациентов, все указанные пациенты первично оперировались лапароскопической продольной

резекцией желудка. Во время ревизии брюшной полости признаки кровотечения не определялись. Визуализировались только сгустки крови по ходу степлерной линии или в проекции малого сальника (рис. 2).

Для купирования осложнения, классифицированного как 3b по шкале Clavien-Dindo, выполнена видеолапароскопическая санация брюшной полости с установкой дренажей, проведена ге-

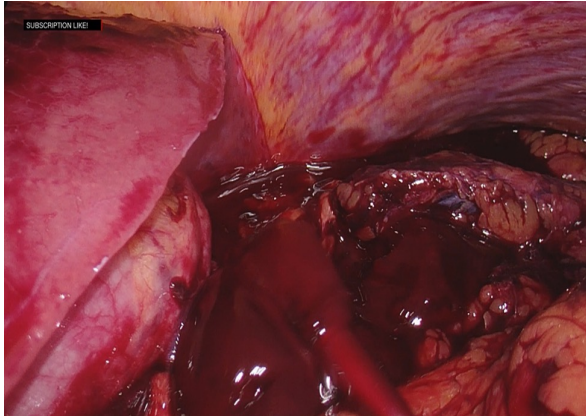


Рис. 2. Видеолaparоскопия. Левое поддиафрагмальное пространство. Сгустки крови в брюшной полости.

Fig. 2. Videolaparoscopy. Left subphrenic space. Blood clots in the abdominal cavity.

мотрансфузия компонентов крови (общим объёмом не менее одной дозы). В последующие 30 дней случаев повторной госпитализации в связи с кровотечением не отмечалось. При этом в контрольной группе (без применения ТК) в течение 30-дневного наблюдения был зафиксирован один эпизод венозной тромбоэмболии, а именно тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Летальных случаев не зарегистрировано (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования согласуются с данными опубликованных источников, указывающих на то, что послеоперационные кровотечения остаются одним из наиболее частых ранних осложнений бариатрических вмешательств. По данным современных публикаций, частота послеоперационных кровотечений после гастрощунтирования в среднем составляет около

Таблица 3. Геморрагические/тромботические осложнения, зарегистрированные в тридцатидневный период после бариатрических операций.

Table 3. Hemorrhagic/thrombotic complications registered in the thirty-day period after bariatric surgery.

Осложнения	Группа без ТК, (n = 1983)	Группа ТК, (n = 541)	p
Послеоперационные кровотечения	32	0	0,0279
ВТЭО	1	0	ns
Летальный исход	0	0	ns

2,7%, варьируя в пределах от 0,9% до 4,4%, а после выполнения лапароскопической продольной резекции желудка – в пределах 1-6% [13]. В литературных источниках с большим количеством наблюдений суммарная частота геморрагических осложнений после бариатрических операций варьирует от 0,5% до 4%, при этом повторные хирургические вмешательства требуются в 0,8-2,5% случаев [14]. В отдельных публикациях сообщается о более низкой частоте кровотечений, достигающей 0,4% [10]. Частота гемотрансфузий по различным данным составляет от 0,3% до 1,5%, что подчёркивает клиническую значимость профилактики данных осложнений. Предикторами ранних послеоперационных кровотечений являются: длина степлерной линии (пациенты с продольной резекцией желудка), антикоагулянтное и дезагрегантное лечение в анамнезе, присутствие коморбидной печёночной или почечной составляющей, неправильный подбор и использование в сшивающих аппаратах скобок [15]. Также используются другие технические приёмы в виде применения дополнительных полимерных и жи-

вотных материалов, а также фибринового клея. В представленной клинической практике данные подходы дополнялись наложением однорядного непрерывного шва при формировании гастроэнтероанастомоза.

Наиболее масштабная доказательная база по применению транексамовой кислоты сформирована в сфере кардиохирургии, где рекомендации американских и европейских профессиональных сообществ включают её обязательное использование у пациентов с высоким риском массивных кровотечений. Аналогичный подход отражён и в клинических рекомендациях по лечению тяжёлой травмы. До последнего времени в отношении применения транексамовой кислоты в других разделах хирургии отсутствовал консенсус. Существенный вклад в формирование доказательной базы внесло многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование POISE-3, опубликованное в 2022 году и включившее 9535 пациентов [9]. В группе больных, получавших транексамовую кислоту, частота геморрагических осложнений составила 9,1% (433 из 4757), тогда

как в когорте сравнения –11,7% (561 из 4778), отношение рисков 0,76 [95% ДИ: 0,67-0,87], что свидетельствует о достоверном снижении частоты геморрагических осложнений ($p < 0,001$).

Клинически значимые неблагоприятные исходы (острый коронарный синдром, ишемическая болезнь мозга, тромбоз периферических артериальных сосудов и симптоматический проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей) по данным статистической обработки и анализа не различались у исследуемых групп пациентов, что указывает на отсутствие увеличения тромботических рисков на фоне применения транексамовой кислоты [9]. Несмотря на сохраняющиеся опасения относительно тромбозотической безопасности, ряд исследований продемонстрировал эффективность транексамовой кислоты в снижении частоты кровотечений из линии степлерного шва при бариатрических вмешательствах. В отдельных работах было показано достоверное уменьшение числа геморрагических осложнений при использовании транексамовой кислоты, что в свою очередь доказывает необходимость научной детализации использования транексамовой кислоты в этом разделе метаболической хирургии [10]. В опубликованных систематических обзорах доказано, что использование транексамовой кислоты позволяло снизить количество кровотечений в послеоперационном периоде с 30% до 20% соответственно уменьшить количество релaparоскопий с 40% до 30% [10; 16]. По данным литературных источников в травматологической практике раннее введение транексамовой кислоты сопровождается снижением общей летальности. Тромботические осложнения в когорте с использованием транексамовой кислоты составили 1,7%, а общее количество летальных случаев у этих пациентов 0,3%. В послеоперационном периоде общая частота тромботических проявлений колеблется на уровне 3% [7; 17]. Однако бариатрические операции сами по себе ассоциируются с достаточно высоким риском появления венозных тромботических осложнений, что в свою очередь обуславливает необходимость индивидуализации алгоритма и показаний к назначению транексамовой кислоты в метаболической хирургии [18]. Анализ периоперационного использования ТК в общей хирургии показал, что этот подход эффективен и безопасен, при этом в большинстве включенных исследований однократная доза составляла 1000 мг или 1 г. Таким образом, применение дозы 1000 мг для профилактики кровотечений в бариатрической хирургии не является спорным моментом, а представляет собой адаптацию общепринятых мировых стандартов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом полученные результаты интраоперационного использования транексамовой кислоты в комплексе с другими техническими приемами позволяет сбалансировать стратегию эффективного сокращения частоты возникновения послеоперационных кровотечений при этом не увеличивая частоту возникновения венозных тромботических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Hossain N., Kaur V., Mahran M., Quddus A., Mukhopadhyay S., Shah A., Agrawal S. Intra-operative Tranexamic Acid Administration Significantly Decreases Incidence of Postoperative Bleeding Without Increasing Venous Thromboembolism Risk After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Retrospective Cohort Study of Over 400 Patients. *Obes Surg.* 2024;34(2):396-401. doi:10.1007/s11695-023-07021-3.
2. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10241):1927-1936. doi:10.1016/S0140-6736(20)30848-5.
3. McCormack P. L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617. doi:10.2165/11209070-000000000-00000.
4. Shikora S. A., Mahoney C. B. Clinical Benefit of Gastric Staple Line Reinforcement (SLR) in Gastrointestinal Surgery: a Meta-analysis. *Obes Surg.* 2015;25(7):1133-41. doi:10.1007/s11695-015-1703-x.
5. Неймарк А. Е., Яшков Ю. И., Хациев Б. Б., Анищенко В. В., Самойлов В. С., Бордан Н. С., Феденко В. В., Василевский Д. И., Буриков М. А., Аскерханов Р. Г., Крекотень А. А., Станкевич В. Р., Зорин Е. А., Хитарьян А. Г., Елагин И. Б., Калинин А. А., Лапшина С. Е., Шуляковская А. С. Результаты всероссийской консенсус-конференции по осложнениям в бариатрической хирургии. *Эндоскопическая хирургия.* 2025;31(1):15-24. doi:10.17116/endoskop2025310115.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А., Яшков Ю. И., Неймарк А. Е., Бирюкова Е. В., Бондаренко И. З., Бордан Н. С., Дзгоева Ф. Х., Ершова Е. В., Комшилова К. А., Мкртумян А. М., Петунина Н. А., Романцова Т. И., Старостина Е. Г., Стронгин Л. Г., Суплотова

Л. А., Фадеев В. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/omet2018153-70.

7. Хитарьян А. Г., Орехов А. А., Киртанасова Е. Я., Кисляков В. Н., Межунц А. В., Велиев К. С. Ожирение и хронические заболевания вен как коморбидная патология в хирургической практике. Амбулаторная хирургия. 2025;22(1):146-152. doi: 0.21518/akh2025-01.

8. D'Ugo S., Gentileschi P., Benavoli D., Cerci M., Gaspari A., Berta R. D., Moretto C., Bellini R., Basso N., Casella G., Soricelli E., Cutolo P., Formisano G., Angrisani L., Anselmino M. Comparative use of different techniques for leak and bleeding prevention during laparoscopic sleeve gastrectomy: a multicenter study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(3):450-4. doi: 0.1016/j.soard.2013.10.018.

9. Marcucci M., Painter T. W., Conen D., Leslie K., Lomivorotov V. V., Sessler D., Chan M. T. V., Borges F. K., Martínez Zapata M. J., Wang C. Y., Xavier D., Ofori S. N., Landoni G., Efremov S., Kleinlugtenbelt Y. V., Szczeklik W., Schmartz D., Garg A. X., Short T. G., Wittmann M., Meyhoff C. S., Amir M., Torres D., Patel A., Duceppe E., Ruetzler K., Parlow J. L., Tandon V., Wang M. K., Fleischmann E., Polanczyk C. A., Jayaram R., Astrakov S. V., Rao M., VanHelder T., Wu W. K. K., Cheong C. C., Ayad S., Abubakirov M., Kirov M., Bhatt K., de Nadal M., Likhvantsev V., Iglesias P. P., Aguado H. J., McGillion M., Lamy A., Whitlock R. P., Roshanov P., Stillo D., Copland I., Vincent J., Balasubramanian K., Bangdiwala S. I., Biccari B., Kurz A., Srinathan S., Petit S., Eikelboom J., Richards T., Gross P. L., Alfonsi P., Guyatt G., Belley-Cote E., Spence J., McIntyre W., Yusuf S., Devereaux P. J. Rationale and design of the PeriOperative ISchemic Evaluation-3 (POISE-3): a randomized controlled trial evaluating tranexamic acid and a strategy to minimize hypotension in noncardiac surgery. *Trials.* 2022;23(1):101. doi:10.1186/s13063-021-05992-1.

10. Klaassen R. A., Selles C. A., van den Berg J. W., Poelman M. M., van der Harst E. Tranexamic acid therapy for postoperative bleeding after bariatric surgery. *BMC Obes.* 2018;5:36. doi: 0.1186/s40608-018-0213-5.

11. Delgado L. M., Pompeu B. F., Martins G. H. A., Azevedo M. L., Pasqualotto E., Chulam T. C., de Figueiredo S. M. P. Perioperative Use of Tranexamic Acid in General Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Surg.* 2026;161(2):179-187. doi:10.1001/jamasurg.2025.5498.

12. Lonjin T., Prasanna P., Zhang D. Does tranexamic acid fix all bleeding in surgery? *Journal of the National Medical Association.* 2026;118(2):195-200. doi:10.1016/j.jnma.2026.01.006.

13. Bicudo Bregion P., Rodrigues de Oliveira-Filho J., Ivano V., Cazzo E. Effectiveness of Prophylactic Doses of Tranexamic Acid in Reducing Hemorrhagic Events in Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2026. doi:10.1007/s11695-026-08522-7.

14. Amarasinghe R., Sunoqrot M., Islam S., Gaddam M., Keivan M., Phillips J., Ahmadzia H. K. Topical Tranexamic Acid Use Amongst Surgical Specialties: A Narrative Review. *Surgeries.* 2025;6(3):69. doi:10.3390/surgeries6030069.

15. Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С., Сулима А. Н., Горбунов А. В., Стаценко Е. А., Пучкина Г. А. Бариатрическая хирургия: подходы, результаты, осложнения. Саки: ИП Боровко А. А.; 2025.

16. Porntewabuncha T., Owattanapanich N. Tranexamic acid in hemostasis and resuscitation: A comprehensive clinical review. *Clin Crit Care.* 2026;34:e260009. doi:10.54205/ccc.v34.277832.

17. Yao Y. T., Liu S. A. Tranexamic Acid Combined with Advanced Surgical Instruments and Hemostatic Agents for Prevention of Post-Tonsillectomy Hemorrhage in Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Single-Center Retrospective Validation. 2026. doi:10.37766/inplasy2026.3.0073.

18. Bouras M., Bourdiol A., Rooze P., Hourmant Y., Caillard A., Roquilly A. Tranexamic acid: a narrative review of its current role in perioperative medicine and acute medical bleeding. *Frontiers in Medicine.* 2024;11:1416998. doi:10.3389/fmed.2024.1416998.

REFERENCES

1. Hossain N., Kaur V., Mahran M., Quddus A., Mukhopadhyay S., Shah A., Agrawal S. Intra-operative Tranexamic Acid Administration Significantly Decreases Incidence of Postoperative Bleeding Without Increasing Venous Thromboembolism Risk After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Retrospective Cohort Study of Over 400 Patients. *Obes Surg.* 2024;34(2):396-401. doi:10.1007/s11695-023-07021-3.

2. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10241):1927-1936. doi:10.1016/S0140-6736(20)30848-5.

3. McCormack P. L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012;72(5):585-617. doi:10.2165/11209070-000000000-00000.

4. Shikora S. A., Mahoney C. B. Clinical Benefit of Gastric Staple Line Reinforcement (SLR)

in Gastrointestinal Surgery: a Meta-analysis. *Obes Surg.* 2015;25(7):1133-41. doi:10.1007/s11695-015-1703-x.

5. Neimark A. E., Yashkov Yu. I., Khatsiev B. B., Anishchenko V. V., Samoylov V. S., Bordan N. S., Fedenko V. V., Vasilevskiy D. I., Burikov M. A., Askerkhanov R. G., Krekoten A. A., Stankevich V. R., Zorin E. A., Khitaryan A. G., Elagin I. B., Kalinichenko A. A., Lapshina S. E., Shulyakovskaya A. S. Results of the All-Russian consensus conference on complications in bariatric surgery. *Endoscopic Surgery.* 2025;31(1):15-24. (In Russ.). doi:10.17116/endoskop20253101115.

6. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A., Yashkov Yu. I., Neimark A. E., Biryukova E. V., Bondarenko I. Z., Bordan N. S., Dzgoeva F. Kh., Ershova E. V., Komshilova K. A., Mkrtumyan A. M., Petunina N. A., Romantsova T. I., Starostina E. G., Strongin L. G., Suplotova L. A., Fadeev V. V. National clinical guidelines for the management of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). *Obesity and Metabolism.* 2018;15(1):53-70. (In Russ.). doi:10.14341/omet2018153-70.

7. Khitaryan A. G., Orekhov A. A., Kirtanasova E. Ya., Kislyakov V. N., Mezherits A. V., Veliev K. S. Obesity and chronic venous diseases as comorbid pathologies in surgical practice. *Ambulatornaya khirurgiya.* 2025;22(1):146-152. (In Russ.). doi:10.21518/akh2025-01.

8. D'Ugo S., Gentileschi P., Benavoli D., Cerci M., Gaspari A., Berta R. D., Moretto C., Bellini R., Basso N., Casella G., Soricelli E., Cutolo P., Formisano G., Angrisani L., Anselmino M. Comparative use of different techniques for leak and bleeding prevention during laparoscopic sleeve gastrectomy: a multicenter study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(3):450-4. doi:10.1016/j.soard.2013.10.018.

9. Marcucci M., Painter T. W., Conen D., Leslie K., Lomivorotov V. V., Sessler D., Chan M. T. V., Borges F. K., Martínez Zapata M. J., Wang C. Y., Xavier D., Ofori S. N., Landoni G., Efremov S., Kleinlugtenbelt Y. V., Szczeklik W., Schmartz D., Garg A. X., Short T. G., Wittmann M., Meyhoff C. S., Amir M., Torres D., Patel A., Duceppe E., Ruetzler K., Parlow J. L., Tandon V., Wang M. K., Fleischmann E., Polanczyk C. A., Jayaram R., Astrakov S. V., Rao M., VanHelder T., Wu W. K. K., Cheong C. C., Ayad S., Abubakirov M., Kirov M., Bhatt K., de Nadal M., Likhvantsev V., Iglesias P. P., Aguado H. J., McGillion M., Lamy A., Whitlock R. P., Roshanov P., Stillo D., Copland I., Vincent J., Balasubramanian K., Bangdiwala S. I., Biccari B., Kurz A., Srinathan S., Petit S., Eikelboom J., Richards

T., Gross P. L., Alfonsi P., Guyatt G., Belley-Cote E., Spence J., McIntyre W., Yusuf S., Devereaux P. J. Rationale and design of the PeriOperative ISchemic Evaluation-3 (POISE-3): a randomized controlled trial evaluating tranexamic acid and a strategy to minimize hypotension in noncardiac surgery. *Trials.* 2022;23(1):101. doi:10.1186/s13063-021-05992-1.

10. Klaassen R. A., Selles C. A., van den Berg J. W., Poelman M. M., van der Harst E. Tranexamic acid therapy for postoperative bleeding after bariatric surgery. *BMC Obes.* 2018;5:36. doi:10.1186/s40608-018-0213-5.

11. Delgado L. M., Pompeu B. F., Martins G. H. A., Azevedo M. L., Pasqualotto E., Chulam T. C., de Figueiredo S. M. P. Perioperative Use of Tranexamic Acid in General Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Surg.* 2026;161(2):179-187. doi:10.1001/jamasurg.2025.5498.

12. Lonjin T., Prasanna P., Zhang D. Does tranexamic acid fix all bleeding in surgery? *Journal of the National Medical Association.* 2026;118(2):195-200. doi:10.1016/j.jnma.2026.01.006.

13. Bicudo Bregion P., Rodrigues de Oliveira-Filho J., Ivano V., Cazzo E. Effectiveness of Prophylactic Doses of Tranexamic Acid in Reducing Hemorrhagic Events in Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2026. doi:10.1007/s11695-026-08522-7.

14. Amarasinghe R., Sunoqrot M., Islam S., Gaddam M., Keivan M., Phillips J., Ahmadzia H. K. Topical Tranexamic Acid Use Amongst Surgical Specialties: A Narrative Review. *Surgeries.* 2025;6(3):69. doi:10.3390/surgeries6030069.

15. Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S., Sulima A. N., Gorbunov A. V., Statsenko E. A., Puchkina G. A. Bariatric surgery: approaches, results, complications. *Saki: IP Borovko A. A.*; 2025. (In Russ.).

16. Porntewabuncha T., Owattanapanich N. Tranexamic acid in hemostasis and resuscitation: A comprehensive clinical review. *Clin Crit Care.* 2026;34:e260009. doi:10.54205/ccc.v34.277832.

17. Yao Y. T., Liu S. A. Tranexamic Acid Combined with Advanced Surgical Instruments and Hemostatic Agents for Prevention of Post-Tonsillectomy Hemorrhage in Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Single-Center Retrospective Validation. 2026. doi:10.37766/inplasy2026.3.0073.

18. Bouras M., Bourdiol A., Rooze P., Hourmant Y., Caillard A., Roquilly A. Tranexamic acid: a narrative review of its current role in perioperative medicine and acute medical bleeding. *Frontiers in Medicine.* 2024;11:1416998. doi:10.3389/fmed.2024.1416998.

ОГНЕСТРЕЛЬНОЕ РАНЕНИЕ СЕРДЦА И ЛЁГКОГО ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА И ГРУДИ

Дорошенко А. А.¹, Давыдов И. В.¹, Ильченко Ф. Н.^{1,2}, Верещагин П. К.¹, Снитсер А. А.¹,
Захарченко Б. С.¹, Закут С. Р.^{1,2}, Максудов А. Ш.¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»), 295017, ул. Киевская, дом 69, Симферополь, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дорошенко Андрей Анатольевич, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: surgdor@mail.ru

For correspondence: Andrey A. Doroshenko, Crimean Republic Hospital named after N. A. Semashko, e-mail: surgdor@mail.ru

Information about authors:

Doroshenko A. A., <https://orcid.org/0009-0002-8829-5570>

Davydov I. V., <https://orcid.org/0009-0006-7360-3947>

Ilchenko F. N., <https://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Vereshchagin P. K., <https://orcid.org/0009-0004-6509-8042>

Snitser A. A., <https://orcid.org/0000-0001-5771-9161>

Zakharchenko B. S., <https://orcid.org/0009-0001-4638-7170>

Zakut S. R., <https://orcid.org/0009-0001-7667-0401>

Maksudov A. Sh., <https://orcid.org/0009-0009-7706-7450>

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пострадавшего с огнестрельным ранением сердца и лёгкого при сочетанной травме плечевого пояса и груди. После госпитализации пациента в многопрофильный региональный медицинский центр и обследования в составе мультидисциплинарной команды, выполнена экстренная операция: стернотомия и ревизия повреждений. В условиях искусственного кровообращения было визуализировано инородное тело левого предсердия (пуля) с повреждением передней и задней стенки левого предсердия – извлечено. Выполнено ушивание дефектов левого предсердия, стенки левой лёгочной вены, раны левого желудочка, перикарда, удалены осколки 4-го ребра и девитализированные ткани грудной стенки. Дефекты паренхимы лёгкого ушиты. Плевральная полость и перикард дренированы с подключением дренажей к постоянной активной аспирации. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Интерес к данному случаю определяет не совсем обычная баллистика ранящего предмета и характер вызванных им повреждений. Важно привлечение к лечебному процессу мультидисциплинарной команды, что позволяет в кратчайшие сроки адекватно реагировать на изменения состояния пациента как на этапе диагностики, так и при проведении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: травма груди, ранение сердца, повреждение лёгкого, искусственное кровообращение, мультидисциплинарная команда.

