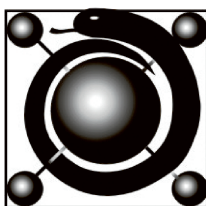


ISSN 2070-8092



ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 28

Volume 28

№4

2025

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 28	№ 4	Volume 28
--------	-----	-----------

2025

«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
И. И. Фомочкина

Заместитель главного редактора
А. А. Биркун

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Ю. Э. Доброхотова, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов,
С. И. Жадько, К. А. Зыков, И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская,
Ю. Л. Криворутченко, А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло,
В. Е. Радзинский, А. Г. Резников, 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 № 9 от 28.10.2025 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, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С.**
 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ШВА И ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СВАРКИ В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ВУЛЬВЫ НА ФОНЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛИХЕНА5
- Sovpel O. V., Malik A. V., Strelchenko Yu. I., Sovpel I. V., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S.**
 COMPARATIVE EFFICACY OF SURGICAL SUTURE AND HIGH-FREQUENCY WELDING IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE VULVA AGAINST THE BACKGROUND OF LICHEN SCLEROSUS.....5
- Усеинова Р. Х., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Агеева Е. С., Репинская И. Н.**
 РОЛЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА В ИЗМЕНЕНИИ ГЕОМЕТРИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА13
- Useinova R. Kh., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Ageeva E. S., Repinskaya I. N.**
 THE ROLE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN IN CHANGING THE GEOMETRY OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS13
- Шиклеева М. И., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.**
 ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ19
- Shikleeva M. I., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.**
 DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIASIS AT THE STAGE OF SANATORIUM-RESORT TREATMENT.....19
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- CLINICAL CASE**
- Макаров И. В., Лопухов Е. С., Байдулин В. О., Лунина А. В., Сорокина В. В.**
 ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ КАК ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ26
- Makarov I. V., Lopukhov E. S., Baidulin V. O., Lunina A. V., Sorokina V. V.**
 HYPOCALCEMIC CRISIS AS A LIFE-THREATENING COMPLICATION AFTER TOTAL PARATHYROIDECTOMY IN A PATIENT WITH TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM.....26
- Мещерякова А. В., Сёмкин К. В., Насибуллаев И. Д., Сеид-Абла Э. Р., Коростелёва Т. В.**
 КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОГО ОПЫТА НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ.....33
- Meshcheryakova A. V., Semkin K. V., Nasibullaev I. D., Seid-Abla E. R., Korosteleva T. V.**
 COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE FIRST EXPERIENCE OF NEUROSURGICAL TREATMENT OF PHARMACORESISTIVE EPILEPSY IN YOUNG PEOPLE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA.....33
- Новикова А. В., Сергийко С. В., Буторин А. С., Тюльганова В. Л.**
 ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА40
- Novikova A. V., Sergiyko S. V., Butorin A. S., Tyulganova V. L.**
 PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, COMPLICATED BY LIFE-THREATENING HYPERCALCEMIA UNDER THE GUISE OF ACUTE PANCREATITIS40

Пампутис С. Н., Михайличенко В. Ю., Патрунов Ю. Н., Червяков Ю. В., Лопатникова Е. Н., Абрамова А. Г.	
МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА	49

Pamputis S. N., Mykhaylichenko V. Yu., Patrunov Y. N., Chervyakov Yu. V., Lopatnikova E. N., Abramova A. G.	
LOW-INVASIVE TREATMENT FOR RECURRENT PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM	49

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ HISTORY OF MEDICINE

Завадский А. В.	
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И КАФЕДРЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ	55

Zavadskiy A. V.	
HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF THE OTORHINOLARYNGOLOGY SERVICE AND THE DEPARTMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY IN THE REPUBLIC OF CRIMEA	55

ОБЗОРЫ REVIEWS

Агеева Е. С., Штыгашева О. В.	
ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЯХ	60

Ageeva E. S., Shtygasheva O. V.	
THYROID PATHOLOGY IN COMORBID COMBINATIONS	60

Зиглер Г. Д., Егоров А. В., Мамаева А. Р., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С.	
ОРГАНСОБЕРЕГАЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИИ ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	73

Ziegler G. J., Egorov A. V., Mamaeva A. R., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S.	
ORGAN-PRESERVING SURGERY IN THE TREATMENT OF INSULIN-PRODUCING NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS	73

Знаменская Л. К., Смуглов Е. П., Попенко Ю. О., Онучина И. Г.	
ВЛИЯНИЕ НИЗКОГИСТАМИНОВОЙ ДИЕТЫ И КОРРЕКЦИЯ ПИЩЕВОГО РАЦИОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕ	84

Znamenskaya L. K., Smuglov E. P., Popenko Yu. O., Onuchina I. G.	
EFFECT OF A LOW-HISTAMINE DIET AND CORRECTION OF THE FOOD RATION IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA	84

Корсунская Л. Л., Агеева Е. С., Гафарова М. Т., Токарев А. С.	
ОСТРАЯ НЕЙРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ БЕЛЛА ИЛИ НЕЙРОБОРРЕЛИОЗ? ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ	94

Korsunskaya L. L., Ageeva E. S., Gafarova M. T., Tokarev A. S.	
ACUTE FACIAL NERVE NEUROPATHY IN CHILDREN: IDIOPATHIC BELL Palsy OR NEUROBORRELIOSIS? DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES	94

Ян И., Вартанова С. С., Вартанов А. С., Ветшев Ф. П., Русскова К. С., Жемерикин Г. А., Егоров А. В.	
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕПАРАЗИТАРНЫХ КИСТ ПЕЧЕНИ	103

Yang Y., Vartanova S. S., Vartanov A. S., Vetshev F. P., Russkova K. S., Zhemerikin G. A., Egorov A. V.	
NEW APPROACHES IN MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SIMPLE LIVER CYSTS	103

ТЕЗИСЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «НЕОТЛОЖНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ, СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ В КРЫМУ»	113
---	-----

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ШВА И ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СВАРКИ В ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ВУЛЬВЫ НА ФОНЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛИХЕНА

Совпель О. В.^{1,2}, Малик А. В.¹, Стрельченко Ю. И.², Совпель И. В.^{1,2}, Михайличенко В. Ю.³, Паршин Д. С.⁴

¹Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, 283015, пр. Богдана Хмельницкого, д.102, Донецк, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации 283003, пр-кт Ильича, д. 16, Донецк, 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», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для переписки: Паршин Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, MD, Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Sovpel O. V., <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>,

Malik A. V., <https://orcid.org/0009-0001-6316-7364>

Strelchenko Yu. I., <https://orcid.org/0009-0009-3154-5509>,

Sovpel I. V., <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>,

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

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

РЕЗЮМЕ

Склерозирующий лихен – хроническое воспалительное заболевание аногенитальной области, являющееся значимым фактором риска развития агрессивных форм рака вульвы. Частота рака вульвы в полевные десятилетия увеличилась на 50%. Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности традиционного хирургического шва (ТХШ) и высокочастотной электрохирургической сварки тканей (ВЭСТ) в лечении плоскоклеточного рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном. Материал и методы. В исследование включены 73 пациентки с плоскоклеточным раком вульвы на фоне склерозирующего лихена, разделенные на группы с традиционным швом (ТХШ, n=34) и электрохирургической сваркой (ВЭСТ, n=39). При II стадии (n=29) выполнялась простая вульвэктомия (13 ТХШ, 16 ВЭСТ), при II-III стадиях (n=44) – радикальная вульвэктомия (21 ТХШ, 23 ВЭСТ). Оценивались интраоперационные показатели, осложнения, отдаленные исходы и регресс симптоматики. Статистическая обработка проводилась при $p < 0,05$. Результаты. Исследование выявило преимущества ВЭСТ перед ТХШ в лечении рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном: сокращение времени операции (в 1,9 раза), снижение кровопотери (в 3,2 раза) и частоты послеоперационных осложнений (геморрагии – 0% против 19,0%, нагноения – 5,6% против 20,0%, лимфоциты – 0% против 13,3%). ВЭСТ увеличил безрецидивный период, улучшил пятилетнюю выживаемость (с $71,4 \pm 3,6\%$ до $77,0 \pm 2,4\%$ при T3N0M0 и с $52,9 \pm 2,2\%$ до $56,1 \pm 2,4\%$ при распространенных формах) и снизил частоту местных рецидивов (с $17,1 \pm 2,0\%$ до $12,9 \pm 2,1\%$ и с $19,0 \pm 2,8\%$ до $15,7 \pm 1,1\%$ соответственно). Заключение. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что метод ВЭСТ не только улучшает непосредственные интраоперационные показатели, но и существенно влияет на отдаленные результаты лечения, что делает его перспективной альтернативой традиционным хирургическим методикам при лечении рака вульвы на фоне склерозирующего лихена.

Ключевые слова: склерозирующий лихен, рак вульвы, электрохирургическая сварка тканей, метод Патона, осложнения рака вульвы.

COMPARATIVE EFFICACY OF SURGICAL SUTURE AND HIGH-FREQUENCY WELDING IN THE TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE VULVA AGAINST THE BACKGROUND OF LICHEN SCLEROSUS

Sovpel O. V.^{1,2}, Malik A. V.¹, Strelchenko Yu. I.², Sovpel I. V.^{1,2}, Mikhailichenko V. Yu.³, Parshin D. S.⁴

¹G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk, Russia

²M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

³Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

Sclerosing lichen is a chronic inflammatory disease of the anogenital area, which is a significant risk factor for the development of aggressive forms of vulvar cancer. The incidence of vulvar cancer has increased by 50% in the last decade. The aim of the study was to compare the effectiveness of traditional surgical suturing (TSS) and high-frequency electro-surgical tissue welding (HETSW) in the treatment of squamous cell vulvar cancer associated with sclerosing lichen. Material and methods. The study included 73 patients with squamous cell carcinoma of the vulva against the background of lichen sclerosis, divided into groups with traditional suture (TSS, n=34) and electrosurgical welding (HETSW, n=39). In stage II (n=29), simple vulvectomy (13 TSS, 16 HETSW) was performed, and in stages II-III (n=44), radical vulvectomy (21 TSS, 23 HETSW) was performed. Intraoperative indicators, complications, long-term outcomes, and regression of symptoms were evaluated. Statistical analysis was performed at $p < 0.05$. Results. The study revealed the advantages of HETSW over TSS in the treatment of vulvar cancer associated with lichen sclerosis: reduced surgery time (by 1.9 times), reduced blood loss (by 3.2 times) and the frequency of postoperative complications (hemorrhages – 0% vs. 19.0%, suppuration – 5.6% vs. 20.0%, lymphocysts – 0% vs. 13.3%). VEST increased the disease-free period, improved the five-year survival rate (from $71.4 \pm 3.6\%$ to $77.0 \pm 2.4\%$ for T3N0M0 and from $52.9 \pm 2.2\%$ to $56.1 \pm 2.4\%$ for common forms) and reduced the incidence of local relapses (from $17.1 \pm 2.0\%$ to $12.9 \pm 2.1\%$ and from $19.0 \pm 2.8\%$ up to $15.7 \pm 1.1\%$, respectively). Conclusion. The data obtained convincingly demonstrate that the HETSW method not only improves immediate intraoperative indicators, but also significantly affects the long-term results of treatment, which makes it a promising alternative to traditional surgical techniques in the treatment of vulvar cancer against the background of lichen sclerosis.

Key words: lichen sclerosis, vulvar cancer, electrothermal tissue welding, Paton method, vulvar cancer complications

Склерозирующий лишень аногенитальной области представляет собой хроническое воспалительное заболевание, преимущественно возникающее у женщин в постменопаузе и сопровождающееся прогрессирующими структурными изменениями эпидермальных и дермальных тканей [1-3]. Современные исследования подтверждают, что данная патология служит значимым фактором риска развития карциномы вульвы, существенно влияя на ее гистопатологические характеристики, иммунное микроокружение и клиническое течение [4-7].

Высокочастотная электрохирургическая сварка тканей (ВЭСТ) осуществлялась с использованием специализированного аппаратного комплекса разработки Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины [8; 10]. Техническая реализация метода основана на применении высокочастотного генератора мощностью 500 ВА с входными параметрами 220 В/50 Гц и выходными характеристиками 280 В/440 Гц, габаритами 300×160×220 мм и массой 16 кг, работающего в комплекте с биполярными хирургическими инструментами (пинцетами, зажимами, лапароскопическими насадками) и вспомогательным оборудованием. Система функционирует по принципу замкнутого контура управления с обратной связью, обеспечивающего прецизионный контроль параметров сварного соединения. Технологическая последовательность включает этапы точного позиционирования тканевых поверхностей, дозированной механической компрессии биполярными электродами, подачи программируемого высокочастотного тока и ав-

томатического прекращения энергоподдачи по завершении цикла. Физико-химический механизм основан на феномене контролируемой термоденатурации коллагеновых волокон, обеспечивающей формирование гомогенного соединения при минимальном паратермическом воздействии. В клинической практике были зарегистрированы типовые технические осложнения, включающие локальные электротермические повреждения при превышении рабочих параметров, механическую травматизацию вследствие избыточной компрессии, снижение эффективности при работе с увеличенной толщиной тканевого массива, ухудшение проводимости при контаминации электродных поверхностей и возникновение паразитных токов при нарушении целостности изоляционного покрытия. Метод электрохирургической сварки тканей представляет особый интерес в лечении рака вульвы ассоциированного со склерозирующим лихеном, где традиционное ушивание часто осложняется выраженным фиброзом и плохой васкуляризацией тканей [9].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности традиционного хирургического шва и высокочастотной электрохирургической сварки тканей в лечении плоскоклеточного рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 73 пациентки с гистологически верифицированным плоскоклеточным раком вульвы на фоне склерозирующего лишена.

Для сбора данных проведен систематический ретроспективный анализ медицинской документации, включая истории болезни, протоколы операций. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания №14 от 07.02.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

В зависимости от применяемой методики хирургического вмешательства пациентки были разделены на две группы: 34 больных составили группу с традиционным хирургическим швом (ТХШ) и 39 пациенток – группу с использованием ВЭСТ аппаратом Б. Е. Патона. При II стадии заболевания 29 случаев, выполнялась простая вульвэктомия (13 операций с ТХШ и 16 – с ВЭСТ). Пациенткам с II-III стадиями (44 случая) проведена радикальная вульвэктомия (21 вмешательство с

ТХШ и 23 – с ВЭСТ). Оценка результатов включала анализ интраоперационных показателей (длительность операции, объем кровопотери), частоты послеоперационных осложнений и отдаленных исходов с учетом регресса клинической симптоматики (зуда, лейкоплакии, опухолевых очагов). Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести патологии и видам оперативного лечения.

Для получения математических результатов были использованы программы Statistica 5.5 и MedStat v. 5.2, методы описательной статистики, для сравнения выборок использован U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых между собой выборок, а так же точный критерий Пирсона (χ^2). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил 62,4 года. Объем проведенного оперативного вмешательства больных исследуемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от объема оперативного вмешательства, включая комбинированные вмешательства

Table 1. Distribution of patients according to the volume of surgical intervention, including combined interventions

Характер оперативного вмешательства	Склерозирующий лихен n=73		Всего
	ТХШ n=34	ВЭСТ n=39	
Простая резекция вульвы	0	0	0
Вульвэктомия	13	16	29
Радикальная вульвэктомия	21	23	44
Комбинированные вмешательства			
Дистальная уретрэктомия	6		
Дистальная вагинэктомия	4		
Уретерэктомия + вагинэктомия	3		
Всего	13		

Примечание: ТХШ – традиционный хирургический шов; ВЭСТ - высокочастотная электрохирургическая сварка тканей.

Среди пациенток со II стадией рака вульвы (n=29, 39,7±5,7%) простая вульвэктомия выполнена с использованием ТХШ (n=13) и ВЭСТ (n=16). При II-III стадиях (n=44) проведена радикальная вульвэктомия: 28,8±5,3% (n=21) в группе Па (ТХШ) и 31,5±5,4% (n=23) в группе Пб (ВЭСТ). При распространении опухоли на дистальную треть уретры выполнена дистальная уретрэктомия (6 случаев, 8,2±3,2%), в 4 случаях (5,5±2,7%) дополненная резекцией нижней трети влагалища. При обширном поражении проведены комбинирован-

ные операции (уретрэктомия + вагинэктомия) у 3 пациенток (4,1±2,3%). Все вмешательства сочетались с двусторонней паховобедренной лимфаденэктомией. Следует отметить, что у пациенток со склерозирующим лихеном наблюдалась значимо более высокая частота комбинированных операций ($p<0,05$), что обусловлено необходимостью достижения радикального дистального клиренса на фоне склеротических изменений. Примечательно, что в 82% случаев комбинированные вмешательства выполнялись с применением ВЭСТ,

что подтверждает преимущества данного метода в повышении резектабельности при местно-распространенных опухолях вульвы.

Ключевые параметры оперативного вмешательства и послеоперационного течения при простой вульвэктомии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Продолжительность и объём кровопотери во время операции и осложнения раннего послеоперационного периода

Table 2. Duration and volume of blood loss during surgery and complications of the early postoperative period

Показатели	Больные раком вульвы (n=33)	
	ТХШ	ВЭСТ
Продолжительность операции (минуты)	80±10*	35±10*
Кровопотеря во время операции (мл)	830±75*	175±50*
Осложнения раннего послеоперационного периода		
Гематома п/о раны	2	0
Нагноение п/о раны	3	1
Лимфокисты	2	0
Цистит	2	2

Примечание: ТХШ – традиционный хирургический шов; ВЭСТ – высокочастотная электрохирургическая сварка тканей. * значения при $p \leq 0,05$.

При простой вульвэктомии у пациенток с раком вульвы ассоциированным со склерозирующим лихеном применение ВЭСТ сократило продолжительность операции в 2,3 раза (35±10 мин против 80±10 мин при ТХШ; $p < 0,05$) и уменьшило кровопотерю в 4,7 раза (175±50 против vs 830±75 мл; $p < 0,05$). Применение ВЭСТ в сравнении с ТХШ позволяет

сократить количество осложнений раннего послеоперационного периода: кровотечение (0% против 3,3%), нагноение (5,6% против 20,0%), формирование лимфокист (0% против 13,3%).

Результаты радикальной вульвэктомии у пациенток с раком вульвы ассоциированным со склерозирующим лихеном приведены в таблице 3.

Таблица 3. Продолжительность и объём кровопотери во время операции и осложнения раннего послеоперационного периода при радикальной вульвэктомии

Table 3. Duration and volume of blood loss during surgery and complications of the early postoperative period after radical vulvectomy

Показатели	Больные раком вульвы (n=40)	
	ТХШ	ВЭСТ
Продолжительность операции (в минутах)	140±17*	75±15*
Кровопотеря во время операции (в мл)	1050±105*	330±75*
Осложнения раннего послеоперационного периода		
Гематома п/о раны	4	0
Нагноение п/о раны	6	2
Лимфокисты	3	1
Цистит	2	2

Примечание: ТХШ – традиционный хирургический шов; ВЭСТ – высокочастотная электрохирургическая сварка тканей. * значения при $p \leq 0,05$.

Применение ВЭСТ при радикальной вульвэктомии сократило продолжительность операции в 1,9 раза (75±15 мин против 140±17 мин; $p \leq 0,001$) и уменьшило кровопотерю в 3,2 раза (330±75 мл

против 1050±105 мл; $p < 0,05$), обеспечив надежный гемостаз.

Надёжность гемостаза в группе пациенток с применением ВЭСТ подтверждает отсутствие в

группе кровотечений и гематом в операционной ране. Применение ВЭСТ полностью предотвратило геморрагические осложнения, а также снизило частоту нагноений и лимфореи и формирования лимфокист. Различия статистически значимы ($\chi^2=59,156$, $p=0,001$).

Результаты исследования выявили значимые различия в частоте и структуре поздних послеоперационных осложнений между группами пациенток, получавших разное хирургическое лечение. Наиболее распространенным осложнением в отдаленном периоде стали дизурические расстройства, которые в группе традиционного хирургического шва (ТХШ) встречались достоверно чаще – в $15,1\pm 4,2\%$ случаев (11 пациенток), тогда как при использовании ВЭСТ этот показатель составил лишь $4,1\pm 2,3\%$ (3 случая).

Особого внимания заслуживает проблема развития стеноза преддверия влагалища, которое существенно ухудшает качество жизни пациенток, приводя к выраженному дискомфорту при половой жизни или полной невозможности половых контактов. В группе ТХШ данное осложнение было диагностировано у $33,3\%$ больных (7 из 21), при этом отмечалось различное распределение по степени тяжести: легкая степень – 1 случай ($4,8\%$), умеренная – 4 случая ($19,0\%$), тяжелая – 2 случая ($9,5\%$). В ВЭСТ-группе стеноз выявлен лишь у $10,5\%$ пациенток (2 из 19), причем все случаи относились к легкой степени ($p=1,8-2,6$, $p>0,05$). Суммарный анализ частоты поздних осложнений продемонстрировал статистически значимое преимущество метода ВЭСТ ($\chi^2=89,783$, $p=0,0001$).

Результаты исследования продемонстрировали значимые различия в характеристиках рецидивов между группами пациенток. В группе традиционного хирургического шва средняя продолжительность безрецидивного периода составила $24,6\pm 3,0$ месяца, тогда как в группе высокочастотной электрохирургической сварки тканей этот показатель достиг $26,2\pm 5,0$ месяца, хотя различия не были статистически значимыми. При анализе структуры рецидивов в группе ТХШ было зафиксировано $76,2\%$ случаев (16 из 21 пациентки), при этом у $43,8\%$ больных наблюдался изолированный зуд интенсивностью 2-3 балла, у $37,5\%$ – сочетание зуда с участками лейкоплакии, и у $18,7\%$ – изолированные очаги лейкоплакии без зуда. В группе ВЭСТ частота рецидивов была существенно ниже – $47,4\%$ (9 из 19 пациенток), причем в $55,6\%$ случаев отмечался только зуд, а в $22,2\%$ – изолированная лейкоплакия. Статистический анализ подтвердил значимые различия между группами ($\chi^2=27,609$, $p=0,0001$). Особенно показательными стали результаты у пациенток с местно-распространенным процессом (T3N0M0), где при-

менение ВЭСТ позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с $71,4\pm 3,6\%$ до $77,0\pm 2,4\%$ и снизить частоту местных рецидивов с $17,1\pm 2,0\%$ до $12,9\pm 2,1\%$ ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что метод ВЭСТ не только способствует увеличению продолжительности безрецидивного периода, но и существенно изменяет характер рецидивов в сторону менее выраженных клинических проявлений, что имеет важное значение для качества жизни пациенток после радикального лечения рака вульвы. У пациенток с величиной опухоли более $3,5$ см, с прорастанием в прилегающие тазовые органы и метастазами в пахово-бедренные лимфоузлы, которым были выполнены радикальная вульвэктомия с применением ТХШ и ВЭСТ и двусторонней лимфаденэктомией, пятилетняя выживаемость составила, соответственно, $52,9\pm 2,2\%$ и $56,1\pm 2,4\%$ ($p<0,05$), а частота местных рецидивов – $19,0\pm 2,8\%$ и $15,7\pm 1,1\%$ наблюдений ($p<0,05$). Высокий процент излечения, по нашему мнению, свидетельствует о перспективности хирургического направления в лечении рака вульвы.

Комбинированная методика (ВЭСТ+ТХШ) при лечении местнораспространенного рака вульвы (T3N0M0) на фоне склерозирующего лихена показала значительное улучшение показателей: пятилетняя выживаемость увеличилась с $71,4\pm 3,6\%$ до $77,0\pm 2,4\%$, а частота местных рецидивов снизилась с $17,1\pm 2,0\%$ до $12,9\pm 2,1\%$. В более тяжелых случаях (опухоли $>3,5$ см с метастазами в лимфоузлы) также отмечено достоверное улучшение результатов: выживаемость возросла с $52,9\pm 2,2\%$ до $56,1\pm 2,4\%$ ($p<0,05$), а частота рецидивов уменьшилась с $19,0\pm 2,8\%$ до $15,7\pm 1,1\%$ ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение рака вульвы перешло от ультрарадикальных процедур, связанных с высокой заболеваемостью, к менее обширным операциям с лучшими психосексуальными результатами и меньшей заболеваемостью без ущерба для выживаемости [11-13].

Хирургическое вмешательство остается краеугольным камнем в лечении рака вульвы. Радикальная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией была заменена радикальной локальной резекцией с удалением сторожевого лимфатического узла на ранних стадиях заболевания. Однако роль и расстояние до патологических границ резекции до сих пор остаются предметом дискуссий как и применение дополнительных методов хирургического воздействия [14-16].

Проведенное исследование демонстрирует значимые преимущества метода высокочастотной электрохирургической сварки тканей перед тра-

диционным хирургическим швом в лечении рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном. Основные клинически значимые преимущества включают: существенное сокращение продолжительности оперативного вмешательства (в 1,9 раза), выраженное снижение интраоперационной кровопотери (в 3,2 раза), а также достоверное уменьшение частоты послеоперационных осложнений. Применение ВЭСТ позволило добиться полного отсутствия геморрагических осложнений (0% против 19,0% в группе ТХШ) и значительного снижения частоты нагноений (5,6% против 20,0%) и лимфокист (0% против 13,3%). В отдаленном периоде наблюдения метод ВЭСТ продемонстрировал увеличение продолжительности безрецидивного периода и изменение характера рецидивов в сторону менее выраженных клинических проявлений. Особенно важным представляется улучшение показателей пятилетней выживаемости (с $71,4 \pm 3,6\%$ до $77,0 \pm 2,4\%$ при ТЗН0М0 и с $52,9 \pm 2,2\%$ до $56,1 \pm 2,4\%$ при более распространенных формах) и снижение частоты местных рецидивов (с $17,1 \pm 2,0\%$ до $12,9 \pm 2,1\%$ и с $19,0 \pm 2,8\%$ до $15,7 \pm 1,1\%$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные убедительно свидетельствуют, что метод ВЭСТ не только улучшает непосредственные интраоперационные показатели, но и существенно влияет на отдаленные результаты лечения, что делает его перспективной альтернативой традиционным хирургическим методикам при лечении рака вульвы на фоне склерозирующего лихена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams T. S., Maluleke J. C., Cuello M. A. Cancer of the vagina: 2025 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2025; 171(1): 48-59. doi:10.1002/ijgo.70325.
2. Bleeker M. C., Visser P. J., Overbeek L. I., van Beurden M., Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1224-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.
3. Jhingran A. Updates in the treatment of vaginal cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2022;32(3):344-351. doi:10.1136/ijgc-2021-002517.
4. Di Stanislao M., Coadă C. A., De Terlizzi F., Di Costanzo S., Fiuzzi E., Mezzapesa F., Dondi G., Paoli D., Damiani G.R., Raspagliesi F. et al. Laser Therapy in Heavily Treated Oncological Patients Improves Vaginal Health Parameters. *Cancers.* 2024; 16(15):2722. doi:10.3390/cancers16152722
5. Olawaiye A. B., Cuello M. A., Beriwal S., Rogers L. J. Cancer of the vulva: 2025 update: FIGO Cancer Report 2025. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025;171(1):36-47. doi: 10.1002/ijgo.70390.
6. Santia M. C., Meschini T., Hsu H.C., Mateo-Kubach P., Yates E.M., Kilowski K., Zand B., Pareja R., Ramirez P.T. Current Updates on Surgical Management of Patients with Early-Stage Cervical Cancer. *Cancers (Basel).* 2025;17(13):2259. doi: 10.3390/cancers17132259.
7. Nogueira-Rodrigues A., Oonk M.H.M, Lorusso D., Slomovitz B., Leitão M.M. Jr, Baiocchi G. Comprehensive management of vulvovaginal cancers. *CA Cancer J Clin.* 2025 May 16. doi: 10.3322/caac.70014.
8. Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С. Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине).* 2024; 11(4): 101-110. doi: 10.17709/2410-1893-2024-11-4-8. EDN: JKNYUH
9. Jain V., Sekhon R., Giri Sh., Bora R. R., Batra K., Bajracharya A., Rawal S. Role of Radical Surgery in Early Stages of Vaginal Cancer—Our Experience. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2016;26(6):1176-1181. doi:10.1097/IGC.0000000000000743.
10. Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С. Ранние и поздние хирургические осложнения больных раком вульвы после хирургического лечения путём внедрения в практику высокочастотного электрохирургического сварного соединения тканей. *Современные проблемы науки и образования.* 2024;5: el. doi: 10.17513/spno.33688.
11. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И., Ивашина С. В., Баранов И. И. Современный взгляд на этиологию и патогенез предраковых заболеваний и рака вульвы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):31-38. doi: 10.24411/2303-9698-2019-11004.
12. Huang J., Chan S.C., Fung Y.C., Pang W.S., Mak F.Y., Lok V., Zhang L., Lin X., Lucero-Prisno D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: A country-based analysis of cancer registries. *Int J Cancer.* 2023;153(10):1734-1745. doi: 10.1002/ijc.34655.

13. Филинина А. В. Современные подходы к диагностике и лечению рака вульвы. Студенческий вестник: электрон. научн. журн. 2021;16(161):93-95. URL: <https://studvestnik.ru/journal/stud/herald/161>. (Дата обращения: 11.09.2025).

14. Чулкова О. В., Новикова Е. Г., Чулкова Е. А. Плоскоклеточные предраковые поражения вульвы: современные проблемы классификации и диагностики. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2019; 6(4): 172177. doi: 10.18821/23138726201964172177

15. Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., Ferretti S. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):389. doi: 10.3390/cancers14020389.

16. Carlson J. A., Ambros R., Malfetano J., Ross J., Grabowski R., Lamb P., Figge H., Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(9):932-48. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90198-8.

REFERENCES

1. Adams T. S., Maluleke J. C., Cuello M. A. Cancer of the vagina: 2025 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2025;171(1):48-59. doi:10.1002/ijgo.70325.

2. Bleeker M. C., Visser P. J., Overbeek L. I., van Beurden M., Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224-30. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.

3. Jhingran A. Updates in the treatment of vaginal cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2022;32(3):344-351. doi:10.1136/ijgc-2021-002517.

4. Di Stanislao M., Coadă C. A., De Terlizzi F., Di Costanzo S., Fiuzzi E., Mezzapesa F., Dondi G., Paoli D., Damiani G. R., Raspagliesi F., et al. Laser Therapy in Heavily Treated Oncological Patients Improves Vaginal Health Parameters. *Cancers*. 2024; 16(15):2722. doi:10.3390/cancers16152722

5. Olawaiye A. B., Cuello M. A., Beriwal S., Rogers L. J. Cancer of the vulva: 2025 update: FIGO Cancer Report 2025. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;171(1):36-47. doi: 10.1002/ijgo.70390.

6. Santia M. C., Meschini T., Hsu H. C., Mateo-Kubach P., Yates E. M., Kilowski K., Zand B., Pareja R., Ramirez P.T. Current Updates on Surgical Management of Patients with Early-Stage Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;17(13):2259. doi: 10.3390/cancers17132259.

7. Nogueira-Rodrigues A., Oonk M. H. M., Lorusso D., Slomovitz B., Leitão M.M. Jr, Baiocchi G. Comprehensive management of vulvovaginal cancers. *CA Cancer J Clin*. 2025 May 16. doi: 10.3322/caac.70014.

8. Sovpel O. V., Malik A. V., Strelchenko Yu. I., Sovpel I. V., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S. Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosus. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2024; 11(4): 101-110. (In Russ.). doi: 10.17709/2410-1893-2024-11-4-8.

9. Jain V., Sekhon R., Giri Sh., Bora R. R., Batra K., Bajracharya A., Rawal S. Role of Radical Surgery in Early Stages of Vaginal Cancer—Our Experience. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016;26(6):1176-1181. doi:10.1097/IGC.0000000000000743.

10. Sovpel O. V., Malik A. V., Strelchenko Yu. I., Sovpel I. V., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S. Early and late surgical complications of patients with vulvar cancer after surgical treatment by introducing high-frequency electrosurgical tissue welding into practice. *Modern problems of science and education*. 2024;5: el. doi: 10.17513/spno.33688. (In Russ.).

11. Babaeva N. A., Ashrafiyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Ivashina S. V., Baranov I. I. Modern view on the etiology and pathogenesis of precancerous diseases and cancer of the vulva. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2019;7(1):31-38. doi: 10.24411/2303-9698-2019-11004. (In Russ.).

12. Huang J., Chan S.C., Fung Y.C., Pang W.S., Mak F.Y., Lok V., Zhang L., Lin X., Lucero-Prisno D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: A country-based analysis of cancer registries. *Int J Cancer*. 2023;153(10):1734-1745. doi: 10.1002/ijc.34655.

13. Filyanina A.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of vulvar cancer. *Student Bulletin: electronic. scientific journal*. 2021; 16 (161): 93-95. URL: <https://studvestnik.ru/journal/stud/herald/161> (date of access: 11.09.2025). (In Russ.).

14. Chulkova O.V., Novikova E.G., Chulkova E.A. Squamous cell precancerous lesions of the vulva: current problems of classification and diagnosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 172177. (in Russ.). doi:10.18821/23138726201964172177.

15. Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., Ferretti S. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update

of Incidence and Risk Factors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):389. doi: 10.3390/cancers14020389.

16. Carlson J.A., Ambros R., Malfetano J., Ross J., Grabowski R., Lamb P., Figge H., Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma:

a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(9):932-48. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90198-8.

РОЛЬ ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА В ИЗМЕНЕНИИ ГЕОМЕТРИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

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., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

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

РЕЗЮМЕ

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) в контексте сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа (СД1) является прогностически неблагоприятным фактором риска развития дисфункции миокарда, приводя к развитию сердечной недостаточности. Наряду с традиционными факторами риска, всё большее внимание уделяется роли субклинического воспаления и эндотоксинемии в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений СД1. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) является регулятором иммунного ответа на эндотоксин грамотрицательных бактерий, однако его связь со структурными изменениями сердца при СД1 изучена недостаточно. Цель: оценить ассоциацию ЛСБ плазмы крови и параметров гипертрофии ЛЖ у пациентов с СД1. Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов (32 мужчины и 48 женщин) эндокринологического отделения ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко» с диагнозом СД1. Медиана возраста составила 35 (23,0-42,35) полных лет. Пациентам было проведено исследование плазмы крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня ЛСБ (мг/л), эхокардиографическая оценка ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ)). Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня ЛСБ и вч-СРБ в группе пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля (8,29 (6,14-11,1) vs 1,14 (0,43-2,82) мкг/мл, $p < 0,001$) и высокочувствительного С-реактивного белка (0,898 (0,325-2,42) vs 0,41 (0,10-1,05) мг/л, $p = 0,002$). Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между концентрацией ЛСБ и значением ИММЛЖ ($r = 0,452$; $p < 0,001$). Согласно полученной модели регрессионного анализа, увеличение концентрации ЛСБ на 1 мг/л ассоциировано с приростом ИММЛЖ на 2,33 г/м². Заключение. Нами установлено достоверное повышение ЛСБ, вч-СРБ, а также тенденция к ремоделированию миокарда в группе пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты открывают новые механизмы патогенеза ремоделирования миокарда при СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет, липополисахарид-связывающий белок, ремоделирование левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, гипертрофия.

THE ROLE OF LIPOPOLYSACCHARIDE-BINDING PROTEIN IN CHANGING THE GEOMETRY OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

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

Left ventricular (LV) remodeling in the context of cardiovascular complications of type 1 diabetes mellitus (DM1) is a prognostically unfavorable risk factor for the development of myocardial dysfunction, leading to the development of heart failure. Along with traditional risk factors, increasing attention is being paid to the role of subclinical inflammation and endotoxemia in the pathogenesis of cardiovascular complications of DM1. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is a key regulator of the immune response to endotoxin from gram-negative bacteria, but its relationship to structural changes in the heart in DM1 has not been sufficiently studied.

The aim was to evaluate the association of plasma lipopolysaccharide-binding protein and LV hypertrophy parameters in patients with DM1. Material and methods. The study included 80 patients (32 men and 48 women) with a verified diagnosis of DM1 who were hospitalized in the endocrinology department of the Semashko RCB. The median age was 35 (23.0–42.35) full years. The patients underwent a study of biomaterial (blood plasma) using enzyme immunoassay (ELISA) to determine the level of LDL (mg/L), a comprehensive echocardiographic assessment of the parameters of left ventricular remodeling (LV) (LV myocardial mass index, interventricular septum thickness, LV posterior wall thickness). The correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient. Statistical processing of the obtained data was performed using the IBM SPSS Statistics 27 software package. Results. There was a significant increase in the level of LSB and hf-CRP in the group of patients with DM1 compared with the control group (8.29 (6.14–11.1) vs 1.14 (0.43–2.82) mcg/ml, $p < 0.001$) and highly sensitive C-reactive protein (0.898 (0.325–2.42) vs 0.41 (0.10–1.05) mg/l, $p = 0.002$). Regression analysis demonstrated that the level of LBP is a significant predictor of an increase in LVEF. According to the obtained model, an increase in the concentration of LSB by 1 mg/l is associated with an increase in LVEF by 2.33 g/m². Conclusion. We found a significant increase in LBP, HF-CRP, as well as a tendency to myocardial remodeling according to EchoCG parameters in the group of patients with DM1 compared with the control group. The obtained results reveal new mechanisms of the pathogenesis of myocardial remodeling in DM1.

Key words: diabetes mellitus, lipopolysaccharide-binding protein, left ventricular remodeling, left ventricular myocardial mass index, hypertrophy.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является системным заболеванием, ассоциированным с развитием жизнеугрожающих макро- и микрососудистых осложнений. Ведущее место в структуре причин смертности данной категории пациентов занимает сердечно-сосудистая патология, во многом обусловленная специфическим ремоделированием миокарда [1]. Одним из ключевых маркеров кардиоваскулярного риска и независимым предиктором неблагоприятного прогноза является гипертрофия левого желудочка, оцениваемая через индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [2]. Традиционно развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при СД1 связывают с такими факторами, как хроническая гипергликемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), артериальная гипертензия (АГ) и диабетическая нефропатия. Однако, современное представление о СД1 свидетельствует, что даже при оптимальном контроле гликемии риск сердечно-сосудистых осложнений остается повышенным [3]. Это указывает на участие дополнительных патогенетических механизмов, среди которых все большее внимание привлекает роль хронического субклинического воспаления и эндотоксинемии. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) является ключевой молекулой, опосредующей воздействие эндотоксина кишечного происхождения на CD14⁺ и толл-подобные рецепторы 4 типа (TLR4) с последующей внутриклеточной передачей провоспалительного сигнала.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи концентрации ЛСБ периферической крови и параметров ремоделирования левого желудочка у пациентов с СД1. Мы предположили, что повышение концентрации ЛСБ как ключевого компонента связывания бактериального липополисахарида (ЛПС) может быть одним из

независимых факторов развития и прогрессирования гипертрофии кардиомиоцитов у пациентов с СД1. Полученные данные могут существенно расширить представление о патогенезе СД1 и предотвращении развития его кардиоваскулярных осложнений путем модуляции микробиома кишечника (пребиотики, пробиотики и др.) и разработки таргетной терапии для снижения риска формирования ремоделирования миокарда еще до начала его развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с установленным диагнозом СД1, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «Республиканская больница имени Н.А. Семашко». Группу контроля составили 20 здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу. Диагноз СД1 верифицирован в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов (клинические рекомендации МЗ РФ «Сахарный диабет 1 типа у взрослых», 2022 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол №3 от 03.04.2025 г.). Все участники были предварительно информированы о ходе исследования и предоставили письменное добровольное согласие. Критерии исключения из исследования: возраст старше 50 лет, отказ от участия, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, острые инфекционные или онкологические заболевания, проведение противоопухолевой терапии, беременность или лактация. На момент обследования у пациентов отсутствовали признаки обострения хронических инфекционных заболеваний, способные оказывать влияние на уровень ЛСБ.

Концентрацию липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора реагентов (Cloud-Clone Corp., Китай) на базе центра коллективного пользования научного оборудования «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Эхокардиография проводилась одним из авторов на аппарате экспертного класса Samsung Medison HS50 с измерением параметров ремоделирования ЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина

межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ). Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0. Для анализа корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика исследуемой и контрольной групп пациентов.
Table 1. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of the studied and control groups of patients.

Признаки		СД1 (n=80)	Контроль (n=20)	Значимость различий, p
Пол	Мужчины абс. (%)	32 (40%)	8 (40%)	>0,05
	Женщины абс. (%)	48 (60%)	12 (60%)	>0,05
АГ на момент включения абс. (%)	да	30 (37,5%)	-	<0,001
	нет	50 (62,5%)	-	<0,001
Возраст, полных лет, Ме (Q1-Q3)		35 (23,0-42,35)	34 (25,0-40,0)	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)		23,0 (21,0-26,7)	22,5 (20,8–24,9)	>0,05
HbA1C, %		8,72 (8,1-10,0)	5,20 (4,90-5,40)	<0,001
Альбуминурия, мг/сут		41,61 (21,1-69,21)	8,50 (5,30; 12,20)	<0,001
ЛСБ, мкг/мл, Ме (Q1-Q3)		8,29 (6,14-11,1)	1,14 (0,43-2,82)	<0,001
вч-СРБ, мг/л Ме (Q1-Q3)		0,898 (0,325-2,42)	0,41 (0,10–1,05)	0,002
ТМЖП, см Ме (Q1-Q3)		1 (0,825-1,1)	0,8 (0,7–0,9)	0,003
ТЗС ЛЖ, см Ме (Q1-Q3)		1 (0,9-1,1)	0,75 (0,7–0,9)	0,001
ОТС, Ме (Q1-Q3)		0,42 (0,39-0,47)	0,35 (0,32-0,38)	<0,001
ММЛЖ, г Ме (Q1-Q3)		159 (133,0-182,0)	120 (105,0-140,0)	0,001
ИММЛЖ, г/м ² Ме (Q1-Q3)		76,5 (58,0-96,5)	65,0 (58,0-75,0)	<0,001
ФВ ЛЖ, % Ме (Q1-Q3)		56,5 (58,0-65,0)	62,0 (58,0–67,0)	>0,05

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД1 – сахарный диабет 1 типа; ИМТ – индекс массы тела, кг/м²; HbA1C – гликированный гемоглобин, %; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, мкг/мл; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки, см; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %, абс. – абсолютные значения.

Данные, приведенные в таблице, демонстрируют, что группы пациентов с СД1 и контроля были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела ($p > 0,05$). В группе СД1 артериальная гипертензия на момент включения в исследование была диагностирована у 37,5% пациентов ($n=30$).

Нами было выявлено статистически значимое повышение уровня ЛСБ (8,29 (6,14-11,1) мкг/мл,

$p < 0,001$) и высокочувствительного С-реактивного белка (0,898 (0,325-2,42) мг/л, $p = 0,002$), что свидетельствует о наличии системного воспаления и эндотоксинемии в группе пациентов с СД1.

Кроме того, у пациентов с СД1 наблюдались признаки гипертрофического ремоделирования левого желудочка, что подтверждалось достоверно более высокими показателями ТМЖП (1,0

(0,825-1,1) см, $p=0,003$), ТЗС ЛЖ (1,0 (0,9-1,1) см, $p=0,001$), ММЛЖ (159 (133,0-182,0) г, $p=0,001$) и ИММЛЖ (76,5 (58,0-96,5) г/м², $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой.

В результате проведения корреляционного анализа выявлена статистически значимая положительная корреляция средней силы между концентрацией ЛСБ и ИММЛЖ ($r=0,452$; $p<0,001$), однако, корреляция между уровнем ЛСБ и ММЛЖ ($r=0,180$; $p=0,2$), ТМЖП ($r=0,189$; $p=0,2$) и ТЗС ЛЖ ($r=0,05$; $p=0,2$) не определена как статистически значимая.

Для количественной оценки влияния уровня ЛСБ на процессы гипертрофического ремоделирования миокарда была построена линейная регрессионная модель, где ИММЛЖ выступал в качестве зависимой переменной, а уровень ЛСБ – в качестве независимого предиктора. Полученная статистически значимая модель ($p = 0,001$) описывается уравнением регрессии:

$$\text{ИММЛЖ} = 59,844 + 2,33 \cdot \text{ХЛСБ},$$

где ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/м², ХЛСБ – липополисахарид-связывающий белок, мг/л.

Следовательно, нами определено, что повышение уровня ЛСБ в плазме на 1 мг/л статистически значимо ассоциировано с увеличением ИММЛЖ на 2,33 г/м². Это клинически значимый прирост, который может смещать показатель пациента из категории нормы в категорию ремоделирования и гипертрофии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидизации среди пациентов с СД [1]. Данные о том, что СД является более сильным предиктором смертности, чем ишемическая болезнь сердца (ИБС) в когортах пациентов с сердечной недостаточностью [4], свидетельствуют о том, что пациенты с СД в анамнезе более подвержены фатальным сердечно-сосудистым событиям, приводящим к развитию и декомпенсации СН [4; 5]. Влияние диабета на сердечную деятельность является медленным и незаметным, и в настоящее время диагностируется только при наличии определенной степени дисфункции. Как следствие, раннее выявление и профилактика прогрессирования диабетического ремоделирования миокарда имеют важное значение для этой категории пациентов, особенно учитывая худший прогноз сердечной недостаточности у пациентов с СД [3]. Диабетическая кардиомиопатия характеризуется комплексом морфологических и структурных изменений миокарда, которые индуцируются активацией различных механизмов, приводящих к дисбалансу между

окислителями и антиоксидантами в пользу прооксидантного стресса [6]. Метаболические и функциональные изменения приводят к незаметному прогрессированию диабетической кардиомиопатии, заключающемуся в усилении метаболизма свободных жирных кислот и изменении внутриклеточной передачи сигналов в кардиомиоцитах, что приводит к неэффективному производству энергии и снижению сократительной способности кардиомиоцитов. Возникающая в результате диастолическая и систолическая дисфункция у пациентов с СД также обусловлена микрососудистыми изменениями, сопровождающимися фиброзом и стеатозом миокарда, а также ремоделированием кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса [7].

Несмотря на установленную роль традиционных факторов риска прогрессирования диабетического ремоделирования ЛЖ, в последнее время все большее внимание привлекает роль системного воспаления и эндотоксинемии как потенциальных медиаторов структурных изменений миокарда при СД1. Исследование роли ЛСБ в кардиоваскулярной патологии изначально развивалось в контексте атеросклероза и СД2, а в последние несколько лет внимание мирового научного сообщества во многом сместилось на изучение ассоциаций ЛСБ и различных критериев метаболического синдрома [8,9], а также прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени [10]. В нашем недавнем исследовании было впервые продемонстрировано статистически значимое повышение уровня ЛСБ в группе пациентов с СД1 [11]. Однако, ассоциации компонентов эндотоксин-связывающих систем с изменением геометрии миокарда ЛЖ у пациентов с СД1 практически не изучены.

ЛСБ является ключевым переносчиком ЛПС к рецепторному комплексу TLR4/MD-2 на иммунных и стромальных клетках, включая кардиомиоциты и фибробласты [12]. Активация TLR4 запускает каскад NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6), которые напрямую угнетают сократительную функцию кардиомиоцитов, стимулируют апоптоз и активируют collagen-синтезирующую функцию фибробластов, приводя к интерстициальному фиброзу [12]. Выявленная нами ассоциация ЛСБ именно с индексированным показателем (ИММЛЖ), а не с абсолютными линейными размерами (ТМЖП, ТЗСЛЖ) или массой (ММЛЖ) миокарда ЛЖ, подчеркивает, что эффект ЛСБ в значительной степени нивелируется антропометрическими характеристиками пациентов. Это делает ИММЛЖ более чувствительным маркером для выявления патологического влияния избыточной активации компонентов эндотоксин-

связывающих систем на миокард в разнородной по телосложению когорте. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что, вероятно, помимо непосредственного угнетающего действия на кардиомиоциты комплекса ЛПС + ЛСБ через активацию каскада NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов, возможно негативное влияние на микроциркуляцию и коронарный резерв, опосредованное развитием эндотелиальной дисфункции и гипоперфузии миокарда, усиливающейся хронической гипергликемией и вызывающее компенсаторную гипертрофию кардиомиоцитов. Также, несмотря на аутоиммунную природу СД1, у многих пациентов, особенно с длительным стажем заболевания, развивается инсулинорезистентность [13]. ЛСБ напрямую ассоциирован с последней через механизмы хронического воспаления [14]. Гиперинсулинемия, в свою очередь, является независимым фактором, стимулирующим гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено достоверное повышение ЛСБ, вч-СРБ, а также тенденция к ремоделированию миокарда согласно параметрам ЭхоКГ в группе пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой. Определена статистически значимая прямая корреляционная связь средней силы между концентрацией липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), маркера бактериальной транслокации, и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Построенная линейная регрессионная модель позволила количественно оценить это влияние: увеличение уровня ЛСБ в плазме крови на 1 мг/л ассоциировано с приростом ИММЛЖ на 2,33 г/м². Данный прирост является клинически значимым, потенциально способствуя переходу от нормальной геометрии сердца к патологическому гипертрофическому ремоделированию. Полученные нами данные указывают на необходимость дальнейших исследований в области влияния маркеров эндотоксинемии и эндотоксин-связывающих систем на процессы раннего ремоделирования миокарда с целью подтверждения нашей гипотезы, совершенствования подходов к рутинной диагностике и внедрению более специализированной терапии (пробиотики, энтеропротекторы, противовоспалительные препараты) в рекомендации по ведению больных с СД1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bazmandegan G., Abbasifard M., Nadimi A. E., et al. Cardiovascular risk factors in diabetic patients with and without metabolic syndrome: a study based on the Rafsanjan cohort study. *Sci Rep.* 2023;13:559. doi:10.1038/s41598-022-27208-5.
2. Shiwani H., Davies R. H., Topriceanu C. C., et al. Demographic-Based Personalized Left Ventricular Hypertrophy Thresholds for Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(7):685-695. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.082.
3. Primavera M., Giannini C., Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2020;11:248. doi:10.3389/fendo.2020.00248.
4. Berry C., Brett M., Stevenson K., et al. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart.* 2008;94:296-304. doi:10.1136/hrt.2006.110999.
5. Palazzuoli A., Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023;28(3):585-596. doi:10.1007/s10741-022-10238-6.
6. Xiong Z., Liao Y., Zhang Z., Wan Z., Liang S. Molecular Insights into Oxidative-Stress-Mediated Cardiomyopathy and Potential Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 2025;15(5):670. doi:10.3390/biom15050670.
7. Rizza V., Tondi L., Patti A. M. et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, imaging assessment and therapeutical strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024;23:200338. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200338.
8. Mazaheri-Tehrani S., Rezaei F., Heidari-Hasanabadi S., Malakoutikhah M., Amani-Beni R., Arefian M., Heidari-Beni M., Kelishadi R. Serum lipopolysaccharide binding protein (LBP) and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17(1):268. doi:10.1186/s13098-025-01847-w.
9. Tomooka S., Oishi E., Asada M., Sakata S., et al. Lipopolysaccharide-binding Protein Levels and the Incidence of Metabolic Syndrome in a General Japanese Population: the Hisayama Study. *J Epidemiol.* 2024;34(1):1-7. doi:10.2188/jea.JE20220232.
10. Barchetta I., Cimini F.A., Sentinelli F. et al. Reduced Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) Levels Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Adipose Inflammation in Human Obesity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(24):17174. doi:10.3390/ijms242417174.
11. Beloglazov V., Yatskov I., Ageeva E., DuBuske L. Lipopolysaccharide-binding protein

and soluble CD14 are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024;133(6):62. doi:10.1016/j.anai.2024.08.207.

12. Reil P. M., Maghiar T. T., Vilceanu N., et al. Assessing the Role of Lipopolysaccharide (LPS) Receptor (CD14) in Septic Cardiomyopathy: The Value of Immunohistochemical Diagnostics. *Diagnostics*. 2022;12(4):781. doi:10.3390/diagnostics12040781.

13. Aamodt K. I., Powers A. C. The pathophysiology, presentation and classification of Type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):15-27. doi: 10.1111/dom.16628.

14. Huan Zhang, Bing Jun Yang Lee et al. Microbiota, chronic inflammation, and health: The promise of inflammatome and inflammatomics for precision medicine and health care. 2025;3(7):307-326. doi:10.1016/j.hlif.2025.04.004.

REFERENCES

1. Bazmandegan G., Abbasifard M., Nadimi A. E., et al. Cardiovascular risk factors in diabetic patients with and without metabolic syndrome: a study based on the Rafsanjan cohort study. *Sci Rep*. 2023;13:559. doi:10.1038/s41598-022-27208-5.

2. Shiwan H., Davies R. H., Topriceanu C. C., et al. Demographic-Based Personalized Left Ventricular Hypertrophy Thresholds for Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(7):685-695. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.082.

3. Primavera M., Giannini C., Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020;11:248. doi:10.3389/fendo.2020.00248.

4. Berry C., Brett M., Stevenson K., et al. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart*. 2008;94:296-304. doi:10.1136/hrt.2006.110999.

5. Palazzuoli A., Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev*. 2023;28(3):585-596. doi:10.1007/s10741-022-10238-6.