GUNSHOT WOUND TO THE HEART AND LUNG WITH COMBINED TRAUMA OF THE SHOULDER GIRDLE AND CHEST

Doroshenko A. A.¹, Davydov I. V.¹, Ilchenko F. N.^{1,2}, Vereshchagin P. K.¹, Snitser A. A.¹, Zakharchenko B. S.¹,
Zakut S. R.^{1,2}, Maksudov A. Sh.¹

¹Crimean Republic Hospital named after N. A. Semashko, Simferopol, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

This article presents a clinical case of successful surgical treatment of a victim with a gunshot wound to the heart and lung associated with combined trauma to the shoulder girdle and chest. Following hospitalization at a multidisciplinary regional medical center and examination by a multidisciplinary team, an emergency surgery was performed: sternotomy and exploration of the injuries. Under cardiopulmonary bypass, a foreign body (bullet) in the left atrium with damage to the anterior and posterior walls of the left atrium was visualized and removed. The defects of the left atrium, the wall of the left pulmonary vein, the wound of the left ventricle, and the pericardium were sutured, fragments of the fourth rib and devitalized chest wall tissue were removed. Lung parenchymal defects were sutured. The pleural cavity and pericardium were drained with continuous active aspiration. The postoperative period was uneventful and the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition. The interest in this case is determined by the unusual ballistics of the injuring object and the nature of the injuries it caused. Involving a multidisciplinary team in the treatment process is essential, allowing for a prompt and appropriate response to changes in the patient's condition during diagnosis and treatment.

Key words: chest trauma, heart injury, lung injury, artificial circulation, multidisciplinary team.

Травма груди – одна из наиболее актуальных хирургических проблем во время вооружённых конфликтов. Она занимает 3-е место по частоте среди других боевых повреждений [1; 3; 10]. Большинство ранений груди являются сочетанными, сопровождаются необратимой кровопотерей и шоком, часто связаны с несовместимыми с жизнью повреждениями жизненно важных органов [2; 5; 8]. Летальность при огнестрельных проникающих ранениях груди высока и достигает 81,9% [3; 4; 6; 10]. Медицинская помощь у таких пациентов требует комплексного мультидисциплинарного подхода, слаженной работы медицинских работников на всех этапах эвакуации, квалифицированной и специализированной помощи в течение первых 2 часов [7; 9].

В данной работе представлен клинический случай успешного лечения пострадавшего с огнестрельным (пулевым) ранением сердца и лёгкого при сочетанной травме плечевого пояса и груди в условиях искусственного кровообращения.

Клинический пример.

Пострадавший В., 27 лет, получил огнестрельное пулевое ранение левого плеча 23.02.2026 г. около 00:00. Доставлен в филиал № 2 ФГБУ «ВМКГ 1472» МО РФ. 23.02.2026 г. в 4:08 госпитализирован в ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко».

При поступлении состояние пациента тяжёлое, в сознании. Жалобы на боли в груди, одышку. ЧДД – 26 в минуту, пульс – 126 ударов в минуту, слабого наполнения, АД – 100/70 мм рт. ст., SpO₂ – 98 % при инсуффляции O₂ – 5 л/мин. Слева дыхание не выслушивается. Тоны сердца глухие, ритмичные. После срочного обследования, выполнения мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (весь комплекс) и консилиума в составе кардиохирурга, торакального хирурга и анестезиолога-реаниматолога установлен предварительный диагноз: «Огнестрельное пулевое слепое ранение груди слева с повреждением левого лёгкого, ушиб левого лёгкого, субтотальный гемоторакс слева, повреждение перикарда, гемоперикард, перелом 4-го ребра слева, ранение мягких тканей левого плеча, травматический шок. Локально: в средней трети левого плеча входное отверстие, 0,5х0,5 см, раневой канал уходит вверх».

Учитывая клинико-рентгенологические данные, локальный статус, определены показания к экстренной операции. Была выполнена продольная стернотомия, вскрыт перикард, левая плевральная полость. При ревизии было выявлено повреждение перикарда, интраперикардального участка общего ствола левой лёгочной вены с активным кровотечением (ограниченный гемоперикард), ушибленная рана левого желудочка,

субтотальный гемоторакс слева, сквозное ранение язычковых сегментов левого лёгкого, оскольчатый перелом бокового отрезка 4-го ребра (рис. 1, рис.2).

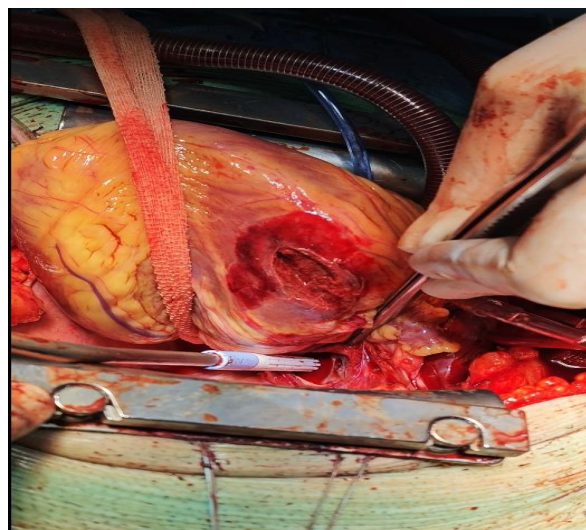


Рис. 1. Ушибленная рана миокарда левого желудочка, дефект стенки левой лёгочной вены и задней стенки левого предсердия.

Fig. 1. Contused wound of the myocardium of the left ventricle, defect of the wall of the left pulmonary vein and the posterior wall of the left atrium.



Рис. 2. Выходное отверстие раневого канала язычковых сегментов левого лёгкого с признаками ушиба лёгочной ткани.

Fig. 2. Exit opening of the wound channel of the lingual segments of the left lung with signs of contusion of the lung tissue.

Дальнейшее оперативное пособие проводилось в условиях искусственного кровообращения

2026, том 29, № 2

(перфузия 64 мин., пережатие аорты 131 мин.) с использованием аппарата SellSaver (кровопотеря 3000 мл с реинфузией, гемотрансфузия 616 мл эритроцитарной взвеси).

Визуализировано инородное тело (пуля) левого предсердия (рис. 3) с повреждением передней и задней стенки левого предсердия – извлечено (рис. 4).

Выполнено ушивание дефектов левого предсердия, стенки левой лёгочной вены, раны левого желудочка с использованием фетровых прокладок, перикарда, удалены осколки 4-го ребра и девитализированные ткани грудной стенки, дефекты паренхимы лёгкого ушиты (показаний к резекции лёгкого не выявлено). Плевральная полость и перикард дренированы (3 дренажа - 24 Fr) с подключением дренажей к постоянной активной аспирации.



Рис. 3. Инородное тело – пуля.
Fig. 3. Foreign body – bullet.

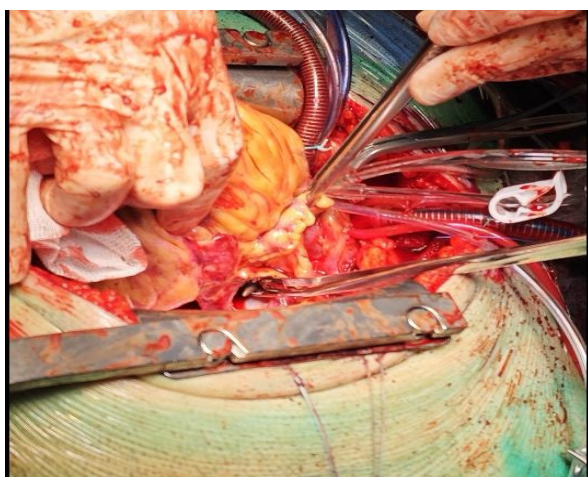


Рис. 4. Извлечение пули из полости левого предсердия через дефект стенки лёгочной вены.
Fig. 4. Removal of a bullet from the cavity of the left atrium through a defect in the wall of the pulmonary vein.

Выполнены контрольные исследования после операции. ЭКГ: ритм синусовый, тахикардия, ЧСС 95 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Лёгочная артерия не изменена. Нарушений локальной сократимости миокарда нет. Сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена. ФВ – 60 %. Диастолическая функция правого желудочка сохранена. Перикард не изменён. В полости перикарда свободной жидкости не выявлено. Плевральные полости свободные. Явных тромбов в полостях сердца нет.

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 5) на 4-е сутки после операции: свежих инфильтративных и очаговых теней не выявлено. Левосторонний гидроторакс - устранен.



Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки на 4-е сутки после операции.
Fig. 5. Chest X-ray on the 4th day after surgery.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Переведён в отделение хирургии на койки торакального профиля на 4-е сутки после операции. Дренажи из плевральной полости и перикарда удалены поэтапно после рентгенологического контроля. Выписан из стационара на 16-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к данному случаю определяет не совсем обычная баллистика ранящего предмета и характер повреждений при огнестрельном ранении сердца и лёгкого при сочетанной травме плечевого пояса и груди. Слаженная работа медицинских работников на всех этапах эвакуации позволила сократить время от получения травмы до оказания специализированной хирургической

помощи. Привлечение к лечебному процессу мультидисциплинарной команды позволяет в кратчайшие сроки адекватно оценивать ситуацию и своевременно реагировать на быстро возникающие клинические события с обоснованным изменением как диагностической, так и лечебной тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войновский А. Е., Шабалин А. Ю., Ивченко Д. Р. Структура огнестрельных проникающих ранений груди в современных внутренних вооруженных конфликтах. Медицинский вестник МВД. 2012;3(58):14-16.
2. Зайцев А. А., Чуприна А. П., Крюков Е. В. Глава 4. Травмы груди. С. 657-665. Респираторная медицина: руководство: в 5 т./под ред. А. Г. Чучалина. - 3-е изд., доп. и перераб. Москва: ПульмоМедиа. 2024;3. doi:10.18093/978-5-6048754-7-6-2024-3-657-665.
3. Ивченко Д. Р., Жестков К. Г., Переходов С. Н. Хирургия ранений груди. Москва: Эксмо; 2024.
4. Касимов Р. Р., Самохвалов И. М., Завражных А. А., Кудряшов В. В., Коваленко С. А., Толмачев И. А. Причины гибели военнослужащих в современной войне. Военно-медицинский журнал. 2024;(345)8:11-16. doi:10.52424/00269050_2024_345_8_11.
5. Колтович А. П., Ивченко Д. Р., Зубрицкий В. Ф., Николаев К. Н., Деменко В. В., Капустин С. И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при огнестрельных торакоспинальных ранениях. Медицина катастроф. 2016;2(94):15-18.
6. Николаев К. Н., Ивченко Д. Р., Федорченко В. Е. Сочетанные огнестрельные ранения груди: современное состояние проблемы. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2026;(3):78-94. doi:10.17116/hirurgia202603178.
7. Тулупов А. Н., Синенченко Г. И. Торакоабдоминальная травма. СПб.: Фолиант; 2016.
8. Жестков К. Г., Ивченко Д. Р., Войновский А. Е., Колтович А. П. и др. Особенности лечения огнестрельных проникающих ранений груди, сопровождающихся шоком. Медицинский вестник МВД. 2013;62(1):7-12.
9. Чуприна А. П., Фокин А. В. Лечебно-эвакуационная характеристика раненных в грудь в период контртеррористической операции на Северном Кавказе. Военно-медицинский журнал. 2016;10(337):19-23.
10. Klopper J., Moola H., Venter J., Cheddie D., Luzulane S., Muchenje T., van Zyl J., Chambers J. Outcomes of patients with thoraco-abdominal gunshot

wounds operatively managed at a district hospital in Cape Town, South Africa. Afr J Emerg Med. 2021;11(1):60-64. doi:10.1016/j.afjem.2020.11.008.

REFERENCES

1. Voynovsky A. E., Shabalin A. Yu., Ivchenko D. R. The structure of penetrating gunshot wounds to the chest in modern internal armed conflicts. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2012;3(58):14-16. (In Russ.).
2. Zaitsev A. A., Chuprina A. P., Kryukov E. V. Chapter 4. Chest Injuries. pp. 657-665. Respiratory Medicine: A Manual: in 5 volumes/edited by A.s.G. Chuchalin. -3rd ed., supplemented and revised. Moscow: PulmoMedia. 2024;3. (In Russ.). doi:10.18093/978-5-6048754-7-6-2024-3-657-665.
3. Ivchenko D. R., Zhestkov K. G., Perekhodov S. N. Surgery of chest wounds. Moscow: Eksmo; 2024. (In Russ.).
4. Kasimov R. R., Samokhvalov I. M., Zavrazhnov A. A., Kudryashov V. V., Kovalenko S. A., Tolmachev I. A. Causes of death of military personnel in modern warfare. Military Medical Journal. 2024;(345)8:11-16. (In Russ.). doi:10.52424/00269050_2024_345_8_11
5. Koltovich A. P., Ivchenko D. R., Zubritsky V. F., Nikolaev K. N., Demenko V. V., Kapustin S. I. Prevention of venous thromboembolic complications in gunshot thoracospinal wounds. Disaster Medicine. 2016;2(94):15-18. (In Russ.).
6. Nikolaev K. N., Ivchenko D. R., Fedorchenko V. E. Combined gunshot wounds of the chest: current state of the problem. Surgery. N. I. Pirogov Journal. 2026;(3):78-94. doi:10.17116/hirurgia202603178. (In Russ.).
7. Tulupov A. N., Sinenchenko G. I. Thoracoabdominal trauma. St. Petersburg: Foliant; 2016. (In Russ.).
8. Zhestkov K. G., Ivchenko D. R., Voynovsky A. E., Koltovich A. P., et al. Features of the treatment of penetrating gunshot wounds of the chest, accompanied by shock. Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs. 2013;62(1):7-12. (In Russ.).
9. Chuprina A. P., Fokin A. V. Treatment and evacuation characteristics of patients wounded in the chest during the counter-terrorism operation in the North Caucasus. Military Medical Journal. 2016;10(337):19-23. (In Russ.).
10. Klopper J., Moola H., Venter J., Cheddie D., Luzulane S., Muchenje T., van Zyl J., Chambers J. Outcomes of patients with thoraco-abdominal gunshot wounds operatively managed at a district hospital in Cape Town, South Africa. Afr J Emerg Med. 2021;11(1):60-64. doi:10.1016/j.afjem.2020.11.008.

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АТРЕЗИИ НИЖНЕЙ ТРЕТИ ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧКИ 15 ЛЕТ С ПЕРВИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Иванов И. И., Косолапова Н. В., Прочан Е. Н.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Косолапова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gerikae@mail.ru

For correspondence: Natalia V. Kosolapova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: gerikae@mail.ru

Information about authors:

Ivanov I. I., <https://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Kosolapova N. V., <https://orcid.org/0000-0001-7140-8271>

Prochan E. N., <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

РЕЗЮМЕ

Врожденные аномалии развития женских половых органов (мюллеровские аномалии) – внутриутробные отклонения от нормы органогенеза, формы, величины, пропорций, симметрии и топографии, повлекшие нарушения функции. В настоящее время их этиология и патогенез считаются гетерогенными и до конца не изучены. Мюллеровские аномалии составляют до 14% от всех врожденных пороков развития и 3–7% от гинекологических заболеваний детей и подростков. Представленный клинический случай демонстрирует сочетание врожденной аномалии развития влагалища с первичной аменореей. Атрезия нижней трети влагалища была впервые выявлена у девочки 15 лет педиатром на ежегодном профилактическом осмотре. Из-за первичной аменореи полностью отсутствовали типичные жалобы на ежемесячные боли внизу живота. В описанном клиническом случае хирургическая коррекция была произведена до менархе, что значительно улучшает репродуктивный прогноз у пациентки. Причиной первичной аменореи или позднего менархе у пациентки можно считать недостижение менструальной массы тела к 15 годам. Косвенно это подтверждается наступлением менархе и установлением регулярного менструального цикла при достижении массы 41 кг. Кроме того, выявлено сочетание аномалии развития влагалища с полным удвоением правой и левой почек, не требовавшим лечения. Использование в ходе операции электрохирургической техники и противоспаечного геля позволило отказаться от наложения шва между куполом влагалища и промежностью, минимизировать кровопотерю, значительно уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде, исключить зарастание гименоотомического отверстия и обеспечить его эпителизацию и полноценное функционирование. Эффективность выбранной техники подтверждена данными осмотра через год. На основании представленного клинического случая можно сделать вывод о важности профилактических осмотров девочек для ранней диагностики мюллеровских аномалий. Своевременная диагностика и хирургическая коррекция обструктивных пороков развития женских половых органов позволяет предотвратить развитие осложнений и существенно улучшить репродуктивный прогноз в будущем.

Ключевые слова: девочка-подросток, аменорея, мюллеровские аномалии, атрезия нижней трети влагалища, гименотомия.

DIAGNOSIS AND SURGICAL CORRECTION FOR ATRESIA THE LOWER THIRD OF VAGINA IN A 15-YEAR-OLD GIRL WITH PRIMARY AMENORRHEA

Ivanov I. I., Kosolapova N. V., Prochan E. N.

Medical Institute named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Congenital malformations of female genital organs (Muller anomalies) are intrauterine deviations from the norm of organogenesis, shape, size, proportions, symmetry and topography, resulting in impaired function. Currently, their etiology and pathogenesis are considered heterogeneous and have not been fully studied. Muller's anomalies account for up to 14% of all congenital malformations and 3-7% of gynecological diseases children and adolescents. The presented clinical case demonstrates a combination of a congenital anomaly of vaginal development with primary amenorrhea. Atresia of the lower third of the vagina was first detected in a 15-year-old girl by a pediatrician during an annual routine checkup. Due to primary amenorrhea, the typical complaints of monthly abdominal pain were completely absent. In the described clinical case, surgical correction was performed before menarche, which significantly improves the reproductive prognosis of the patient. The cause of primary amenorrhea or late menarche in the patient can be attributed to a failure to achieve menstrual body weight by the age of 15. Indirectly, this is confirmed by the onset of menarche and the establishment of a regular menstrual cycle upon reaching a weight of 41 kg. In addition, a combination of vaginal malformation with complete

doubling of the right and left kidneys, which did not require treatment, was revealed. The use of electrosurgical techniques and anti-adhesive gel during the operation made it possible to avoid suturing between the vaginal dome and the perineum, minimize blood loss, significantly reduce pain in the postoperative period, eliminate overgrowth of the hymenotomic opening and ensure its epithelialization and full functioning. The effectiveness of the chosen technique is confirmed by the inspection data after one year. Based on the presented clinical case, it can be concluded that the importance of professional examinations of girls for the early diagnosis of Muller anomalies. Timely diagnosis and surgical correction of obstructive malformations of the female genital organs can prevent the development of complications and significantly improve the reproductive prognosis in the future.

Key words: teenage girl, amenorrhea, Muller anomalies, atresia of the lower third of the vagina, hymenotomy.

Врожденные пороки (аномалии) развития женских половых органов – стойкие отклонения от нормы их органогенеза, формы, величины, пропорций, симметрии и топографии, сформировавшиеся внутриутробно и повлекшие нарушения их функции. Причины и механизмы формирования пороков развития репродуктивной системы до конца не изучены [1].

Ученые предполагают влияние патогенных факторов, таких как тератогены и наследственность, в течение различного времени и в разные сроки. В качестве механизмов рассматриваются нарушения размножения, миграции, дифференцировки, гибели и рассасывания клеточных масс, адгезии и слияния тканей. Причиной перегородки матки и влагалища, стеноза шейки матки и атрезии части влагалища может выступать отсутствие физиологического отмирания и рассасывания клеток в процессе эмбриогенеза [2; 3].

Согласно данным исследований, атрезия гимена связана с нарушением физиологического процесса перфорации гимена на 22 неделе развития. В основе механизма атрезии нижней трети влагалища лежит нарушение формирования ее из уrogenитального синуса [4].

По разным оценкам, распространенность пороков женских половых органов составляет от 0,001 до 10% и возрастает до 8-10% у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом. Согласно данным Адамян Л. В. и соавторов, врожденные аномалии женских половых органов составляют 14% в структуре всех пороков развития и 3-7% выявляемой гинекологической патологии детей и подростков [5]. Чаще всего выявляются аномалии влагалища или их сочетания с аномалиями матки [6].

Большинство таких пороков являются проявлением нарушения развития мюллеровых (парамезонефральных) протоков в эмбриональном периоде, поэтому их называют «мюллеровскими аномалиями».

Первые попытки классифицировать аномалии развития половой системы были предприняты в девятнадцатом веке. В настоящее время

наиболее используемой является обновленная адаптированная классификация Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) от 2021 года [7]. В ней выделяют основные классы аномалий на основании доминирующих анатомических изменений [8].

Исследования выявили, что врожденные пороки женской репродуктивной системы часто сочетаются с отклонениями развития других систем: мочевыделительной – до 25%, желудочно-кишечного тракта – до 12%, опорно-двигательного аппарата – 10-12% [9]. Почти у 20% пациенток выявляются сочетанные пороки развития. Из них преобладают (до 75%) аномалии мочевыделительной системы, 15% – пороки развития сердечно-сосудистой системы, до 6% – костно-мышечной системы, до 5% – желудочно-кишечного тракта. Среди девочек с аномалиями влагалища в 33,3% случаев выявляются аномалии мочевыделительной системы [10].

При аномалии развития с обструкцией половых путей симптоматика обычно появляется после менархе и обусловлена отсутствием оттока менструальной крови. Основные симптомы – боль в области малого таза циклического характера, отсутствие менструации, нарушения мочеиспускания, ложные позывы к дефекации. Боли постепенно усиливаются в течение нескольких месяцев. Такая особенность болевого синдрома обусловлена увеличением в размерах гематокольпоса и гематометры, которые могут сдавливать соседние органы [11; 12].

Наиболее точным и безопасным методом диагностики пороков развития матки является ультразвуковое исследование [13]. Исследование с помощью ультразвука в 2D режиме часто позволяет поставить диагноз, однако режим 3D наиболее чувствителен и специфичен [14]. Современные подходы к диагностике аномалий матки основаны на изучении контуров дна матки по отношению к проведенным через устья маточных труб и на уровне наружного контура дна матки линиям [15].

Сейчас наиболее конкретными и точными критериями диагностики аномалий развития матки являются критерии Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology). Совместное их использование позволяет четко дифференцировать вид аномалии и выбрать оптимальную тактику лечения [16].

Подозрение на порок развития половых органов у девочки требует осмотра детским гинекологом. При подтверждении аномалии развития следует проводить жидкостную вагиноскопию и магнитно-резонансную томографию с целью оценки индивидуальных анатомо-топографических особенностей органов малого таза [17].

Причиной формирования гидромукоколюпоса или гематоколюпоса в замкнутом влагалище могут быть как «простые» аномалии, так и сложные комплексные пороки развития. Диагноз такого порока чаще ставится в подростковом возрасте после менархе при появлении симптомов. Ранняя диагностика играет значительную роль в предотвращении осложнений. В идеале следует поставить диагноз и провести лечение до менархе [18].

При атрезии гимена основным методом лечения является гименотомия или гименэктомия – рассечение или иссечение гимена, возможно с использованием электрокоагуляции, введением катетера Фолея и нанесением эстрогенового крема. Послеоперационные осложнения встречаются крайне редко, но возможны повторное сращение гимена, вагинальный аденоз, образование вагинальных и гименальных спаек [19].

В случае отсутствия части влагалища методом лечения является вагинопластика. Эта операция сопровождается высоким риском ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, поэтому таким пациенткам важны долгосрочное наблюдение и этапная реабилитация с оценкой отдаленных результатов [20; 21].

В настоящее время нет данных об универсальных сроках оперативной коррекции порока. В большинстве случаев, операцию проводят после менархе, когда проксимальная часть влагалища достаточно растянута для вагинопластики [22]. При наличии менструации и формировании гематоколюпоса к оперативному лечению следует приступать как можно скорее, чтобы избежать развития гематометры и воспалительного процесса.

Определяющим фактором при выборе оперативной тактики является расстояние между влагалищем и промежностью. Если оно 3 см и менее, выполняется доступ через промежность и «подтягивание» влагалища с формированием анастомоза между влагалищем и преддверием [23]. Если

же проксимальная часть влагалища находится на расстоянии 3 см и более от промежности, можно использовать брюшно-промежностный доступ с последующей вагинопластикой [24].

Наиболее частое осложнение вагинопластики в послеоперационном периоде – стеноз влагалища. Для его профилактики используют силиконовые стенты, противоспаечные барьеры (гели) и эстрогеновые мази. Четких рекомендаций по профилактике стеноза влагалища нет [25].

Клинический случай

Пациентка Л., 15 лет, обратилась в Центр женского здоровья ООО «Компания «Этель» города Симферополя с жалобами на отсутствие менструации в возрасте 15 лет при полностью сформированных вторичных половых признаках.

Девушка выявлена участковым педиатром во время ежегодного профилактического осмотра. Ранее никогда не была осмотрена гинекологом. Периодических болей в нижних отделах живота, в области промежности никогда не отмечала.

Родилась вторым ребенком в семье, от второй беременности матери. 1 и 2 триместры беременности протекали на фоне угрозы прерывания, 3 триместр – без патологии. Роды вагинальные в сроке 39 недель гестации, без осложнений, масса тела при рождении 2900 г, рост 48 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Грудное вскармливание до 1 года. Росла и развивалась в соответствии с возрастными нормами. Из перенесенных заболеваний пациентка отрицает детские инфекции, отмечались частые ОРВИ. Из хронических заболеваний – миопия легкой степени обоих глаз. Операций, гемотрансфузий не было. Аллергоанамнез спокоен. Привита согласно национальному календарю профилактических прививок.

Мать и отец – офисные работники, работу на вредном производстве и вредные привычки отрицают. Обращает на себя вниманиеотягощенный семейный анамнез: мать девочки оперирована по поводу инфильтративного эндометриоза. Старший ребенок в семье – мальчик, оперирован по поводу прогрессирующего гидронефроза, нефроптоза. Кроме того, тетя пациентки со стороны матери оперирована в детстве по поводу врожденной аномалии развития почек.

На момент обращения общее состояние пациентки удовлетворительное. Телосложение астеническое, питание пониженное. Рост 160 см, масса тела 37 кг, индекс массы тела – 14,5 кг/м². Поверхностная и глубокая пальпация живота безболезненна во всех отделах, симптомов раздражения брюшины нет.

Со слов, телархе в 12 лет, пубархе в 13 лет.

Половая формула – $46,XX,der(1)(p11)t(1;2)(p11;p21)$. Обращает на себя внимание полное формирование вторичных половых признаков: степень развития мо-

лочных желез, лонного и подмышечного оволосения соответствует 5 стадии полового развития по шкале Таннера. Признаки гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) отсутствуют.

Гинекологическое исследование: наружные половые органы пациентки сформированы по женскому типу. Лонное оволосение женского типа, верхняя граница роста волос горизонтальная. Клитор не увеличен. Наружное отверстие уретры расположено в типичном месте. Большие и малые половые губы без особенностей. Кожа промежности и слизистая оболочка вульвы обычного цвета, чистая. Девственная плева не имеет отверстия, не пролабирует без натуживания и незначительно пролабирует при натуживании.

Осмотрена ректально: тело матки в anteflexio, обычных размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Правые и левые придатки не пальпируются, безболезненны. Кпереди от прямой кишки пальпируется объемное образование 9х4 см мягкой консистенции, безболезненное (гематокольпос?); нижний край образования определяется примерно на 1-1,5 см от промежности.

Было произведено ультразвуковое исследование органов малого таза: шейка матки размерами 21х21 мм, строение без особенностей, цервикальный канал не расширен. Тело матки в положении anteflexio, размерами 36 мм на 25 мм на 36 мм, объемом 17 см³, с четкими ровными контурами, грушевидной формы. Миометрий при исследовании визуализируется средней эхогенности, однородной структуры. Эндометрий толщиной 11,5 мм, секреторного типа. Полость матки не расширена. Правый яичник размерами 42 мм на 17 мм на 28 мм, объемом 11 см³, расположен типично, с четкими ровными контурами. Строма однородной структуры. В срезе больше 10 фолликулов диаметром до 5 мм. Левый яичник размерами 38 мм на 19 мм на 26 мм, объем 10 см³, расположен типично, с четкими ровными контурами. Строма однородной структуры. В срезе больше 10 фолликулов диаметром до 5 мм. Маточные трубы не визуализируются. Параметральные вены не расширены. Свободная жидкость в позадиматочном пространстве не определяется. Стенки влагалища четкие и ровные. Влагалище заполнено гипоехогенной жидкостью с мелкодисперсной взвесью – гематокольпос? Обращало на себя внимание анэхогенное содержимое влагалища, не похожее на ультразвуковую картину сгустков крови, характерных для гематокольпоса.

С целью уточнения вида аномалии развития влагалища выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным усилением: выявлены признаки атрезии гимена, гематокольпоса.

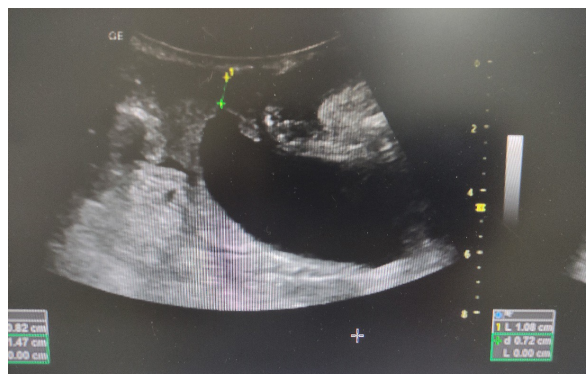


Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов малого таза. Гематокольпос? Нижний полюс на 15 мм не достигает промежности.

Fig. 1. Ultrasound examination of the pelvic organs. Hematocolpos? The lower pole does not reach the perineum by 15 mm.

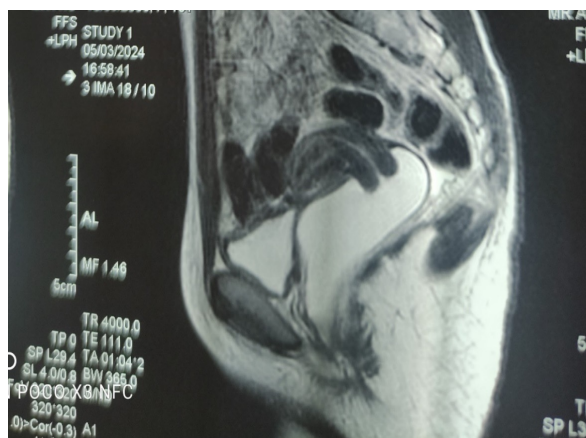


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Гематокольпос.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs. Hematocolpos.

Учитывая высокую частоту сочетания мюллеровских аномалий с пороками развития почек и мочевыделительной системы, отягощенный семейный анамнез пациентки, с целью исключения аномалий выполнена экскреторная урография: выявлено полное удвоение обеих почек; опущение обеих почек справа 1 степени.

Ультразвуковое исследование молочных желез позволило диагностировать аденоз, кисту правой молочной железы.

При ректороманоскопии патологических изменений не выявлено.

На основании полученных данных выставлен диагноз: Врожденная аномалия развития. Атрезия нижней трети влагалища. Гидромукокольпос? Полное удвоение обеих почек. Опущение почек справа 1 степени. Аденоз, киста правой молочной железы. Миопия слабой степени обоих глаз.

Согласно классификации Мюллеровских аномалий Американского общества репродуктивной



Рис. 3. Экскреторная урография. Полное удвоение правой и левой почки.
Fig. 3. Excretory urography. Complete duplication of the right and left kidneys.

медицины от 2021 года, атрезия нижней трети влагалища относится к классу «поперечные перегородки влагалища» - дистальная агенезия влагалища.

После стандартного клинико-лабораторного обследования выполнено хирургическое лечение: гименотомия, вагиноскопия, вагинопластика.

Протокол операции: после обработки наружных половых органов атрезированный гимен взят двумя зажимами в точках 3 и 9 часов. Монополярном произведено рассечение гимена между зажимами, рассечение мягких тканей на месте атрезированной части влагалища и нижнего полюса гидромукоколюпса. Из влагалища излилось 30 мл густой слизи желтого цвета – материал направлен на цитологическое исследование.

Через отверстие в гимене произведена вагиноскопия. Стенки влагалища складчатые, слизистая оболочка без патологических изменений. Влагалищная порция шейки матки визуализируется, покрыта цилиндрическим эпителием до сводов, наружный зев цервикального канала приоткрыт.

На гименотомическое отверстие и по всей окружности сформированной части влагалища нанесен противоспаечный гель, содержащий ($5\pm 2\%$)

раствора натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в стерильном растворе. Гемостаз полный. Общая кровопотеря во время операции – 1,0 мл.

В ходе оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде осложнений не возникло.

Результат онкоцитологического исследования содержимого гидромукоколюпса: кистозный детрит; гемосидерофаги; пласты плоского эпителия; атипические клетки в объеме исследованного цитологического материала не обнаружены.

Послеоперационный период протекал без осложнений, от предложенного обезболивания пациентка отказалась. По настоянию пациентки и ее родителей выписана на 1-е сутки под наблюдение гинеколога и педиатра по месту жительства. При осмотре через 5 суток после оперативного лечения: жалоб нет; область послеоперационной раны в области промежности сухая, чистая, формируются грануляции в области рассечения. При осмотре через 1 месяц: заживление краев гименотомического отверстия и сформированной части влагалища полное, края чистые; отверстие входа и нижняя часть влагалища функционирует; менструации не было.

Учитывая отсутствие крови в содержимом влагалища, диагностирована первичная аменорея. Рекомендовано исследование уровней гормонов крови: фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, тиреотропного гормона – в пределах референсных значений. За период наблюдения отмечено увеличение массы тела до 41 кг, индекса массы тела до 16 кг/м^2 .

Через 2 месяца после оперативного вмешательства – менархе (в 15 лет 5 месяцев).

Осмотр через 1 год: жалоб со стороны половых органов нет. Отверстие входа во влагалище функционирует, полностью эпителизировано, проходимо для одного пальца, края растяжимы. Менструальный цикл установился в течение 3 месяцев, на момент исследования регулярный. Менструации длительностью по 4-5 дней, каждые 30 дней, умеренные, безболезненные.

Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание врожденной обструктивной аномалии развития влагалища с первичной аменореей.

Атрезия нижней трети влагалища у пациентки была впервые выявлена в возрасте 15 лет педиатром на ежегодном профилактическом осмотре, когда девочка сообщила об отсутствии менструаций, при этом степень развития вторичных половых признаков соответствовала 5 стадии полового созревания по шкале Таннера, телархе со слов пациентки в 12 лет.

Такая поздняя диагностика обусловлена, в первую очередь, тем, что ранее девочка никогда

не была осмотрена гинекологом. Кроме того, из-за первичной аменореи и отсутствия постепенно увеличивающегося в размерах гематокольпоса полностью отсутствовали типичные жалобы на ежемесячные повторяющиеся боли внизу живота.

В описанном клиническом случае диагностика и хирургическая коррекция аномалии развития влагалища была произведена до менархе, на стадии формирования гидромукотомы, что значительно снижает индивидуальные риски осложнений, характерных для обструктивной патологии влагалища, и улучшает репродуктивный прогноз для пациентки.

Причиной первичной аменореи или позднего менархе у пациентки можно считать недостижение менструальной массы тела к 15 годам (37 кг при росте 160 см, индекс массы тела 14,5 кг/м²). Косвенно это подтверждается наступлением менархе и регулярного менструального цикла при достижении массы 41 кг и индекса массы тела 16 кг/м².

Использование в ходе операции электрохирургической техники и противоспаечного геля, содержащего (5±2%) раствора натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в стерильном растворе, позволило отказаться от наложения шва между вскрытым куполом влагалища и промежностью, минимизировать кровопотерю, значительно уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде, исключить заращивание гименомического отверстия, обеспечить его эпителизацию и полноценное функционирование. Эффективность выбранной техники подтверждена данными осмотра девочки через год после оперативного вмешательства.

Кроме того, проведенное обследование выявило сочетание аномалии развития влагалища с аномалией мочевыделительной системы: полным удвоением обеих почек. На момент исследования вышеуказанная аномалия не сопровождалась нарушением функций почек и, соответственно, не требовала медикаментозной или хирургической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленного клинического случая и анализа современной литературы можно сделать вывод: для ранней диагностики мюллеровских аномалий необходимы обязательные профилактические осмотры девочек детского и подросткового возраста. Своевременная диагностика и хирургическая коррекция обструктивных пороков развития женских половых органов позволяет предотвратить развитие осложнений и существенно улучшить репродуктивный прогноз в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Богданова Е. А. Оперативная гинекология детей и подростков. – М.: ЭликсКом; 2004.
2. Дорохович Г. П., Татун Т. В. Морфогенез матки в раннем эмбриогенезе человека. Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И. И. Мечникова «Вопросы морфологии XXI века», Санкт-Петербург. 2008;1:120-122.
3. Robbins J. B., Broadwell C., Chow L. C., Parry J. P., Sadowski E. A. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(1):1-12. doi:10.1002/jmri.24771.
4. Abdelrahman H. M., Jenkins S. M., Feloney M. P. Imperforate hymen. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Пивазян Л. Г., Давыдова Ю. Д., Тарлакян В. А. Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2023;6(4):425-432. doi:10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.
6. Адамян Л. В., Богданова Е. А., Глыбина Т. М., Сибирская Е. В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. *Проблемы репродукции*. 2011;17(1):28-34.
7. Heinonen P. K. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:141-146. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.009.
8. Di Spiezio Sardo A., Campo R., Gordts S., Spinelli M., Cosimato C., Tanos V., Brucker S., Li T. C., Gergolet M., De Angelis C., Gianaroli L., Grimbizis G. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1046-1058. doi:10.1093/humrep/dev 061.
9. Цимарис П., Кароунцос В., Делегеороглу Е. Обследование, тактика ведения и лечение врожденных аномалий влагалища в пубертатном периоде. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019;15(2):25-35. doi:10.24411/1816-2134-2019-12002.
10. Аракелян А. С., Попрядухин А. Ю., Карапетян Э. А. Сочетанные пороки развития в гинекологии. Анализ 1530 клинических наблюдений. (Собственный материал). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(4):88-93. doi:10.17116/rosakush20212104188.
11. Соловьев А. Е., Притуло Л. Ф., Геращенко Э. Ф., Тончева К. С. Диагностика и хирургическое лечение врожденной аномалии развития по-

ловых органов у девочек. Клиническая медицина. 2023;101(7-8):410-412. doi:10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-410-412.

12. Аменорея и олигоменорея. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2024-2025-2026 (24.09.2024). URL: https://disuria.ru/_id/14/1496_kr24N91N92p5MZ.pdf (Дата обращения: 04.03.2026).

13. Сафронов О. В., Брюхина Е. В., Ищенко Л. С., Сафронова Л. Е., Мшак-Манукян Г. Н. Современные классификационные системы и методологические подходы в диагностике аномалий развития матки. Акушерство и гинекология. 2019;3:18-24. doi:10.18565/aig.2019.3.18-24.

14. Ludwin A., Pitynski K., Ludwin I., Banas T., Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. J Minim Invasive Gynecol. 2013;20(1):90-99. doi:10.1016/j.jmig.2012.09.011.

15. Graupera B., Pascual M. A., Hereter L., Browne J. L., Úbeda B., Rodríguez I., Pedrero C. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(5):616-622. doi:10.1002/uog.14825.

16. El-Sherbiny W., El-Mazny A., Abou-Salem N., Mostafa W. S. The diagnostic accuracy of two- vs three-dimensional sonohysterography for evaluation of the uterine cavity in the reproductive age. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(1):127-131. doi:10.1016/j.jmig.2014.08.779.

17. Liu M., Wang S. S., Lin X. W., He S. H. Clinical value of three-dimensional transvaginal sonography in diagnosis of septate uterus and prediction of adverse pregnancy outcome. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013;48(7):499-503.

18. Батырова З. К., Уварова Е. В., Кумыкова З. Х., Чупрынин В. Д., Кругляк Д. А. Аномалии развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови: диагностика, лечение и профилактика осложнений. Педиатрическая фармакология. 2019;16(6):349-352. doi:10.15690/pf.v16i6.2072.

19. Cetin C., Soysal C., Khatib G., Urunsak I. F., Cetin T. Annular hymenotomy for imperforate hymen. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(8):1013-1015. doi:10.1111/jog.13010.

20. Acar A., Balci O., Karatayli R., Capar M., Colakoglu M. C. The treatment of 65 women with imperforate hymen by a central incision and application of Foley catheter. BJOG. 2007;114(11):1376-1379. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01446.x.

21. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsy K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes. Jpn J Radiol. 2021;39(8):733-740. doi:10.1007/s11604-021-01115-7.

22. Bischoff A., Alaniz V. I., Trecartin A., Peña A. Vaginal reconstruction for distal vaginal atresia without anorectal malformation: is the approach different? Pediatr Surg Int. 2019;35(9):963-966. doi:10.1007/s00383-019-04512-2.

23. Ugur M. G., Balat O., Ozturk E., Bekerecioglu M., Dikensoy E. Pitfalls in diagnosis and management of distal vaginal agenesis: 10-year experience at a single centre. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;163(1):85-90. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.024.

24. Адамян Л. В., Сибирская Е. В., Шарков С. М., Пивазян Л. Г., Мурватова К. К., Зарова Е. А. Современные методы хирургического лечения obstructивных пороков развития половых органов у девочек. Детская хирургия. 2024;28(3):276-283. doi:10.17816/ps729.

25. Ahmad G., Duffy J. M. N., Farquhar C., Vail A., Vandekerckhove P., Watson A., Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16(2):CD000475. doi:10.1002/14651858.CD000475.pub2.

REFERENCES

1. Adamyan L. V., Bogdanova, E. A. Operative gynecology in children and adolescents. Moscow: Elikom; 2004. (In Russ.).

2. Dorokhov G. P., Tatun T. V. Morphogenesis of the uterus in early human embryogenesis. Collection of scientific papers dedicated to the 100th anniversary of the department of medical biology at the I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy «Issues of morphology in the 21st century», St. Petersburg. 2008;1:120-122. (In Russ.).

3. Robbins J. B., Broadwell C., Chow L. C., Parry J. P., Sadowski E. A. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. J Magn Reson Imaging. 2015;41(1):1-12. doi:10.1002/jmri.24771.