6. Xiong Z., Liao Y., Zhang Z., Wan Z., Liang S. Molecular Insights into Oxidative-Stress-Mediated Cardiomyopathy and Potential Therapeutic

Strategies. *Biomolecules*. 2025;15(5):670. doi:10.3390/biom15050670.

7. Rizza V., Tondi L., Patti A. M. et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, imaging assessment and therapeutical strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024;23:200338. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200338.

8. Mazaheri-Tehrani S., Rezaei F., Heidari-Hasanabadi S., Malakoutikhah M., Amani-Beni R., Arefian M., Heidari-Beni M., Kelishadi R. Serum lipopolysaccharide binding protein (LBP) and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):268. doi:10.1186/s13098-025-01847-w.

9. Tomooka S., Oishi E., Asada M., Sakata S., et al. Lipopolysaccharide-binding Protein Levels and the Incidence of Metabolic Syndrome in a General Japanese Population: the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 2024;34(1):1-7. doi:10.2188/jea.JE20220232.

10. Barchetta I., Cimini F.A., Sentinelli F. et al. Reduced Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP) Levels Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Adipose Inflammation in Human Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17174. doi:10.3390/ijms242417174.

11. Beloglazov V., Yatskov I., Ageeva E., DuBuske L. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024;133(6):62. doi:10.1016/j.anai.2024.08.207.

12. Reil P. M., Maghiar T. T., Vilceanu N., et al. Assessing the Role of Lipopolysaccharide (LPS) Receptor (CD14) in Septic Cardiomyopathy: The Value of Immunohistochemical Diagnostics. *Diagnostics*. 2022;12(4):781. doi:10.3390/diagnostics12040781.

13. Aamodt K. I., Powers A. C. The pathophysiology, presentation and classification of Type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):15-27. doi: 10.1111/dom.16628.

14. Huan Zhang, Bing Jun Yang Lee et al. Microbiota, chronic inflammation, and health: The promise of inflammatome and inflammatomics for precision medicine and health care. 2025;3(7):307-326. doi:10.1016/j.hlif.2025.04.004.

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шиклеева М. И., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

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: Бобрик Юрий Валериевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Bobrik Yuriy Valerievich, MD, Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, 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: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Shikleeva M. I., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

Bobrik D. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение роли интерлейкинов (ИЛ) в клиническом течении псориаза и эффективности применения ванн с минеральной водой «Аджи-Су» и озонотерапии для нормализации системного цитокинового профиля у больных на этапе санаторно-курортного лечения (СКЛ). Материал и методы. Проведено исследование плазменного содержания провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-36, фактора некроза опухоли (ФНО-α) и противовоспалительного ИЛ-10. В исследование включены: 75 амбулаторных больных обыкновенным псориазом стационарной стадии, находившихся на диспансерном наблюдении; 103 пациента с лёгкой степенью тяжести заболевания, проходивших СКЛ на базе ГАУЗ РК «Черные воды» с применением бальнеотерапии (ванны с минеральной водой «Аджи-Су») и бальнеотерапии в сочетании с системной озонотерапией; 72 здоровых добровольца составили контрольную группу. Результаты. Установлено повышение плазменных уровней провоспалительных цитокинов у больных обыкновенным псориазом по сравнению со здоровыми лицами. Высокие концентрации ИЛ-17, ФНО-α и низкий уровень ИЛ-10 коррелируют с утяжелением заболевания, сокращением продолжительности ремиссии и более выраженным снижением качества жизни. К 14-му дню СКЛ в обеих терапевтических подгруппах (103 человека) зарегистрировано статистически значимое снижение плазменных показателей ИЛ-17 и ФНО-α без значимых различий между группами ($p=0,897$). Одновременно отмечено статистически значимое повышение плазменного уровня ИЛ-10: на 47,4% ($p<0,001$) и на 37,0% ($p<0,001$) соответственно, без статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,071$). Выводы. Нарушение цитокинового баланса при стационарной стадии обыкновенного псориаза характеризуется статистически значимым повышением плазменных концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-α и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Применение у больных псориазом бальнеотерапии (ванны с минеральной водой «Аджи-Су») как в монорежиме, так и в комбинации бальнеотерапии с системной озонотерапией в рамках СКЛ способствует нормализации плазменных уровней ИЛ-17, ФНО-α и ИЛ-10 у пациентов.

Ключевые слова: псориаз обыкновенный, цитокины, минеральная вода, санаторно-курортное лечение, озонотерапия.

DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIASIS AT THE STAGE OF SANATORIUM-RESORT TREATMENT

Shikleeva M. I., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

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

SUMMARY

The purpose of the study: to investigate interleukin (IL) involvement in psoriasis clinical manifestations and assess the therapeutic efficacy of «Adji-Su» mineral water baths and ozone therapy for normalizing systemic cytokine profiles during spa treatment (ST). Material and methods. Plasma levels of proinflammatory cytokines IL-6, IL-17, IL-23, IL-36, TNF-α and anti-inflammatory IL-10 were measured using solid-phase enzyme immunoassay in three groups: 75 outpatients with stationary-stage psoriasis vulgaris under dispensary observation; 103 patients with mild psoriasis vulgaris receiving spa treatment (ST) at the State Autonomous Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Chernye Vody» using balneotherapy («Adji-Su» mineral water baths) alone or combined with systemic ozone therapy; and 72 healthy volunteers. Results. Blood plasma concentrations of proinflammatory cytokines IL-17 and IL-23 were 3-fold elevated in psoriasis vulgaris patients compared to healthy controls. Conversely, anti-inflammatory IL-10 levels were statistically significantly reduced. High IL-17

and TNF- α concentrations, along with low IL-10 levels, correlated strongly with disease exacerbation, shortened remission periods, and marked quality of life (QOL) deterioration. By day 14 of ST, both treatment subgroups demonstrated statistically significant plasma cytokine reductions without inter-group differences ($p = 0.897$). Additionally, both subgroups showed statistically significant plasma IL-10 increases: 47.4% ($p < 0.001$) and 37.0% ($p < 0.001$) respectively, with no significant inter-subgroup variation ($p = 0.071$). Conclusions. Cytokine profile alterations in stationary-stage psoriasis vulgaris are characterized by statistically significant elevations in proinflammatory cytokines IL-17, IL-23, TNF- α and reduced anti-inflammatory IL-10 plasma concentrations. Both combined balneotherapy with «Adji-Su» water plus systemic ozone therapy and balneotherapy alone during ST effectively normalize plasma IL-17, TNF- α and IL-10 levels.

Key words: psoriasis vulgaris, cytokines, mineral water, spa treatment, ozone therapy.

По данным мировой статистики, псориазом страдает 2,8–3% взрослого населения планеты. Данное заболевание занимает лидирующее место в структуре хронических дерматозов и представляет одну из значимых глобальных медицинских и социальных проблем в современной дерматологии [1; 2].

В современном подходе к лечению псориаза санаторно-курортное лечение (СКЛ) занимает центральное место не только как эффективный терапевтический метод, но и в роли важнейшего элемента комплексной терапии. Высокая эффективность данной методики объясняется позитивным влиянием природных факторов, включая бальнеотерапию на основе минеральных вод, а также комбинированными физическими воздействиями [3–6]. Исследования показывают, что в формировании и поддержании воспалительных процессов при псориазе существенную роль играют окислительный стресс и нарушения в регуляции цитокинов [7–9]. Данные молекулярные механизмы обосновывают применение комбинированной схемы бальнеотерапии (в частности, ванн с водой «Аджи-Су») и системной озонотерапии, поскольку они оказывают значительное антиоксидантное и противовоспалительное действие и способствуют лечению заболевания с разных сторон [7; 10–12].

Цель – исследование изменения уровней интерлейкинов у пациентов с псориазом и оценка влияния терапевтических свойств минеральных ванн «Аджи-Су» совместно с озонотерапией на системный цитокиновый профиль больных псориазом в рамках курортной реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол научного исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 4 от 15.05.2025).

В ходе исследования осуществлён проспективный сравнительный анализ. Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе в исследо-

вание методом сплошной выборки были последовательно отобраны 75 амбулаторных пациентов, состоящих на диспансерном учёте и страдающих периодическими обострениями псориаза – группа больных обыкновенным псориазом (ОП). В исследуемой группе 43 участника (57,3%) составили мужчины и 32 участника (42,7%) – женщины; их средний возраст составил 36,2 года с интервалом (34,3; 38,7). У всех пациентов был индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² и наблюдалась стабильная форма псориаза, продолжавшаяся более 12 месяцев. В течение последнего месяца обследуемые строго соблюдали назначения, исключая системные и фототерапии за последние три месяца.

В контрольной группе (ГК) находились 72 абсолютно здоровых человека, отобранных с учётом возраста, пола и индекса массы тела. Исследование проводилось в медицинском центре, возраст испытуемых варьировался от 18 до 40 лет (средний показатель составил 35,9 года (33,7; 38,2), а индекс массы тела находился в пределах 18,5–24,9 кг/м². На следующем этапе исследования обследовались 103 пациента, страдающие псориазом лёгкой степени тяжести. Отбор пациентов производился исходя из оценок по индексу тяжести и распространённости псориаза (PASI). Участники были случайным образом распределены в две группы. В основную подгруппу (ОП, $n=52$) вошли пациенты, проходившие лечение в санатории ГАУЗ РК «Черные воды». Лечение в данной группе включало бальнеотерапию с применением минеральной воды «Аджи-Су» и системную озонотерапию. Для контрольной подгруппы (КП, $n=51$), пациентов с аналогичными показателями, использовалась исключительно бальнеотерапия с водой того же источника. Общая продолжительность проведённой терапии составила 14 дней.

В рамках исследования был осуществлён замер уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6, 17, 23, 36, а также фактор некроза опухоли-альфа) и противовоспалительного ИЛ -10 среди пациентов с лёгкими формами псориаза и контрольной группой. Анализ проводился с использованием иммунофермент-

ного метода на автоматическом анализаторе Multiscam FC (ThermoFisher Scientific, Финляндия) с применением наборов ELISA от компаний Immundiagnostik, Bender Medsystems и Biomedica. Клинические и лабораторные характеристики оценивались с помощью шкал PASI (индекс тяжести и распространённости псориаза), PsGA (глобальная оценка состояния псориаза) и DLQI (индикатор качества жизни при дерматологических заболеваниях). Измерения проводили перед началом терапии и по её завершении.

Для количественного анализа применялись средние значения и стандартные отклонения ($m \pm SD$) в случае нормального распределения, медианная величина и межквартильный диапазон (Me (25-й; 75-й) при асимметричном распределении. Данные отображались в абсолютных величинах и процентах. Различия в значениях оценивались с применением критерия χ^2 (хи-квадрат) и точного критерия Фишера.

Для анализа количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался U-тест Манна-Уитни, а данные с нормальным распределением подвергались оценке посредством t-критерия Стьюдента. Для оценки внутригрупповых изменений был применён критерий Уилкоксона, в то время как для анализа зависимостей между выборками использовался тот же t-критерий. Корреляционные связи определялись с использованием коэффициента корреляции Пирсона с установленным уровнем значимости $p < 0,05$. Все расчёты выполнялись с применением программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования произведённый анализ плазменных уровней цитокинов выявил значительные различия между пациентами с псориазом обыкновенным и лицами ГК. Концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-17 ($6,23 \pm 4,64$ пг/мл) и ИЛ-23 ($8,34 \pm 7,82$ пг/мл) превышали соответствующие значения в контрольной группе в 3,1 и в 2,7 раза соответственно ($2,00 \pm 0,74$ пг/мл, $p < 0,001$ и $3,12 \pm 3,11$ пг/мл, $p = 0,001$). Плазменный уровень ФНО- α также был статистически значимо повышен в 1,8 раза по сравнению с ГК ($1,99 \pm 1,51$ пг/мл против $1,12 \pm 0,41$ пг/мл, $p = 0,036$).

Провоспалительные ИЛ-6 и ИЛ-36 демонстрировали тенденцию к повышению у пациентов псориазом, однако различия с ГК не достигали статистической значимости ($3,87 \pm 2,30$ пг/мл против $2,71 \pm 1,72$ пг/мл, $p = 0,052$ и $26,60 \pm 10,64$ пг/мл против $20,71 \pm 9,41$ пг/мл, $p = 0,057$ соответственно). Противоположная картина наблюдалась для ИЛ-10: его плазменная концентрация была статисти-

чески значимо снижена в 2,0 раза относительно контрольной группы ($3,42 \pm 2,92$ пг/мл против $6,84 \pm 1,40$ пг/мл, $p = 0,002$). Данные по уровням исследованных цитокинов в плазме крови представлены на рис. 1.

Изучение взаимосвязи изменений исследованных цитокинов с клиническими особенностями псориаза обыкновенного в стационарной стадии включало анализ тяжести течения (PASI), выраженности основных клинических симптомов заболевания (PsGA), частоты рецидивов, длительности ремиссии и качества жизни (DLQI). Корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые тесные корреляции плазменных уровней ИЛ-17 и высокие корреляции уровней ФНО- α со средним интегральным индексом (СИИ) по PASI ($r = 0,92$ и $p = 0,001$; $r = 0,88$ и $p < 0,001$ соответственно); прямую тесную статистически значимую корреляцию между повышением плазменных уровней ИЛ-17 и СИИ по PsGA ($r = 0,91$ и $p = 0,001$); статистически значимую корреляцию между снижением плазменных уровней ИЛ-10 и частотой рецидивов ($r = -0,74$ и $p = 0,001$) и длительностью ремиссии ($r = 0,69$ и $p = 0,001$). Установлено, что СИИ по DLQI имеет прямые тесные корреляции с плазменными уровнями ИЛ-17 ($r = 0,91$ и $p = 0,001$) и ФНО- α ($r = 0,93$ и $p = 0,001$).

На втором этапе исследования произведённый анализ представленных данных (рис. 2) показал, что в обеих подгруппах пациентов к 14-му дню СКЛ имело место статистически значимое снижение плазменного показателя ИЛ-17: в ОП на 51,2 % – с $5,20 \pm 2,71$ пг/мл до $2,54 \pm 0,89$ пг/мл ($p = 0,001$), а в КП на 48,7 % – с $5,24 \pm 2,75$ пг/мл до $2,69 \pm 0,94$ пг/мл ($p = 0,003$), без статистически значимых различий между ними ($p = 0,897$). Плазменный показатель ФНО- α уменьшился на 40,0% – с $1,95 \pm 1,48$ пг/мл до $1,17 \pm 0,36$ пг/мл ($p = 0,011$) у пациентов ОП и на 47,0% – с $1,92 \pm 1,45$ пг/мл до $1,21 \pm 0,44$ пг/мл ($p = 0,021$) у пациентов КП. Различия по показателю ФНО- α после завершения СКЛ (на 14-й день) между ОП и КП отсутствовали ($p = 0,866$). Кроме того, в обеих подгруппах имело место статистически значимое повышение плазменного уровня ИЛ-10: в ОП на 47,4 % – с $4,22 \pm 1,99$ пг/мл до $6,22 \pm 2,28$ пг/мл ($p < 0,001$), а в КП на 37,0 % – с $4,17 \pm 1,91$ пг/мл до $6,02 \pm 2,97$ пг/мл ($p < 0,001$), без статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,071$). При этом у пациентов ОП1 и ПС1 плазменные уровни изученных цитокинов вернулись в пределы нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что изменения цитокинового профиля при псориазе характеризуются статистически значимым повышением плазменных уровней провоспалительных

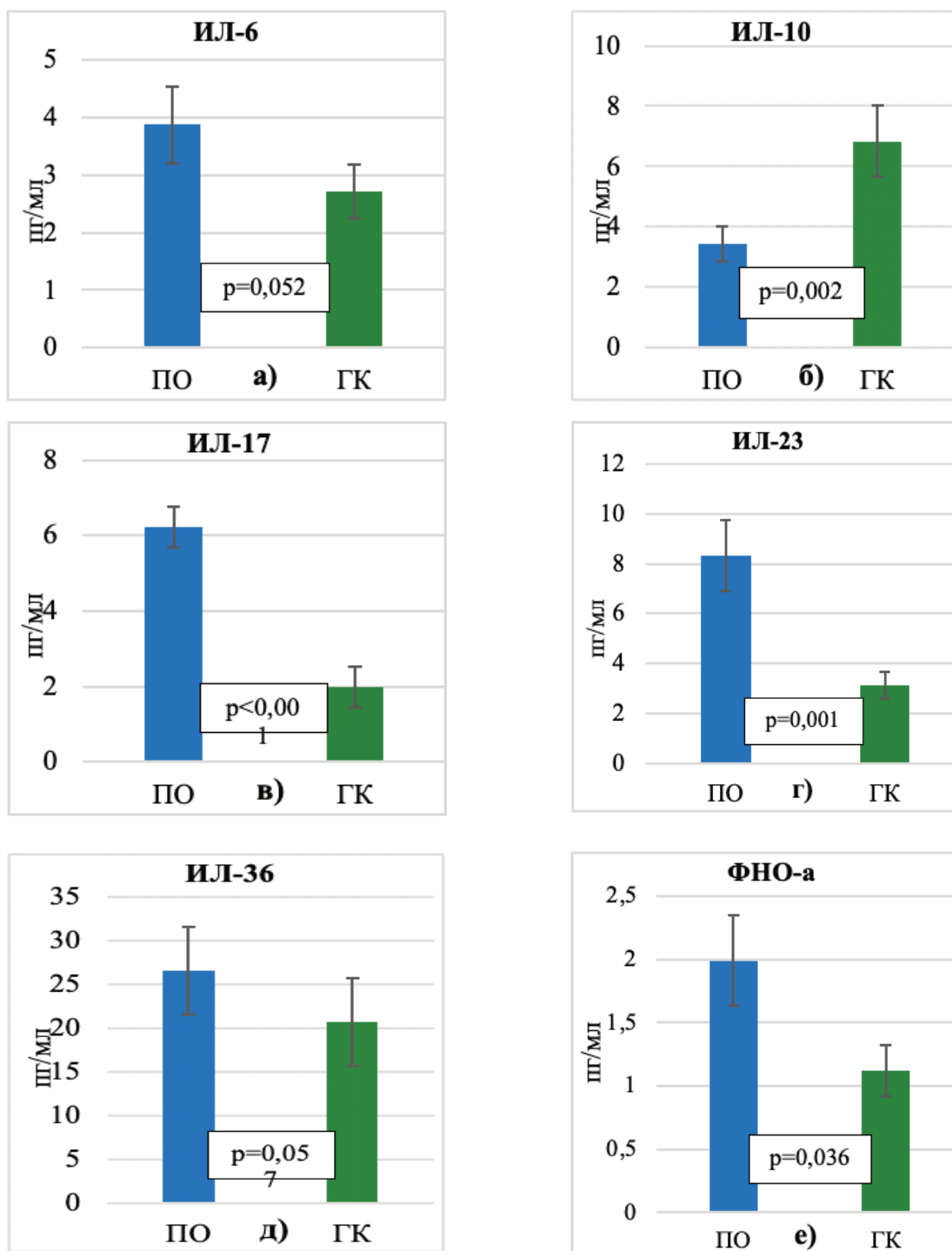


Рис. 1. Уровни в плазме крови исследованных цитокинов: ИЛ-6 (а), ИЛ-10 (б), ИЛ-17 (в), ИЛ-23 (г), ИЛ-36 (д) и ФНО-α (е) у пациентов с псориазом обыкновенным и лиц группы контроля.

Fig.1. Plasma levels of the studied cytokines: IL-6 (a), IL-10 (b), IL-17 (c), IL-23 (d), IL-36 (d) and TNF-α (e) in patients with psoriasis vulgaris and control group individuals.

Примечание: ПО – псориаз обыкновенный, ГК – группа контроля.

Note: PV – psoriasis vulgaris, CG – control group.

цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-α и снижением противовоспалительного ИЛ-10, что согласуется с данными других исследователей [7; 8; 9]. Эти изменения тесно сопряжены с утяжелением забо-

левания, сокращением длительности ремиссии и более выраженным снижением КЖ.

Выявленная девиация цитокинового профиля представляет собой перспективную молекулярно-

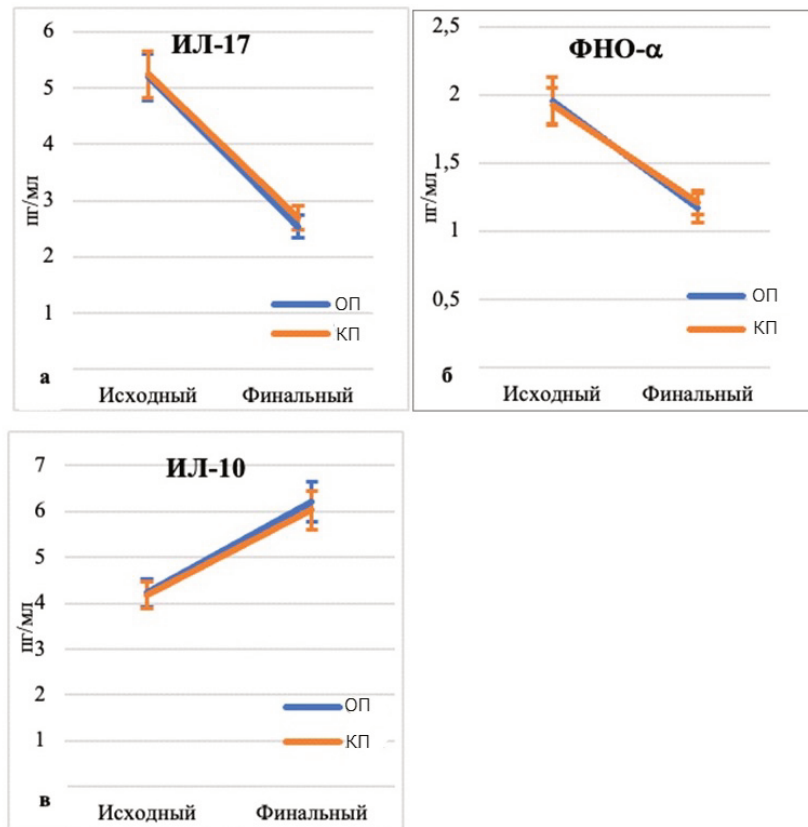


Рис.2. Динамика уровней в плазме крови ИЛ-17 (а), ИЛ-23 (б), ФНО-α (в) и ИЛ-10 (г) у пациентов основной подгруппы в сопоставлении с контрольной подгруппой к 14-у дню СКЛ (суррогатная комбинированная контрольная точка)

Fig. 2. Dynamics of plasma levels of IL-17 (a), IL-23 (b), TNF-α (c) and IL-10 (d) in patients of the main subgroup in comparison with the comparison subgroup by the 14th day of the SCL (surrogate combined control point)

Примечание: ОП – основная подгруппа, КП – контрольная подгруппа.

Note: OP – main subgroup, PS– comparison subgroup.

клеточную мишень для терапевтических стратегий с целью улучшения клинических симптомов и пролонгации длительности ремиссии, что способствует повышению КЖ у пациентов с псориазом обыкновенным. Динамика значений ИЛ-17, ФНО-α и ИЛ-10 может рассматриваться в качестве маркеров эффективности терапии больных.

Учитывая представленные результаты, можно адекватно применить доступные и безопасные методы, обладающие антиоксидантным и противовоспалительным действием, в числе которых бальнеотерапия и озонотерапия [10-12]. Данные исследования подтвердили: применение минеральной воды «Аджи-Су» в ходе бальнеотерапии, сопровождаясь системным курсом озонотерапии, производило сопоставимый эффект с использованием исключительно минеральной бальнеотерапии. Эффективность данных процедур в нормализации уровня интерлейкина-17 (ИЛ-17), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интер-

лейкина-10 (ИЛ-10) была отмечена у пациентов, страдающих легкой степенью псориаза.

ВЫВОДЫ

1. Девиация цитокинового профиля при стационарной стадии псориаза обыкновенного характеризуется статистически значимым повышением в плазме крови уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-α и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

2. Высокие уровни ИЛ-17, ФНО-α и низкий уровень ИЛ-10 тесно сопряжены с утяжелением заболевания, сокращением длительности ремиссии и более выраженным снижением качества жизни.

3. Продемонстрирована эффективность комбинированного воздействия минеральных вод «Аджи-Су» совместно с системной озонотерапией, а также бальнеотерапии как самостоятельной терапии при лечении пациентов с легкими форм-

мами псориаза по уровню нормализации содержания плазменных цитокинов (ИЛ-17, ФНО- α и ИЛ-10).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матушевская Е. В., Коновалова М. В., Владимирова Е. В., Свирщевская Е. В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(5):634-642.

2. Евстигнеева И. С., Куликов А. Г., Ярустовская О. В., Шахова А. С., Лутошкина М. Г. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018;95(1):53-58.

3. Cheleschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol* 64, 1247-1261 (2020).

4. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020;9:30-47. doi:10.3390/jcm9093047.

5. Bender T., Bariska J., Vághy R., Gomez R., Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):86-9. doi:10.1016/j.arcmed.2006.08.007.

6. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3047.

7. Liu L., Zeng L., Gao L., Zeng J., Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi:10.1111/iwj.14060.

8. Artemyeva S. I., Atabieva A. Ya., Bobko S. I., Smerdova M. A. Pruritus pathogenesis in dermatoses: prurigo, psoriasis, and squamous lichen planus. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2022;21(3):350-360. doi:10.17116/klinderma202221031350.

9. Elgharib I., Khashaba S. A., Elsaid H. H., Sharaf M. M. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019 Feb; 58(2):205-209. doi:10.1111/ijd.14217.

10. Khalilzadeh S., Shirbeigi L., Naghizadeh A., Mehriardestani M., Shamohammadi S., Tabarraei M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis: Perspectives of Persian and conventional medicine. *Dermatol. Ther.* 2019;32:e12969.

11. Yanxiao G., Mei T., Gang G., Xiaochun W., Jianxiang L. Changes of 8-OHdG and TrxR in the Residents Who Bathe in Radon Hot Springs. Dose Response. 2019 Jan 7;17(1):1559325818820974. doi:10.1177/1559325818820974.

12. Dobrzyńska M. M., Gajowik A., Wieprzowski K. Radon – occurrence and impact on the health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2023;74(1):5-14. doi: 10.32394/rpzh.2023.0242.

REFERENCES

1. Matushevskaya E. V., Konovalova M. V., Vladimirova E. V., Svirshchevskaya E. V. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical dermatology and venereology.* 2019; 18(5): 634-642. (In Russ.).

2. Evstigneeva I. S., Kulikov A. G., Yarustovskaya O. V., Shakhova A. S., Lutoshkina M. G. Physiotherapy for psoriasis. Modern methodological approaches. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture.* 2018; 95(1): 53-58. (In Russ.).

3. Cheleschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol* 64, 1247-1261 (2020).

4. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020;9:30-47. doi:10.3390/jcm9093047.

5. Bender T., Bariska J., Vághy R., Gomez R., Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):86-9. doi:10.1016/j.arcmed.2006.08.007.

6. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3047.

7. Liu L., Zeng L., Gao L., Zeng J., Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi:10.1111/iwj.14060.

8. Artemyeva S. I., Atabieva A. Ya., Bobko S. I., Smerdova M. A. Pruritus pathogenesis in dermatoses: prurigo, psoriasis, and squamous lichen

planus. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2022;21(3):350-360. doi:10.17116/klinderma202221031350.

9. Elgharib I., Khashaba S. A., Elsaid H. H., Sharaf M. M. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. Int J Dermatol. 2019 Feb; 58(2):205-209. doi:10.1111/ijd.14217.

10. Khalilzadeh, S., Shirbeigi, L., Naghizadeh, A., Mehriardestani, M., Shamohammadi S., Tabarraei M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis:

Perspectives of Persian and conventional medicine. Dermatol. Ther. 2019;32:e12969.

11. Yanxiao G., Mei T., Gang G., Xiaochun W., Jianxiang L. Changes of 8-OHdG and TrxR in the Residents Who Bathe in Radon Hot Springs. Dose Response. 2019 Jan 7;17(1):1559325818820974. doi:10.1177/1559325818820974.

12. Dobrzyńska M. M., Gajowik A., Wieprzowski K. Radon – occurrence and impact on the health. Rocz Panstw Zakl Hig. 2023;74(1):5-14. doi: 10.32394/rpzh.2023.0242.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ КАК ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Макаров И. В., Лопухов Е. С., Байдулин В. О., Лунина А. В., Сорокина В. В.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

Для корреспонденции: Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru;

For correspondence: Igor V. Makarov, MD, Professor, Head of the Department of General Surgery and Surgical Department, Samara State Medical University, e-mail: makarov-samgmu@yandex.ru

Information about authors:

Makarov I. V., <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Lopukhov E. S., <https://orcid.org/0009-0001-5894-3197>

Baidulin V. O., <https://orcid.org/0009-0000-3648-587X>

Lunina A. V., <https://orcid.org/0009-0007-0552-550X>

Sorokina V. V., <https://orcid.org/0009-0009-1326-8819>

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки, оперированной по поводу третичного гиперпаратиреоза после аллотрансплантации почки, которой выполнена в плановом порядке тотальная паратиреоидэктомия. В послеоперационном периоде уже после выписки из стационара у пациентки, в связи с нерегулярным приемом препаратов вит. D и кальция, развилась выраженная гипокальциемия и гипокальциемический криз, что потребовало повторной госпитализации. Гипокальциемия привела к тяжелому состоянию с присоединением каскада патологических процессов, связанных с иммуносупрессивной терапией такролимусом и подавленным иммунитетом. При этом у пациентки возникли генерализованные судороги, двусторонняя пневмония, отек мозга, гидроторакс и гидроперикард, паралич гортани и парез кишечника, острый отечный панкреатит. Пациентке проводилась интенсивная комплексная терапия в условиях реанимации, которая в итоге закончилась полным выздоровлением. За период нахождения в реанимации у пациентки постоянно контролировали уровень кальция, фосфора и паратгормона сыворотки крови. Было проведено 6 интермиттирующих процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ), 2 сочетанных процедуры: продолжительная вено-венозная гемодиализация и селективная гемосорбция липополисахаридов. Общий период госпитализации составил 30 дней, из них 27 – в отделении реанимации. Данный клинический случай демонстрирует очень непростую клиническую ситуацию, возникшую у пациентки с трансплантированной почкой и оперированной по поводу третичного гиперпаратиреоза. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость крайне внимательного отношения к данной категории пациентов, строгого контроля за выполнением ими всех врачебных назначений, а также постоянного динамического клинического и лабораторного наблюдения за их состоянием в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: третичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, тотальная паратиреоидэктомия, гипокальциемический криз, послеоперационное осложнение.

HYPOCALCEMIC CRISIS AS A LIFE-THREATENING COMPLICATION AFTER TOTAL PARATHYROIDECTOMY IN A PATIENT WITH TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

Makarov I. V., Lopukhov E. S., Baidulin V. O., Lunina A. V., Sorokina V. V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

The article presents a clinical case of a patient who has got surgical treatment for tertiary hyperparathyroidism after kidney allotransplantation, who underwent a planned total parathyroidectomy. In the postoperative period, after the patient's discharge from the hospital, due to irregular intake of vitamin D and calcium medications, severe hypocalcemia and hypocalcemic crisis developed, what had required a repeated hospitalization. Hypocalcemia led to a severe condition with the addition of a cascade of pathological processes associated with tacrolimus immunosuppressive therapy and suppressed immunity. At the same time, the patient had generalized seizures, bilateral pneumonia, cerebral edema, hydrothorax and hydropericardium, laryngeal paralysis and intestinal paresis, acute edematous pancreatitis. The patient underwent intensive complex therapy in intensive care unit, which eventually resulted in a full recovery. During the patient's stay in the intensive care unit, the levels of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in the patient's blood serum were constantly monitored. The patient underwent six intermittent renal replacement therapy procedures and two combined procedures: continuous venovenous hemodiafiltration and selective lipopolysaccharide hemosorption. The total hospital stay was 30 days, including 27 days in the intensive care unit. This clinical case demonstrates a very complex clinical situation that arose in a patient with a transplanted kidney and who was operated on for tertiary hyperparathyroidism.

The presented clinical observation demonstrates the need for extremely attentive attitude to this category of patients, strict monitoring of their performance of all medical appointments, as well as constant dynamic clinical and laboratory monitoring of the patient's condition in the postoperative period.

Key words: tertiary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, total parathyroidectomy, hypocalcemic crisis, postoperative complication.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения хроническая болезнь почек (ХБП) выявляется у 13,4% населения в мире [1; 2]. В Российской Федерации, по данным последнего отчета Российского диализного общества за 2016-2020 гг., на заместительной почечной терапии (ЗПТ) находится свыше 60 тысяч пациентов. В России средний возраст пациентов, находящихся на ЗПТ составляет 47 лет. ХБП входит в число заболеваний, формирующих преждевременную смертность населения. Так, в 2016 году данное заболевание унесло из жизни 1,19 млн. человек во всем мире, и заняло 11 место среди причин смерти. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения в 2030 году ХБП займет 13-е место среди причин смертности населения [3; 4].

На фоне терминальной стадии ХБП у пациентов с 5 D стадией развиваются гиперпаратиреоз (ГПТ). При этом, как правило, через 2-4 года после начала ЗПТ сначала возникает вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), а затем и третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ). Доля пациентов с тяжелым ГПТ, по данным Российского диализного общества (РДО), при котором значения паратиреоидного гормона (ПТГ) более 1000 пг/мл, достигает 21% [4; 5].

Согласно клиническим рекомендациям от 2025 года вторичный гиперпаратиреоз – это состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЩЖ вследствие различных заболеваний или приема некоторых медикаментозных препаратов, приводящих к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, гипوماгнемии, дефициту 25(ОН)D или нарушению синтеза 1,25(ОН)2D), и в отсутствие адекватного лечения приводящее к их компенсаторной гиперплазии. Третичный гиперпаратиреоз – это эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ), несмотря на устранение причин его развития, включая успешную трансплантацию почки [6].

На современном этапе развития медицины методом выбора лечения пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом остается хирургический. Од-

нако до сих пор не выработаны четкие показания к оперативному вмешательству. По данным одних авторов показаниями для проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) служит повышение ПТГ более 1000 пг/мл свыше полугода, не поддающаяся медикаментозной терапии, неконтролируемая гиперкальциемия и прогрессия клинических проявлений заболевания. По мнению других авторов, экстракостная кальцификация, кальцифилаксия, разрушение костей, устойчивый к медикаментозной терапии кожный зуд, тяжелая гиперкальциемия, уровень паратиреоидного ПТГ выше 800 пг/мл. Третьи авторы говорят о том, что уровень ПТГ не важен, а показаниями к ПТЭ является толерантность к медикаментозному лечению, кальцифилаксия, некорректируемая анемия, дилатационная кардиомиопатия, патологические переломы костей и костные кисты. Не определены показания к хирургическому лечению у пациентов после трансплантации почки [5; 7; 8].

Как правило, при хирургическом лечении данного заболевания необходимо удалить все патологически измененные ОЩЖ [2-4; 9]. Однако, в настоящее время окончательно не определен объем хирургического вмешательства: применяют субтотальную резекцию ОЩЖ и тотальную паратиреоидэктомию в различных ее вариантах с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ или без нее [5; 10]. Другим, до конца не изученным аспектом, являются возможные осложнения, связанные с удалением патологически измененных околощитовидных желез [11-13].

Паратиреоидэктомия не считается операцией, при которой риск летальных исходов может считаться значительным. Это подтверждают достаточно крупные обсервационные исследования, проведенные в США, которые показали, что 30-дневная летальность не превышает при ПТЭ 0,84%, при этом частота повторных госпитализаций составила 8%, а повторных оперативных вмешательств – 7% [14]. Из наиболее часто встречающихся осложнений раннего послеоперационного периода дыхательные осложнения наблюдаются в 4,2%, инфекционные осложнения – 2,9%, а также сердечно-сосудистые осложнения – 1,8%. Поздними осложнениями являются персистенция и рецидив гиперпаратиреоза, частота которых достигает по разным оценкам от 5 до 80% [15]. В числе поздних специфических осложнений ПТЭ

первом месте остается гипопаратиреоз, распространенность которого крайне высока и достигает 63%. Наиболее частым осложнением послеоперационного периода является также выраженная гипокальциемия, описанная в литературе как «синдром голодной кости» [16-18].

В связи с этим представляет интерес следующий клинический случай. Пациентка Х., 19 лет 2006 г.р., поступила в клинику пропедевтической хирургии Самарского государственного медицинского университета с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке, головокружение, снижение аппетита, боли и судороги в нижних конечностях, боли в крупных суставах.

Больна с 2021 г., когда после перенесенного лептоспироза пациентке был поставлен диагноз: «Хроническая болезнь почек 5 D стадии», с этого же года начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа. В дальнейшем, в том же году пациентке установлен перитонеальный катетер, с помощью которого проводился постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. В декабре 2023 г. перитонеальный катетер был удален, и заместительная почечная терапия проводилась методом гемодиализа. 12.10.2023 г. пациентке была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Послеоперационный период осложнился развитием двусторонней пневмонии, вирусным энцефалитом, вызванным цитомегаловирусной инфекцией. Тем не менее, после интенсивного лечения была выписана с положительной динамикой.

Пациентка находилась на постоянном амбулаторном наблюдении у нефролога Клиник Самарского государственного медицинского университета. После операции пациентку продолжали беспокоить боли в костях и крупных суставах. При лабораторном биохимическом исследовании (12.12.2024 г.) общий кальций сыворотки крови – 2,01 ммоль/л (норма 2,1-2,6 ммоль/л); фосфор – 2,32 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л) паратгормон (ПТГ) – 251,09 пмоль/л (норма 15-65 пг/мл); витамин D – 23,9 нг/мл (норма 15-65 пг/мл). Гормоны щитовидной железы были в пределах референсных значений нормы: ТТГ – 4,440 мкМЕ/мл (норма 0,4-4,0 мкМЕ/мл); сТ4 – 52,56 нмоль/л (норма 9,0-22,0 нмоль/л); сТ3 – 1,22 нмоль/л (норма 2,6-5,7 нмоль/л). При УЗИ щитовидной и околощитовидных желез: за обеими долями щитовидной железы выявлены гипозоногенные образования однородной структуры, сливающиеся между собой, размерами до 27×6 мм справа и 18×4 мм слева. При компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным болюсным контрастированием от 11.12.2024: справа: за средней третью правой доли щитовидной железы – узел до 10×8×24 мм, неправильной формы, с умерен-

ным контрастированием. Слева – аналогичный узел 8×7×17 мм. У нижних полюсов ЩЖ: узловые образования 15×8×16 мм и 6×5×6 мм. При денситометрии скелета минеральная плотность костной ткани в области тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника соответствовала норме.

Учитывая полученные данные решено пациентку госпитализировать на оперативное лечение 15.01.2025 г. в клинику пропедевтической хирургии Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) с диагнозом: «Третичный гиперпаратиреоз. Аденомы околощитовидных желез. Хроническая болезнь почек V D стадии. Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальная хроническая почечная недостаточность. Аллотрансплантация почки 12.10.2023 г. Состояние медикаментозной иммуносупрессии. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, ремиссия. Вторичная артериальная гипертензия 2 ст., риск 3 Анемия средней степени тяжести. Вторичная гиперурикемия. Болезнь Педжета».

При поступлении калий (К) – 4,31 ммоль/л (норма 3,5-5,5 ммоль/л); кальций общий (Са) – 2,11 ммоль/л; фосфор неорганический (Р) – 2,32 ммоль/л; гемоглобин – 80 г/л, тромбоциты – 206×10⁹/л, мочевины – 28,9 ммоль/л (2,6-6,4 ммоль/л), креатинин – 408,1 мкмоль/л (44-97 мкмоль/л), натрий – 137 ммоль/л (136-145 ммоль/л), альбумин – 48 г/л (35-52 г/л), СРБ – 5 г/л (норма до 5 г/л).

На момент госпитализации пациентка получала следующие препараты: такролимус пролонгированного действия – 7 мг в сутки, Кандесартан 8 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки, нифедипин 30 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, магний В6 1 саше в сутки, колекальциферол 16 капель в сутки, аллопуринол 100 мг в сутки, канефрон по 1 таблетке 3 раза в сутки.

16 января 2025 проведена операция – тотальная паратиреоидэктомия, продолжительностью 2 часа. Обезболивание – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ. Были удалены все 4 околощитовидных железы. (правая верхняя ОЩЖ – 1,5×0,7×0,5 см; правая нижняя ОЩЖ – 0,8×0,7×0,6 см; левая верхняя ОЩЖ – 0,5×0,4×0,3 см; левая нижняя ОЩЖ – 0,8×0,6×0,5 см). Кровопотеря 100 мл. Состояние пациентки в послеоперационном периоде было удовлетворительным. 21 января 2025 года ПТГ – 20,09 пг/мл; общий кальций – 2,35 ммоль/л. Послеоперационный период без осложнений, в стационаре ежедневно получала в/в капельно 30 мл глюконата кальция на 200 мл физиологического раствора. Пациентка выписана на 7-й день после операции под наблюдение эндокринолога и нефролога в удовлетворительном

состоянии с рекомендациями постоянного приема глюконата кальция по 1 г х 3 раза в день, «Альфа Д3 ТЕВА» по 1 мкг х 3 раза в день.

На 9-й день после выписки из стационара (30 января 2025 года) пациентка обратилась в нефрологическое отделение Клиник СамГМУ с жалобами на: выраженную общую слабость, одышку при физической нагрузке, головокружение, снижение аппетита, боли и судороги в нижних конечностях, повышение АД до 150 и 90 мм рт. ст., головные боли, боль в горле. При поступлении было выяснено, что пациентка нерегулярно принимала препараты кальция и вит D. Результаты лабораторных исследований: общий кальций – 1,11 ммоль/л (норма 2,15-2,5 ммоль/л), гемоглобин – 68 г/л (норма 120-140 г/л), тромбоциты – 192х10⁹/л (норма 150-400 х10⁹/л), мочевины – 65,9 ммоль/л (норма 2,6-6,4 ммоль/л), креатинин – 866,9 мкмоль/л (норма 44-97 мкмоль/л), калий – 3,79 ммоль/л (норма 3,5-5,5 ммоль/л), натрий – 134 ммоль/л (норма 136-145 ммоль/л), альбумин – 37 г/л (норма 35-52 г/л), СРБ – 55 г/л (норма до 5 г/л).

Учитывая прогрессивное ухудшение и тяжесть состояния, данные лабораторных исследований, необходимость проведения заместительной почечной терапии пациентка для дальнейшего лечения переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

На следующие сутки уровень сознания – оглушение 1 степени. Ажитация (RASS +2 балла). Спастические парезы конечностей. Кожный покров и видимые слизистые бледные. Отек лица. Дыхание самостоятельное, выраженная одышка до 33 в минуту, ларингеальный стрidor. Гемодинамика стабильная. Эпизоды продолжительных генерализованных тонических судорог. Анализ крови на газовый состав и кислотно-щелочное состояние (КЩС) – метаболический ацидоз (pH – 7,1, BE (-5,7), HCO₃ (гидрокарбонаты) – 17,5 (норма 24-26 г/л). Диагностирован начинающийся отек головного мозга на фоне гипоксии, пациентка была интубирована и переведена на ИВЛ.

При КТ-исследовании головного мозга патологических изменений не выявлено. При КТ исследовании грудной клетки и брюшной полости выявлен ателектаз левого лёгкого; правосторонняя полисегментарная пневмония; правосторонний гидроторакс; гидроперикард.

При УЗИ почечного трансплантата: кровоток коркового слоя до субкапсулярных отделов. Количество потоковых сигналов по ЦДК сохранено. Почечная артерия: Vsist – 0,83 м/с, Vdiast – 0,21 м/с, RI – 0,74. Междолевая артерия: Vsist – 0,45 м/с, Vdiast – 0,12 м/с, RI – 0,73. Дуговая артерия: Vsist – 0,32 м/с, Vdias – 0,09 м/с, RI – 0,73. Меж-

дольковая артерия: Vsist – 0,23 м/с, Vdiast – 0,06 м/с, RI – 0,72.

Начата коррекция острой гипокальциемии: кальция глюконат по схеме в 2 этапа: 10% р-р кальция глюконата 50 мл медленно болюсно в течение 10-20 мин., далее 10% р-р кальция глюконата 100 мл (10 ампул) в 1000 мл Sol. NaCl 0,9% со скоростью перфузии 50 мл/ч; альфакальцидол по 1 мкг х 2 раза в день per os; кальция карбонат по 1000 мг 3 раза в сутки per os; колекальциферол 1000 МЕ в сутки per os. Коррекцию скорости перфузии кальция глюконата проводили под строгим контролем расчета альбумин-скорректированного кальция. Контроль биохимического анализа крови (альбумин, кальций, фосфор, калий) каждые 6 часов; контроль КЩС, в том числе ионизированного кальция 2 раза в сутки.

Учитывая высокие маркеры воспаления, правостороннюю пневмонию была отмена иммуносупрессивная терапия (контроль концентрации такролимуса 2 раза в неделю). Пациентка с целью нейропротекции была медикаментозно седирована. Назначена комплексная антимикробная и антивирусная терапия: имипенем + циластатин (500+500 мг) 3 раза/сутки; цефоперазон + сульбактам (500 мг) 3 раза/сутки, ганцикловир (250 мг) 2 раза/сутки; ацикловир (500 мг) 3 раза/сутки.

На 7-й день лечения в ОРИТ (05.02.2025): сознание ясное, гемодинамика стабильная, температура тела субфебрильная (37,0-37,2°C). Однако попытка самостоятельного дыхания безуспешная. При осмотре ЛОР-врачом был выявлен двусторонний парез гортани. При фибробронхоскопии слизистая гортани отечная, рыхлая, легко контактно кровоточит. Голосовые складки не смыкаются, голосовая щель зияет. С целью защиты верхних дыхательных путей пациентке сформирована временная трахеостома. При рентгенография грудной клетки: картина двусторонней пневмонии. Помимо двусторонней пневмонии у пациентки возник парез кишечника и диагностирована клиника острого панкреатита, о чем свидетельствовало повышение амилазы (рис.1). При этом на УЗИ брюшной полости от 05.02.2025 г. признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, отека парапанкреатической клетчатки, свободной жидкости брюшной полости. Пациентке введен двухпросветный назогастроюнальный зонд дистальнее связки Трейца и начато энтеральное питание изокалорической питательной смесью 200-300 мл/сут. со скоростью перфузии 20-30 мл/ч с постепенным увеличением объема.

На 15-й день лечения в ОРИТ (13.02.2025) уровень сознания – ясное. Продолжается ИВЛ. Лихорадка до фебрильных цифр (38,3°C). Де-

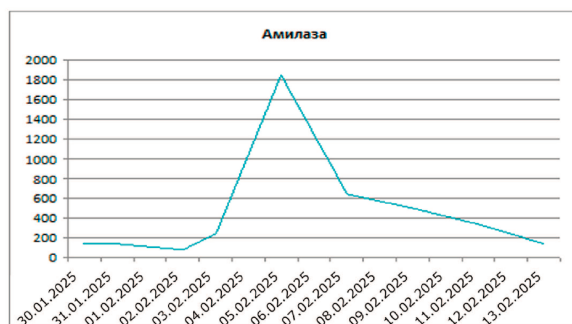


Рис. 1. График изменения уровня амилазы (ед/л) в сыворотке крови за период нахождения в ОАРИТ

Fig. 1. Graph of changes in serum amylase levels (U/L) during the period of stay in the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care

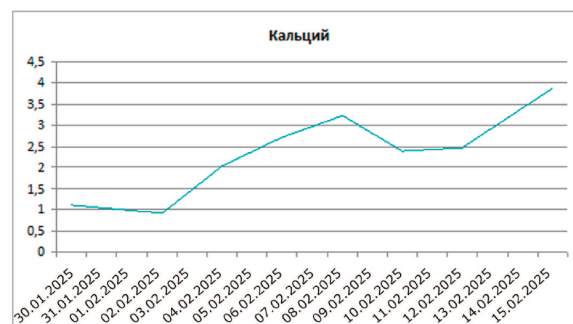


Рис. 2. График изменения уровня общего кальция (ммоль/л) в сыворотке крови за период нахождения в ОАРИТ

Fig. 2. Graph of changes in serum total calcium levels (mmol/L) during the period of stay in the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care

стабилизация гемодинамики, начата вазопрессорная поддержка Sol. Noradrenalini 1,2 мг/час. Учитывая лабораторные данные (СРБ 901 мг/л, прокальцитонин – 8,58 нг/мл) и данные бактериологических посевов крови (*Kl. Pneumoniae* 106; *Corynebacterium striatum* 103), клинику септического шока начата процедура экстракорпоральной гемокоррекции (сочетанная: CVVHDF (непрерывная вено-венозная гемодиализация) + селективная гемосорбция липополисахаридов при помощи устройства Efferon LPS.

На 17-й день лечения в ОРИТ (15.02.2025) уровень сознания – ясное. Продолжается ИВЛ, режим PSV, через трахеостомическую канюлю. Субфебрильная температура тела до 37,6 °С. Вазопрессорная поддержка с тенденцией к снижению Sol. Noradrenalini 0,6 мг/час. Проведена 2-ая селективная гемосорбция ЛПС (липополисахаридная сорбция) при помощи устройства Efferon LPS. Процедура, сочетанная с CVVHDF (непрерывная вено-венозная гемодиализация).

За весь период нахождения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) пациентке постоянно контролировали уровень кальция, фосфора и паратгормона сыворотки крови (рис. 2, рис. 3, рис. 4). За весь период нахождения в ОАРИТ было проведено 6 интермиттирующих процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ), 2 сочетанных процедуры: продолжительная вено-венозная ГДФ + селективная ЛПС.

На 23 день в ОРИТ, в связи с улучшением состояния, стабильной гемодинамикой и самостоятельным дыханием после удаления трахеостомической трубки и восстановлением голоса пациентка переведена в профильное нефрологическое отделение, откуда выписана на 7-й день после перевода в удовлетворительном состоянии.

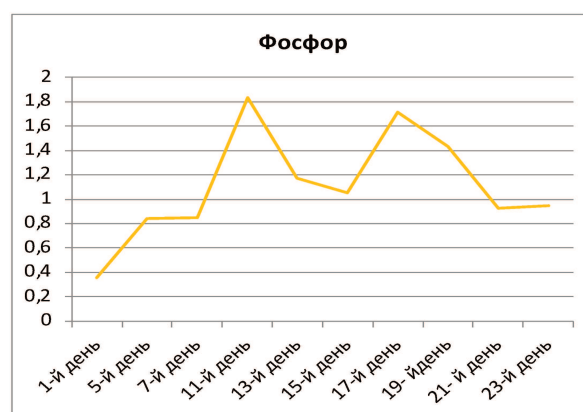


Рис. 3. График изменения уровня фосфора (ммоль/л) сыворотки крови за период нахождения в ОАРИТ

Fig. 3. Graph of changes in serum phosphorus levels (mmol/L) during the period of stay in the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care

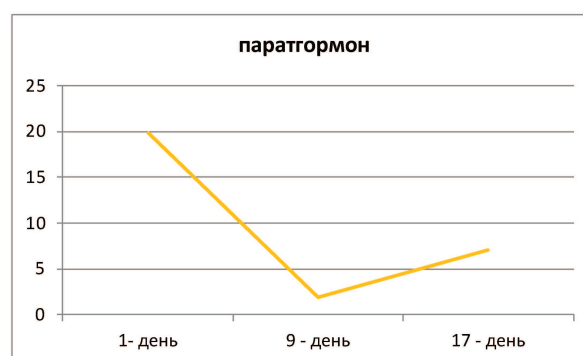


Рис. 4. График изменения уровня паратгормона сыворотки крови за период нахождения в ОАРИТ

Fig. 4. Graph of changes in serum parathyroid hormone levels during the period of stay in the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует очень непростую клиническую ситуацию, возникшую у пациентки с трансплантированной почкой и оперированной по поводу третичного гиперпаратиреоза. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, но в дальнейшем в связи с нерегулярным приемом препаратов кальция и витамина D или полным отсутствием приема у пациентки возникла череда осложнений, связанных сначала с гипокальциемией, которая запустила каскад патологических процессов, связанных в том числе и с иммуносупрессивной терапией такролимусом и подавленным иммунитетом. При этом у пациентки возникли генерализованные судороги, двусторонняя пневмония, отек мозга, гидроторакс и гидроперикард, паралич гортани и парез кишечника, острый отечный панкреатит. Все это потребовало проведения интенсивной комплексной терапии, которая в итоге закончилась выздоровлением пациентки.