4. Abdelrahman H. M., Jenkins S. M., Feloney M. P. Imperforate hymen. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

5. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Pivazyan L. G., Davydova Yu. D., Tarlakyan V. A. Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):425-432. (In Russ.). doi:10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.

6. Adamian L. V., Bogdanova E. A., Glybina T. M., Sibirskaya E. V. Gynecological origin of

abdominal syndrome in children and teens. *Problems of Reproduction*. 2011;17(1):28-34. (In Russ.).

7. Heinonen P. K. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:141-146. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.009.

8. Di Spiezio Sardo A., Campo R., Gordts S., Spinelli M., Cosimato C., Tanos V., Brucker S., Li T. C., Gergolet M., De Angelis C., Gianaroli L., Grimbizis G. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1046-1058. doi:10.1093/humrep/dev 061.

9. Tsimaris P., Karountzos V., Deligeoroglou E. Evaluation, management and treatment of congenital vaginal anomalies during adolescence. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(2):25-35. (In Russ.). doi:10.24411/1816-2134-2019-12002.

10. Arakelyan A. S., Popryadukhin A. Yu., Karapetyan E. A. Concomitant malformations in gynecology. Analysis of 1530 clinical observations. (Own material). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):88-93. (In Russ.). doi:10.17116/rosakush20212104188.

11. Solovyev A. E., Pritulo L. F., Gerashenko E. F., Toncheva K. S. Diagnosis and surgical treatment of congenital anomalies of the development of the female genital organs. *Clinical Medicine*. 2023;101(7-8):410-412. (In Russ.). doi:10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-410-412.

12. Amenorrhea and oligomenorrhea. Ministry of Health of the Russian Federation, 2024-2025-2026 (24.09.2024). URL: https://disuria.ru/_ld/14/1496_kr24N91N92p5MZ.pdf (Accessed March 04, 2026). (In Russ.).

13. Safronov O. V., Briukhina E. V., Ishchenko L. S., Safronova L. E., Mshak-Manukyan G. N. Current classification systems and methodological approaches in the diagnosis of uterine malformations. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:18-24. (In Russ.). doi:10.18565/aig.2019.3.18-24.

14. Ludwin A., Pitynski K., Ludwin I., Banas T., Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):90-99. doi:10.1016/j.jmig.2012.09.011.

15. Graupera B., Pascual M. A., Hereter L., Browne J. L., Úbeda B., Rodríguez I., Pedrero C. Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of Mullerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(5):616-622. doi:10.1002/uog.14825.

16. El-Sherbiny W., El-Mazny A., Abou-Salem N., Mostafa W. S. The diagnostic accuracy of two- vs three-dimensional sonohysterography for evaluation of the uterine cavity in the reproductive age. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(1):127-131. doi:10.1016/j.jmig.2014.08.779.

17. Liu M., Wang S. S., Lin X. W., He S. H. Clinical value of three-dimensional transvaginal sonography in diagnosis of septate uterus and prediction of adverse pregnancy outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2013;48(7):499-503.

18. Batyrova Z. K., Uvarova E. V., Kumyкова Z. Kh., Chuprynin V. D., Kruglyak D. A. Congenital disorders of genital organs with menstrual blood outflow defect: diagnostics, treatment and prevention of complications. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(6):349-352. (In Russ.). doi:10.15690/pf.v16i6.2072.

19. Cetin C., Soysal C., Khatib G., Urunsak I. F., Cetin T. Annular hymenotomy for imperforate hymen. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(8):1013-1015. doi:10.1111/jog.13010.

20. Acar A., Balci O., Karatayli R., Capar M., Colakoglu M. C. The treatment of 65 women with imperforate hymen by a central incision and application of Foley catheter. *BJOG*. 2007;114(11):1376-1379. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01446.x.

21. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsy K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes. *Jpn J Radiol*. 2021;39(8):733-740. doi:10.1007/s11604-021-01115-7.

22. Bischoff A., Alaniz V. I., Trecartin A., Peña A. Vaginal reconstruction for distal vaginal atresia without anorectal malformation: is the approach different? *Pediatr Surg Int*. 2019;35(9):963-966. doi:10.1007/s00383-019-04512-2.

23. Ugur M. G., Balat O., Ozturk E., Bekerecioglu M., Dikensoy E. Pitfalls in diagnosis and management of distal vaginal agenesis: 10-year experience at a single centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(1):85-90. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.03.024.

24. Adamyan L. V., Sibirskaya E. V., Sharkov S. M., Pivazyan L. G., Murvatova K. K., Zarova E. A. Modern methods of surgical treatment of obstructive genital malformations in girls. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2024;28(3):276-283. (In Russ.). doi:10.17816/ps729.

25. Ahmad G., Duffy J. M. N., Farquhar C., Vail A., Vandekerckhove P., Watson A., Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD000475. doi:10.1002/14651858.CD000475.pub2.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА

Кулагина Ю. Ю., Смуглов Е. П., Знаменская Л. К., Попенко Ю. О.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Смуглов Евгений Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: e_smuglov@mail.ru

For correspondence: Evgeny P. Smuglov, PhD, Associate Professor, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: e_smuglov@mail.ru

Information about authors:

Kulagina U. U., <https://orcid.org/0000-0003-0847-5185>

Smuglov E. P., <https://orcid.org/0000-0002-3797-3848>

Znamenskaya L. K., <https://orcid.org/0000-0003-2199-1379>

Popenko Yu. O., <https://orcid.org/0000-0001-8375-6388>

РЕЗЮМЕ

Аномалия Эбштейна признана редким, но патоморфологически сложным врожденным пороком сердца. Фундаментальными элементами данной патологии являются атипичное низкое смещение сепальной и задней створок трикуспидального клапана, что неизбежно ведет к функциональной атриализации части правого желудочка. В результате проксимальный сегмент желудочка истончается и морфологически объединяется с правым предсердием, формируя единую расширенную камеру. Несмотря на то, что распространенность аномалии составляет менее 1% среди всех случаев врожденных пороков сердца, она остается серьезным клиническим вызовом из-за высокого риска летальности и выраженного разнообразия симптоматики – от критической сердечной недостаточности в неонатальном периоде до латентного течения в зрелом возрасте. В данной статье представлен подробный анализ клинического случая 40-летней пациентки, находившейся на амбулаторном лечении в ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница». У больной верифицирована аномалия Эбштейна типа А, характеризующаяся минимальными структурными изменениями и сохранной внутрисердечной гемодинамикой. В работе детально изложены результаты комплексного обследования, включая клинико-лабораторные параметры, данные электрокардиографии и эхокардиографии. Целью публикации является демонстрация особенностей течения порока у взрослых пациентов и обоснование тактики консервативного ведения при отсутствии показаний к экстренному хирургическому вмешательству. Описанный случай подтверждает, что своевременная диагностика и персонализированное медикаментозное лечение позволяют эффективно контролировать симптомы сердечной недостаточности, повышать толерантность к физическим нагрузкам и предотвращать патологическое ремоделирование сердца в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: врождённые пороки сердца, аномалия Эбштейна, трехстворчатый клапан, клинический случай, ультразвуковая диагностика.

A CLINICAL CASE OF EBSTEIN'S ANOMALY

Kulagina Y. Y., Smuglov E. P., Znamenskaya L. K., Popenko Yu. O.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Ebstein's anomaly is recognized as a rare but pathomorphologically complex congenital heart defect. The fundamental elements of this pathology consist of atypical apical displacement of the septal and posterior leaflets of the tricuspid valve, which inevitably results in functional atrialization of a portion of the right ventricle. Consequently, the proximal segment of right ventricle becomes thinned and morphologically merges with the right atrium, forming a single enlarged chamber. Despite the anomaly accounting for less than 1% of all congenital heart defect cases, it remains a significant clinical challenge due to its high mortality risk and pronounced variability in clinical presentation – ranging from critical heart failure in the neonatal period to latent progression in adulthood. This article provides a detailed analysis of a clinical case involving a 40-year-old female patient who received outpatient management at the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea "Simferopol Clinical Hospital." The patient was confirmed to have Ebstein's anomaly, type A, characterized by minimal structural alterations and preserved intracardiac hemodynamics. This work thoroughly presents the results of a comprehensive diagnostic evaluation, including clinical and laboratory parameters, electrocardiographic data, and echocardiographic findings. The primary objective of the publication is to illustrate the specific features of disease progression in adult patients and to substantiate the rationale for a conservative management approach when there are no indications for urgent surgical intervention. The described case confirms that timely diagnosis combined with individualized pharmacotherapy enables effective control of heart failure symptoms, significant improvement in exercise tolerance, and prevention of pathological cardiac remodeling over the long term.

Key words: congenital heart defects, Ebstein's anomaly, tricuspid valve, clinical case, ultrasound diagnostics.

Согласно клиническим рекомендациям по Аномалии Эбштейна (АЭ) ассоциации сердечно-сосудистых хирургов 2024 года, АЭ представляет собой редкий и гетерогенный врожденный порок сердца (ВПС) [1], характеризующийся сложной мальформацией трикуспидального клапана (ТК) и правого желудочка (ПЖ) [1; 2]. Во всем мире встречаемость АЭ составляет 0,5-1 на 200 000 новорожденных, что составляет примерно от 0,3 до 1 % всех ВПС [1; 2]. В Российской Федерации АЭ диагностируется примерно в 1 случае на 150 000-250 000 новорожденных (или 0,5-0,8 % от всех ВПС), что делает её одной из самых редких форм врожденных пороков сердца [1; 2]. Для взрослого населения встречаемость данной патологии ещё ниже, из-за низкого процента выживаемости. Однако несмотря на то, что АЭ считается редким пороком, она составляет 40% от всех ВПС с патологией трехстворчатого клапана [1-3]. Гендерных различий по частоте встречаемости не выявлено. Часто выявляют эту патологию при скрининговых УЗИ в перинатальном периоде (особенно в 18-22 недели), в 20–40% случаев современной диагностики. В детском возрасте дебют заболевания отмечается с умеренных форм (диагностируется шум в сердце, снижение толерантности к физической нагрузке, аритмии чаще — WPW-синдром). А в подростковом и молодом возрасте (15-35 лет) АЭ дебютирует чаще с легких или умеренных форм (сердцебиение, одышка при физической нагрузке, нарушения ритма) [1; 3]. Также выявлены случаи впервые диагностированной АЭ в зрелом и пожилом возрасте (минимальные нарушения), чаще всего как случайная находка при обследовании пациента [1; 3].

Этот порок был впервые описан Вильгельмом Эбштейном в 1866 году на примере 19-летнего пациента с выраженным цианозом и одышкой [1; 3; 4]. Ключевыми патофизиологическими элементами данной патологии являются: апикальное смещение ТК (септальная и задняя створки ТК смещены к верхушке ПЖ, в норме это смещение не должно превышать 8 мм/м² площади поверхности тела), атриализация ПЖ (проксимальная часть ПЖ истончается и функционально объединяется с правым предсердием, образуя единую камеру), патология передней створки (передняя створка ТК часто гипертрофирована («парусоподобная»), имеет фенестрации и может ограничивать выходной тракт ПЖ) [2; 5; 6]. Учитывая все вышеизложенное, следует, что смещенные створки делят ПЖ на две части: надклапанную атриализованную часть ПЖ и ПП, которые значительно расширены, и подклапанную, которая намного меньшего размера и выполняет функцию ПЖ [2; 5; 6]. Вследствие трикуспидальной недостаточности происходит регургитация венозной крови

обратно в правое предсердие; ударный объем ПЖ снижается, что сопровождается уменьшением легочного кровотока [2; 5; 7-9]. Правое предсердие дилатируется и гипертрофируется, давление в нем прогрессивно повышается, вызывая возникновение венозно-артериального шунта через дефект межпредсердной перегородки [2; 5; 7-10]. Право-левый сброс крови играет двойную роль: с одной стороны он позволяет избежать перегрузки правого предсердия и компенсирует порок; с другой стороны – способствует развитию артериальной гипоксемии [2; 5; 7; 9; 10].

Современные исследования, представленные в работах Е. В. Пеняевой и соавторов, подчеркивают, что АЭ часто не является изолированным пороком, а выступает частью наследственных синдромов или сочетается с другими врожденными пороками (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, стеноз или атрезия легочной артерии, митральный стеноз, открытый артериальный проток при атрезии легочной артерии) [4].

Несмотря на значительный прогресс в медицине, риск смерти при данном диагнозе остается в 20 раз выше, чем в общей популяции, особенно в неонатальном периоде [4].

Среди причин развития патологии выделяют генетическую предрасположенность (мутации генов MYH7, NKX2.5) и влияние внешних факторов, таких как прием матерью карбоната лития во время беременности, в особенности в первые trimestры беременности [4].

Наиболее принятой в клинической практике признана классификация, которая разделяет порок на четыре типа в зависимости от подвижности передней створки и объема функционального ПЖ, что в свою очередь помогает выбрать тактику хирургической коррекции [1; 3; 5].

Тип А: нормальный объем функционального ПЖ с нормально развитой трабекулярной частью ПЖ; большая передняя створка полностью подвижна [1; 3; 5].

Тип В: Значительная атриализация ПЖ; передняя створка подвижна, другие створки часто могут быть гипоплазированы и приращены, смещенные к стенке ПЖ, но объем функциональной части желудочка уменьшен [1; 3; 5].

Тип С: Передняя створка ограничена в движении из-за укорочения хорд, что может вызывать обструкцию выходного тракта [1; 3; 5].

Тип D: почти полная атриализация ПЖ; ТК представлен мешочкообразным образованием с минимальным функциональным пространством; межхордальные пространства облитерированы; приточная часть ПЖ – несокращающаяся полость, а границы атриализованной полости ПЖ тяжело определить [1; 3; 5].

В диагностике порока ключевую роль играют: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование и особенно инструментальные методы. Золотым стандартом диагностики является трансторакальная эхоКГ: основным критерием считается апикальное смещение септальной створки относительно передней митральной створки более чем на 8 мм/м² (или более 15-20 мм в абсолютных значениях) [7; 8]. Другие методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография сердца, обеспечивают более точную оценку объема правого желудочка и состояния миокарда, и являются дополнительными [7; 8]. При регистрации ЭКГ часто выявляются: отклонение электрической оси вправо, снижения вольтажа комплексов QRS в правых грудных отведениях, признаки увеличения правого предсердия, блокада правой ножки пучка Гиса, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, дополнительные пути проведения (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта) [7; 8].

Лечение делится на консервативное и хирургическое. Фармакологическое лечение назначается для лечения аритмий и хронической сердечной недостаточности, и включает в себя использование таких групп препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов, «петлевых» диуретиков, антагонистов альдостерона, антиаритмических средств класса III, оральных антикоагулянтов [1; 9; 10]. Показаниями к хирургической коррекции у пациентов с АЭ являются: наличие тяжелой трикуспидальной регургитации и сердечной недостаточности; снижение толерантности к физической нагрузке; прогрессирующая дилатация правых отделов сердца или дисфункция ПЖ [1].

В свете вышеизложенных фактов особый интерес представляет клинический случай течения АЭ у взрослого пациента с минимальными гемодинамическими изменениями. Представленный клинический случай позволяет лучше понять клиническую картину, трудности диагностики и возможности выбора кардиометаболической терапии у пациентов с этой патологией.

Материалами работы послужили анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные клинического случая АЭ у 40-летней женщины, которая проходила амбулаторное лечение на базе ГБУЗ РК «Симферопольской клинической больницы» г. Симферополя.

Женщина, 40 лет, пришла на приём к кардиологу с жалобами на неприятные ощущения в груди, периодически возникающие колющие боли в области сердца (не зависящие от физической нагрузки), чувство перебоев в работе сердца, одышку во время умеренной активности и заметно

сниженную переносимость физических усилий. Из истории болезни следует, что с 13-летнего возраста она состояла на учёте у кардиолога по поводу ВПС. Именно тогда впервые проявились признаки сниженной толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, одышка и дискомфорт за грудиной. Обследование проводилось в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени В.В. Вахидова (г. Ташкент), где подтвердили диагноз – АЭ. В последующие годы она эпизодически проходила курсы кардиометаболической поддержки (конкретные медикаменты пациентка не может указать), однако впоследствии перестала обращаться к специалистам и прекратила терапию. После достижения 35-летнего возраста симптомы усилились: одышка стала более выраженной, толерантность к нагрузкам ещё больше уменьшилась, присоединились приступы учащённого сердцебиения и периодическое чувство перебоев в работе сердца.

Объективные данные на момент визита в поликлинику: рост – 162 см, вес – 65 кг. Общее состояние оценивается как удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледноватые, умеренно влажные, цианоз не определяется. Слизистые оболочки бледно-розового цвета. Опорно-двигательный аппарат без патологии. Респираторная система: грудная клетка без деформации, симметричная, форма правильная, обе половины грудной клетки равномерно участвуют в дыхательном акте; перкуторно – ясный лёгочный звук; аускультативно – везикулярное дыхание над всеми полями, хрипы не выслушиваются, частота дыхания – 20 в минуту. Система кровообращения: пульс ритмичный и симметричный на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения, определяется на всех периферических артериях. Визуально область сердца без деформаций и видимой пульсации. Пальпация – отсутствие систолического или диастолического дрожания. Перкуторно границы относительной сердечной тупости: правая граница смещена на 1 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – на уровне III межреберья, левая – на 1 см медиальнее среднеключичной линии в V межреберье. Аускультация: выслушиваются ритмичные, ясные тоны сердца, ЧСС 75 уд/мин; первый тон ослаблен; определяется систолический шум над верхушкой и в зоне мечевидного отростка. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Периферические отеки отсутствуют. Пищеварительная система: язык влажный и чистый. Живот правильной конфигурации, равномерно участвует в дыхании, мягкий и безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не увеличены и не пальпируются. Мочеполовая система: симптом поколачивания отрицательный

с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные анализы не выявили отклонений от референсных значений.

Инструментальные методы обследования. ЭКГ: синусовый ритм, правильный, ЧСС 79 уд/мин; электрическая ось сердца отклонена вправо; регистрируется полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой задней ветви левой ножки; имеются косвенные признаки гипертрофии правого желудочка; отмечается замедление атриовентрикулярной проводимости (рис. 1).

ЭхоКГ: индекс объема левого предсердия – 20 мл/м² (норма ≤ 34 мл/м²); размеры правого предсердия – $4,6 \times 6,5$ см (норма $\leq 4,6 \times 4,9$ см); конечно-диастолический размер левого желудочка – 37 мл/м² (норма ≤ 75 мл/м²); конечно-систолический размер ЛЖ – 16 мл/м² (норма ≤ 30 мл/м²); фракция выброса по Симпсону – 57% (норма $>55\%$); диаметр аорты – 2,5 см (норма 2,0-3,7 см); диаметр правого желудочка в диастолу – 2,6 см (норма 1,7-2,6 см); толщина межжелудочковой перегородки – 0,8 см (норма 0,6-1,1 см); толщина задней стенки ЛЖ – 0,8 см (норма 0,6-1,1 см). Градиент давления при трикуспидальной регургитации – 17 мм рт. ст.; пиковая скорость регургитационного потока – 2,1 м/с; ширина vena contracta – 0,6 см; отмечается минимальный лево-правый шунт через дефект межпредсердной перегородки.

Заключение: умеренно выраженная дилатация правого предсердия обусловлена апикальным смещением кольца трикуспидального клапана на 2,2 см относительно передней створки митрального клапана. Объемы и размеры остальных камер сердца соответствуют норме. Створки трику-

спидального клапана удлинённые, умеренно изменённые, обладают избыточной подвижностью. Выявлена умеренная степень трикуспидальной регургитации. Другие клапаны без патологии. Межпредсердная перегородка избыточно подвижна. Обнаружен минимальный дефект межпредсердной перегородки диаметром до 0,2 см с низкоскоростным, гемодинамически незначимым лево-правым сбросом. Сократимость миокарда левого и правого желудочков сохранена. Признаки лёгочной гипертензии отсутствуют.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: на протяжении записи сохранялся синусовый ритм. Средняя частота сердечных сокращений – 88 уд/мин; минимальная – 59 уд/мин; максимальная – 158 уд/мин. Зафиксированы всего 2 одиночные суправентрикулярные экстрасистолы. Постоянно присутствует полная блокада правой ножки пучка Гиса. Клинически значимые изменения сегмента ST и зубца T не регистрировались.

Рентгенография органов грудной клетки: лёгочные корни структурные; сердце располагается широко, плотно прилегая к диафрагме; отмечается гипертрофия правого желудочка.

Заключительный диагноз: ВПС: аномалия Эбштейна, тип А с минимальными структурными и гемодинамическими нарушениями. Осложнения основного заболевания: СН I ст., с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ 57%), II ФК по NYHA. Нарушение проводимости: полная блокада правой ножки пучка Гиса и задней ветви левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1 степени.