Представленное клиническое наблюдение обуславливает необходимость крайне внимательного отношения к данной категории больных, строгого выполнения врачебных назначений и постоянного динамического наблюдения.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors do not have a conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии 2021;67(4): 94-124. doi:10.14341/probl12801.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (под ред.). Эндокринология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
3. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек»; 2021.
4. Хроническая болезнь почек. Диагностика и лечение/ под ред. Ц. Яна, В. Хэ, перевод с англ. под ред. А.В.Смирнова, Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
5. Заболевания почек: улучшение глобальных результатов (KDIGO) Рабочая группа по ХБП-MBD: Обновление руководства по клинической практике KDIGO 2017 по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронических заболеваний почек – нарушений минерального состава и костной ткани. Приложение Kidney Int/ 2017;7:1-59.
6. Клинические рекомендации «Первичный гиперпаратиреоз»; 2025. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-pervichnyi-giperparatireoz-odobreny-minzdravom-rossii/?y> scld=mj9u0h4sid547297818. (Дата обращения 11.10.2025)
7. Чоу Ф. Ф., Ли К. Х., Чен Дж.Б. и др. Измерение уровня парашитовидного гормона во время операции у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. Архив хирургии. 2002;137(3): 341-4.
8. Щеголев А. А., Крамарова Л. А., Ларин А. А. Results of total parathyroidectomy with secondary hyperparathyroidism: a literature review. Лечебное дело. 2014;3:51-55.
9. Макаров И. В., Карпова Д. О. Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с гиперпаратиреозом и хронической болезнью почек. Таврический медико-биологический вестник. 2024;27(3):33-38. doi:10.29039/2070-8092-2024-27-3-39-44/.
10. Карлович Н. В., Мохорт Т. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Минск: УОБГМУ; 2021.
11. Mittendorf E. A., Merlino J. I., Mc Henry C. R. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. Am Surg. 2004;70:114-20.
12. Ho L. Y., Wong P. N., Sin H. K., et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. BMC Nephrol. 2017;18: 12. doi:10.1186/s12882-016-0421-5.
13. Latus J., Roesel M., Fritz P., Braun N., Ulmer C., Steurer W., Biegger D., Alscher MD, Kimmel M. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. Int J Nephrol Renov Dis. 2013; 6:131-7.
14. Tang J. A., Salapatas A. M., Bonzelaar L. B., Friedman M. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. Laryngoscope. 2018;128(2):528-533.
15. Liu M. E., Qiu N.C., Zha S.L., et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Surg. 2017;44:353-362.
16. Руководство KDIGO по клинической практике в области диагностики, оценки, профилактики и лечения хронических заболеваний почек, связанных с минеральными и костными нарушениями (ХБП-ХМКН). Kidney Int. 2009; 76 (suppl 113):S1-130.
17. Torer N., Torun D., Micozkadioglu T., et al. Predictors of early postoperative hypocalcaemia in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Transplant Proc. 2009;41:3642-6.
18. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. World J Surg. 2012;36(6):1314-9.

REFERENES

1. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., et al. Clinical guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of endocrinology* 2021;67(4):94-124. (In Russ.). doi:10.14341/probl12801.
2. Dedov I. I., Melnichenko G. A. (ed.). *Endocrinology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.).
3. Clinical guidelines «Chronic kidney disease»; 2021. (In Russ.).
4. Chronic kidney disease. Diagnosis and treatment/ edited by Ts. Yang, V. He, translated from English by A.V. Smirnov, Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.).
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. (In Russ.).
6. Russian clinical guidelines for primary hyperparathyroidism, 2025. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-pervichnyigiperparatireoz-odobreny-minzdravom-rossii/?ysclid=mj9u0h4sid547297818>. (Accessed 11.10.2025). (In Russ.).
7. Chou F. F., Lee C. H., Chen J. B., et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery.* 2002; 137(3):341-4.
8. Schegolev A. A., Kramarova L. A., Larin A. A. Rezultaty totalnoy paratireoidektomii pri vtorichnom giperparatireoze: obzor literatury. *Lechebnoe delo.* 2014;3:51-55. (In Russ.).
9. Makarov I.V., Karpova D.O. Optimization of surgical treatment tactics for patients with hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Tavrichesky medico-biological bulletin* 2024; 27(3): 33-38. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2024-27-3-39-44/.
10. Karlovich N. V., Mokhort T. V. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Minsk: UOBSMU; 2021. (In Russ.).
11. Mittendorf E. A., Merlino J. I., Mc Henry C. R. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004;70:114-20.
12. Ho L. Y., Wong P. N., Sin H. K., et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2017;18:12. doi:10.1186/s12882-016-0421-5.
13. Latus J., Roesel M., Fritz P., Braun N., Ulmer C., Steurer W., Biegger D., Alscher MD, Kimmel M. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2013;6:131-7.
14. Tang J. A., Salapatias A. M., Bonzelaar L. B., Friedman M. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. *Laryngoscope.* 2018;128(2):528-533.
15. Liu M. E., Qiu N. C., Zha S. L., et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Surg.* 2017;44:353-362.
16. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(suppl 113):S1-130.
17. Torer N., Torun D., Micozkadioglu T., et al. Predictors of early postoperative hypocalcaemia in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc.* 2009;41:3642-6.
18. Goldfarb M., Gondek S. S., Lim S. M., Farra J. C., Nose V., Lew J. I. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36(6):1314-9.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОГО ОПЫТА НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Мещерякова А. В.¹, Сёмкин К. В.², Насибуллаев И. Д.¹, Сеид-Абла Э. Р.², Коростелёва Т. В.¹

¹Ордена 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

²ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6», 295026, улица Гагарина, 15, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Мещерякова Алёна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: mesheryakova_a_v@mail.ru

For correspondence: Alena V. Meshcheryakova, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, 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: mesheryakova_a_v@mail.ru

Information about author:

Meshcheryakova A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2591-7934>

Semkin K. V., <https://orcid.org/0000-0003-1694-4949>

Nasibullaev I. D., <https://orcid.org/0009-0000-0796-5073>

Seid-Abla E. R., <https://orcid.org/0000-0003-4015-148X>

Korosteleva T. V., <https://orcid.org/0009-0006-7683-4089>

РЕЗЮМЕ

Комплексная терапия эпилепсии – это одна из важных как медицинских, так и социально-экономических проблем научного сообщества. При этом важно отметить, что наряду с хорошей курабельностью данной патологии встречаются прогностически и диагностически сложные случаи, такие как фармакорезистентная (ФР) эпилепсия. Особенности манифестации симптомов, вариабельность течения и нейровизуализационных показателей делают ФР эпилепсию сложной для медикаментозной коррекции. Так, терапия ФР эпилепсии в ряде случаев требует не только терапевтической медикаментозной коррекции, но и применения инновационных методов нейрохирургического лечения. Анализ международных и отечественных научных исследований показывает, что одним из наиболее перспективных направлений терапии фармакорезистентной эпилепсии можно считать (уровень доказательности C) имплантацию стимулятора блуждающего нерва. В связи с этим, целью данной работы является проведение ретроспективного комплексного анализа первого опыта нейрохирургического лечения ФР эпилепсии в Республике Крым с применением инновационной методики имплантации стимулятора блуждающего нерва у пациентки Б., с диагнозом: Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, нарушением сознания, речевыми и моторными автоматизмами. Фармакорезистентность (G40.0). Мы ретроспективно проанализировали динамику субъективных и объективных критериев эффективности данной методики с учетом изменения неврологического статуса, данных нейровизуализации и оценки качества жизни пациентки в течение нескольких лет после перенесенного оперативного вмешательства. Полученные данные могут свидетельствовать о намеченной положительной тенденции в динамике развития как самого заболевания, так и контролируемой эффективности стандартизированной фармакотерапии эпилепсии у данной больной и, как следствие, улучшении качества жизни и социализации пациентки.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический припадок, фокальная идиопатическая эпилепсия, хирургическое лечение, фармакорезистентность, качество жизни, прогноз лечения, эффективность терапии, стимуляция блуждающего нерва.

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE FIRST EXPERIENCE OF NEUROSURGICAL TREATMENT OF PHARMACORESISTIVE EPILEPSY IN YOUNG PEOPLE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Meshcheryakova A. V.¹, Semkin K.V.², Nasibullaev I. D.¹, Seid-Abla E. R.², Korosteleva T. V.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Simferopol Clinical Emergency Hospital No. 6, Simferopol, Russia

SUMMARY

Complex therapy of epilepsy is one of the important medical and socio-economic problems of the scientific community. It is important to note that along with good curability of this pathology, there are prognostically and diagnostically complex cases, such as drug-resistant (DR) epilepsy. Features of the manifestation of symptoms,

variability of the course and neuroimaging indicators make DR epilepsy difficult for drug correction. Thus, therapy of DR epilepsy in some cases requires not only therapeutic drug correction, but also the use of innovative methods of neurosurgical treatment. Analysis of international and domestic scientific studies shows that one of the most promising areas of therapy for drug-resistant epilepsy can be considered (level of evidence C) implantation of a vagus nerve stimulator. Therefore, the aim of our work is to conduct a retrospective comprehensive analysis of the first experience of neurosurgical treatment of DR epilepsy in the Republic of Crimea using an innovative technique of implantation of a vagus nerve stimulator in patient B., with a diagnosis of: Bilateral tonic-clonic seizures with focal onset, impaired consciousness, speech and motor automatisms. Drug resistance (G40.0). We retrospectively analyzed the dynamics of subjective and objective criteria for the effectiveness of this technique, taking into account changes in the neurological status, neuroimaging data and assessment of the patient's quality of life over several years after surgery. The data obtained may indicate an intended positive trend in the dynamics of the development of both the disease itself and the controlled effectiveness of standardized pharmacotherapy for epilepsy in this patient and, as a consequence, an improvement in the quality of life and socialization of the patient.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, focal idiopathic epilepsy, surgical treatment, drug resistance, quality of life, treatment prognosis, treatment effectiveness, vagus nerve stimulation.

Эпилепсия является одним из важнейших социально значимых нейродегенеративных заболеваний головного мозга как в международном масштабе, так и в нашей стране. Так, Международная лига по борьбе с эпилепсией и Международное бюро по эпилепсии в 2017 году обозначили определение эпилепсии как заболевания головного мозга, которое подпадает под следующие критерии: 1 – диагностированный эпилептический синдром; 2 – один неспровоцированный приступ и вероятность приступа близкая к общему риску рецидива (более или равно 60 процентов) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3 – не менее двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 часов [1].

Важно отметить, что по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на момент нашего исследования эпилепсией страдают около 50 миллионов человек по всему миру. Данная патология встречается среди всех возрастных групп, особенно детей и взрослых старше 60 лет. Ежегодно количество впервые зарегистрированных случаев эпилепсии превышает 5 миллионов, и данный показатель продолжает увеличиваться. Эпилепсия составляет около 0,5% совокупного глобального бремени болезней [2].

В одном из российских крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований, которое проводилось в 2010 году, была проанализирована структура эпидемиологии заболеваемости эпилепсии в зависимости от региона проживания больных. По итогу изучения 517 624 историй болезни пациентов в возрасте от 14 лет и выше, проживающих в 14 субъектах Российской Федерации (РФ), было выведено стандартизированное по возрасту значение распространенности эпилепсии, равное 34 случаям на 100 000 [3]. К примеру, в областях восточнее Урала в сравнении с западом РФ замечена более высокая распространенность

заболевания. Также высокая распространенность данного заболевания отмечена в сельской местности по сравнению с городской. Что касается структурно-эпидемиологической характеристики заболеваемости эпилепсией в Республике Крым (РК), то согласно данным Крымстата, в 2023 г. на диспансерном учете зарегистрировано 1279 пациентов с различными нозологическими формами эпилепсии. Однако единого реестра, который бы позволил провести комплексный структурно-эпидемиологический анализ заболеваемости фармакорезистентной (ФР) эпилепсией как в Республике Крым, так и в Российской Федерации в целом, на данный момент в открытом доступе нет.

Несмотря на высокую распространенность, хорошо изученные этиологические и патогенетические причины развития эпилепсии различного генеза, четко выверенные стандарты многоцелевой диагностики и утвержденные клинические рекомендации по курации пациентов с эпилепсией различного генеза, эпилепсия в ряде случаев является труднокурабельным и фармакорезистентным заболеванием [2].

Фармакорезистентная эпилепсия

Принято считать, что фармакорезистентная эпилепсия – это патологическое состояние, при котором исчезает или значительно понижается эффективность применения противоэпилептических препаратов (ПЭП). ФР эпилепсия является одной из наиболее труднокурабельных форм заболевания, при которой часто возникают значительные нейропсихиатрические ухудшения, резко снижается качество жизни и повышается риск внезапной смерти [5].

ФР эпилепсия является неблагоприятным исходом терапии двумя или более оптимально подобранными и примененными схемами лечения противоэпилептическими препаратами. Понятие устойчивой ремиссии определяет отсутствие приступов за отрезок времени в три раза больше, чем

наибольший интервал между приступами до начала лечения, либо больше одного года. ФР эпилепсию необходимо считать динамическим явлением, для которого возможна ремиссия в долгосрочной перспективе [6].

Причиной ФР эпилепсии может быть множество факторов, включая генетическую предрасположенность (повышенная скорость метаболизма ПЭП) [5], изменение чувствительности рецепторов коры головного мозга к ПЭП, киндлинг – провоцирование приступами эпилептогенеза абберантной нейрональной пластичности [7]. Факторами риска ФР эпилепсии также являются полифокальный характер активности головного мозга, черепно-мозговые травмы, вторичный эпилептогенез и развитие очагов эпилептиформной активности вне первичного [8]. Повышение опасности летального исхода при ФР эпилепсии объясняется большим риском развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) и наличием заболеваний, которые могут быть причиной ФР эпилепсии (новообразования головного мозга, нейродегенеративные заболевания) [10].

ФР эпилепсия – комплексная проблема, которая требует как корректировки медикаментозной терапии, так и зачастую нейрохирургического вмешательства. Одним из самых современных и инновационных подходов к хирургическому лечению ФР эпилепсии во всем мире на данный момент принято считать метод стимуляции блуждающего нерва [11].

Стимуляция блуждающего нерва

Стимуляция блуждающего нерва (Vagus Nerve Stimulation (VNS) – нейромодулирующий метод лечения, используемый в качестве off-label (за пределами инструкции) для людей с ФР эпилепсией. Церебральная резективная хирургия (процедура, во время которой ткань головного мозга резецируется для удаления очага приступа) в некоторых случаях является альтернативой фармакотерапии при ФР, но не все пациенты с фокальными приступами при ФР эпилепсии подходят под «критерии включения» для внутричерепной хирургии [11].

Для выполнения VNS осуществляется имплантация устройства, напоминающего по конструкции кардиостимулятор (the Neuro-Cybernetic Prosthesis (NCP)). Стимулирующие электроды NCP передают электрические сигналы от генератора к блуждающему нерву. Для каждого пациента индивидуально настраивается частота, интенсивность и продолжительность стимуляции (парадигма стимуляции) [12]. Для дальнейшего прерывания приступов, пациент может активировать NCP самостоятельно, поместив магнит

над электродом, когда припадок произошел или вот-вот произойдет [11].

Важно отметить, что по результатам одного из крупнейших российских ретроспективных мультицентровых наблюдательных исследований, было определено, что через два года после проведения стимуляции блуждающего нерва, частота эпилептических приступов снизилась более чем на 50% у 67% всех пациентов [13].

Клинический случай

Пациентка Б., 30 лет, была госпитализирована в декабре 2022 г. в отделение нейрохирургии «ГБУЗ РК СКБ СМП №6» г. Симферополь с диагнозом: Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, с нарушением сознания, речевыми и моторными автоматизмами. Фармакорезистентность (G40.0). Предъявляла жалобы на частые (до 5 раз в день, до 7 дней в месяц) эпилептические припадки и неэффективность проводимой противоэпилептической терапии. Со слов родственников установлено, что приступы носят типичный характер и клинически соответствуют картине тонико-клонических генерализованных припадков с речевым и моторным автоматизмами. В истории болезни отмечалось присутствие ауры, которая стала наблюдаться перед приступами с конца 2019 г. Характерно, со слов медицинского персонала и родственников, что после ауры, пациентка в момент приступа озирается, садится, ее сознание изменяется, глаза направлены в сторону, затем она кричит, наблюдается сильная дрожь в теле, совершает автоматические движения, после чего замолкает или односложно повторяет: «Надо, мне надо». По окончании пароксизма у пациентки обычно короткий сон до 15-30 мин. Приступы наблюдаются в дневные и ночные часы, но чаще ночью. Наследственность отягощена по линии отца: у сестры отца криптогенная эпилепсия с подросткового возраста. На момент первичного осмотра по анамнезу принимает ламотриджин в суточной дозе 500 мг, перампанел в суточной дозе 8 мг.

Анамнез заболевания: пациентка Б. болеет с 2004 г. (с 12 лет), когда появились приступы коротких замираний (по типу абсансов). 2 года не лечилась, затем присоединились генерализованные тонико-клонические приступы 3-4 мин. с частотой один-два раза в неделю. Принимала в разное время карбамазепин, вальпроевую кислоту – без значимого клинического эффекта. С мая 2019 г. приступы стали чаще (до 4 раз в неделю), амбулаторно был назначен ламотриджин 400 мг/сут. В связи с неэффективностью терапии лечащим неврологом по месту жительства с августа 2020 г. была увеличена доза ламотриджина до 500 мг/сут, и в схему терапии добавлен леветирацетам с титрацией дозы до 1000 мг 2 раза в день. В

конце 4 квартала 2020 г. наблюдалось некоторое улучшение состояния женщины – приступы стали реже (до 3 раз в месяц). Однако, уже весной 2021 г. пациентка отметила резкое ухудшение состояния, увеличение частоты и интенсивности приступов: они стали носить полиморфный характер и клинически проявляться до 13 раз в месяц. С мая 2021 г. была увеличена доза ламотриджина до 550 мг/сут, леветирацетама до 25000 мг/сут. В связи с неэффективностью коррекции суточной дозы используемых ПЭП лечащим неврологом с осени 2021 г. была предложена схема, по которой предполагалась постепенная замена леветирацетама на перампанел, а доза ламотриджина была снижена до 500 мг/сут. Весной 2022 г. у пациентки в среднем наблюдалось 9 приступов в месяц, летом число приступов возросло до 12 в месяц, в сентябре 13 приступов, в октябре, соответственно, 16.

Стоит отметить, что на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от ноября 2020 г. наблюдаются очаги эпиактивности то в левой, то в правой височно-теменно-затылочной областях. А при обследовании в августе 2021 г. выявлена отрицательная динамика: так в записи сна регистрируются эпиприформные изменения низкого индекса, представленные спайками по левой височной области с периодическим распространением на теменную область с амплитудой до 90-100 мкВ. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) (эпипротокol HARNES) от мая 2020 г. и контрольного исследования в сентябре 2022 г. органических и очаговых изменений обнаружено не было.

В связи с неэффективностью консервативной терапии, отрицательной динамики течения заболевания консилиумом профильных специалистов было принято решение о необходимости проведения альтернативного метода лечения в виде установки стимулятора блуждающего нерва. В ходе нейрохирургического вмешательства в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких произведен поперечный разрез кожи и подкожной клетчатки на 4 см выше ключицы слева. Последовательно, послойно вскрыты фасции шеи и обнажена сонная артерия и яремная вена слева. Из окружающих тканей выделен левый блуждающий нерв, идущий единым стволом, диаметром около 2 мм. Произведен разрез в области грудной клетки слева в районе подмышечной впадины длиной 5 см. Сформирован «карман» для нейростимулятора. Проводником выполнена туннелизация. В «карман» помещен электрод для стимуляции блуждающего нерва. Под микроскопом выполнена имплантация пружинистой части якоря и двух электродов на протяжении 3 см левого блуждающего нерва. Достигнуто плотное соприкосновение с нервом. Подсоединен нейростимулятор.

Помещен в подкожный карман. Измерен импеданс – 1500 Ом.

Послеоперационный период прошел без особенностей, за время наблюдения приступов выявлено не было. 09.12.2022 г. пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у невропатолога, эпилептолога по месту жительства. Контроль ЭЭГ в динамике назначен на декабрь 2023 г. Суточная доза назначенных препаратов: ламотриджин 500 мг, перампанел 8 мг.

Оценка эффективности терапии

В ходе ретроспективного динамического наблюдения (пациентка Б. проходит ежемесячную плановую госпитализацию в течение текущего года после оперативного лечения) с целью оценки состояния и коррекции парадигмы стимуляции, нами анализировались следующие ключевые параметры: динамика неврологического и психического статуса, частота и полиморфизм приступов, изменения на ЭЭГ, МРТ. Одним из значимых результатов медицинской помощи можно считать восприятие пациентом своего функционирования и благополучия (качества жизни). Для систематизации и наиболее полной оценки профильным специалистом субъективных ощущений пациента, больного эпилепсией, целесообразно использовать опросник QOLIE-31. Данный опросник способствует определению уровня тревожности и затруднений, ассоциированных с эпилепсией [14].

Сравнение суммарных результатов опроса, категоризованных по различным аспектам, составляющим качество жизни, представлено на рисунках 1 и 2. Первичный опрос был осуществлен до операции 02.12.2022 г., контрольный опрос проведен через год после операции 12.01.2024 г.

На рис. 1 и рис. 2 видно изменение результатов опроса в каждой отдельной категории. Наибольшее снижение уровня тревожности наблюдается в оценке общей активности и обеспокоенности.

За время проведения мониторинга ретроспективно через год после комплексного лечения прослеживается положительная динамика. На ЭЭГ контроле от 24.12.2023 г. были зафиксированы единичные спайки низкой амплитуды в правой височной области.

При динамической (более 2-х лет) объективной и субъективной оценке неврологического статуса (отсутствие грубой очаговой неврологической симптоматики), динамики частоты, характера и интенсивности самих эпилептических припадков (так, в декабре 2023 г., по словам родственников, наблюдалось 5 приступов, в отличие от октября 2022 г., когда наблюдалось 16 приступов), а также положительных нейровизуализационных изменений по данным ЭЭГ (24.12.2023 г.) и изменения качества жизни в послеоперацион-

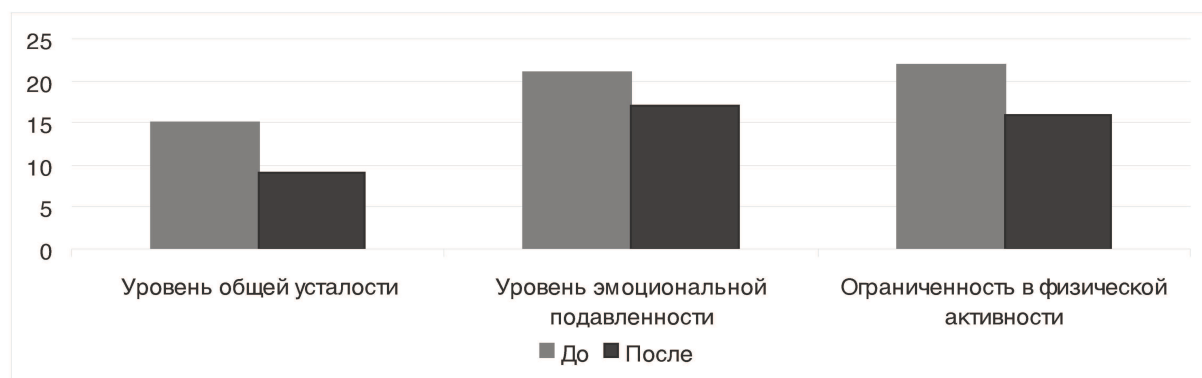


Рис. 1. Сравнение субъективной оценки качества жизни пациентки до и после VNS.
Fig.1. Comparison of the patient's subjective assessment of quality of life before and after VNS.

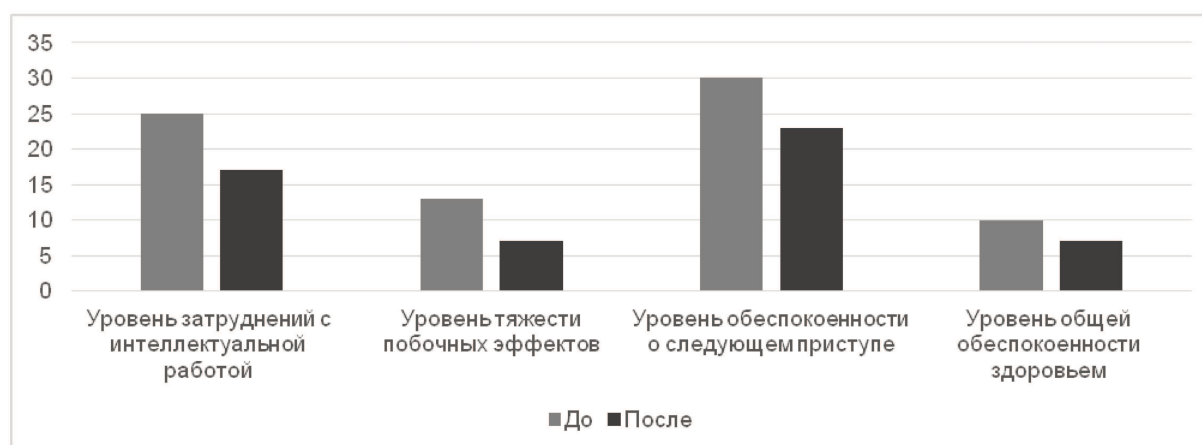


Рис.2. Сравнение субъективной оценки качества жизни пациентки до и после VNS (продолжение).
Fig. 2. Comparison of the patient's subjective assessment of quality of life before and after VNS (continued).

ном периоде, мы можем отметить положительную тенденцию в комплексной терапии ФР эпилепсии в данном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия каждого пациента с ФР эпилепсией – это мультидисциплинарная проблема, которая всегда требует индивидуального подхода к определению оптимальной и безопасной терапевтической стратегии. Полученные данные комплексного анализа показывают положительную динамику оценки эффективности терапии. Также стоит отметить, что и контрольные исследования после оперативного вмешательства указывают на более благоприятную нейровизуализационную картину. Анализ полученных субъективных оценок пациентом собственного состояния показывает снижение уровня тревожности, повышение физической и интеллектуальной активности, снижение собственной оценки тяжести приступов. Исходя из этого, полученный опыт первой проведенной в Крыму VNS операции позволяет говорить о высокой перспективности метода для

лечения пациентов с ФР эпилепсией (снижение частоты приступов на 69 процентов).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Российская противоэпилептическая Лига, Союз реабилитологов России. 12.08.2022 г. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>. (Дата обращения: 12.07.2025).
2. Всемирная организация здравоохранения Исполнительный Комитет 146-я сессия EB146/12 Пункт 11 предварительной повестки дня 25 ноября 2019 г. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_12-ru.pdf. (Дата обращения: 12.07.2025).

3. Guekht A. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res. Epilepsy Res.* 2010;92(2-3):209-218.

4. Pati S., Alexopoulos A. V. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. 2010;77(7):457-467. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09061.

5. Шнайдер Наталья Алексеевна, Дмитренко Д. В., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Котловский Ю. В., Бочанова Е. Н., Фатеева Е. А., Дедюк Н. А., Мустафаева А. В. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-gena-cyp2c9-na-uroven-valproevoy-kisloty-v-krovi-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-epilepsiey>. (Дата обращения 12.07.2025).

6. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch. Neurol.* 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211.

7. Bushra Sultana, Marie-Andrée Panzini, Ariane Veilleux Carpentier, Jacynthe Comtois, Bastien Rioux, Geneviève Gore, Prisca R. Bauer, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté, Colin B. Josephson, Mark R. Keezer. Residence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* Apr 2021;96(17):805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839.

8. Englot D.J., Rolston J.D., Wright C.W., et al. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery.* 2016;79(3):345-53. doi:10.1227/NEU.0000000000001165.

9. Sillanpää M., Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(2):249-255. doi:10.1016/j.yebeh.2013.04.016.

10. Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 14;7(7):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub3.

11. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of central mechanisms. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 4):S255-9. doi:10.4103/2152-7806.103015.

12. Воронкова К. В., Клочков М. Н., Королева Н. Ю., Иванов С. С., Дмитриев А. Б., Большакова Е. С., Фатыхова Е. Ф., Усольцева А. А., Дмитренко Д. В., Фейгина А. А., Кошеляевская Ю. Н. Эффективность и безопасность применения стимуляции блуждающего нерва у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в Российской Федерации: многоцентровая ретроспективная

наблюдательная программа. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(2):106-122.

13. Amy Nicole Grudzinski, Zafar Hakim, Stephen Joel Coons, David M Labiner, Use of the QOLIE-31 in Routine Clinical Practice, *Journal of Epilepsy.* 1998;11:34-47. doi:10.1016/S0896-6974(97)00110-2.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Specialists in Clinical Neurophysiology, Russian Antiepileptic League, Union of Rehabilitologists of Russia. 08/12/2022 URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/epilepsy-2022.pdf>. (Accessed 12.07.2025). (in Russ.).

2. Executive Board of the World Health Organization 146th session EB146/12 Item 11 of the preliminary preparations for the day 25 November 2019. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_12-ru.pdf. (Accessed 12.07.2025). (in Russ.).

3. Guekht A., et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res. Epilepsy Res.* 2010;92(2-3):209-218.

4. Pati S., Alexopoulos A.V. Drug-resistant epilepsy: from pathogenesis to modern and new treatment methods. 2010;77(7):457-467. doi:10.3949/ccjm.77a.09061.

5. Schneider Natalya Alekseevna, Dmitrenko D. V., Govorina Yu. B., Muravyova A. V., Kotlovsky Yu. V., Bochanova E. N., Fateeva E. A., Dedyuk N.A., Mustafaeva A.V. Study of polymorphisms of the CYP2C9 gene at the level of valproic acid in the blood of women of reproductive age with epilepsy. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2015;(2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-polimorfizmov-gena-cyp2c9-na-uroven-valproevoy-kisloty-v-krovi-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-epilepsiey>. (Accessed 12.07.2025). (In Russ.).

6. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch. Neurol.* 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211.

7. Bushra Sultana, Marie-Andrée Panzini, Ariane Veilleux Carpentier, Jacynthe Comtois, Bastien Rioux, Geneviève Gore, Prisca R. Bauer, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté, Colin B. Josephson, Mark R. Keezer. Residence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* Apr 2021;96(17):805-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000011839.

8. Englot D.J., Rolston J.D., Wright C.W., et al. Rates and predictors of seizure freedom with

vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery*. 2016;79(3):345–53. doi:10.1227/NEU.0000000000001165.

9. Sillanpää M., Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(2):249-255. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.04.016.

10. Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 14;7(7):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub3.

11. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of central mechanisms. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 4):S255-9. doi:10.4103/2152-7806.103015.

12. Voronkova K. V., Klochkov M.N., Koroleva N.Yu., Ivanov S.S., Dmitriev A.B., Bolshakova E.S., Fatykhova E.F., Usoltseva A.A., Dmitrenko D.V., Feygina A.A., Koshelyaevskaya Y.N. Efficacy and safety of using vagus nerve stimulation in patients with pharmaco-resistant epilepsy in the Russian Federation: a multi-center retrospective observational program. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021;13(2):106-122. (In Russ.).

13. Amy Nicole Grudzinski, Zafar Hakim, Stephen Joel Coons, David M Labiner, Use of the QOLIE-31 in Routine Clinical Practice, *Journal of Epilepsy*. 1998;11:34-47. doi:10.1016/S0896-6974(97)00110-2.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Новикова А. В.^{1,2}, Сергийко С. В.^{1,2}, Буторин А. С.², Тюльганова В. Л.³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», 454092, ул. Воровского, д. 16, корп. 3, Челябинск, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», 454092, ул. Воровского, д. 70, Челябинск, Россия

Для корреспонденции: Новикова Анастасия Владимировна, Южно-Уральский государственный медицинский университет; Городская клиническая больница № 1, e-mail: 007loool@gmail.com

For correspondence: Anastasiya V. Novikova, surgeon, South-Ural State Medical University; Chelyabinsk city clinical hospital №1, e-mail: 007loool@gmail.com

Information about authors:

Novikova A. V., <https://orcid.org/0009-0007-9216-8650>

Sergiyko S. V., <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

РЕЗЮМЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ) и сопровождающееся нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Несмотря на то, что ПГПТ в большинстве случаев протекает с умеренной гиперкальциемией и классическими проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата и мочевыделительной системы, гиперкальциемический криз может сопровождаться симптомами различных неотложных состояний, включая острый панкреатит. Механизм повреждения поджелудочной железы при первичном гиперпаратиреозе на сегодняшний день остается спорным. Нами представлен случай ПГПТ у пациентки 33 лет, вызванного аденомой околощитовидной железы. Данное заболевание манифестировало под маской острого панкреатита и сопровождалось жизнеугрожающей гиперкальциемией. Причина тяжелого состояния пациентки была установлена в ходе длительного диагностического поиска, а ввиду развившейся жизнеугрожающей гиперкальциемии и нарастающей полиорганной недостаточности, ей требовалась медикаментозная подготовка перед предстоящей паратиреоидэктомией. Для купирования гиперкальциемии применена комплексная консервативная терапия, включающая цинакальцет и деносумаб. Такой подход позволил нормализовать уровень кальция и стабилизировать состояние пациентки. После паратиреоидэктомии лабораторные показатели уровня кальция сыворотки крови снизились, а клинико-лабораторные проявления острого панкреатита устранились, что подтвердило этиологическую роль первичного гиперпаратиреоза в развитии острого панкреатита. В послеоперационном периоде пациентке требовалась длительная реабилитация, так как на фоне метаболических нарушений и продолжительного нахождения в отделении реанимации ее состояние осложнилось эмпиемой плевры и энцефалопатией. Данный случай подчёркивает важность диагностики гиперкальциемии и необходимость включения ПГПТ в список дифференциальных диагнозов при остром панкреатите неясной этиологии, особенно в сочетании с нарушениями минерального обмена.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, жизнеугрожающая гиперкальциемия, гиперкальциемический криз, аденома околощитовидной железы, гиперкальциемия.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, COMPLICATED BY LIFE-THREATENING HYPERCALCEMIA UNDER THE GUISE OF ACUTE PANCREATITIS

Novikova A. V.^{1,2}, Sergiyko S. V.^{1,2}, Butorin A. S.², Tyulganova V. L.³

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk city clinical hospital №1, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk regional clinical hospital, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder caused by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) by one or more parathyroid glands (PTGs). Although PHPT most commonly presents with mild hypercalcemia and classic manifestations affecting the musculoskeletal and urinary systems, a hypercalcemic crisis can manifest as symptoms of various acute conditions, including acute pancreatitis. The mechanism of pancreatic injury in hypercalcemia remains controversial. We present a clinical case of primary hyperparathyroidism in a 33-year-old female patient caused by a parathyroid adenoma. The disease was manifested as acute pancreatitis and was accompanied by life-threatening hypercalcemia. A prolonged diagnostic workup was required before the underlying cause of the patient's severe condition was identified and the diagnosis of PHPT was established. Due to the life-threatening hypercalcemia and progressive multiple organ dysfunction, pharmacological correction

of calcium levels was urgently needed. A comprehensive medical therapy was administered, including cinacalcet and denosumab, to control hypercalcemia. This approach successfully normalized serum calcium levels and enabled the patient to undergo definitive surgical treatment. Following parathyroidectomy, laboratory parameters rapidly returned to normal, confirming the etiological role of PHPT in the development of pancreatitis. This case highlights the importance of differential diagnosis of hypercalcemia and the necessity of including PHPT in the differential diagnosis of acute pancreatitis of unknown origin, especially when associated with abdominal symptoms and disturbances in mineral metabolism.

Key words: primary hyperparathyroidism, life-threatening hypercalcemia, hypercalcemic crisis, parathyroid adenoma, hypercalcemia.

На сегодняшний день первичный гиперпаратиреоз не считается редкой патологией, занимая третье место в структуре эндокринопатий после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1]. Диагноз ПГПТ в России, по данным на 2017 год, в 67% случаев устанавливался у пациентов с манифестными формами заболевания, в 33% диагностировались бессимптомные формы ПГПТ [2]. В то же время в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [2]. Статистические данные свидетельствуют о том, что настороженность клиницистов в отношении ПГПТ в России остается низкой, а также недооценивается влияние гиперкальциемии на состояние пациента. Ограниченные диагностические возможности лечебных учреждений, низкая осведомленность врачей о данной патологии, вариабельность её клинических проявлений зачастую не позволяют своевременно установить диагноз, что влечёт за собой позднее начало патогенетического лечения и развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений гиперкальциемии.

Гиперкальциемический криз – это urgentное состояние, обусловленное резким повышением уровня кальция в сыворотке крови выше 3,49 ммоль/л. Уровень общего кальция крови >3,5 ммоль/л считается жизнеугрожающим и требует немедленного лечения. Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60% [3]. Клинические проявления криза могут быть скрыты под маской различных неотложных состояний, таких как острый панкреатит, нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, интоксикация при инфекционных заболеваниях, почечная недостаточность, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения [3].

Гиперкальциемия, возникшая в результате первичного гиперпаратиреоза, является редкой причиной острого панкреатита с зарегистрированной распространенностью 1,5-9,8% [5; 7; 10; 19]. Демонстрация клинического наблюдения пациентки с первичным гиперпаратиреозом, манифестировавшим клиникой острого панкреатита, с развитием жизнеугрожающей гиперкальциемии, с нашей точки зрения представляет интерес для клинической практики.

Описание клинического случая

Пациентка П. 33 лет обратилась в частный медицинский центр с жалобами на боль в эпигастриальной области, левом и правом подреберьях, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, выраженную общую слабость. Ранее подобных жалоб не отмечала, на учёте у специалистов не состояла, хронические заболевания и оперативные вмешательства отрицает. Консультирована специалистом медицинского центра, рекомендована консервативная симптоматическая терапия, положительного эффекта от лечения на протяжении 1,5 недель получено не было. В связи с сохраняющимся болевым синдромом 04.09.2023 г. самостоятельно обратилась в приёмный покой городской больницы г. Копейска, где была осмотрена хирургом. Острая хирургическая патология органов брюшной полости исключена, принято решение о госпитализации в терапевтическое отделение с диагнозом «хронический идиопатический панкреатит, болевая форма, в стадии обострения».

При поступлении выявлены следующие отклонения по данным лабораторно-инструментальных исследований: амилазурия 945,68 (референсные значения: 10-500) Ед/л, лейкоцитурия 75,0 (0-24) ед/мкл, гематурия 300,0 (0-9) RBC/мл, лейкоцитоз 10,04 (4-9) 10⁹/л, уровень креатинина сыворотки крови 64,59 (58-127) мкмоль/л, альфа-амилаза сыворотки крови в пределах референсных значений. По данным ЭГДС от 06.09.2023 г.: слизистые оболочки тела желудка, привратника, луковицы двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемированы – хронический поверхностный гастродуоденит. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства отмечено умеренное повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы, Вирсунгов проток не расширен. В отделении получала спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, пищеварительные ферменты, прокинетики. 13.09.2023г отмечено нарастание уровней липазы 263,55 (13-60) Ед/л и альфа-амилазы сыворотки крови 342,99 (28-100) Ед/л, альфа-амилазы мочи 2390,39 (10-500) Ед/л, выполнены исследование показателей С-реактивного белка 10,31 (0-5) мг/л, креатинина 39,62 (58-127) мкмоль/л и мочевины 3,78 (2,2-

7,5) ммоль/л. Абдоминальный болевой синдром за время лечения не купирован, сохранялись рвота, слабость, в связи с чем вновь консультирована хирургом, принято решение о переводе пациентки в хирургическое отделение. Повторно выполнено УЗИ ОБП: диффузные изменения под желудочной железы по типу липоматоза. На фоне проводимой терапии положительной динамики отмечено не было. 15.09.2023 г. пациентка категорически отказывается от дальнейшей госпитализации и покидает стационар.

Спустя 2 недели доставлена бригадой скорой помощи в городскую больницу в состоянии сопора, продуктивный контакт с пациенткой невозможен. Со слов сопровождающего: в течение двух недель отмечалась рвота цвета кофейной гущи, нарастала общая слабость, самостоятельно не лечилась, за медицинской помощью не обращалась. При поступлении: альфа амилаза сыворотки крови 399,42 (28-100) Ед/л, креатинин 456,96 (58-127) мкмоль/л, мочевины 38,94 (2,2-7,5) ммоль/л, прокальцитонин 2,0 (0-0,5) нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) 97,9 (10-5) мг/л, альбумин 40,23 (35-52) г/л, в общем анализе крови лейкоцитоз до 27,50 (4-9) 10^9 /л, гемоглобин (HGB) 179,0 (120-160) г/л, в общем анализе мочи эритроциты 5 (0-9) ед/мл, лейкоциты не обнаружены (0-24) ед/мкл, белок 0,3 (0-0,14) г/л. По данным ЭГДС от 30.09.2023 г.: слизистая пищевода в нижней трети эрозирована, покрыта налетами фибрина, легко ранимая, сосудистый рисунок смазан, в желудке небольшое количество чёрного содержимого — эрозивный эзофагит, осложненный кровотечением, на момент осмотра подтекания свежей крови нет. По результатам УЗИ ОБП: диффузные изменения поджелудочной железы. Состояние пациентки расценено как крайне тяжёлое, госпитализирована в отделение реанимации с диагнозом «Сепсис с неуточненными входными воротами. Острое почечное повреждение 3 ст. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Эрозивный эзофагит, состоявшееся кровотечение. Острый идиопатический панкреатит».

После стабилизации состояния 02.10.2023 г. пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с контрастным усилением: «в верхнем этаже среднего средостения, кзади и каудальнее от правой доли щитовидной железы определяется образование неоднородной структуры с выраженным накоплением контрастного вещества по периферии и кистозным компонентом в центре размером 20x15 мм, в плевральной полости справа определяются следы выпота, в плевральной полости слева выпот до 4 мм. (рис.1, рис.2). Заключение: Эктопированная ОЩЖ, компрессионный ателектаз задне-базальных отделов левого

легкого, следы выпота в плевральной полости с обеих сторон».

Пациентка была осмотрена эндокринологом, уровень общего кальция крови 02.10.2023г. составлял 2,61 (2,2–2,65) ммоль/л, выставлен диагноз «Объемное образование верхнего средостения неуточненное. Тимома? Аденома околощитовидной железы гормонально-неактивная?». Рекомендован контроль уровней кальция, фосфора, паратгормона (ПТГ). Однако исследование паратгормона в данном лечебном учреждении оказалось невыполнимым из-за отсутствия технической возможности лаборатории.

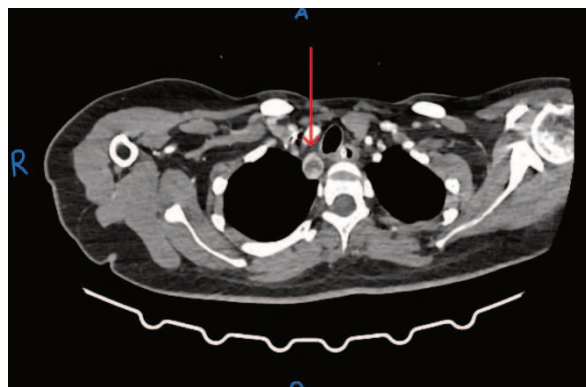


Рис. 1 Компьютерная томограмма, поперечный срез. Стрелкой обозначена околощитовидная железа (аденома).

Fig. 1. Computed tomography scan, transverse section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).



Рис. 2 Компьютерная томограмма, продольный срез. Стрелкой обозначена околощитовидная железа (аденома).

Fig.2. Computed tomography scan, longitudinal section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).

В отделении реанимации проводилась посиндромальная терапия: глюкозо-солевые растворы 1500–2000 мл/сут, антибактериальная терапия (цефтриаксон, меропенем), гемостатическая терапия (транексамовая кислота, этамзилат натрия), профилактика острых язв, стимуляция перистальтики (метоклопрамид), антисекреторная терапия (октреотид), стимуляция диуреза, вазопрессорная поддержка (норадреналин). На фоне проводимой терапии состояние пациентки ухудшалось. Учитывая длительный абдоминальный болевой синдром, принято решение о выполнении диагностической лапароскопии 05.10.2023 г.: при осмотре брюшной полости патологии не найдено.

Ввиду отсутствия эффекта от консервативной терапии и нарастающей почечной недостаточности согласован перевод пациентки в областную больницу с диагнозом «Сепсис с неустановленным источником, осложненный острым почечным повреждением». При поступлении в отделение реанимации 06.10.2023г областной больницы впервые зарегистрировано повышение уровня ионизированного кальция крови 1,40 (1,15-1,29) ммоль/л, впервые выявлена белково-энергетическая недостаточность – уровень общего белка сыворотки крови 55,00 (64-85) г/л на 06.10.2023г, а к 09.10.2023 г. снизился до 44 г/л. Концентрации креатинина 236,0 (44-110) мкмоль/л и мочевины 33,9 (1,5–8,0) ммоль/л, прокальцитонин 0,33 (0-0,5) нг/мл, СРБ 63,5 (10-5) мг/л, лейкоцитоз 12,47 (4-8,8) 10^9 /л, гематурия 500,0 (0-9) RBC/мл. Выполнено УЗИ ОБП и забрюшинного пространства: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, диффузные изменения паренхимы почек. По данным ЭГДС: слизистая пищевода ярко диффузно гиперемирована, резко отечная, тусклая, эластичная, контактно кровоточит, с продольными полосами эрозий на всем протяжении, покрытых фибрином, просвет неизменен, в просвете жидкость с примесью крови, слизистая желудка умеренно гиперемирована, блестящая, эластичная – эрозивный рефлюкс-эзофагит D ст.

В составе консилиума осмотрена эндокринологом 09.10.2023 г., рекомендовано выполнение УЗИ щитовидной железы, определение уровней ПТГ, фосфора, кальция общего, ионизированного кальция. По лабораторным данным на 10.10.2023г фосфор неорганический крови 0,59 (0,8-1,45) ммоль/л, кальций общий сыворотки 2,88 (2,1-3) ммоль/л, кальций ионизированный 1,69 (1,1-1,35) ммоль/л, паратгормон 257 (12-65) пг/мл. Согласно УЗИ щитовидной железы: общий объем равен 24,6 куб.см., в правой доле, ближе к нижнему сегменту, определяется изоэхогенное овальное образование, размерами 17x12 мм, с участками повы-

шенной эхогенности, перинодулярный кровоток; заключение: диффузное увеличение щитовидной железы, узел правой доли TI-RADS 2-3. После дообследования впервые сформулирован диагноз «Первичный гиперпаратиреоз. Дисметаболический панкреатит на фоне гиперпаратиреоза», однако радиоизотопная визуализация паращитовидных желез оказалась невозможной ввиду тяжести состояния и нетранспортабельности пациентки.

Гиперкальциемия быстро нарастала, и к 13.10.2023 г. уровень ионизированного кальция составил 2,26 (1,1-1,35) ммоль/л. 16.10.2023 г. проведена телемедицинская консультация (ТМК) с целью согласования тактики лечения, с предварительным клиническим диагнозом «ПППТ без уточненной топики. Объемное образование в верхнем средостении, эктопированная ОЩЖ?». По итогу консультации рекомендовано назначение препарата цинакальцет 30 мг 1 раз в сутки, а также сформулировано следующее заключение: «указанные лабораторные изменения соответствуют диагнозу ПППТ, однако не объясняют тяжесть состояния пациента. Проведение однофотонная эмиссионная компьютерная томография и МСКТ с контрастированием после стабилизации состояния».

Несмотря на проводимую терапию цинакальцетом уровень кальция крови продолжает стремительно расти, достигая к 20.10.2023 г значений ионизированного кальция 2,32 (1,15-1,29) ммоль/л, общего кальция 4,40 (2,1-3) ммоль/л. В этот же день проведена повторная ТМК, диагноз «ПППТ тяжелого течения без уточненной топики. Жизнеугрожающая гиперкальциемия». Предложено применение деносумаба 60мг с учетом наличия угрозы жизни, тяжелого состояния пациентки и отсроченного эффекта цинакальцета; продолжить прием цинакальцета в дозе 90 мг/сут. Инъекция препарата «Деносумаб» выполнена 25.10.2023 г.

26 октября впервые осмотрена хирургом-эндокринологом - рекомендовано срочное оперативное лечение в объеме паратиреоидэктомии. 27 октября проведена третья ТМК, по итогу которой принято решение о необходимости проведения хирургического лечения. 31 октября, после стабилизации состояния, пациентка переведена в Челябинский областной центр эндокринной хирургии, уровень общего кальция составлял 2,65 (2,02-2,6) ммоль/л. Также на 31.10.2023 г. по данным рентгенографии органов грудной клетки «легочной рисунок усилен за счет интерстициального компонента, корни малоструктурны, в синусе справа определяется избыточное количество жидкости, растекающееся паракостально, шириной до 32 мм, тень сердца расширена, не смещена»; заключение: рентгенологические признаки правостороннего гидроторакса. 01.11.2023 г. выполнена

паратиреоидэктомия аденомы правой нижней околощитовидной железы доступом по Кохеру (рис.3), дополнительно проведена двусторонняя ревизия шеи, визуализированы 3 внешне неизмененные околощитовидные железы в типичных местах.



Рис. 3 Макропрепарат. Аденома околощитовидной железы

Fig. 3. Computed tomography scan, longitudinal section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).

На следующий день при контрольном исследовании отмечено снижение уровней общего кальция крови – 1,96 (2,02-2,6) ммоль/л и ионизированного кальция – 1,00 (1,1-1,3) ммоль/л. Контроль уровня ПТГ не проведен ввиду отсутствия технической возможности лаборатории клиники. Результат прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала: аденома околощитовидной железы 2,0*2,0*1,8 см с признаками нарушения питания и кистозной трансформацией. В раннем послеоперационном периоде состояние больной оставалось тяжелым, нарастали явления дыхательной недостаточности и лейкоцитоз до 26,17 (3,89-9,23) 10^9 /л. Отмечена отрицательная динамика рентгенологической картины, по данным МСКТ органов грудной клетки от 02.11.2023: справа купол диафрагмы приподнят до нижнего края переднего отрезка 3 ребра, правое легкое уменьшено в объеме; в верхних отделах правой плевральной полости локальный пристеночный пневмоторакс с шириной прослойки воздуха 10 мм; в задне-базальных отделах правой плевральной полости определяется умеренное количество частично осумкованной жидкости, неоднородной плотности до +30 НУ, с максимальной толщиной прослойки на уровне s6 – 50 мм. 03.11.2023г выполнено дренирование

плевральной полости справа. Проводимая в последующие дни консервативная терапия не привела к желаемому эффекту, и к 08.11.2023 года сформировалась клиничко-лабораторная картина эмпиемы плевры справа. 08.11.2023 г. выполнена торакоскопия, при осмотре: в плевральной полости рыхлый спаечный процесс, пласты фибрина и мутный выпот преимущественно в задних отделах и над диафрагмой. Удалено 600 мл выпота и фибрина, выполнена декорткация правого лёгкого.

В послеоперационном периоде требовалась длительная искусственная вентиляция легких, 10.11.2023 г. установлена временная трахеостома. В течение следующей недели состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, она находилась в состоянии медикаментозной седации, на ИВЛ через трахеостомическую трубку, гемодинамика стабильная без вазопрессорной поддержки. Через 10 дней переведена на самостоятельное дыхание через трахеостому. 29.11.2023 г. пациентка ориентирована во времени и месте, доступна для продуктивного контакта, состояние ее расценено как средней степени тяжести, удалена трахеостомическая трубка. Отмечена клиничко-лабораторная стабилизация: нормализовался уровень креатинина 42,9 (51-106) мкмоль/л, мочевины 2,4 (2,5-8,3) ммоль/л, альфа-амилазы крови 93,5 (0-100) Ед/л, сохранялся незначительный лейкоцитоз 9,97 (3,89-9,23) 10^9 /л, нивелированы протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. На фоне проводимой терапии развившейся гипокальциемии внутривенным введением хлорида кальция 10% уровень общего кальция сыворотки крови оставался пониженным 1,75 (2,02-2,6) ммоль/л, фосфора 0,76 (0,87-1,45) ммоль/л. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Однако, вследствие длительных метаболических нарушений, развилась энцефалопатия, выражавшаяся в снижении способности к самообслуживанию, в связи с чем, после выписки из хирургического стационара, пациентка длительное время находилась на лечении в отделениях паллиативной помощи и реабилитации с последующим установлением первой группы инвалидности. По данным биохимического анализа крови через год после операции (от 22.12.2024 г.) уровень ионизированного кальция составил 1,19 (1,1-1,3) ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя представленное клиническое наблюдение и литературные источники, возникает вопрос: существует ли патогенетическая связь между острым панкреатитом и гиперкальциемией? По данным ретроспективного исследования Jacob J. J., John M. с участием 1385 пациентов, установлено, что риск развития панкреатита в 28

раз выше у лиц, страдающих первичным гиперпаратиреозом [6]. А исследования Sitges-Serra A., Alonso M. подтверждают, что риск развития панкреатита прямо пропорционален уровню гиперкальциемии [20]. Один из механизмов связан с повышением уровня кальция в панкреатическом соке, что приводит к активации трипсиногена, преобразуя его в трипсин; далее происходит активация ферментов поджелудочной железы через лизосомальную систему и гидролазы, затем происходит осаждение кальция и образование белковых пробок, приводя к развитию панкреатита [9]. Однако данная модель развития острого панкреатита при гиперкальциемии у человека подтверждена лишь в исследованиях *in vitro*. Упоминается и прямое токсическое действие паратгормона на поджелудочную железу, но у пациентов, находящихся на диализе и имеющих высокий уровень ПТГ, панкреатит обычно не встречается [12]. Также был выявлен генетический фактор риска: мутация гена SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type I) и гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) чаще встречалась у пациентов с ПГПТ, у которых развился острый панкреатит [8].