Было назначено лечение: диета с ограничением соли менее 5 г/сут, жирной, жареной пищи, рафинированных углеводов, модификация об-

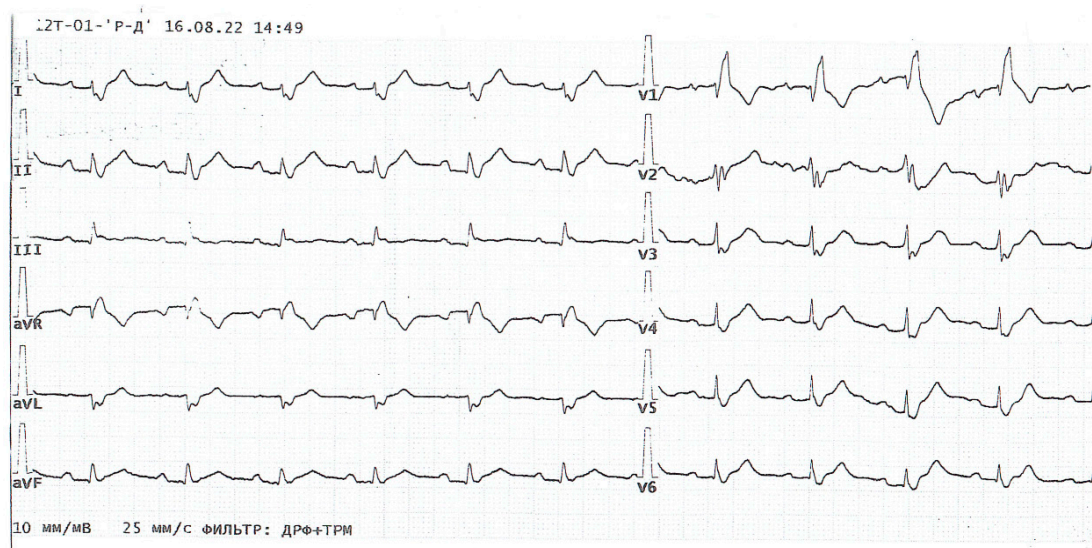


Рис.1 ЭКГ пациента.
Fig.1 The patient's ECG.

раза жизни; бисопролол – 2,5 мг по 1 таб. 1 р/д утром под контролем ЧСС и АД; рамирил – 2,5 мг по 1 табл. 1 р/д вечером по контролю АД постоянно; ацетилсалициловая кислота – 75 мг 1 таб. 1 р/д на ночь, кардиоактив – 500 мг по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 месяца; милдронат – 500 мг по 1 табл. 2 раза в день в течение 2-х месяцев. После проведенного лечения через 3 месяца самочувствие больной улучшилось, одышка уменьшилась, увеличилась толерантность к физической нагрузке. На повторном приеме у врача-кардиолога отмечалась положительная клиническая динамика. Больная была консультирована кардиохирургом – оперативное лечение в данный момент не показано. При этой степени тяжести возможна длительная компенсация на фоне соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни, объема и кратности медикаментозной терапии. Однако, с возрастом увеличивается риск нарастания трикуспидальной недостаточности и прогрессирования сердечной недостаточности, тогда возможна реконструкция ТК («конусная реконструкция») или протезирование ТК. В случае развития пароксизмов наджелудочковых тахикардий будет рассмотрена возможность выполнения радиочастотной абляции аритмогенных зон. В настоящее время данная пациентка продолжает амбулаторное медикаментозное лечение, направленное на профилактику ремоделирования миокарда и дальнейшее предотвращение прогрессирования сердечной недостаточности.

Таким образом, описанный нами клинический случай представляет определенный интерес для врачей кардиологов и может быть полезен для выбора вариантов кардиометаболической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая редкую встречаемость данной нозологии описанный клинический случай представляет интерес в плане дальнейшего наблюдения гемодинамических изменений, своевременного направления к кардиохирургу, а также для разработки тактики и стратегии ведения подобных пациентов в амбулаторной практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of the interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ведению больных с аномалией Эбштейна. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М.; 2024.
2. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с ВПС. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. М.; 2010.

3. Подзолков В. П., Чиаурели М. Р., Сабиров Б. Н. Хирургическое лечение дисфункции трехстворчатого клапана после радикальной коррекции врожденных пороков сердца. *Анналы хирургии*. 2017;22(2):88-96. doi:10.18821/1560-9502-2017-22-2-88-96.

4. Пеняева Е. В. Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):67-74. doi:10.15690/vramn1228.

5. Клинические рекомендации по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью. Российское кардиологическое общество (РКО). М.; 2024.

6. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Нарусов О. Ю. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2016;(2):3-33.

7. Pasqualin G., et al. Ebstein's anomaly in children and adults: multidisciplinary insights into imaging and therapy. *Heart*. 2024;110:235-244. doi:10.1136/heartjnl-2023-322420.

8. Shi-Min Yuan. Ebstein's Anomaly: Genetics, Clinical Manifestations, and Management. *Pediatrics and Neonatology*. 2017;58:211-215. doi:10.1016/j.pedneo.2016.08.004.

9. Mueller C., McDonald K., de Boer R. A. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(715):731. doi:10.1002/ehhf.1494.

10. Theresa A., McDonagh C. 2024 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2024. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

REFERENCES

1. Clinical guidelines for the management of patients with Ebstein's anomaly. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. M.; 2024.
2. Clinical guidelines for the management of adult patients with CHD. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. M.; 2010.
3. Podzolkov V. P., Chiaureli M. R., Sabirov B. N. Surgical treatment of tricuspid valve dysfunction after radical correction of congenital heart defects. *Annals of surgery*. 2017;22(2):88-96. doi:10.18821/1560-9502-2017-22-2-88-96.
4. Penyaeva E. V. Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):67-74. doi:10.15690/vramn1228.
5. Clinical guidelines for the management of patients with chronic heart failure. Russian Society of Cardiology. M.; 2024.
6. Tereshchenko S. N., Zhiron I. V., Narusov O. Y. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Cardiological Bulletin*. 2016;(2):3-33.

7. Pasqualin G., et al. Ebstein's anomaly in children and adults: multidisciplinary insights into imaging and therapy. *Heart*. 2024;110:235-244. doi:10.1136/heartjnl-2023-322420.

8. Shi-Min Yuan. Ebstein's Anomaly: Genetics, Clinical Manifestations, and Management. *Pediatrics and Neonatology*. 2017;58:211-215. doi:10.1016/j.pedneo.2016.08.004.

9. Mueller C., McDonald K., de Boer R. A. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(715):731. doi:10.1002/ejhf.1494.

10. Theresa A., McDonagh K. 2024 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*; 2024. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ФТИЗИАТРА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Великая О. В.¹, Бойко Е. В.²

¹Кафедра фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерство здравоохранения Российской Федерации, 394036, ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия

²КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер (ВОКПТД) имени Н. С. Похвисневой», 394068, ул. Шишкова, 58, Воронеж, Россия.

Для корреспонденции: Бойко Елизавета Витальевна, врач-фтизиатр, Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н. С. Похвисневой, e-mail: boyko_0105@bk.ru

For correspondence: Elizaveta V. Boyko, tuberculotherapist, Voronezh Regional Clinical Tuberculosis Dispensary named after N. S. Pohvisneva, e-mail: boyko_0105@bk.ru

Information about authors:

Velikaya O. V., <https://orcid.org/0000-0002-0769-8427>

Boyko E. V., <https://orcid.org/0009-0004-2721-9157>

РЕЗЮМЕ

Нейропатия, вызванная приемом изониазида – основного противотуберкулезного препарата группы гидразид изоникотиновой кислоты, остается актуальной проблемой при лечении туберкулеза у пожилых лиц. Наличие сопутствующих заболеваний и возрастной фактор способствуют развитию периферической нейропатии. Цель работы – проведение обзора литературы по вопросам этиологии, диагностики и лечения периферической нейропатии у лиц пожилого возраста. В процессе подготовки данного исследования был проведен анализ научных публикаций по базам данных CyberLeninka, eLIBRARY, PubMed с помощью ключевых поисковых слов, относящихся к тематике данной работы. Временной диапазон поиска: с 2015 по 2025 годы. Отобранные материалы включали в себя оригинальные исследования, в том числе на английском языке, обзоры литературы, клинические рекомендации, книги, что позволило собрать наиболее актуальную информацию по данной проблеме на настоящее время. В обзоре рассматривается проблема развития полинейропатий различного генеза у лиц пожилого возраста. Помимо наиболее часто встречающихся диабетической, алкогольной и паранеопластической нейропатий, особое внимание уделено лекарственной. Рассматривается механизм биотрансформации изониазида, который приводит к дефициту витамина В6, что нарушает синтез аминomásляной кислоты. Именно аминomásляная кислота является основным ингибирующим нейромедиатором головного мозга, дефицит которого приводит к нейротоксическим побочным проявлениям изониазида. Диагностика периферической нейропатии основывается на общеклинических методах с применением специальных шкал и опросников, на оценке вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности. Лечение нейропатий различного генеза основывается на комплексной терапии основного заболевания и применении нейротропных препаратов, таких как тиамин, таурин, пиридоксин, цианокобаламин, тиоктовая кислота, цитофлавин, мексидол.

Ключевые слова: периферическая полинейропатия, пожилой возраст, лекарственная нейропатия, изониазид, нейротоксичность изониазида, диагностика нейропатии, лечение периферической нейропатии, пиридоксин.

POLYNEUROPATHY IN THE ELDERLY IN THE PRACTICE OF A PHTHISIATRICIAN: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT POSSIBILITIES

Velikaya O. V.¹, Boyko E. V.²

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Voronezh Regional Clinical Tuberculosis Dispensary named after N. S. Pohvisneva, Voronezh, Russia

SUMMARY

Neuropathy caused by isoniazid, the main anti-tuberculosis drug belonging to the isonicotinic acid hydrazide groups, remains a pressing issue in the treatment of tuberculosis in the elderly. The presence of comorbidities and age contribute to the development of peripheral neuropathy. The aim of this study was to review the literature on the etiology, diagnosis, and treatment of peripheral neuropathy in the elderly. In preparing this study, scientific publications were analyzed in the CyberLeninka, eLIBRARY, and PubMed databases using keywords related to the topic of this study. The search period spanned from 2015 to 2025. The selected materials included original studies, including those in English, literature reviews, clinical guidelines, and books, for collection of the most relevant information on this topic to date. This review examines the development of polyneuropathies of various origins in the elderly. In addition to the most common diabetic, alcoholic, and paraneoplastic neuropathies, special attention is given to drug-induced neuropathies. The mechanism of isoniazid biotransformation, which leads to vitamin B6 deficiency, which disrupts the synthesis of aminobutyric acid, is discussed. Aminobutyric acid is the main inhibitory neurotransmitter in the brain, a deficiency of which leads to the neurotoxic side effects of isoniazid. Diagnosis of peripheral neuropathy is based on general clinical methods using specialized scales

and questionnaires, as well as assessment of vibration, tactile, temperature, and pain sensitivity. Treatment of neuropathies of various origins relies on comprehensive therapy for the underlying disease and the use of neurotropic drugs such as thiamine, taurine, pyridoxine, cyanocobalamin, thiocetic acid, cytoflavin, and mexidol.

Key words: peripheral polyneuropathy, elderly age, drug-induced neuropathy, isoniazid, isoniazid neurotoxicity, diagnosis of neuropathy, treatment of peripheral neuropathy, pyridoxine.

Поражение периферической нервной системы в виде полинейропатии (ПНП) встречается в практике врачей практически всех специальностей и не является редкостью. Распространенность ПНП среди лиц старших возрастных групп достигает 22%, что значительно выше, чем у лиц до 55 лет (3,8 - 8%) [1]. Определение причины ПНП у лиц старше 60 лет зачастую вызывает трудности, что обусловлено как возрастными физиологическими особенностями, так и сопутствующей соматической патологией. Известно более 100 причин развития ПНП. Наиболее часто встречаются вторичные ПНП, среди которых выделяют метаболические, токсические, сосудистые, физические, паранеопластические, инфекционные, аллергические и другие [2]. Часто встречается сочетание приведенных причин, что создает дополнительные трудности в диагностике и лечении данной категории больных.

Цель работы - проведение обзора литературы за период с 2015 по 2025 по вопросам этиологии, диагностики и лечения периферической нейропатии у лиц пожилого возраста.

В работе был проведен анализ научных публикаций по базам данных CyberLeninka, eLIBRARY, PubMed с помощью поисковых слов на русском языке – пожилой возраст, нейропатия, диабетическая нейропатия, алкогольная нейропатия, диагностика нейропатии, паранеопластическая нейропатия, нейротоксичность изониазида, диагностика нейропатии; на английском языке – isoniazid, vitamin B6, diabetic polyneuropathy, older patients, peripheral polyneuropathy.

Физиологические изменения, связанные с возрастом, затрагивают все системы организма, в том числе и периферическую нервную систему [3]. Уменьшается число нервных волокон, происходит их частичная демиелинизация. В аксонах возникает валлеровское перерождение, замедляется аксоплазматический транспорт веществ, в результате чего нарушается трофика мышц. Снижается число сенсорных нейронов в ганглиях дорсальных корешков. У лиц пожилого и старческого возраста в наибольшей степени страдает вибрационная чувствительность, что для данной возрастной категории является вариантом нормы. При выполнении электронейромиографии регистрируется снижение скорости распространения возбуждения на 15-25%

по сравнению с представителями молодого возраста. Перечисленные особенности изменений в нервной системе являются нормой для лиц пожилого и старческого возраста в отличие от более младших возрастных групп [1].

У больных пожилого и старческого возраста, находящихся в I группе диспансерного наблюдения и получающих, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Туберкулез у взрослых» 2024 и 2025 годов, режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза имеется риск развития ПНП. В режим входит прием комбинации из 4-х противотуберкулезных препаратов в количестве от 60 доз: изониазид, рифампицин/рифабутин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин. Длительное применение изониазида часто приводит к развитию периферической нейропатии [4; 5]. Однако появление ПНП у пациентов старше 60 лет может быть обусловлено и другими причинами.

Диабетическая нейропатия

На долю диабетической нейропатии среди лиц пожилого возраста в мире приходится 32-44% от всех причин ПНП [6]. Среди жалоб часто отмечаются онемение, жжение, покалывание, болевые ощущения в нижних конечностях, особенно в стопах [7]. Согласно метаболической теории, причиной развития ПНП при сахарном диабете является гипергликемия [8]. Длительный избыток глюкозы активирует полиоловые пути ее утилизации с помощью фермента альдозоредуктазы с образованием сорбитола, а затем фруктозы. Сорбитол, накапливаясь в телах нейронах, шванновских клетках, эндотелии, приводит к их повреждению посредством нарушения осмотического гомеостаза [9]. Также при гипергликемии происходит усиление гликирования белков (миелина и тубулина) нервного волокна [9], в результате чего конечные продукты гликирования накапливаются и приводят к нарушению метаболизма в нервных клетках. Нарушается аксональный транспорт, регенерация шванновских клеток, проведение нервного импульса. Конечные продукты гликирования белков откладываются и в базальной мембране сосудов, что приводит к развитию микроангиопатии: формируются микротромбы, возникает частичная окклюзия сосудов и последующая гипоксия нервной ткани. Это сосудистая теория развития ПНП. Помимо метаболической дисфункции эндотелия

сосудов, значимой является индукция выделения провоспалительных цитокинов продуктами гликирования белков, которые оказывают повреждающее действие на эндотелий. Кроме приведенных теорий развития ПНП значение имеют и иммунные механизмы. Считается, что аутоантитела к инсулину при сахарном диабете 1 типа вызывают недостаточность факторов роста нервов, что приводит к их дефициту и развитию апоптоза нейронов [9]. В патогенезе диабетической периферической нейропатии при рассмотрении любых теорий в основе находится гипергликемия. Недостаточный контроль гликемии является фактором риска развития ПНП, поэтому строгий контроль уровня глюкозы в крови может значительно снизить вероятность развития нейропатии [7].

Алкогольная нейропатия.

Алкоголизм в пожилом возрасте встречается реже, чем у молодого населения – примерно в 5% от всех больных, однако протекает быстрым темпом и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Кроме того, лица старше 60 лет имеют ряд сопутствующих соматических патологий [10]. Среди больных туберкулезом полиморбидность достигает 89% [11], при этом на заболевания сердечно-сосудистой системы приходится от 14,8% [12] до 41,7% [13]. Данный фактор может отягощать клинику алкогольной зависимости и препятствовать полноценному лечению алкоголизма [10]. Частота развития алкогольной нейропатии среди злоупотребляющих алкоголем лиц любого возраста достигает 29,6%, при этом бессимптомная полинейропатия выявляется в 97-100% случаев [14].

Механизм развития алкогольной нейропатии связан с прямым действием этанола на периферическую нервную систему. Этанол и продукты его метаболизма, в частности ацетальдегид, запускают процессы пероксидного окисления липидов, в результате чего образуются свободные радикалы, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию нервных клеток и гипоксию; нарушают конфигурацию нервных волокон и замедляют аксональный транспорт; способствуют продукции провоспалительных цитокинов [14]. Данные процессы развиваются постепенно и приводят к формированию хронической формы алкогольной нейропатии. Развитие острой и подострой форм связано с дефицитом тиамина (витамин В1). Дефицит возникает как в результате недостаточного его поступления с пищей, так и с развитием синдрома мальабсорбции, что приводит к быстрому снижению печеночных запасов витамина и угнетению фосфорилирования тиамин с нарушением образования тиамин пиродифосфата. Последний является коферментом важнейших ферментов, которые участвуют в метаболизме углеводов, ли-

пидов, аминокислот [15]. Гиповитаминоз витамина В1 вызывает нарушение встраивания липидов в миелин, угнетает биосинтез нейромедиаторов, приводит к возникновению зон лактоацидоза с накоплением кальция в нейронах, что обуславливает нейротоксический эффект [14; 15].

Основными симптомами в клинической картине алкогольной нейропатии являются парестезии, боль, жжение, нарастающая слабость в дистальных отделах конечностей, нарушение походки [14]. В большей мере страдает двигательная сфера с развитием парезов или параличей [14; 15]. Часто наблюдаются трофические, вазомоторные расстройства в виде гипергидроза, отека стоп и кистей, нарушения их окраски. Для алкогольной нейропатии характерно сочетание с амнестическим синдромом: больной теряет память, дезориентирован в пространстве и времени [14].

Паранеопластическая нейропатия

Связь между периферической нейропатией и злокачественными новообразованиями впервые была замечена в конце 19 века, в середине 20 века была предложена концепция иммунного ответа, основанная на наличии перекрестных антигенов у нервных и опухолевых клеток [16]. Согласно аутоантигенной теории, клетки любой ткани организма (кроме нервной), образовавшиеся в результате неопластической трансформации, могут начать синтезировать чужеродные белки – паранеопластические антигены. В норме такие белки экспрессируются только в нейронах. В результате активируется аутоиммунный ответ в виде продукции аутоантител против паранеопластических антигенов раковых клеток и нормальных белков нервных клеток с разрушением последних [17].

Клиническая картина не имеет выраженных особенностей и не отличается от других сенсомоторных симметричных дистальных нейропатий, но может проявляться слабостью, нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей, утратой сухожильных рефлексов [17].

Паранеопластическая нейропатия встречается в 3-20% случаев рака [17]. Наиболее часто при раке легкого и других органов дыхания, яичников, молочной железы, желудка [1; 17].

В Российской Федерации с 2019 по 2023 годы произошел рост числа онкологических заболеваний на 6%, при этом в 2023 году на долю рака трахеи, бронхов и легких приходилось 8,7% случаев [18]. Риск развития рака легких повышается с возрастом. Около 50% новых случаев заболевания диагностируются у лиц пожилого и старческого возраста и, учитывая тенденцию к постарению населения, этот показатель будет расти [19].

Сочетание рака и туберкулеза легких не теряет своей актуальности. В пожилом возрасте данные патологии могут быть причиной возникновения

друг-друга: с одной стороны, у лиц старшей возрастной группы хроническое туберкулезное воспаление является канцерогенным для эпителия бронхов [20]; с другой стороны, злокачественные новообразования и противоопухолевая терапия являются иммуносупрессорами [21], что обосновывает необходимость включения онкологических больных в группу риска развития туберкулеза [22].

Нейропатия, вызванная изониазидом

Изониазид – противотуберкулезный препарат, один из производных гидрозида изоникотиновой кислоты, высокоспецифичен по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* [23].

Механизм биотрансформации изониазида происходит в печени путем ацетилирования. С помощью ариламин-N-ацетилтрансферазы-2 и амидазы образуются ацетилизониазид, ацетилгидрозин, гидрозин, диацетилгидразин и изониазидовая кислота. Первые три соединения окисляются ферментами системы P450 и образуют свободные радикалы, что приводит к токсическому влиянию преимущественно на печень.

Скорость ацетилирования генетически детерминирована и является индивидуальной для каждого человека. Различают быструю, медленную и промежуточную скорость ацетилирования, последняя выделяется не всеми авторами [23-25]. Согласно инструкции по медицинскому применению изониазида (АО «Фармасинтез», Россия, регистрационный номер Р N000519/01), при медленной инактивации препарата наблюдается дефицит N-ацетилтрансферазы в печени, что является аутомомно-рецессивным признаком, при этом период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2-5 часов; при быстрой инактивации – $T_{1/2}$ равен 0,5-1,6 часов. Люди, медленно инактивирующие N-ацетилтрансферазу, входят в группу риска возникновения побочных эффектов изониазида и требуют коррекции дозировки препарата [24]. Среди представителей русской национальности 55,2-63,4% людей являются «медленными» инактиваторами N-ацетилтрансферазы [26].

Посредством высокой нуклеофильности концевой аминогруппы гидрозина изониазид способен вступать в реакцию с пиридоксином, альфа-кетоглутаровой кислотой и пировиноградной кислотой, образуя гидразоны. Дегидрирование – это второй путь преобразования изониазида. Гидрозон с пиридоксином в неизменном виде выводится с мочой. Витамин B6 существует в нескольких формах, основной его формой является пиридоксаль-5-фосфат. Именно эта форма является кофактором фермента глутамилдекарбоксилазы в процессе синтеза аминокислоты путем декарбоксилирования. При дефиците пиридоксаль-5-фосфата

образование аминокислоты снижается. Гамма-аминокислота является основным ингибирующим нейромедиатором головного мозга, подавляет активность нервной системы, оказывает успокаивающий эффект. Дефицит данной кислоты из-за недостатка витамина B6 приводит к нейротоксическим побочным проявлениям приема изониазида [23; 27]. Известно, что пиридоксин регулирует реакции транссульфурации, в результате которых образуется восстановленный глутатион, который является основным антиоксидантом, защищающим печень от окислительного повреждения [28].