Еще один вопрос остается открытым для дискуссии – это вопрос о тактике лечения пациентов с гиперкальциемическим кризом. Очевидна необходимость оперативного вмешательства [16] [19], так как показатели смертности у пациентов без своевременного хирургического лечения приближаются к 100% [13]. Учитывая тяжелые электролитные нарушения, дегидратацию, нарастающие почечную, сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность, обусловленные высоким уровнем кальция, всем пациентам требуется комбинированное лечение с применением лекарственных средств различного механизма действия [14]. На сегодняшний день нет единого мнения о том, какой препарат более эффективен для размыкания цепи порочного круга патогенеза гиперкальциемического криза. В нашем клиническом наблюдении использован метод инфузионной терапии изотоническим раствором натрия хлорида с последующим введением фуросемида, применялся цинакальцет и однократно введен деносумаб. По мнению Мкртумяна А. М., Нелаевой А. А. форсированный диурез является одним из эффективных методов лечения острой гиперкальциемии, комплексное применение диуретиков, регидратации и хлорида натрия позволяет увеличить выделение кальция с мочой до 500–800 мг/сут [14]. По данным одноцентрового ретроспективного исследования Oueslati I. с участием 65 пациентов с установленным диагнозом ПГПТ, осложненный гиперкальциемическим кризом, назначение фуросемида привело к повышению уровня кальция

в сыворотке крови в 63% случаев, снижению – в 34% и отсутствию изменений – в 3% случаев [16]. В представленном нами клиническом наблюдении инфузионная терапия в сочетании с введением фуросемида микроструйно 10мг/ч не оказала положительного влияния, уровень общего кальция продолжал расти: от 2,61ммоль/л до 2,88 ммоль/л спустя 7 дней лечения. К моменту начала приема цинакальцета 30 мг/сут уровень кальция ионизированного составлял 1,98 ммоль/л, на 4 день приема препарата ионизированный кальций 2,32 ммоль/л, общий кальций 4,40 ммоль/л. В дальнейшем дозировка цинакальцета увеличивалась до 60 мг на 5 день лечения и до 90 мг на 9 день. Стойкая тенденция к снижению кальция отмечена на 10 сутки от начала введения цинакальцета, уровень кальция общего снизился до 3,53 ммоль/л, в этот же день выполнена инъекция деносумаба подкожно 60 мг, уровень общего кальция на следующий день составлял 3,56 ммоль/л. Выраженность терапевтического эффекта от приема цинакальцета, дополненного однократной инъекцией деносумаба, достоверно оценить сложно. Возможно, достижение целевых значений кальция объясняется отсроченным эффектом цинакальцета либо эффектом суммации или потенцирования этих препаратов. Данных об использовании цинакальцета в лечении жизнеугрожающей гиперкальциемии мало, известно лишь, что нормокальциемия может быть достигнута в течение 2-16 недель [15]. В отчете Kuchay M. S. указано, что при использовании однократной дозы деносумаба 60 мг уровень кальция начал снижаться через 12-24 часа [17]. В исследовании Еремкиной А., Крупиновой Ю. установлено, что тенденция к снижению уровня кальция отмечалась на 3 день после введения деносумаба, в большинстве случаев (8/10) снижение уровня кальция в среднем до 2,8 ммоль/л или ниже наблюдалось на 7 день [4]. В терапии гиперкальциемического криза используют также препараты группы бисфосфонатов. Опыт применения Nap G. показывает, что уровень общего кальция в сыворотке крови снижался за 18,8-47,6 часов [18]. По данным Oueslati I. время, необходимое для снижения уровня кальция после приема бисфосфонатов, составило $6\pm 3,9$ дня [16]. Важно отметить, что бисфосфонаты могут привести к снижению скорости клубочковой фильтрации, поэтому применение их у пациентов с почечной недостаточностью невозможно, в частности в обозреваемом клиническом случае.

Что же касается трудностей, возникших при установлении диагноза, то хочется обратить внимание на низкую настороженность клиницистов в отношении первичного гиперпаратиреоза. Во-первых, несмотря на то, что образование, подозрительное на аденому ОЩЖ, было выявлено

при проведении МСКТ, диагноз ПГПТ установлен спустя неделю. Возможно, что наличие нормокальциемии при первичной диагностике ввело в заблуждение клиницистов. В одноцентровом ретроспективном исследовании Rashmi K. G., Kamalanathan S. так же описан случай острого панкреатита на фоне ПГПТ, вызванного аденомой ОЩЖ, когда на момент обращения у пациента наблюдалась нормокальциемия, что исследователи объяснили омылением кальция в тканях поджелудочной железы. У этого пациента был заподозрен диагноз ПГПТ ввиду отсутствия других факторов риска развития острого панкреатита, а впоследствии обнаружен повышенный уровень ПТГ в плазме крови. Таким образом, нормальный уровень кальция на момент появления первых симптомов острого панкреатита не исключает возможность наличия первичного гиперпаратиреоза [19]. Во-вторых, при поступлении в отделение реанимации областной больницы был выполнен комплексный лабораторный анализ электролитного состава сыворотки крови, где зарегистрировано повышение уровня ионизированного кальция, но внимания специалистов это не привлекло. Кроме того, небольшие лечебные учреждения сталкиваются с отсутствием технической возможности определения уровня паратгормона, а скрининговое исследование сывороточного кальция не осуществляется пациентам с острой хирургической патологией. Определение уровня кальция не входит и в программу диспансеризации, что ограничивает шансы выявить бессимптомный ПГПТ. В результате запоздалой диагностики и нетипичной картины гиперпаратиреоза у нашей пациентки развились тяжелые висцеральные осложнения и хирургическое лечение выполнялось по жизненным показаниям на высоте полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленного клинического наблюдения и анализа литературных данных, мы можем сделать вывод: консервативная гипокальциемическая терапия не может являться альтернативой паратиреоидэктомии в лечении первичного гиперпаратиреоза, вызванного аденомой околощитовидной железы. Кроме того, представленное клиническое наблюдение в очередной раз демонстрирует необходимость скрининга уровня кальция в целях раннего выявления ПГПТ, способного предотвратить развитие тяжелых осложнений данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Ковалева Е. В., Еремкина А. К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):4-7.
2. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirmaya S. S., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021 Aug 19;67(4):94-124. doi: 10.14341/probl12801.
3. Матвеева З. С., Карпатский И. В., Кузьмичев А. С. и др. Неотложные состояния в эндокринной хирургии: гиперкальциемический криз. *Медицина: теория и практика*. 2023;8(S):66-71. doi:10.56871/MTP.2023.41.47.033.
4. Еремкина А., Крупинова Ю., Добрева Е. и др. Деносумаб для лечения тяжелой гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(10):1019-1027. doi:10.1530/EC-20-0380.
5. Mauro Enrique Tun-Abraham, José Luis Martínez-Ordaz, Gabriela Obregón-Guerrero et al. Pancreatitis aguda asociada con hypercalcemia. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(3):227-231. doi:10.1016/j.circir.2015.05.006.
6. Jacob J. J., John M., Thomas N., et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. 2006 Aug;76(8):740-4. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x.
7. Diallo I., Fall C. A., Ndiaye B., et al. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. *Int Sch Res Notices*. 2016 Sep 27;2016:7294274. doi:10.1155/2016/7294274.
8. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V. et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):368-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x.
9. Curto C., Caillard C., Desurmont T. et al. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons. *J Chir (Paris)*. 2009 Jun;146(3):270-4. French. doi:10.1016/j.jchir.2009.06.016.
10. Sunkara T., Caughey M. E., Rawla P., et al. Severe Acute Pancreatitis as an Index Clinical Manifestation of Parathyroid Adenoma. *Cureus*. 2018 Apr 7;10(4): e2445. doi:10.7759/cureus.2445.
11. Carsote M., Nistor C., Gheorghe A. M., et al. Turning Points in Cross-Disciplinary Perspective of Primary Hyperparathyroidism and Pancreas Involvements: Hypercalcemia-Induced Pancreatitis, MEN1 Gene-Related Tumors, and Insulin Resistance.

Int J Mol Sci. 2024 Jun 8;25(12):6349. doi:10.3390/ijms25126349.

12. Стяжкина С. Н., Котова И. В., Заривчацкий М. Ф. и др. Особенности диагностики и лечения острого и хронического панкреатита при первичном гиперпаратиреозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11):15-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-15-20.

13. Гаврилова Е. Г., Храпов К. Н. Гиперкальциемический гиперпаратиреоидный криз. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(3):55-62. doi:10.1021292/2078-5658-2019-16-3-55-62.

14. Мкртумян А. М., Нелаева А. А. Неотложная эндокринология. 2-е изд., испр, и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

15. Marcocci C., Chanson P., Shoback D. et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2766-72. doi:10.1210/jc.2008-2640.

16. Oueslati I., Kardi A., Yazidi M., et al. Management of severe hypercalcaemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid. Endocrinol Diabetes Metab. 2022 Nov;5(6):e380. doi:10.1002/edm.2.380.

17. Kuchay M. S., Mathew A., Kaur P., et al. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2021 Oct 29;65(5):669-673. doi:10.20945/2359-3997000000408.

18. Han G. Y., Wang O., Xing X. P., et al. The efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of primary hyperparathyroidism complicated by hypercalcemia crisis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009 Sep;48(9):729-33.

19. Rashmi K. G., Kamalanathan S., Sahoo J., Naik D., Mohan P., Pottakkat B., Kar S. S., Palui R., Roy A. Primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis: An institutional experience with review of the literature. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2022;13(4):47-56. doi:10.4292/wjgpt.v13.i4.47.

20. Sitges-Serra A., Alonso M. Pancreatitis and hyperparathyroidism. British Journal of Surgery, Volume 75, Issue 2, February 1988;75(2):158-60. doi:10.1002/bjs.1800750224.

REFERENCES

1. 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. doi:10.14341/probl12803/ (In Russ.).

2. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version.

Probl Endokrinol (Mosk). 2021 Aug 19;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801. (In Russ.).

3. Matveeva Z. S., Karpatsky I. V., Kuzmichev A. S., et al. Emergency conditions in endocrine surgery: hypercalcemic crisis. Medicine: theory and practice. – 2023. – Vol. 8, No. S. (In Russ.).

4. Eremkina A., Krupina Yu., Dobrova E., et al. Denosumab for the treatment of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. Endocr Connect. 2020 Oct;9(10):1019-1027. (In Russ.). doi:10.1530/EC-20-0380.

5. Mauro Enrique Tun-Abraham, José Luis Martínez-Ordaz, Gabriela Obregón-Guerrero et al. Pancreatitis aguda asociada con hypercalcemia. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):227-231. doi:10.1016/j.circir.2015.05.006.

6. Jacob J. J., John M., Thomas N., et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. ANZ J Surg. 2006 Aug;76(8):740-4. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x.

7. Diallo I., Fall C. A., Ndiaye B., et al. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. Int Sch Res Notices. 2016 Sep 27;2016:7294274. doi:10.1155/2016/7294274.

8. Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V. et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. Am J Gastroenterol. 2008 Feb;103(2):368-74. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x.

9. Curto C., Caillard C., Desurmont T. et al. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons. J Chir (Paris). 2009 Jun;146(3):270-4. French. doi:10.1016/j.jchir.2009.06.016.

10. Sunkara T., Caughey M. E., Rawla P., et al. Severe Acute Pancreatitis as an Index Clinical Manifestation of Parathyroid Adenoma. Cureus. 2018 Apr 7;10(4): e2445. doi:10.7759/cureus.2445.

11. Carsote M., Nistor C., Gheorghe A. M., et al. Turning Points in Cross-Disciplinary Perspective of Primary Hyperparathyroidism and Pancreas Involvements: Hypercalcemia-Induced Pancreatitis, MEN1 Gene-Related Tumors, and Insulin Resistance. Int J Mol Sci. 2024 Jun 8;25(12):6349. doi:10.3390/ijms25126349.

12. Styazhkina S. N., Kotova I. V., Zarivchatsky M. F., et al. Features of diagnosis and treatment of acute and chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism. Experimental and clinical gastroenterology. 2021;195(11): 15-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-15-20. (In Russ.).

13. Gavrilova E. G., Khrapov K. N. Hypercalcemic hyperparathyroid crisis. Bulletin of

Anesthesiology and Resuscitation – 2019 – Vol. 16, No. 3 – P. 55–62. doi:10.21292/2078–5658–2019-16-3-55-62. (In Russ.).

14. Mkrtumyan A. M., Nelaeva A. A. Urgent Endocrinology - 2nd ed., rev. and add. - Moscow: GEOTAR-Media\$ 2020. (In Russ.).

15. Marcocci C., Chanson P., Shoback D. et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2766-72. doi:10.1210/jc.2008-2640.

16. Oueslati I., Kardi A., Yazidi M., et al. Management of severe hypercalcaemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 Nov;5(6):e380. doi:10.1002/edm2.380.

17. Kuchay M. S., Mathew A., Kaur P., et al. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia

due to primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Oct 29;65(5):669-673. doi:10.20945/2359-3997000000408.

18. Han G. Y., Wang O., Xing X. P., et al. The efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of primary hyperparathyroidism complicated by hypercalcemia crisis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009 Sep;48(9):729-33.

19. Rashmi K. G., Kamalanathan S., Sahoo J., Naik D., Mohan P., Pottakkat B., Kar S. S., Palui R., Roy A. Primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis: An institutional experience with review of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2022;13(4):47-56. doi:10.4292/wjgpt.v13.i4.47.

20. Sitges-Serra A., Alonso M. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery*, Volume 75, Issue 2, February 1988;75(2):158-60. doi:10.1002/bjs.1800750224.

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Пампутис С. Н.¹, Михайличенко В. Ю.², Патрунов Ю. Н.³, Червяков Ю. В.¹, Лопатникова Е. Н.¹, Абрамова А. Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, ул. Революционная, 5, Ярославль, 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

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль», 150030, Суздальское шоссе, 21, Ярославль, Россия

Для корреспонденции: Пампутис Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом эндокринной хирургии им. Н. П. Пампутиса, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: pamputis@yandex.ru

For correspondence: Sergey N. Pamputis, MD, Head of the Department of Surgery, Yaroslavl State Medical University, e-mail: pamputis@yandex.ru

Information about authors:

Pamputis S. N., <http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

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

Patrunov Y. N., <http://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

Chervyakov Yu. V., <http://orcid.org/0000-0001-5270-9968>

Lopatnikova E. N., <http://orcid.org/0000-0002-9449-3955>

Abramova A. G., <http://orcid.org/0009-0007-3179-0120>

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай применения минимально инвазивного лечения рецидива первичного гиперпаратиреоза с применением ультразвуком-контролируемой перкутанной лазерной абляции. Для выполнения лечения был применен программируемый аппарат «Лакhta-Милон» с режимом гипертермии. Для доставки лазерного излучения к измененной околощитовидной железе использовали волоконно-оптический световод, двухметровой длины, диаметром 0,40 мм, имеющий плоский и конический торец. Игла 21G служила проводником через мягкие ткани шеи. Лечение проводилось под ультразвуковым контролем, без гидропрепаровки тканей, без применения обезболивания, в амбулаторных условиях. После выполнения двух сеансов перкутанной ультразвуком-контролируемой лазерной абляции объем и размеры измененной околощитовидной железы претерпели изменения: было выявлено уменьшение объема в 2 раза (0,27 см³ - 0,14 см³) и уменьшение размеров с 6*9*10 мм до 6*6*8 мм. При выполнении контрольных анализов крови было выявлено снижение уровней паратиреоидного гормона, кальция общего и кальция ионизированного до нормальных значений: ПТГ – с 93,1 до 49,3 пг/мл (референсные значения 15-65 пг/мл), уровня Са общ. с 2,59 до 2,38 ммоль/л (референсные значения 2,2-2,55 ммоль/л) и уровня Са++ с 1,38 до 1,21 ммоль/л (референсные значения 1,15-1,33 ммоль/л). Представленный клинический случай позволяет считать перкутанную лазерную абляцию эффективным минимально инвазивным вариантом хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза при минимальном риске осложнений. Наличие в арсенале хирурга вышеописанного варианта лечения способствует пациентоориентированному подходу в лечении первичного гиперпаратиреоза, позволяющему избежать повторной хирургической травмы и повторного общего обезболивания.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, рецидив заболевания, паратиреоидэктомия, перкутанная лазерная абляция.

LOW-INVASIVE TREATMENT FOR RECURRENT PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Pamputis S. N.¹, Mykhaylichenko V.Yu.², Patrunov Y. N.³, Chervyakov Yu.V.¹, Lopatnikova E. N.¹, Abramova A. G.¹

¹Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russia

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

³Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of Yaroslavl, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

A clinical case of low-invasive treatment of recurrent primary hyperparathyroidism using percutaneous laser ablation is presented. The treatment was performed using the programmable Lakhta-Milon device with a hyperthermia mode. A two-meter-long fiber-optic light guide with a diameter of 0.40 mm and a flat and conical end was used to deliver laser radiation to the modified parathyroid gland. A 21G needle served as a guide through the soft tissues of the neck. The treatment was performed under ultrasound-guided on an outpatient basis, without anesthesia. After two sessions of percutaneous laser ablation, the volume and size of the altered parathyroid gland changed: there was a 2-fold decrease in volume (0.27 cm³ - 0.14 cm³) and a decrease in size (6*9*10 mm - 6*6*8 mm). Control blood tests showed a decrease in the levels of parathyroid hormone, total

calcium, and ionized calcium to normal values: PTH levels decreased from 93.1 to 49.3 pg/ml (reference values are 15-65 pg/ml), total calcium levels decreased from 2.59 to 2.38 mmol/L (reference values are 2.2-2.55 mmol/L), and calcium levels decreased from 1.38 to 1.21 mmol/L (reference values are 1.15-1.33 mmol/L). The presented clinical case suggests that percutaneous laser ablation is an effective low-invasive surgical treatment option for primary hyperparathyroidism with a minimal risk of complications. The availability of the above-described treatment option in the surgeon's arsenal contributes to a patient-centered approach in the treatment of primary hyperparathyroidism, avoiding repeated surgical trauma and repeated general anesthesia.

Key words: primary hyperparathyroidism, disease recurrence, parathyroidectomy, percutaneous laser ablation.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), патогенетически связанный с аденомой (80-85% случаев) или диффузной гиперплазией (15-20% случаев) околощитовидных желез (ОЩЖ), представляет собой значимую проблему современной эндокринной хирургии [1]. Несмотря на высокую эффективность первичного хирургического вмешательства, частота персистирующего ПГПТ составляет 2-22%, а рецидива заболевания – 1-15% [2; 3]. При повторных операциях у 20-30% пациентов возникают технические сложности, связанные с рубцово-измененными тканями, что затрудняет идентификацию патологических очагов [4] и способствует более высоким рискам возникновения осложнений в виде повреждения возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоза [5]. В свете этих проблем, в настоящее время существует значительный интерес к поиску и внедрению альтернативных, менее инвазивных и высокоточных методов деструкции патологической ткани ОЩЖ [6]. Одним из наиболее эффективных методов является перкутанная лазерная абляция (ПЛА) под ультразвуковым контролем (УЗ-контролем) [7]. Отечественные и зарубежные исследования демонстрируют ее высокую техническую эффективность при лечении солитарных аденом: успех процедуры достигает 89-96% с последующей нормокальциемией в течение 12 месяцев наблюдения [8; 9]. При этом серьезные осложнения, такие как парез гортанного нерва или постоянный гипопаратиреоз, регистрируются менее чем в 1-2% случаев, что существенно ниже, чем при открытой ревизионной операции [10; 11]. Однако, несмотря на растущий массив данных в пользу лазерных методик, их применение при ПГПТ, в том числе его рецидивных формах, изучено недостаточно. Ключевыми нерешенными вопросами остаются точные показания к ее проведению при наличии множественных очагов, а также сравнительный анализ эффективности различных типов лазерного излучения.

Целью работы является демонстрация эффективного применения перкутанной лазерной абляции в лечении рецидивного первичного гиперпаратиреоза.

Клинический случай.

Пациентка М., 72 лет, с рецидивным ПГПТ. Направлена к эндокринному хирургу на консультацию для определения тактики лечения. В анамнезе у пациентки наблюдение у эндокринолога в течение 3 лет по поводу сначала первичного гиперпаратиреоза, затем рецидива этого заболевания. На дооперационном этапе у пациентки диагностирован симптомный ПГПТ, костная форма, гиперкальциемический вариант, аденома правой нижней ОЩЖ; системный постменопаузальный остеопороз без переломов. Дооперационные уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция общего (Са общ.) и кальция ионизированного (Са⁺⁺) составили: ПТГ – 176,2 пг/мл (референсные значения 15-65 пг/мл), Са общ. – 2,86 ммоль/л (референсные значения 2,2-2,55 ммоль/л), Са⁺⁺ – 1,43 ммоль/л (референсные значения 1,15-1,33 ммоль/л). По результатам остеоденситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани, соответствующее остеопорозу: T-score – 2,5 SD (в шейке бедра) и T-score – 2,8 SD (в позвоночнике). По результатам проведенного УЗИ щитовидной железы, толщина перешейки составила 3 мм; размеры правой доли 13,2*20,6*48,9 мм, объем – 6,64 см³; размеры левой доли составили 14,0*19,8*52,5 мм, объем – 7,27 см³; суммарный объем – 13,91 см³; объемных образований не выявлено. По результатам выполненного УЗИ околощитовидных желез, объемных образований в ортотопической проекции не выявлено. Проведенное радионуклидное обследование выявило образование с повышенной остаточной радиоактивностью размером 15,6*8,0*7,7 мм, располагающееся у нижнего полюса правой доли щитовидной железы, преимущественно паравертебрально (рисунок 1). Зон атипичной фиксации радиофармпрепарата на уровне исследования (шея + грудная клетка) не выявлено.

Два года назад после консультации эндокринного хирурга, было выполнено хирургическое лечение – селективная паратиреоидэктомия справа. Результат гистологического исследования характеризовался как гиперплазия ОЩЖ. В послеоперационном периоде уровни ПТГ, Са

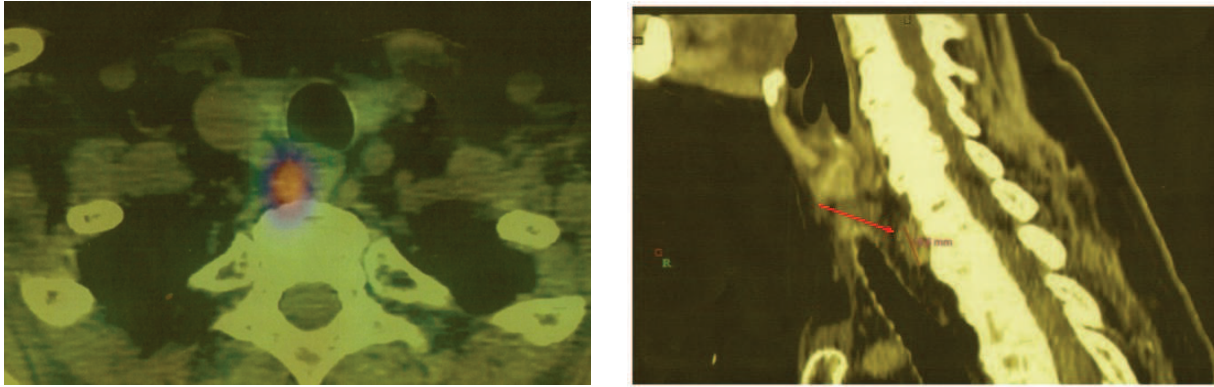


Рис.1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография околощитовидных желез: накопление радиофармпрепарата

Fig.1. Single-photon emission computed tomography of the parathyroid glands: accumulation of a radiopharmaceutical

общ. и Ca^{++} находились в пределах референсных значений и имели следующие показатели: ПТГ – 21,1 пг/мл (референсные значения 15-65 пг/мл), Ca общ. – 2,31 ммоль/л (референсные значения 2,2-2,55 ммоль/л), Ca^{++} – 1,19 ммоль/л (референсные значения 1,15-1,33 ммоль/л). В послеоперационном периоде пациентка находилась под амбулаторным наблюдением эндокринолога, периодически выполнялся контроль основных лабораторных показателей. Через 2 года после хирургического лечения у пациентки выявлено повышение уровня ПТГ до 93,1 пг/мл (референсные значения 15-65 пг/мл), уровня

Ca общ. – 2,59 ммоль/л (референсные значения 2,2-2,55 ммоль/л) и уровня Ca^{++} до 1,38 ммоль/л (референсные значения 1,15-1,33 ммоль/л). При выполнении контрольного УЗИ ОЩЖ, было выявлено гипозоногенное неоднородное образование – подозрение на измененную ОЩЖ размером 6*9*10 мм, располагающееся по задней поверхности нижнего сегмента левой доли щитовидной железы (рисунок 2). Была выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образования с получением уровня ПТГ в аспирате – >5000 пг/мл, который подтвердил наличие измененной ОЩЖ.

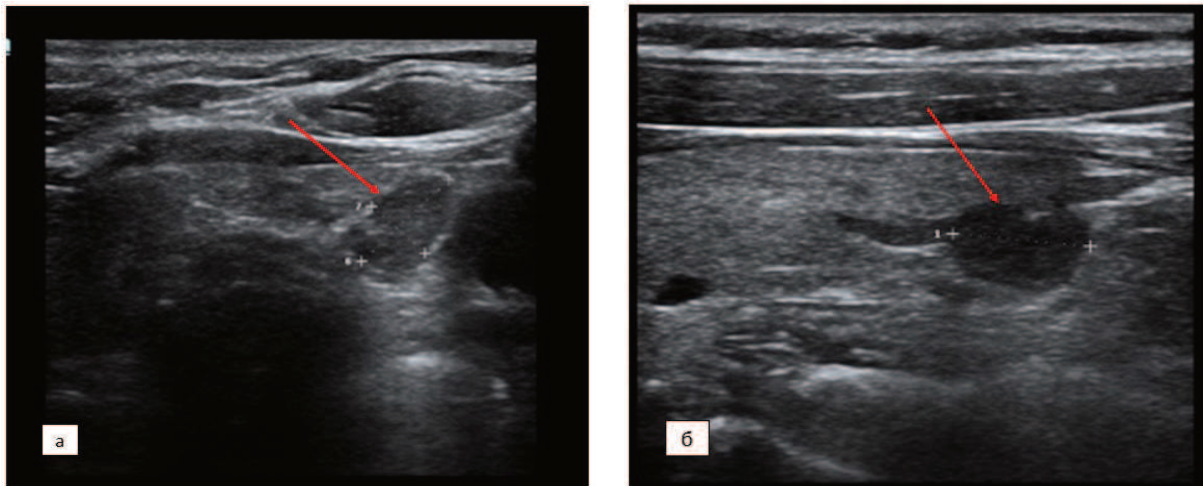


Рис.2. Измененная нижняя левая околощитовидная железа, режим серой шкалы: а. поперечное сканирование; б. продольное сканирование.