Неврологические проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов регистрируются в 12-24%. В преобладающем большинстве случаев нейротоксичность у впервые выявленных больных оказывают препараты группы гидразида изоникотиновой кислоты [4]. Согласно инструкции к препарату (АО «Фармасинтез», Россия, регистрационный номер Р N000519/01), среди побочных эффектов изониазида часто возникает периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, головокружение, головная боль. Может возникать нарушение сна, судороги. При этом именно периферический нейротоксический эффект является наиболее часто встречающимся нежелательным эффектом, который наблюдается у беременных, пожилых больных, пациентов с сопутствующими заболеваниями, среди которых выделяют ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет, алкоголизм, недостаточное питание, хроническую почечную и печеночную недостаточность [29]. В токсикологическом эксперименте по определению чувствительности животных различных возрастов к изониазиду доказан факт того, что токсичность препарата в отношении старых животных достоверно выше, чем для неполовозрелых и половозрелых особей [30]. У больных без сопутствующих патологий, получающих изониазид в невысоких дозах (2-3 мг/кг) неврит был зарегистрирован только в 2-3% случаев, а при высоких дозах (20 мг / кг) – в 40% [29]. В условиях эксперимента на крысах определено влияние биологических ритмов на кумуляцию изониазида и рифампицина. Выявлено, что полулетальная доза изониазида при пероральном введении в утренние часы (10:00) ниже по сравнению с введением в вечерние часы (22:00) на 9-12% при однократном приеме и на 33-35% при дробном введении. Дробное введение комбинации изониазида и рифампицина привело к повышению их токсического действия, однако и в этом случае при введении препаратов в 22:00 была установлена их меньшая токсичность, чем при введении в 10:00. Одновременный прием такой комбинации приводил к снижению токсичности изониазида и отсутствию

летальности, что в данном случае доказывает антагонистическое действие рифампицина [31].

Диагностика периферической нейропатии

На начальном этапе диагностического поиска необходимо использовать общеклинические методы: сбор анамнеза, жалоб больного, осмотр, пальпация с выяснением локального статуса. Дальнейшие методы выявления нейропатии являются специфичными для данной патологии.

Для оценки субъективных и объективных симптомов предложено множество шкал и опросников. Общая шкала симптомов (шкала Toxic Shock Syndrome) и шкала оценки нейропатических нарушений (шкала Neuropathy Impairment Score) используются для выявления как диабетической [32], так и алкогольной нейропатии [33]. Для оценки периферической нейропатии, вызванной лечением рака, используется шкала оценки нейропатии Treatment-induced Neuropathy Assessment Scale [34]. Для скрининга нейропатии в условиях противотуберкулезного диспансера возможно применение более упрощенного опросника, основанного на трех симптомах: острая или тупая боль, или жжение в стопах, ногах; покалывание в стопах, ногах; онемение в стопах, ногах. Каждый из симптомов должен быть оценен больным на обеих конечностях от 0 баллов (нет проявлений) до 10 баллов (крайне тяжелые проявления). Степень тяжести оценивается по самой высокой из полученных оценок симптомов: 1-3 балла – легкая степень, 4-6 баллов – средняя степень, 7-10 баллов – высокая степень [35].

Оценка вибрационной чувствительности производится градуированным камертоном на 128 Гц. До начала исследования надо дать понять пациенту, какие ощущения он будет испытывать путем приложения камертона к запястью, локтю или ключице. Во время процедуры попросить пациента успокоиться, расслабиться и закрыть глаза для объективной оценки чувствительности. Камертон приводится в действие легким ударом и перпендикулярно помещается на тыльной поверхности дистального межфалангового сустава большого пальца ноги или на внутренней лодыжке. Пациент сообщает, когда ощущение вибрации исчезает, при этом врач фиксирует значение камертона, соответствующее этому времени. Значение камертона определяется по точке пересечения треугольников, удвоенных во время вибрации. В норме данное значение от 7 условных единиц и выше, 6-5 условных единиц – соответствует умеренному снижению, от 4 и менее условных единиц – значительному снижению вибрационной чувствительности. Необходимо помнить, что вибрационная чувствительность с возрастом снижается, что является физиологической нормой [36].

Тактильная чувствительность оценивается монофиламентом 10 г (нейлоновая нить 10 грамм, закрепленная в удобной основе). Монофиламент необходимо прикладывать к 3-5 точкам подошвенной стороны стопы с легким давлением, которое приводит нить к небольшому сгибанию. Если пациент ощущает два из трех прикосновений, значит тактильную чувствительность можно считать ненарушенной. В случаях наличия у пациентов подошвенных мозолей, которые могут препятствовать восприятию сенсорного стимула, исследование проводят на тыльной поверхности стопы. До начала исследования необходимо продемонстрировать суть тестирования на предплечье испытуемого. Во время основной процедуры больной должен находиться с закрытыми глазами. При исследовании тактильной чувствительности допустимо использование подручных средств в виде ваты или кисточки, которыми легко прикасаются к коже [37].

Оценка болевой чувствительности осуществляется специальной неврологической тупой иглой. Производятся покалывания симметричных участков конечностей с одинаковой силой. Испытуемому необходимо оценить степень болевых ощущений от 0 до 10 и их симметричность. Предлагается несколько шкал для оценки болевой чувствительности: шкала вербальных оценок и визуальная аналоговая шкала боли [37].

Температурная чувствительность оценивается с помощью определения способности пациента воспринимать различные температуры. Можно использовать такие приспособления, как пробирки с прохладной и теплой водой, металлический и пластиковый наконечник неврологического молотка или камертона [38]. Для их применения необходимо постоянное поддержание определенного температурного режима воды в пробирках и воздуха в помещении, что накладывает ограничения для их использования. Наиболее современным и доступным методом в последние годы стало использование специального прибора для определения термочувствительности «Тип-терм», который представляет собой цилиндр с двумя противоположными поверхностями, имеющими постоянную разницу температур [37].

Оценка сухожильных рефлексов для выявления нейропатии чаще всего сводится к определению ахиллова и коленного рефлексов по стандартной методике с помощью неврологического молотка. В шкале Neuropathy Impairment Score рефлекс оценивают в баллах от 0 до 2, где 0 баллов – норма, 1 – снижение и 2 – отсутствие рефлекса [33].

Лечение нейропатии, независимо от причины ее возникновения, имеет основные принципы: контроль основного заболевания, сбалансиро-

ванное питание и витаминотерапия, назначение нейропротективной терапии. Отмечена важность витаминотерапии при нейропатиях различного генеза. Так, при диабетической и алкогольной нейропатии применяется тиамин (витамин В₁), который отвечает за проведение нервного импульса, регенерацию ткани, участвует в углеводном обмене (улучшает утилизацию глюкозы) [39]. Пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂) содействуют функциям тиамина, обеспечивают восстановление миелиновой оболочки нервных клеток, синтез нейромедиаторов адреналина, норадреналина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты. Это оправдывает их комплексный прием [40].

Основным патогенетическим препаратом для больных туберкулезом, получающих изониазид, является пиридоксин (витамин В₆). Отмечено, что пиридоксин во многих случаях приводит к ослаблению нейротоксического эффекта изониазида [29]. В международных рекомендациях витамин В₆ назначается по показаниям при выявлении гиповитаминоза, диспротеинемии и алкоголизма [41]. В эксперименте, проведенном на крысах, доказано, что прерывное курсовое введение пиридоксина при непрерывном введении изониазида снижает скорость наступления толерантности к изониазиду и, соответственно, риск возникновения его нейротоксического действия [41]. Совместное непрерывное применение изониазида и пиридоксина приводит к усилению нейротоксичности, обусловленной не только изониазидом, но и пиридоксином [41]. Стоит учитывать, что чрезмерное потребление витамина В₆ вызывает нейропатию из-за преимущественного повреждения сенсорных нейронов [29; 42]. Прием витамина В₆ не устраняет побочные эффекты изониазида в 20,5% случаях [43], что делает пиридоксин недостаточно эффективным, поэтому необходимо использование других препаратов, повышающих синтез гамма-аминомасляной кислоты. К таким относится, например, кортексин. Препарат является ноотропом, антиоксидантом, оказывает нейропротекторное, противосудорожное действие, действия, связанные с работой гамма-аминомасляной кислоты [44].

Другим патогенетическим препаратом, применяемым при нейропатии, является тиоктовая кислота, представляющая собой витаминоподобное вещество. Тиоктовая кислота участвует в энергетическом обмене, являясь коферментом митохондриальных ферментных комплексов. Наличие сульфгидрольных групп в кислоте придает ей свойства антиоксиданта, обеспечивая защиту от оксидативного стресса, обеспечивая эффективную репарацию нервных клеток, увеличение содержания фактора роста нерва. Помимо непо-

средственного участия в работе нервной системы, тиоктовая кислота регулирует липидный (снижает концентрацию жирных кислот, холестерина в плазме) и углеводный (снижает концентрацию глюкозы в крови) обмен, оказывает дезинтоксикационный, гепатотропный и умеренный анальгезирующий эффекты [45]. Тиоктовая кислота подтвердила свою эффективность в нескольких клинических исследованиях, хорошо переносится больными и не вызывает побочных эффектов, оптимальная доза – 600 мг в сутки [46].

Препаратом, используемым наряду с витаминотерапией, является таурин. Экспериментальным путем показано, что совместный прием витамина В₆ и таурина усиливает нейротропный эффект. Таурин представляет собой условно незаменимую аминокислоту и обладает свойствами нейропротектора, нейромодулятора и антиоксиданта. Прием таурина усиливает эффект, связанный с действиями гамма-аминомасляной кислоты, вызывает торможение синаптической передачи возбуждающих импульсов. Сочетание таурина в дозе 2000 мг и витамина В₆ в профилактической дозе (10-30 мг) значительно повышает нейрозащитный эффект пиридоксина (в эксперименте с мышами летальность ставила 0%). Если у больного присутствует сопутствующая патология центральной нервной системы, то наряду с приемом витамина В₆ рекомендовано назначение препаратов бензодиазепинового ряда (феназепам, диазепам). Транквилизаторы повышают эффективность гамма-аминомасляной кислоты, однако продолжительный прием их нецелесообразен [43].

При наличии болевого синдрома рекомендуется назначение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин, карбамазепин), антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин, ванлафактин, флуоксетин), нестероидных противовоспалительных препаратов, начиная с минимальных терапевтических доз [47].

Экспериментальным путем было показано изменение поведенческих реакций крыс при добавлении в схемы химиотерапии цитофлавина; мексидола с витамином В₆ или с Магнием В₆. Отрицательных изменений поведенческих реакций не наблюдалось при приеме цитофлавина и мексидола с витамином В₆, однако в последнем случае определялось снижение груминга, но показатель не был статистически достоверным. Эффективность цитофлавина доказана и в отношении нейропатий другого генеза [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПНП больных старше 60 лет может быть различного генеза, часто встречается при сахарном диабете, онкологии, алкогольной зависимости,

длительном приеме противотуберкулезных препаратов.

Прием изониазида в комплексном лечении туберкулеза способен усугубить проявления уже имеющейся нейропатии или привести к появлению впервые возникшей патологии нервной системы.

Определение основной причины ПНП затруднительно у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому важна ранняя диагностика нарушений в периферической нервной системе и дальнейший динамический контроль.

Витамин В₆ остается одним из основных препаратов с нейтропротективным эффектом, однако его действия не во всех случаях достаточно для предотвращения нейротоксичности, что требует назначения дополнительных патогенетических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджанова Л. Т., Баринов А. Н. Полинейропатии в пожилом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):101-105. doi:10.17116/jnevro201511531101-105.
2. Пизова Н. В. Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике. Медицинский совет. 2021;(19):134-146. doi:10.21518/2079-701X-2021-19-134-146.
3. Литовченко О. Г., Гулагаева Б. Н. Особенности возрастных изменений организма пожилых людей (обзор литературы). Современные вопросы биомедицины. 2025;9(3):68-77. doi:10.24412/2588-0500-2025_09_03_9.
4. Можожкина Г. Н., Самойлова А. Г. Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулезных препаратов. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;65(5-6):78-82. doi:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.
5. Li F., Wang P., Liu K., Tarrago M. G., Lu J., Chini E. N., Ma X. A High Dose of Isoniazid Disturbs Endobiotic Homeostasis in Mouse Liver. Drug Metab Dispos. 2016;44(11):1742-1751. doi:10.1124/dmd.116.070920.
6. Lipsitz L. A., Manor B., Habtemariam D., Iloputaife I., Zhou J., Travison T. G. The pace and prognosis of peripheral sensory loss in advanced age: association with gait speed and falls. BMC Geriatr. 2018;18(1):274. doi:10.1186/s12877-018-0970-5.
7. Ахмеджанова Л. Т., Баринов А. Н., Строков И. А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):113-120. doi:10.17116/jnevro201811841113-120.
8. Хорева О.В., Артемова Н.А., Хорева Е.А. Диабетическая полинейропатия. Современные проблемы науки и образования. 2017;(3). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26480>. (Дата обращения: 14.12.2025).
9. Садырин А. В., Карпова М. И., Долганов М. В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения. Русский медицинский журнал. 2016;(1):47-50.
10. Лопатин В., Лопатина Т., Максимова Л. Особенности клинического течения алкоголизма у лиц пожилого возраста и их лечение. Врач. 2017;(6):63-65.
11. Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики. Туберкулез и болезни лёгких. 2021;99(6):39-42. doi:10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42.
12. Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Асанов Р. Б., Мидленко О. В., Асанов Б. М., Анисимова С. В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста. Туберкулез и болезни лёгких. 2019;97(12):22-27. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27.
13. Омельчук Д. Е., Большакова И. А., Дюрлюкова А. А. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у лиц 60 лет и старше. Современные проблемы науки и образования. 2023;(5) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33003> (дата обращения: 14.12.2025). doi:10.17513/spno.33003.
14. Петрова Н. Н. Алкогольная полинейропатия в терапевтической практике. Терапия. 2017;7(17):85-92.
15. Курушина О. В., Барулин А. Е., Черноволенько Е. П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. Медицинский совет. 2019;(1):58-63. doi:10.21518/2079-701X-2019-1-58-63.
16. Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А. Краткая история изучения паранеопластического неврологического синдрома. Российский онкологический журнал. 2016;21(1-2):105-109. doi:10.18821/1028-9984-2015-21-1-105-109.
17. Королёва, Е.С., Алифирова Е.С. Нейроонкология: паранеопластический неврологический синдром. Томск: Издательство СибГМУ; 2020.
18. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М.: 2024. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. (Дата обращения: 14.12.2025).

19. Seghers P. A. L., Alibhai S. M. H., Battisti N. M. L., Kanesvaran R., Extermann M., O'Donovan A., Pilleron S., Mislang A. R., Musolino N., Cheung K. L., Staines A., Girvalaki C., Soubeyran P., Portielje J. E. A., Rostoft S., Hamaker M. E., Trépel D., O'Hanlon S. Geriatric assessment for older people with cancer: policy recommendations. *Glob Health Res Policy*. 2023;8(1):37. doi:10.1186/s41256-023-00323-0.
20. Чумоватов Н. В., Черных Н. А., Комиссарова О. Г., Романов В. В. Туберкулез и злокачественные новообразования легких: современное состояние проблемы. *Профилактическая медицина*. 2025;28(3):122-127. doi:10.17116/profmed202528031122
21. Данилова А. Б., Новик А. В., Нехаева Т. Л., Балдуева И. А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(17):8-17. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17
22. Хохлов А. Л., Челнокова О. Г., Скрыпник Н. В., Дмитриева А. П. Этические вопросы при коморбидной патологии. *Туберкулез и онкология*. 2025;(1):20-22. doi:10.24075/medet.2025.034.
23. Музуров К. В., Халимов Ю. Ш., Фомичев А. В., Ветряков О. В. Отравление изониазидом с суицидной целью: клинический случай. *Практическая медицина*. 2016;1(93):126-129.
24. Краснова Н. М., Евдокимова Н. Е., Егорова А. А., Филиппова О. И., Алексеева Е. А., Рудых З. А., Чертовских Я. В., Венгеровский А. И., Кравченко А. Ф., Сычев Д. А. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):31-36. doi:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36.
25. Краснова Н. М., Кравченко А. Ф., Валь Н. С. Принципы рациональной терапии туберкулеза. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):20-26. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-27-20-26.
26. Суворова О. А., Кравченко А. Ф., Валь Н. С., Краснова Н. М., Чертовских Я. В., Рудых З. А., Алексеева Е. А., Васильева О. Л., Евдокимова Н. Е., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Распространённость полиморфизмов гена NAT2, ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида, среди якутских и русских пациентов с туберкулезом. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2019;(1):35-40. doi:10.24411/2588-0527-2019-10040.
27. Jishnu S., Anjali C., Ramandeep S., Dinesh M. Isoniazid-historical development, metabolism associated toxicity and a perspective on its pharmacological improvement. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1441147.
28. Mara Ribeiro Almeida, Vinícius Paula Venâncio, Alexandre Ferro Aissa, Joana Darc Castania Darin, Maria Lourdes Pires Bianchi, Lusânia Maria Gregg Antunes. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;80:201-205. doi:10.1016/j.fct.2015.03.015
29. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2018;96(11):69-73. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73.
30. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Машанов А. В. Чувствительность животных различных возрастных групп к изониазиду в условиях токсикологического эксперимента. *Токсикологический вестник*. 2016;(5):36-43. doi:10.36946/0869-7922-2016-5-36-43.
31. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г., Машанов А. В., Гущина А. А. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность изониазида и рифампицина при комбинированном применении в условиях эксперимента на крысах. *Токсикологический вестник*. 2017;(4):24-33. doi:10.36946/0869-7922-2017-4-24-33.
32. Супонева Н. А., Бэдэнэу Н. В., Мойсак Г. И., Асадуллаева П. М., Ненашова Ю. Н., Попрадухина К. В., Егоренкова Е. В., Куралев Д. В., Аль Джауси Т. В., Ойцев А. В., Козодерова Е. В., Хыбыртова А. Д., Крячков А. В. Полиневропатия при сахарном диабете: теория и практика. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2024;13(1):96-103. doi:10.33029/2304-9529-2024-13-1-96-103.
33. Ахмадеева Л. Р., Ахмеджанова Л. Т., Баринев А. Н., и др. «Точка невозврата» при диабетических нейропатиях: опасное заблуждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):98-107. doi:10.17116/jnevro201911908198.
34. Mendoza T. R., Williams, L. A., Shi, Q. et al. The Treatment-induced Neuropathy Assessment Scale (TNAS): a psychometric update following qualitative enrichment. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):15. doi:10.1186/s41687-020-0180-8.
35. Министерство здравоохранения Кыргызской Республики. Национальный центр фтизиатрии. Клиническое руководство по ведению нежелательных явлений при лечении туберкулеза; 2022.
36. Фокина А. С., Строков И. А., Демура Т. А. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления. *РМЖ*. 2017;9:572-578.

37. Храмин В. Н., Строков И. А., Давыдов О. С., Чурюканов М. В. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения. *Российский журнал боли*. 2021;19(2):47-53.

38. Каракулова Ю. В., Соснин Д. Ю., Филимонова Т. А., Некрасова И. В. Клинико-лабораторные маркеры ранней диагностики диабетической полинейропатии. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(4):121-128. doi:10.17816/pmj384121-128.

39. Ахмеджанова Л. Т., Баринов А. Н., Строков И. А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4): 113-120.

40. Кузина Л. А., Кайшибаева Г. С. Витамины группы В – возможности мультидисциплинарного применения. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):128-131. doi:10.26442/20751753.2023.2.202239.

41. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018;96(6):51-57. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-6-51-57.

42. Загубная О. А., Нарциссов Я. Р. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В6. *Фармация & фармакология*. 2022;10(6):500-514. doi:10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514.

43. Можокина Г. Н., Елистратова Н. А. Экспериментальное обоснование применения таурина для профилактики нейротоксических реакций, вызванных изониазидом. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2016;61(3-4):19-22.

44. Муфазалова Н. А. Некоторые вопросы современной нейропротекции. *Кортексин. Международный журнал экспериментального образования*. 2016;10(1):153-154.

45. Пилипович А. А., Русая В. В. Применение тиоктовой кислоты в терапии полиневропатий. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):97-101. doi:10.26442/2075-1753_19.9.97-101.

46. Ших Е. В., Махова А. А. Возможности антиоксидантного потенциала альфа-липоевой кислоты в фармакотерапии дистальной симметричной полинейропатии. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2023;2:12-18. doi:10.46393/2713212_9_2023_2_12.

47. Давыдов О. С. Невропатическая боль в общей медицинской практике: как обеспечить эффективную терапию. *Клиническая фармакология и терапия* 2023;32(2):37-42. doi: 10.32756/0869-5490-2023-2-37-42.

48. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Возможности использования ноотроп-

ных препаратов для снижения нейротоксических реакций, вызванных противотуберкулезными средствами, в условиях эксперимента. *Туберкулёз и болезни легких*. 2024;102(3):6-11. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11.

REFERENCES

1. Akhmedzhanova L. T., Barinov A. N. Polyneuropathy in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):101-105. (In Russ.).doi:10.17116/jnevro201511531101-105.

2. Pizova N. V. Main metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice. *Medical Council*. 2021;(19):134-146. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-19-134-146.

3. Litovchenko O. G., Gulagaeva B. N. Features of age-related changes in the body of the elderly (literature review). *Modern Issues of Biomedicine*. 2025;9(3):68-77. (In Russ.). doi:10.24412/2588-0500-2025_09_03_9.

4. Mozhokina G. N., Samoilova A. G. Neurotoxic Side Effects of Antimicrobial and Anti-Tuberculosis Drugs. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):78-82. (In Russ.). doi:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-78-82.

5. Li F., Wang P., Liu K., Tarrago M. G., Lu J., Chini E. N., Ma X. A High Dose of Isoniazid Disturbs Endobiotic Homeostasis in Mouse Liver. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(11):1742-1751. doi: 10.1124/dmd.116.070920.

6. Lipsitz L. A., Manor B., Habtemariam D., Poputafte I., Zhou J., Trivison T. G. The pace and prognosis of peripheral sensory loss in advanced age: association with gait speed and falls. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):274. doi:10.1186/s12877-018-0970-5.

7. Akhmedzhanova L. T., Barinov A. N., Strokov I. A. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):113-120. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro201811841113-120.

8. Khoreva O. V., Artemova N. A., Khoreva E. A. D. Diabetic polyneuropathy. *Modern problem of science and education*. 2017;(3). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26480>. (Accessed data: 14.12.2025). (In Russ.).

9. Sadyrin A. V., Karpova M. I., Dolganov M. V. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis issues and treatment options. *Russian Medical Journal*. 2016;(1):47-50. (In Russ.). Translated by author of the article.

10. Lopatin V., Lopatina T., Maksimova L. Specific features of clinical course and treatment of alcoholism in elderly patients. *The doctor*. 2017;(6):63-65. (In Russ.).

11. Shprykov A. S., Sutyagina D. A., Dolgova M. A. Respiratory Tuberculosis in Those over 70 Years of Age: Specific Course of the Disease and Diagnostic Difficulties. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(6):39-42. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42.
12. Savonenkova L. N., Ruzov V. I., Asanov R. B., Midlenko O. V., Asanov B. M., Anisimova S. V. Specific course of tuberculosis in elderly and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(12):22-27. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27.
13. Omelchuk D. E., Bolshakova I. A., Dyurlyukova A. A. Features of the Course of Tuberculosis of the Respiratory Organs in Persons 60 Years and Older. *Modern problems of science and education*. 2023;(5).URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33003>. (Accessed data: 14.12.2025). (In Russ.). doi:10.17513/spno.33003.
14. Petrova N. N. Alcohol polyneuropathy in therapeutic practice. *Therapy*. 2017;7(17):85-92. (In Russ.).
15. Kurushina O. V., Barulin A. E., Chernovolenko E. P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Medical Council*. 2019;(1):58-63. doi:10.21518/2079-701X-2019-1-58-63.
16. Shnayder N. A., Dykhno Yu. A. Short history of the study of paraneoplastic neurological syndrome. *Russian Journal of Oncology*. 2016;21(1-2):105-109. (In Russ.). doi:10.18821/1028-9984-2016-21-1-105-109.
17. Koroleva E. S., Alifirova E. S. *Neurooncology: Paraneoplastic Neurological Syndrome*. Tomsk: SibMed; 2020. (In Russ.).
18. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shahzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). NMRRC of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2024. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. (accessed data: 14.12.2025). (In Russ.).
19. Seghers P. A. L., Alibhai S. M. H., Battisti N. M. L., Kanesvaran R., Extermann M., O'Donovan A., Pilleron S., Mislang A. R., Musolino N., Cheung K. L., Staines A., Girvalaki C., Soubeyran P., Portielje J. E. A., Rostoft S., Hamaker M. E., Trépel D., O'Hanlon S. Geriatric assessment for older people with cancer: policy recommendations. *Glob Health Res Policy*. 2023;8(1):37. doi:10.1186/s41256-023-00323-0.
20. Chumovatov N. V., Chernykh N. A., Komissarova O. G., Romanov V. V. Lung tuberculosis and malignant neoplasms: the current state of the problem. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(3):122-127. (In Russ.). doi:10.17116/profmed202528031122.
21. Danilova A. B., Novik A. V., Nekhaeva T. L., Baldueva I. A. The Role of Immunosuppressive Factors in the Prognosis of Cellular Therapy Efficacy in Patients with Solid Tumors. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(17):8-17. (In Russ.). doi:10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17.
22. Khokhlov A. L., Chelnokova O. G., Skrypnik N. V., Dmitrieva A. P. Ethical issues in tuberculosis comorbidity with cancer. *Medical ethics*. 2025;(1):20-22. (In Russ.). doi:10.24075/medet.2025.034.
23. Muzurov K. V., Khalimov Yu. Sh., Fomichov A. V., Vetryakov O. V. Suicidal Isoniazid poisoning: case report. *Practical Medicine*. 2016;1(93):126-129. (In Russ.).
24. Krasnova N. M., Evdokimova N. E., Egorova A. A., Filippova O. I., Alekseeva E. A., Rudykh Z. A., Chertovskikh Y. V., Vengerovskii A. I., Kravchenko A. F., Sychev D. A. Influence of the Acetylation Type on the Incidence of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):31-36. (In Russ.). doi:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-31-36.
25. Krasnova N. M., Kravchenko A. F., Val N. S. Principles of Rational Chemotherapy for Tuberculosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(27):20-26. (In Russ.). doi:10.33978/2307-3586-2019-15-27-20-26.
26. Suvorova O. A., Kravchenko A. F., Val N. S., Krasnova N. M., Chertovskikh Ya. V., Rudykh Z. A., Alekseeva E. A., Vasileva O. L., Evdokimova N. E., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. Prevalence of NAT2 polymorphisms and phenotypes associated with the rate of isoniazid biotransformation among Yakutian and Russian tuberculosis patients. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:35-40. (In Russ.). doi:10.24411/2588-0527-2019-10040.
27. Jishnu S., Anjali C., Ramandeep S., Dinesh M. Isoniazid-historical development, metabolism associated toxicity and a perspective on its pharmacological improvement. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1441147.
28. Mara Ribeiro Almeida, Vinicius Paula Venâncio, Alexandre Ferro Aissa, Joana Darc Castania Darin, Maria Lourdes Pires Bianchi, Lusânia Maria Gregg Antunes. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;80:201-205. doi:10.1016/j.fct.2015.03.015.
29. Tyulkova T. E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(11):69-73. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73.

30. Usov K. I., Guskova T. A., Yushkov G. G., Mashanov A. V. The sensitivity of animals of different age groups to isoniazid a toxicological experiment. *Toxicological Review*. 2016;(5):36-43. (In Russ.). doi:10.36946/0869-7922-2016-5-36-43.
31. Usov K. I., Guskova T. A., Yushkov G. G., Mashanov A. V., Gushchina A. A. The influence of chronobiological rhythms on toxicity of isoniazid and rifampicin combination under experimental conditions in rats. *Toxicological Review*. 2017;(4):24-33. (In Russ.). doi:10.36946/0869-7922-2017-4-24-33.
32. Suponeva N. A., Bedeneu N. V., Moysak G. I., Asadullaeva P. M., Nenashova Y. N., Popryadukhina K. V., Egorenkova E. V., Kuralev D. V., Al' Dzhayusi T. V., Oytsev A. V., Kozoderova E. V., Khybyrtova A. D., Kryachkov A. V. Polyneuropathy in diabetes mellitus: theory and practice. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2024;13(1):96-103. (In Russ.). doi:10.33029/2304-9529-2024-13-1-96-103.
33. Akhmedeeva L. R., Akhmedzhanova L. T., Barinov A. N., et al. «Point of no return» in diabetic neuropathies: a dangerous delusion. *S.S. Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):98-107. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro201911908198.
34. Mendoza T. R., Williams, L. A., Shi, Q., et al. The Treatment-induced Neuropathy Assessment Scale (TNAS): a psychometric update following qualitative enrichment. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):15. doi:10.1186/s41687-020-0180-8.
35. Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. National Center of Phthisiology. Clinical guidelines for the management of adverse events in tuberculosis treatment; 2022. (In Russ.).
36. Fokina A. S., Stokov I. A., Demura T. A. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Methods of its early detection. *RMJ*. 2017;(9):572-578. (In Russ.).
37. Khramilin V. N., Stokov I. A., Davydov O. S., Churyukanov M. V. Diagnosis of diabetic polyneuropathy in primary care. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(2):47-53. (In Russ.). doi:10.17116/pain20211902147.
38. Karakulova Yu. V., Sosnin D. Yu., Filimonova T. A., Nekrasova I. V. Clinical and laboratory markers of early diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Perm medical journal*. 2021;38(4):121-128. (In Russ.).doi:10.17816/pmj384121-128.
39. Akhmedzhanova L. T., Barinov A. N., Stokov I. A. Diabetic and non-diabetic neuropathies in patients with diabetes mellitus. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):113-120. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro20181184113-120.
40. Kuzina L. A., Kaishibaeva G. S. Group B vitamins: prospective for multidisciplinary application: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):128-131. (In Russ.). doi:10.26442/20751753.2023.2.202239.
41. Usov K. I., Guskova T. A., Yushkov G. G. Role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance to the toxic action of isoniazid in animals. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):51-57. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2018-96-6-51-57.
42. Zagubnaya O. A., Nartsissov Y. R. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin B6. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):500-514. (In Russ.). doi:10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514.
43. Mozhokina G. N., Elistratova N. A. Experimental Substantiation of Taurine Use in Prophylaxis of Isoniazid-Induced Neurotoxic Reactions. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(3-4):19-22. (In Russ.).
44. Mufazalova N. A. Some of the problems of modern neuroprotection. *Cortexin. International Journal of Experimental Education*. 2016;10(1):153-154. (In Russ.).
45. Pilipovich A. A., Rusaia V. V. The use of thioctic acid in the polyneuropathic therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):97-101. (In Russ.). doi:10.26442/2075-1753_19.9.97-101.
46. Shikh E. V., Makhova A. A. Possibilities of the antioxidant potential of alpha-lipoic acid in the pharmacotherapy of distal symmetric polyneuropathy. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023;2:12-18. (In Russ.).doi:10.46393/27132129_2023_2_12.
47. Davydov O. S. Principles of effective management of neuropathic pain in primary care. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2023;32(2):37-42. (In Russ.). doi:10.32756/0869-5490-2023-2-37-42.
48. Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. Possibilities of Using Nootropic Drugs to Reduce Neurotoxic Reactions Caused by Anti-tuberculosis Drugs in Experimental Conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(3):6-11. (In Russ.). doi:10.58838/2075-1230-2024-102-3-6-11.

ЗАДЕРЖКА РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Жамсаранова О. Э., Щербак В. А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672000, улица Горького 39а, Чита, Россия

Для корреспонденции: Щербак Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: shcherbak2001@mail.ru

For correspondence: Vladimir A. Shcherbak, MD, Professor, Head of Pediatric Department of Postgraduate training, Chita State Medical Academy, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Information about authors:

Zhamsaranova O. E., <https://orcid.org/0009-0005-5091-1763>

Shcherbak V. A., <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

РЕЗЮМЕ

Задержка речевого развития (ЗРР) – одна из наиболее актуальных проблем педиатрии, неврологии и педагогики. В последнее десятилетие отмечается устойчивый рост числа детей с разными формами речевой патологии, что связано как с биологическими и наследственными факторами, так и с социально-средовыми причинами. К числу последних относят дефицит живого общения, преобладание «экранного времени», недостаточное участие родителей в речевом взаимодействии, а также влияние пандемии COVID-19, усилившей ограничения социализации малышей. Проведен анализ научных публикаций по базам данных РИНЦ, Cyberleninka, PubMed за 2016-2025 годы о современных представлениях о причинах, проявлениях, диагностике и эффективных путях коррекции ЗРР. Современные эпидемиологические данные показывают, что в России и ряде других стран распространённость ЗРР достигает 20-25% среди детей дошкольного возраста, а в мегаполисах этот показатель приближается к 30%. Своевременное выявление даже минимальных признаков задержки требует использования стандартизированных опросников, нейровизуализации, логопедического, сурдологического и нейропсихологического обследования. Клиническая картина ЗРР различается по глубине и структуре, может сопровождаться поведенческими проблемами, нарушениями моторики и социализации. Комплексная коррекция должна включать медикаментозную поддержку, логопедическую терапию, психолого-педагогическое сопровождение семьи и применение доказательных инновационных технологий. Особое внимание уделяется раннему скринингу, формированию командного подхода и активному вовлечению родителей в коррекционный процесс. Эффективная диагностика и коррекция ЗРР возможны только при комплексном междисциплинарном подходе с ранним выявлением, активным участием специалистов и семьи. Внедрение современных диагностических методик, развитие профилактики и повышение информированности родителей способствуют более успешной социализации и раскрытию потенциала ребёнка.

Ключевые слова: задержка речи, коррекция речи, когнитивное развитие, логопедическая помощь, речь, задержка.

SPEECH AND LANGUAGE DELAY IN CHILDREN

Zhamsaranova O. E., Shcherbak V. A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

SUMMARY

Speech and language delay (SLD) is one of the most pressing issues in pediatrics, neurology, and pedagogy. Over the past decade, there has been a steady increase in the number of children with various forms of speech and language pathology, associated with both biological and hereditary factors, as well as socio-environmental causes. The latter include a deficit of live interpersonal communication, excessive "screen time" insufficient parental involvement in verbal interaction, and the impact of the COVID-19 pandemic, which further limited opportunities for the socialization among children. An analysis of scientific publications on the data bases eLibrary, Cyberleninka, PubMed for 2016-2025 on modern ideas about the causes, manifestations, diagnosis and effective ways to correct speech retardation was conducted. Contemporary epidemiological data indicate that the prevalence of SLD in Russia and a number of other countries reaches 20–25% among preschool children, approaching 30% in large metropolitan areas. Timely identification of even minimal signs of delay requires the use of standardized screening tools, neuroimaging, and speech therapy, audiological, and neuropsychological assessments. The clinical presentation of SLD varies in severity and structure; it can be accompanied by behavioral issues, motor impairments, and socialization difficulties. Comprehensive intervention should include pharmacological support, speech-language therapy, psychological and pedagogical family support, and the application of evidence-based innovative technologies. Particular emphasis is placed on early screening, implementing a collaborative team approach, and actively involving parents in the therapeutic process. Effective diagnosis and intervention for SLD are only possible through an integrated, multidisciplinary approach involving early detection and the active participation of specialists and the family. The adoption of modern diagnostic techniques, the development of preventive strategies, and increasing parental awareness contribute to more successful socialization and the full realization of a child's potential.

Key words: speech delay, speech correction, cognitive development, speech therapy, speech, delay.

Задержка речевого развития (ЗРР) – одна из наиболее обсуждаемых проблем современной медицины и детской педагогики. Несмотря на широкое внедрение цифровых технологий в повседневную жизнь, формирование полноценной речи у детей иногда оказывается под угрозой: доступность гаджетов и постоянный поток информации не гарантируют легкости овладения языком.

Целью обзора является анализ современных представлений о причинах, проявлениях, диагностике и эффективных путях коррекции задержки речевого развития.

К методам обзора следует отнести анализ русскоязычных и англоязычных научных публикаций по базам данных РИНЦ, Cyberleninka, PubMed за 2016-2025 годы, с использованием ключевых слов при поиске: задержка речевого развития, задержка речи, нарушение речи, речь, отсутствие речи, алалия.

ЗРР – это не просто запаздывание начала разговорной деятельности, а многогранное расстройство, при котором ребёнок заметно уступает сверстникам по срокам освоения ключевых элементов языка: словарного запаса, грамматических конструкций, звукопроизношения [1]. Речь идёт о сложном, системном отклонении в развитии, требующем комплексной профессиональной диагностики и поддержки [2].

Актуальность проблемы подчеркивается не только высокой распространённостью (до 30% в отдельных популяциях), но и значительным влиянием на формирование когнитивных функций, социальной адаптации и академической успеваемости [2].

Различные научные исследования единодушно показывают: среди причин задержки – биологические, экологические и средовые факторы. Особо выделяется бесконтрольное использование современных цифровых устройств – этот фактор всё чаще называют критически значимым [1; 2].

Поэтому преодоление речевых трудностей становится возможным только при объединении усилий специалистов — логопеда, невролога, психолога и активном участии родителей. Важно своевременно замечать малейшие признаки замедленного языкового развития и не откладывать обращение за помощью: именно ранние меры создают условия для успешного «рывка» и гармоничного развития ребёнка, позволяя ему раскрыть заложенный потенциал [2]. В данном обзоре будут рассмотрены современные представления о причинах, механизмах, диагностике и путях коррекции задержки речевого развития, с акцентом на данные последних научных исследований и практические рекомендации для родителей и специалистов.

Распространённость ЗРР зависит от региона, критериев диагностики и возраста детей, однако большинство исследований отмечает устойчивую тенденцию к росту подобных нарушений. ЗРР уже невозможно рассматривать как единичную или редкую проблему. Статистические данные, которые приводят российские и зарубежные исследователи, заставляют задуматься не только педиатров и логопедов, но и всех, кто связан с воспитанием и образованием подрастающего поколения.

Эпидемиологические исследования последних лет выявляют устойчивый рост показателей распространённости ЗРР.

По результатам глобальных мета-анализов, в экономически развитых странах ЗРР диагностируется до 10% детей дошкольного возраста [3].

В России ситуация вызывает беспокойство, последние национальные исследования (2016-2024 гг.) показывают, что среди российских дошкольников ЗРР и иные речевые расстройства встречаются у 20-25%. В мегаполисах и отдельных регионах эти показатели иногда вплотную приближаются к 30%. Провоцирующими факторами являются стресс, уменьшение живого взаимодействия и рост цифровизации среды, окружающей ребёнка с рождения [4].

Существенное влияние на негативную динамику оказала пандемия COVID-19: режим изоляции, дистанционная занятость родителей, ограничение работы детских садов и кружков, а также вынужденное использование масок взрослыми (когда ребенок не видел артикуляцию взрослых) существенно затруднили социализацию малышей и стали дополнительным барьером для нормального формирования речи.

Можно с уверенностью утверждать, что распространённость задержки речевого развития в России и в мире достигла критических значений. Это не просто медицинский диагноз, а комплексная социально-педагогическая проблема, затрагивающая значительную часть детского населения. Рост показателей говорит о необходимости пересмотра подходов к ранней диагностике, расширении сети логопедических пунктов и кабинетов и, что самое главное, проведения масштабной просветительской работы с родителями о важности живого общения и вреде раннего и бесконтрольного погружения ребенка в цифровую среду. Масштабы проблемы таковы, что ее решение требует консолидированных усилий государства, системы здравоохранения, образования и, прежде всего, каждой отдельной семьи.

Чтобы разобраться в причинах задержки речевого развития, необходимо взглянуть на этот вопрос как на результат взаимодействия множества факторов, образующих индивидуальный «узор» для каждого ребёнка.

Этиология

Современные исследования раскрывают сложную многоуровневую структуру этиопатогенеза ЗРР.

1. Генетические предикторы.

Всё чаще говорится о полигенной природе предрасположенности к ЗРР, когда влияние оказывают не единичные, а десятки и сотни генов, связанных с работой нейронной сети и процессами формирования синаптической пластичности в головном мозге [5].

2. Биологические детерминанты.

Перинатальные осложнения, влияющие на центральную нервную систему, признаны одним из ключевых факторов риска для развития речевых задержек. Нарушения у плода могут возникать как в результате нежелательных событий во время беременности, так и вследствие сложных или преждевременных родов. Даже минимальные повреждения вещества мозга в этот период способны повлиять на работу тех зон, что определяют языковое восприятие и артикуляцию, в частности, области Брока и Вернике. Последствия могут проявиться не сразу, а именно в тот момент, когда мозг ребёнка должен совершить качественный скачок и начать активно осваивать язык [1].

Функциональная незрелость префронтальной коры и зоны Брока, выявляемая при функциональной магнитно-резонансной томографии, отмечается у детей с ЗРР [5].

3. Неврологические и соматические заболевания.

Языковое развитие строится на сложной координатности мозговых структур. Поэтому детям с заболеваниями вроде синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра (РАС), эпилепсия, последствиями тяжёлых нейроинфекций или черепно-мозговых травм особенно часто встречается задержка становления устной речи.

Не стоит недооценивать и влияние тугоухости: даже умеренное снижение слуха способно сделать речь окружающих «неразборчивой» для ребёнка и затормозить речь [6].

Врожденные аномалии развития: «заячья губа», «волчья пасть» [7].

4. Социально-средовые факторы.

Длительное экранное время объективно связано с повышением вероятности задержки речи, поскольку заменяет реальное речевое общение с близкими и сверстниками.

Недостаток содержательного, разнообразного устного общения в семье зачастую приводит к заметному замедлению у ребёнка формирования активной речи [8].

Если ребёнок оказывается в многоязычной среде, но не получает при этом системной языко-

вой поддержки, это также может выступать фактором риска для речевого отставания [2].

Следовательно, задержка развития речи почти никогда не обусловлена исключительно одной причиной. Чаще всего речь идёт о сложном взаимодействии унаследованных и приобретённых особенностей, когда, например, биологическая предрасположенность усиливается влиянием ограниченного общения, неблагоприятной языковой среды или перенасыщенности гаджетами. Современная коррекция должна быть направлена не только на формирование речи как таковой, но и на улучшение тех фундаментальных психофизиологических и социальных механизмов, что лежат в её основе.

Классификация

Выделяют первичные (изолированные), вторичные и смешанные нарушения речи [6; 10].

К первичным относят:

- специфические расстройства речевой артикуляции;
- расстройство экспрессивной речи;
- расстройство рецептивной речи;
- смешанная - экспрессивно-импрессивная задержка [9].

Вторичные нарушения речи наблюдаются при:

- расстройствах аутистического спектра;
- умственной отсталости;
- сенсорных дефицитах;
- социальной депривации.

Таким образом, задержка речевого развития – это не диагноз, а обобщающий термин, за которым может стоять множество принципиально разных состояний. Правильная и детальная классификация – это первый шаг. Определив, что именно у ребенка: первичная темповая задержка или вторичное нарушение на фоне РАС, моторная или сенсорная недостаточность, — специалисты могут назначить адекватное лечение и построить адресную, эффективную коррекционную программу. Без этого понимания усилия могут быть потрачены впустую, а время для помощи ребенку будет упущено.

Клиническая картина

Современная наука позволяет достаточно чётко обозначить ключевые возрастные этапы и ранние признаки задержки речевого развития.

Ранние признаки.

0-12 месяцев: отсутствие или бедность гуления и лепета. Не реагирует на обращенную речь оживлением.

1-1,5 года: отсутствие или минимальное количество слов. Непонимание простых инструкций и вопросов.

1,5-2 года: словарный запас минимальный. Ребенок не пополняет активный лексикон. Невладение строить простые фразы из двух слов. Не-

способность показать названные части тела, предметы на картинке. Отсутствие вопросов.

2-3 года – этап манифестации проблемы: отсутствие фразовой речи. Ребенок общается отдельными словами, часто не связанными между собой. Постоянная замена речи жестами, мычанием, криком [11].

3-4 года: пропуски и замены слогов, неразборчивая речь. Резкое ограничение словарного запаса. Неспособность составить простое предложение [12].

5-7 лет: фонетико-фонематические нарушения: стойкое нарушение звукопроизношения, неумение различать близкие по звучанию фонемы. Лексико-грамматическое недоразвитие. Бедный словарный запас [13].

Сопутствующие симптомы:

- нарушения поведения (агрессия, истерики, гиперактивность) и мышления
- трудности социального взаимодействия [14].

Клиника ЗРР многолика и динамична. Она не ограничивается лишь отсутствием слов, но и охватывает все аспекты развития ребенка – от эмоций и поведения до мышления и социальной адаптации. Раннее выявление всего спектра симптомов от ранних признаков до структурированных нарушений в дошкольном возрасте – позволяет не просто выявлять факт задержки, а понять ее структуру и глубину, что является абсолютно необходимым для составления комплексного, эффективного плана коррекции и помощи. Игнорирование сопутствующих симптомов делает логопедическую работу малопродуктивной.

Диагностика

Включает несколько этапов.

1. Сбор анамнеза (перинатальный, наследственный, речевой, социальные условия) [15]. Используются стандартизированные опросники (MacArthur-Bates) [16]. Проводится оценка развития в условиях педиатрического приема [14].

2. Неврологический осмотр с использованием нейровизуализации (Магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография, ЭЭГ (электроэнцефалограмма) – повышение ОВ тета-ритма снижение ОВ альфа-ритма, ВЭЭГМ (видео-ЭЭГ-мониторинг) – региональная эпилептоформная активность) [17].

Цель: оценить состояние центральной нервной системы, исключить или подтвердить органическую природу нарушения.

3. Логопедическое обследование (оценка понимания, словарного запаса) [18].

4. Сурдологическое обследование [19].

Цель: исключить тугоухость как причину отсутствия речи.

5. Нейропсихологическое тестирование [9].

6. Генетическое исследование [20].

Дифференциальная диагностика проводится с РАС, умственной отсталостью, селективным мутизмом, социально коммуникативным расстройством [21; 11].

Современная диагностика ЗРР — это сложный, но абсолютно необходимый процесс, который нельзя свести к простой фразе «ребенок не говорит». Только комплексный, междисциплинарный подход позволяет за внешними признаками увидеть истинную причину проблемы и наметить наиболее эффективный путь ее преодоления, обеспечив ребенку не просто появление слов, а полноценное и гармоничное развитие в целом.

Лечение и коррекция

Преодоление задержки речевого развития – это не просто «научить ребенка говорить». Это сложный, многоуровневый процесс, направленный на запуск и нормализацию тех нейрофизиологических и психических процессов, которые лежат в основе речевой функции. Успех возможен только при условии интеграции медицинского, педагогического и психологического направлений, а также активного и осознанного участия семьи. Своевременное начало оказания помощи оптимизирует психоречевое развитие детей, возможности образовательного процесса [22].

При данной проблеме наибольший эффект оказывает ранняя коррекция [23].

Современные подходы к терапии основаны на принципах доказательной медицины.

1. Медикаментозная терапия: [21].

- нейрометаболические препараты;
- ноотропные средства;
- антиоксиданты при признаках оксидативного стресса.

2. Немедикаментозные методы:

- транскраниальная микрополяризация [24];
- биоакустическая коррекция (курсы по 10-15 сеансов) [25];
- логопедический массаж и артикуляционная гимнастика [21];
- PROMPT (Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets) [26].

3. Психолого-педагогическая коррекция:

- стимуляция речевой активности через игровую деятельность [27];
- семейное консультирование и обучение родителей [28].

4. Инновационные подходы:

- использование технологий виртуальной реальности в коррекции речевых нарушений [29];
- телемедицинские консультации для семей в отдаленных регионах [30];
- персонализированные программы скрининга [31].

Лечение и коррекция ЗРР – это марафон, а не спринт. Он требует терпения, систематичности и слаженной работы команды: невролога, логопеда-дефектолога, нейропсихолога и родителей. Успех приносит только комплексный и персонализированный подход, когда медицинские методы, направленные на устранение биологических причин, подкрепляются интенсивной, грамотно выстроенной педагогической работой и созданием обогащенной речевой среды в семье. Чем раньше начата такая работа, тем более благоприятен прогноз и выше шансы у ребенка не только догнать сверстников, но и полностью реализовать свой потенциал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ последних исследований ясно показывает, что задержка речевого развития – это не просто дефект, а сложная многоуровневая проблема, требующая системного подхода на всех этапах. Наиболее перспективными направлениями становятся следующие.

1. Введение всеобщего скрининга речевого развития раннем возрасте (начиная с 12-18 месяцев), что позволяет заметить риски до появления явных отклонений.
2. Формирование профессиональных мультидисциплинарных команд, где специалисты разных профилей объединяют усилия для комплексной диагностики и сопровождения ребёнка.
3. Применение только тех терапевтических и педагогических вмешательств, чья эффективность подтверждена научными данными и клинической статистикой.
4. Вовлечение родителей и семьи как активного участника всех этапов коррекционного процесса — от первых обращений до финальной социализации.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что задержка речевого развития представляет сложную многофакторную проблему, требующую комплексного подхода. Будущее этой области связано с развитием технологий – генетических тестов, молекулярной диагностики, современных методов визуализации головного мозга и персонализированных коррекционных программ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разинькова Н. С., Хмелевская И. Г., Миненкова Т. А., Матвиенко Е. В., Кривдина Н. Д., Серёжкина А. В., Глотова И. В. Современные аспекты диагностики ЗРР. Вестник Вол-

гГМУ.2019;4(72):129-131. doi:10.19163/1994-9480-2019-4(72)-129-131.

2. Ягумова К. В., Лайнетдинова Д. Д. Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):23-30. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-23-30.

3. Norbury C. F., Gooch D., Wray C., Baird G., Charman T., Simonoff E., Vamvakas G., Pickles A. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(11):1247-1257. doi:10.1111/jcpp.12573.

4. Макаров И. В., Емелина Д. А. Нарушения речевого развития у детей. Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(4):101-105. URL: https://psychiatr.ru/files/magazines/2017_12_scp_1221.pdf. (Дата обращения: 12.11.2025).

5. Ворсобица Н. В., Зиновьева В. Н. Особенности речевых нарушений у детей с генетическими синдромами. Проблемы современного педагогического образования. 2020;69(4):51-54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rechevyh-narusheniy-u-detey-s-geneticheskimi-sindromami>. (Дата обращения: 12.11.2025).

6. Заваденко Н. Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;1:101-107. doi:10.26442/26586630.2019.1.190255.

7. Ибраева Р. А., Бактыбаева Д. А. Некоторые вопросы речевого развития у детей дошкольного возраста. Актуальные исследования. 2023;35(165):64-68. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=54364609>. (Дата обращения: 12.11.2025).

8. Sylvestre A, Di Sante M, Julien C, Bouchard C, Mérette C. Developmental trajectories of speech and language in neglected children aged 3 to 5 years: Results of the ELLAN study. Child Abuse Negl. 2023;146(106448):1-8. doi:10.1016/j.chiabu.2023.106448.

9. Бобылова М. Ю., Браудо Т. Е., Казакова М. В., Винярская И. В. Задержка речевого развития у детей: введение в терминологию. Русский журнал детской неврологии. 2017;(1):56-62. doi:10.17650/2073-8803-2017-12-1-56-62.

10. Карелина И. Б., Соломатина Г. Н. Современные подходы к классификациям речевых нарушений. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Гуманитарные науки. 2024;5(2):63-67. doi:10.37882/2223-2982.2024.5-2.17.

11. Nouraey P., Ayatollahi M. A., Moghadas M. Late Language Emergence: A literature review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2021;21(2):182-190. doi:10.18295/squmj.2021.21.02.005.

12. Варфоломеева Т. В., Вершинина А. В., Козырева Д. О. Развитие связной речи старших

дошкольников с задержкой психического развития средствами речевых. Векторы развития дошкольного образования в едином образовательном пространстве. 2024;204-211. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=72584857>. (Дата обращения: 13.11.2025).

13. Зыков В. П., Комарова И. Б. Нарушения развития речи у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):106-110. doi:10.17116/jnevro2021121111106.

14. Магомедова З. З., Миназова В. М. Задержка речевого развития у детей: причины, классификация. Педагогическая деятельность как творческий процесс: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). Грозный. 2020;342-348. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44254767>. (Дата обращения: 15.11.2025).

15. Frelinger C., Gardner R. M., Huffman L. C., Whitgob E. E., Feldman H. M., Barnett Y. Detection of Speech-Language Delay in the Primary Care Setting: An Electronic Health Record Investigation. J Dev Behav Pediatr. 2023;44(3):196-203. doi:10.1097/DBP.0000000000001167.

16. Тадевосян Э. Р., Тоноян В. А. Макаптуровский опросник как инструмент оценки речи и коммуникации детей 1,6-3 лет. Университет: психология и образование. 2024;7(121):10-13. doi:10.32743/UniPsy.2024.121.7.17750.

17. Петров А. П., Маруева Н. А., Шишов Ю. А., Лазарева В. В., Баркан В. С. Эпилептиформная активность у детей с расстройствами аутистического спектра и нарушениями развития речи. Забайкальский медицинский вестник. 2023;(3):53-57. doi:10.52485/19986173_2023_3_53.

18. Долгушина Н. А., Птиченко Ю. В. Диагностика лексической стороны речи у старших дошкольников с задержкой психического развития. Гуманитарно-педагогические исследования. 2025;9(2):14-19. doi:0.18503/2658-3186-2025-9-2-14-1.

19. Кузнецова Е. Задержка речевого развития: нейрофизиологический подход. Врач. 2017;(8):47-50. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29923199>. (Дата обращения: 15.11.2025).

20. Морозова Э. А., Белоусова М. В., Морозов Д. В., Габелко Д. И., Боголюбова В. В. Генетические аспекты речевых нарушений у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(9):(2):87-91. doi:10.17116/jnevro202312309287.

21. Преображенская И. С. Задержка речевого и психомоторного развития у детей: основные причины, диагностика, подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(33):42-51. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-33-42-51.

22. Архипова С. Н., Саввина Е. Г. Развитие речевой активности у детей раннего возраста с задержкой речевого развития. МНКО. 2024;4(107):135-137. doi:10.24412/1991-5497-2024-4107-135-137.

23. Меженцева Г. Н., Бокач У. И. Сравнительная характеристика признаков благополучного и неблагополучного развития речи у ребенка дошкольного возраста Мир педагогики и психологии. 2019;4(33):64-68. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38242219>. (Дата обращения: 18.11.2025).

24. Князева О. В., Белоусова М. В., Прусаков В. Ф., Зайкова Ф. М. Применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(1):65-68. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37037365>. (Дата обращения: 12.11.2025).

25. Колчева Ю. А., Константинов К. В., Беникова Е. В. Применение метода «биоакустическая коррекция» при лечении задержки речевого развития у детей. Университетская клиника. 2016;12(2):49-51. doi:10.26435/uc.v0i4(41).717.

26. Namasivayam A. K., Huynh A., Granata F., Law V., van Lieshout P. PROMPT intervention for children with severe speech motor delay: a randomized control trial. Pediatr Res. 2021;89(3):613-621. doi:10.1038/s41390-020-0924-4.

27. Ончурова К. В. Стимулирование речевой активности детей раннего возраста с задержкой речевого развития. Педагогический вестник. 2019;10:22-25. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41414912>. (Дата обращения: 16.11.2025).

28. Neumann K., Kauschke C., Fox-Boyer A., Lüke C., Sallat S., Kiese-Himmel C. Clinical practice guideline: Interventions for Developmental Language Delay and Disorders. Dtsch Arztebl Int. 2024;121(5):155-162. doi:10.3238/arztebl.m2024.0004.

29. Свиридова М. К., Ершова Р. В. Применение технологий виртуальной реальности в практической психологии: российский и зарубежный опыт. Психолог. 2025;(4):35-41. doi:10.25136/2409-8701.2025.4.75119.

30. Медведева Е. И., Александрова О. А., Крошили С. В. Телемедицина в современных условиях: отношение социума и вектор развития. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2022;15(3):200-222. doi:10.15838/esc.2022.3.81.11.

31. Jullien S. Screening for language and speech delay in children under five years. BMC Pediatr. 2021;21(1):362(1-7). doi:10.1186/s12887-021-02817-7.

REFERENCES

1. Razinkova N. S., Khmelevskaya I. G., Minenkova T. A., Matvienko E. V., Krivdina N. D., Serezhkina A. V., Glotova I. V. Modern aspects of the diagnosis of speech delay Journal of VolgSMU. 2019;4(72):129-131. doi:10.19163/1994-9480-2019-4(72)-129-131. (In Russ.).
2. Yagunova K. V., Gaynetdinova D. D. Speech disorders in young and preschool children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(6):23-30. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-23-30. (In Russ.).
3. Norbury C. F., Gooch D., Wray C., Baird G., Charman T., Simonoff E., Vamvakas G., Pickles A. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(11):247-257. doi:10.1111/jcpp.12573.
4. Makarov I. V., Emelina D. A. Speech development disorders in children. Social and Clinical Psychiatry. 2017;27(4):101-105. URL:https://psychiatr.ru/files/magazines/2017_12_scp_1221.pdf. (Accessed november 12, 2025). (In Russ.).
5. Vorsobina N. V., Zinovyeva V. N. Features of speech disorders in children with genetic syndromes. Problems of Modern Pedagogical Education. 2020;69(4):51-54. URL:https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-rechevyh-narusheniy-u-detey-s-geneticheskimi-sindromami. (Accessed november 12, 2025). (In Russ.).
6. Zavadenko N. N. Speech disorders in children with neurological diseases. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019;(1):101-107. doi:10.26442/26586630.2019.1.190255. (In Russ.).
7. Ibraeva R. A., Baktybayeva JA. A. Some issues of speech development in preschool children Astana International University. 2023;35(165):64-68. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=54364609. (Accessed november 12, 2025). (In Russ.).
8. Sylvestre A., Di Sante M., Julien C., Bouchard C., Mérette C. Developmental trajectories of speech and language in neglected children aged 3 to 5 years: Results of the ELLAN study. Child Abuse Negl. 2023;146:106448:P.1-8. doi:10.1016/j.chiabu.2023.106448.
9. Bobylova M. Y., Braudo T. E., Kazakova M. V., Vinyarskaya I. V. Delayed speech development in children: Introduction to terminology. Russian Journal of Child Neurology. 2017;12(1):56-62. doi:10.17650/2073-8803-2017-12-1-56-62. (In Russ.).
10. Karelina I. B., Solomatina G. N. Modern approaches to the classifications of speech disorders. Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Humanities. 2024;(5/2):63-67. doi:10.37882/2223-2982.2024.5-2.17. (In Russ.).
11. Nouraey P., Ayatollahi M. A., Moghadas M. Late Language Emergence: A literature review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2021;21(2):182-190. doi:10.18295/squmj.2021.21.02.005.
12. Varfolomeeva T. V., Vershinina A. V., Kozyreva D. O. Forming of coherent speech of preschoolers with delayed mental development as a means of communicative competence In Vectors of development of preschool education in a single educational space. 2024;204-211. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=72584857 (Accessed november 12, 2025). (In Russ.).
13. Zykov V. P., Komarova I. B. Development of speech disorders in children Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(11):106-110. doi:10.17116/jnevro202112111106. (In Russ.).
14. Magomedova Z. Z., Minazova V. M. Delayed speech development in children: causes, classification. Pedagogical activity as a creative process: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference (with international participation), Grozny 2020;342-348. URL:https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44254767. (Accessed november 15, 2025). (In Russ.).
15. Frelinger C., Gardner R. M., Huffman L. C., Whitgob E. E., Feldman H. M., Bannett Y. Detection of Speech-Language Delay in the Primary Care Setting: An Electronic Health Record Investigation. J Dev Behav Pediatr. 2023; 44(3):196-203. doi:10.1097/DBP.0000000000001167.
16. Adevosyan E. R., Tonoyan V. A. MacArthur questionnaire as a tool for assessing speech and communication in children 1.6-3 year. Universum: Psychology and Education. 2024;7(121):10-13. doi:10.32743/UniPsy.2024.121.7.17750. (In Russ.).
17. Petrov A. P., Marueva N. A., Shirshov Yu. A., Lazareva V. V., Barkan V. S. Epileptiform activity in children with autism spectrum disorders and speech development disorders. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2023;3:53-51. DOI: 10.52485/19986173.2023.3.53. (In Russ.).
18. Dolgushina N. A., Ptichenko Yu. V. Mentally Retarded Older Preschoolers' Lexical Part of Speech – Diagnostics and Development Humanitarian and Pedagogical Research. 2025;9(2):14-19. doi:10.18503/2658-3186-2025-9-2-14-1. (In Russ.).
19. Kuznetsova E. Speech retardation: a neurophysiological approach. The Doctor. 2017;(8):47-50. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=29923199. (Accessed november 15, 2025). (In Russ.).
20. Morozova E. A., Belousova M. V., Morozov D. V., Gabelko D. I., Bogolyubova V. V. Genetic aspects of speech disorders in children. S.S. Korsakov Journal of Neurology and

Psychiatry. 2023;123(9);2;87-91. doi:10.17116/jnevro202312309287. (In Russ.).

21. Preobrazhenskaya I. S. Delayed speech and psychomotor development in children: the main causes, diagnosis, approaches to therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(30):42-51. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-33-42-51. (In Russ.).

22. Arkhipova S. N., Savvina E. G. Development of speech activity in young children with delayed speech development. *Scientific Electronic Journal Student Forum*. 2024;4(107):135-137. doi:10.24412/1991-5497-2024-4107-135-137. (In Russ.).

23. Mezhentseva G. N., Bokach, U. I. Comparative characteristics of signs of successful and dysfunctional development of speech in a child of preschool age. *World of Pedagogy and Psychology*. 2019;(4):64-68. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38242219>. (Accessed November 18, 2025). (In Russ.).

24. Knyazeva O. V., Belousova M. V., Prusakov V. F., Zaykova F. M. Transcranial micropolarization application in complex rehabilitation in children with expressive speech disorder. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(1):65-68. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37037365>. (Accessed november 12, 2025). (In Russ.).

25. Kolcheva Y. A., Konstantinov K. V., Benikova E. V. The efficiency of bio-acoustic correction method in treatment of speech development delay in children. *University Clinic*. 2016;12(2):49-51. doi:10.26435/uc.v0i4(41).717. (In Russ.).

26. Namasivayam AK., Huynh A., Granata F., Law V., van Lieshout P. PROMPT intervention for children with severe speech motor delay: a randomized control trial. *Pediatr*. 2021;89(3):613-621. doi:10.1038/s41390-020-0924-4.

27. Onchurova K. V. Stimulation of speech activity of young children with speech retardation. *Pedagogical Bulletin*. 2019;(10):22-25. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41414912>. (Accessed november 16, 2025). (In Russ.).

28. Neumann K., Kauschke C., Fox-Boyer A., Lüke C., Sallat S., Kiese-Himmel C. Clinical practice guideline: Interventions for Developmental Language Delay and Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(5):155-162. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0004.

29. Sviridova M. K., Ershova R. V. The use of virtual reality technologies in practical psychology: Russian and international experience. *Psychology*. 2025;(4):35-41. doi:10.25136/2409-8701.2025.4.75119. (In Russ.).

30. Medvedeva E. I., Aleksandrova O. A., Kroshilin S. V. Telemedicine in modern conditions: The attitude of society and the vector of development. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2022;15(3):200-222. doi:10.15838/esc.2022.3.81.11. (In Russ.).

31. Jullien S. Screening for language and speech delay in children under five years. *BMC Pediatr*. 2021;21:362(1-7). doi:10.1186/s12887-021-02817-7.

Подписано в печать 27.05.2026 г.

Дата выхода в свет (вставит типография)

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно. Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7