Fig.2. Modified lower left parathyroid gland, gray scale mode: a. transverse scan; b. longitudinal scan.

Учитывая имеющийся остеопороз и его отрицательную динамику по DXA, пациентке было предложено хирургическое лечение. Был предложен вариант минимально инвазивного лечения с использованием ультразвук контролируемой перкутанной лазерной

абляции (ПЛА). Для проведения лечения от пациентки было получено письменное согласие. В качестве источника использован программируемый аппарат «Лахта-Милон» (Лазермедсервис, Россия) с гипертермическим режимом (рисунок 3).



Рис.3. Лазерный хирургический аппарат «Лакhta Милон».

Fig.3. Laser surgical device «Lakhta Milon».

Для доставки лазерного излучения к узловому образованию использовали волоконно-оптический световод с плоским и коническим торцом диаметром 0,40 мм. Проводником до узлового образования через мягкие ткани шеи служила игла 21G (рисунок 4).

Параметры работы аппарата заранее программировались и были постоянны: мощность излучения 3,5 Вт, интервал между импульсами 10 мс, длина импульса 200 мс. Малоинвазивное лечение проводилось согласно общеизвестной методике [12] в амбулаторных условиях, без обезболивания под ультразвуковым контролем (рисунок 5).

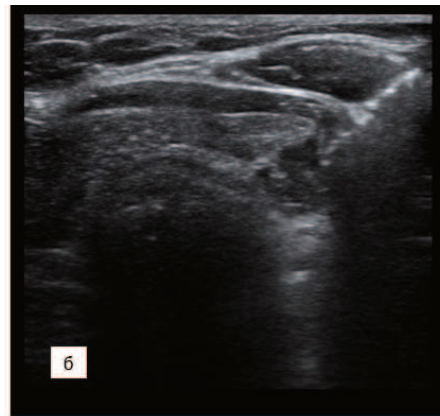


Рис.4. Начало выполнения перкутанной лазерной абляции: а. перкутанное продвижение иглы 21G со световодом; б. визуализация иглы в толще паратиреоидной ткани перед началом ПЛА, режим серой шкалы, поперечное сканирование

Fig.4. Start of percutaneous laser ablation: a. percutaneous advancement of a 21G needle with a light guide; b. visualization of the needle in the parathyroid tissue before the start of PLA, grayscale mode, transverse scanning



Рис.5. Выполнение минимально инвазивного лечения двумя врачами (хирург и врач УЗД) с применением ПЛА.

Fig.5. Performing low-invasive treatment by two doctors (a surgeon and a sonographer) using PLA.

Перед выполнением минимально инвазивного лечения пациентка была предупреждена о возможном выполнении хирургического лечения (паратиреоидэктомия слева) в случае отсутствия эффективности ПЛА. Пациентке выполнено ультразвуком-контролируемое минимально инвазивное лечение измененной нижней левой ОЩЖ с использованием ПЛА в амбулаторных условиях без обезболивания. Было выполнено 2 сеанса ПЛА.

При выполнении контрольного УЗИ через 1 месяц после второго сеанса ПЛА, в зоне, ранее расположенной измененной ОЩЖ было выявлено аваскулярное неоднородное гиперэхогенное образование размером 6*6*8 мм, с неровным контуром, что является ультразвуковыми признаками формирования рубца (рисунок 6). Таким образом размеры измененной ОЩЖ после 2 сеансов ПЛА уменьшились в 2 раза: с 6*9*10 мм (объем 0,27 см³) до 6*6*8 мм (объем 0,14 см³).

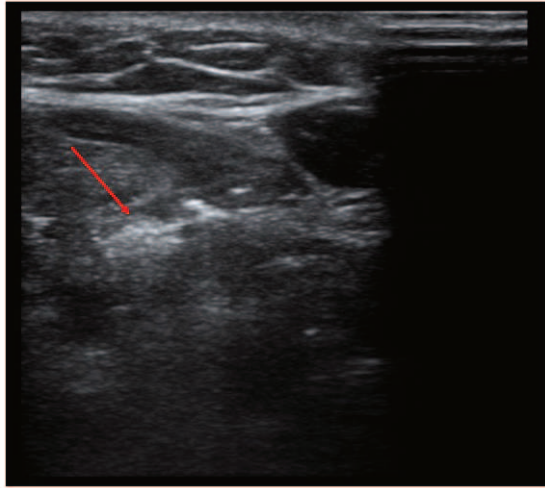


Рис.6. Гиперэхогенное образование после выполнения ПЛА, серая шкала, поперечное сканирование

Fig.6. Hyperechoic formation after PLT, gray scale, transverse scanning

После получения ультразвуковой картины, было принято решение об окончании лечения и возможности контроля лабораторных показателей. Показатели имели следующие значения: ПТГ – 49,3 пг/мл (референсные значения 15-65 пг/мл), уровня Са общ. – 2,38 ммоль/л (референсные значения 2,2-2,55 ммоль/л) и уровня Са⁺⁺ до 1,21 ммоль/л (референсные значения 1,15-1,33 ммоль/л).

Таким образом, согласно результатам ультразвукового и лабораторного контроля, выбранный вариант минимально инвазивного воздействия с применением перкутанной лазерной абляции признан эффективным и лечение было завершено. Выполненный вариант лечения позволил пациентке избежать повторной операции и повторного наркоза. После завершения лечения пациентка будет находится под амбулаторным наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимально инвазивный ультразвук-контролируемый метод лечения с применением перкутанной лазерной абляции показал свою эффективность в лечении рецидивного первичного гиперпаратиреоза при минимальном риске осложнений. Метод может быть использован только при наличии ультразвуковой визуализации измененной ОЦЖ, с соблюдением критериев отбора пациентов и в специализированном лечебном учреждении. Наличие в арсенале хирурга вышеописанного варианта лечения способствует пациентоориентированному подходу в лечении первичного гиперпаратиреоза, позволяющему избежать повторной хирургической травмы и повторного общего обезболивания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии. 2021;67(6):94-124.
2. Uludag M., Aygun A., Kandil A. Recurrent and Persistent Primary Hyperparathyroidism. In: L. Lifante, M. Kandil, eds. Primary Hyperparathyroidism: Clinical Casebook. Springer, Cham. 2022:127-139. doi:10.1007/978-3-031-10950-7_11.
3. Issa P.P., Kandil E., Lee G.S. Radiofrequency ablation as a treatment for primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Gland Surg. 2024;13(1):87-99. doi:10.21037/gs-22-546.
4. Wilkinson Ben, Faradila Sharifah, Wan Muhamad Hatta, Andrew Garnham, Harit N Buch. Recurrent primary hyperparathyroidism: a diagnostic and management dilemma. Endocrinology, Diabetes & Metabolism. ID: 20-0136; April 2021. doi:10.1530/EDM-20-0136.
5. Brendan C. Stack Jr., Neil S. Tolley, Twyla B. Bartel et al. Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. Head & Neck. Volume 40, Issue 8 pp. 1617-1629. doi:10.1002/hed.25023
6. Wei Y, Peng L, Li Y, Zhao ZL, Yu MA. Clinical Study on Safety and Efficacy of Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism. Korean J Radiol. 2020 May;21(5):572-581. doi:10.3348/kjr.2019.0593.
7. Румянцев П.О., Бубнов А.А., Дегтярев М.В., Слащук К.Ю., Захарова С.М., Агибалов Д.Ю., Тимошенко В.Ю. Современные технологии визуализации и термоабляции очагов гиперпаратиреоза. Digital Diagnostics. 2021;2(3):369-385. doi:10.17816/DD71434.
8. Пампутис С. Н., Патрунов Ю. Н., Лопатникова Е. Н., Пампутис Д. С. Отдаленные результаты поэтапной паратиреоидэктомии. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(2):127-133.
9. Jiang, T., Solbiati, L., Zhan, W., Mauri, G. Parathyroid Diseases Laser Ablation. In: Pacella, C., Jiang, T., Mauri, G. (eds) Image-guided Laser Ablation. Springer, Cham. 2020. doi:10.1007/978-3-030-21748-8_9.
10. Rangel, L.G., Tufano, R.P. (2025). Parathyroid Ablation. In: Stack, Jr., B.C., Singer,

M.C., Shonka, Jr., D.C. (eds) *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*. Springer, Cham. 2025. doi:10.1007/978-3-031-81813-4_36.

11. Chehrehgosha H., Chegini H., Heidari I., Ebrahiminik H., Salouti R., Golzarian J. Radiofrequency Ablation of Parathyroid Adenoma: Outcomes from a Retrospective Analysis of 60 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024 Jun;47(6):762-770. doi: 10.1007/s00270-024-03725-w.

12. Патент № 2392898 C1. РФ. Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Пампутис С. Н., Патрунов Ю. Н., Александров Ю. К. Оpubл. 27.06.2010. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Изобретения. Полезные модели», №18.

REFERENCES

1. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., et al. Clinical guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):94-124. (In Russ).

2. Uludag M., Aygun A., Kandil A. Recurrent and Persistent Primary Hyperparathyroidism. In: L. Lifante, M. Kandil, eds. *Primary Hyperparathyroidism: Clinical Casebook*. Springer, Cham. 2022:127-139. doi:10.1007/978-3-031-10950-7_11.

3. Issa P.P., Kandil E., Lee G.S. Radiofrequency ablation as a treatment for primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Gland Surg*. 2024;13(1):87-99. doi:10.21037/gs-22-546.

4. Wilkinson Ben, Faradila Sharifah, Wan Muhamad Hatta, Andrew Garnham, Harit N Buch. Recurrent primary hyperparathyroidism: a diagnostic and management dilemma. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. ID: 20-0136; April 2021. doi:10.1530/EDM-20-0136.

5. Brendan C. Stack Jr., Neil S. Tolley, Twyla B. Bartel et al. Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint

consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head & Neck*. Volume 40, Issue 8 pp. 1617-1629. doi:10.1002/hed.25023

6. Wei Y, Peng L, Li Y, Zhao ZL, Yu MA. Clinical Study on Safety and Efficacy of Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism. *Korean J Radiol*. 2020 May;21(5):572-581. doi:10.3348/kjr.2019.0593.

7. Rumyantsev P.O., Bubnov A.A., Degtyarev M.V., Slashchuk K.Yu., Zakharova S.M., Agibalov D.Yu., Timoshenko V.Yu. Modern Technologies for Imaging and Thermoablation of Hyperparathyroidism Foci. *Digital Diagnostics*. 2021;2(3):369-385. doi:10.17816/DD71434. (In Russ).

8. Pamputis S. N., Lopatnicova E. N., Pamputis D. S. Distant results of stage-by-stage parathyroidectomy. *Tavrishesky Medical and Biological Bulletin*. 2020;23(2):127-133. (In Russ).

9. Jiang, T., Solbiati, L., Zhan, W., Mauri, G. Parathyroid Diseases Laser Ablation. In: Pacella, C., Jiang, T., Mauri, G. (eds) *Image-guided Laser Ablation*. Springer, Cham. 2020. doi:10.1007/978-3-030-21748-8_9.

10. Rangel, L.G., Tufano, R.P. (2025). Parathyroid Ablation. In: Stack, Jr., B.C., Singer, M.C., Shonka, Jr., D.C. (eds) *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*. Springer, Cham. 2025. doi:10.1007/978-3-031-81813-4_36.

11. Chehrehgosha H., Chegini H., Heidari I., Ebrahiminik H., Salouti R., Golzarian J. Radiofrequency Ablation of Parathyroid Adenoma: Outcomes from a Retrospective Analysis of 60 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024 Jun;47(6):762-770. doi: 10.1007/s00270-024-03725-w.

12. Patent No. 2392898 C1. RU. Method for treating primary and secondary hyperparathyroidism. Pamputis S. N., Patrunov Yu. N., Aleksandrov Yu. K. Published June 27, 2020. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) «Inventions. Utility Models» No. 18.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И КАФЕДРЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

Завадский А. В.

Кафедра оториноларингологии, 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: Завадский Александр Васильевич, профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: mariazavadskay@gmail.com

For correspondence: Zavadskiy A.V., professor of the Department of Otorhinolaryngology 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: mariazavadskay@gmail.com

Information about authors:

Zavadskiy A. V., <https://orcid.org/0000-0002-4131-7712>

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена истории развития, становления и настоящему состоянию отоларингологической службы – как в области практического здравоохранения, так и кафедры оториноларингологии Республики Крым. Хронологически показано зарождение и оказание впервые в Крыму амбулаторной специализированной помощи больным с ЛОР патологией; образование уже в советском периоде специализированной стационарной помощи, плановой и urgentной. Описано создание при Крымском медицинском институте кафедры оториноларингологии, занимающейся подготовкой специалистов врачей оториноларингологов, научной работой, оказанием практической помощи в оздоровлении населения Крыма. И в настоящий период оториноларингологи Республики Крым вносят большой вклад в лечение больных с ЛОР патологией, воспитание нового поколения врачей оториноларингологов, владеющих современными методами диагностики и лечения.

Ключевые слова: история, оториноларингология, юбилеи, лечение.

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF THE OTORHINOLARYNGOLOGY SERVICE AND THE DEPARTMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Zavadskiy A. V.

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

SUMMARY

The article is devoted to the history of development, formation and the present state of otorhinolaryngologic service – both for practical healthcare and for the Department of Otorhinolaryngology of the Republic of Crimea. The article shows the emergence and provision of outpatient specialized care for patients with otorhinolaryngologic pathology in Crimea for the first time; the development of specialized inpatient care, both planned and urgent, during the Soviet period. The establishment of the Department of Otorhinolaryngology at the Crimean Medical Institute, which is responsible for training specialist otorhinolaryngologists, conducting research, and providing practical assistance in improving the health of the Crimean population is described in the manuscript. Currently, the otorhinolaryngologists of the Republic of Crimea are making a significant contribution to the treatment of patients with otorhinolaryngologic pathologies and the training of a new generation of otorhinolaryngologists who are proficient in modern diagnostic and treatment methods.

Key words: history, otorhinolaryngology, anniversaries, treatment.

Начиная с XIX века медицинскую помощь в Крыму больным с патологией уха, горла и носа оказывали земские врачи, терапевты, хирурги. В 1912 г. впервые начал вести амбулаторный прием и оказывать специализированную помощь в ЛОР кабинете амбулатории больницы Красного Креста г. Симферополь патриарх крымской оториноларингологии Марк Маркович Кейлин. Патриархом его можно назвать, так как он первым в Крыму начал специализированный прием ЛОР больных и затем все второе и третье десятилетие

начала XX века он со своими учениками оказывал эту помощь больным Симферополя и Крыма. М. Кейлин прошел усовершенствование по оториноларингологии в Петербурге у профессоров В. Н. Окунева и В.Н. Никитина и затем усовершенствовался в клиниках Германии и Франции.

С приходом советского периода были организованы новые институты, больницы, поликлиники. Советское правительство в 1922 г. декретом постановило о создании в крупных городах медицинских институтов и кафедр оториноларинго-

гии - будущих центров воспитания медицинских кадров, развития науки и помощи практическому здравоохранению. Но кафедры оториноларингологии в созданном в 1918 г. Таврическом университете не было. В 1923 г. по инициативе М.М. Кейлина в г. Симферополь было открыто на базе хирургического отделения 8-й Советской больницы 10 коечное оториноларингологическое отделение, где оказывалась стационарная плановая и urgentная помощь больным с ЛОР патологией и где он работал ординатором. Эта дата считается днем рождения специализированной помощи ЛОР больным.

В Севастополе в 1927 г. директивой Главного управления РККФ-Черное море было открыто оториноларингологическое отделение на базе военно-морского госпиталя Черноморского флота им. Н. И. Пирогова. В 1928 г. М. М. Кейлин организует при Симферопольском обществе врачей оториноларингологическую секцию, в ней состояло 15 врачей. Затем он переходит на работу в тубдиспансер, где занимался туберкулезом гор-тани, а также консультированием тяжелых и неясных ЛОР больных в поликлиниках и больницах города, Крыма и юга Таврии, с честью неся до своей смерти в 1939 г. звание врача оториноларинголога.

1 апреля 1931 г. в г. Симферополе был организован Крымский медицинский институт. Основана ЛОР кафедра в 1935 г. на базе 20-коечного отделения 1-й Советской больницы (ныне ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко»). Штат ее состоял из одного практического врача – оториноларинголога, ординатора ЛОР отделения Збосимы Гавриловича Кузнецова, который первым начал проводить практические занятия по оториноларингологии. На заведование кафедрой был приглашен профессор Сергей Васильевич Михайловский, руководивший ею в 1935-1939 гг. Под его руководством была проведена большая работа по развитию кафедры, ведению учебного процесса по специальности оториноларингология, организации оказания помощи практическому здравоохранению и населению Крыма, объединению всех оториноларингологов Крыма. 12 апреля 1935 г. было организовано Крымское научное общество оториноларингологов, как отделение Всероссийского общества оториноларингологов – ее председателем избран М. М. Кейлин, заместителем С. В. Михайловский. С 2015 г. – это Ассоциация оториноларингологов Республики Крым – отделение Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России.

В 1940-1941 гг. кафедрой заведовал профессор Александр Алексеевич Потапов. Основные его научные исследования крымского периода посвящены профессиональной патологии дыхатель-

ных путей и реабилитации на курортах Крыма. Результаты исследований внедрялись в практику здравоохранения. Во время Великой Отечественной войны А. А. Потапов оставался в оккупированном фашистами г. Симферополе, участвовал в подпольной работе, оказывал медицинскую помощь жителям Симферополя и партизанам, был выдан гестапо, замучен и расстрелян в марте 1944 г. Оториноларингологи Крыма, сотрудники кафедры принимали активное участие в разгроме фашистской Германии. Доцент Я.И. Гуменюк руководил крупным специализированным отделением в Красной Армии.

В 1942 году во время эвакуации кафедру возглавил профессор Абрам Михайлович Рейнус, ученик проф. М. Ф. Цытовича и Л. Е. Комендантова, который заведовал ею с 1942 г. по 1971 г. После освобождения Крыма от фашистов кафедра отоларингологии разместилась на базе 1-й Советской больницы. Наряду с восстановлением кафедры и учебного процесса в этот послевоенный период интенсифицировалась научно-исследовательская деятельность в клинике, начата массовая подготовка специалистов через клиническую ординатуру и аспирантуру, в лечебный процесс внедрены новейшие методы консервативного и оперативного лечения больных, создана сеть практического здравоохранения для оказания специализированной оториноларингологической помощи населению Крыма. Под руководством профессора А. М. Рейнус сотрудники кафедры в этот период занимались актуальными проблемами патологии ЛОР-органов: хронического тонзиллита, роли аллергии, особенно при патологии носа и околоносовых пазух, консервативного и оперативного лечения острого и хронического гнойного среднего отитов. Под руководством профессора А. М. Рейнус были внедрены: первичный шов после мастоидотомии, местная новокаиновая блокада при лечении острых ЛОР-заболеваний, эндоназальное введение гаммаглобулина при лечении аллергических риносинусопатий, предложена короткая трубка для выполнения прямой ларингоскопии. Профессор А. М. Рейнус вместе с его учениками, профессором Н. В. Завадским и доцентом А. Г. Балабанцевым, являются основателями современной оториноларингологической школы Крыма. По инициативе профессора А. М. Рейнус в 1960-1970 гг. были созданы филиалы научного общества оториноларингологов Крыма в Керчи, Феодосии, Ялте и Евпатории; в этих же городах открыты ЛОР-отделения, с функцией межрайонных. В Севастополе ЛОР отделение для городского населения и жителей прилегающих регионов было открыто в 1959 г. в 1-й городской больнице им. Н. И. Пирогова. Оториноларинго-

ги Республики Крым в 1997 г. отметили 100-летие со дня рождения профессора А. М. Рейнус.

В 1972-1993 гг. кафедрой заведовал профессор Николай Васильевич Завадский, высококвалифицированный и эрудированный ученый, педагог, клиницист. Продолжая изучение концепции развития хронических отитов, он показал влияние рецидивирующих отитов на их возникновение, обосновал и детализировал механизм иммиграционной теории развития холестеатомы среднего уха Габерман. Исследования профессора Н.В. Завадского по развитию различных форм хронического гнойного среднего отита внедрены в практику отиатров Республики Крым для профилактики, проведения различных форм saniрующих и слухоулучшающих операций. Разработанные и внедренные методические рекомендации «Профилактика и лечение рецидивирующего среднего отита» позволили повысить эффективность лечения детей раннего возраста. Кафедра проводила большую работу по лечению и профилактике заболеваний, связанных с работой химических предприятий Крыма. Вместе со своим учеником А. В. Завадским он выдвинул и разработал: концепцию влияния гидропса решетчатого лабиринта в механизме образования полипов носа, лечение и профилактику рецидивирования полипозного этмоидита. Необходимо отметить, что все черты Н. В. Завадского, Учителя с большой буквы, такие как большое трудолюбие, интеллектуальность, интеллигентность, смелость в решениях, любовь к жизни и неуклонное движение вперед, должны стать не только вдохновением, но и примером для оториноларингологов всех возрастов, особенно для молодых, что позволит им подняться на более высокий профессиональный уровень, а это будет возможностью увековечивания светлой памяти о нем. В 2028 г. оториноларингологи Крыма будут отмечать 100-летие со дня рождения учителя.

В 1993-2005 гг. кафедрой заведовал доцент Анатолий Григорьевич Балабанцев. Большое внимание он уделял: организации учебного процесса на кафедре, подготовке молодых кадров для практического здравоохранения, внедрению в практику новейших методов диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов и для этого уделял большое внимание организации и проведению научных конференций. А. Г. Балабанцевым начато изучение применения топических кортикостероидов при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух. С целью интенсификации и повышения качества оториноларингологической помощи, в 1997 г. им был создан Оториноларингологический центр при Республиканской клинической больнице им. Н. А. Семашко. В сентябре 2005 г. произошло объединение кафедр оториноларингологии и офтальмологии в связи с

переходом на Болонскую систему образования в высшей медицинской школе. В 2006-2010 гг. объединенную кафедру оториноларингологии и офтальмологии возглавляла профессор-офтальмолог Нанули Викторовна Иванова, в 2014-2018 гг. она являлась директором Медицинской академии им. С.И. Георгиевского.

В 2011 г. объединенная кафедра была разъединена и воссозданы самостоятельные кафедры. В 2011-2015 гг. кафедрой оториноларингологии заведовал профессор Александр Васильевич Завадский, ученик профессоров Н. В. Завадского и А. И. Цыганова. Основными направлениями в его работе являлись: повышение качества ведения учебного процесса; внедрение научных исследований кафедры в практику оториноларингологической службы Крыма; помощь практическому здравоохранению; изучение нарушения функций слуховой трубы; изучение влияния нарушения пневматизации височной кости на развитие и течение различных форм воспалительных заболеваний среднего уха; изучение этиологии и патогенеза хронического полипозного риносинусита, причин его рецидивирования, принципов лечения и профилактики.

В 2015 г. окончился для истории оториноларингологической службы Республики Крым советский и украинский период – Крым был принят в состав Российской Федерации, медицинский институт – в КФУ. Подводя итоги пройденного службой и кафедрой пути можно сказать, что оториноларингологи Республики Крым шли в ногу с достижениями мировой оториноларингологии. В республиканской больнице «РКБ им. Н.А. Семашко» все saniрующие операции при хроническом гнойном среднем отите выполняются с мастоидопластикой, при возможности обязательно сочетаются с тимпанопластикой, что позволяет добиваться хорошей заживляемости и улучшения слуха. Используются щадящие методы ринохирургии, используется микроскопическая и эндоскопическая техника, шейверная и ирригационная системы. Сотрудники кафедры и института с честью выполнили задачи, поставленные Советским правительством еще в 1922 г. – они стали центрами воспитания медицинских кадров, развития науки и помощи практическому здравоохранению. Крымский Государственный медицинский институт занимал почетное высокое 10 место среди медицинских вузов страны; диплом нашего медицинского института признавался во многих странах мира; выпускники интернатуры и ординатуры нашей кафедры оториноларингологии успешно работают на территории бывшего СССР и в Крыму, а также за рубежом; кафедра оториноларингологии стала *alma mater* для всех оториноларингологов Крыма в приобретении ими

специальности оториноларингологии; на нашей кафедре подготовлены и защищены 3 докторских и 17 кандидатских диссертаций, их выводы и практические рекомендации постоянно внедрялись в практическое здравоохранение; сотрудники кафедры работали по совместительству, согласно лечебной нагрузке, в ЛОР стационаре РКБ им. Н. А. Семашко, участвовали в консилиумах, выезжали на консультации в прикрепленные районы Крыма и дежурили по санитарной авиации для оказания оториноларингологической помощи населению, участвовали в практических конференциях. Длительное время на кафедре работали доценты О. Ф. Потапова, Л. А. Зуев, В. В. Богданов, ассистенты А. А. Бондаренко, В.Н. Дроздов, Д. В. Лосева, С. И. Общый.

Со 2 января 2016 г. кафедрой заведует профессор Марианна Анатольевна Завалий. Она возглавляет с 2015 г. Ассоциацию оториноларингологов Республики Крым, член Правления Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, главный внештатный оториноларинголог Южного федерального округа МЗ РФ, заслуженный врач Республики Крым. Основными направлениями ее работы является: повышение качества студенческого учебного процесса, его учебно-методической базы и улучшение качества последиplomного образования врачей оториноларингологов; внедрение кафедральных научных исследований в практическое здравоохранение; активно занимается консультативной и хирургической деятельностью. В настоящее время направлением научного развития кафедры является проведение приоритетных исследований этиологии, патогенеза, диагностики, разработка подходов к оперативному и консервативному лечению, реабилитации больных с воспалительными и аллергическими заболеваниями ЛОР органов.

Оториноларингологи Республики Крым 9 июня 2023 г. торжественно отметили 100-летие со дня основания специализированной оториноларингологической помощи населению Крыма. 23 мая 2025 г. состоялась научно-практическая конференция, посвященная 90-летию основания кафедры оториноларингологии. В своем приветственном слове член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист оториноларинголог Минздрава России Н. А. Дайхес отметил «значительный вклад оториноларингологов Республики Крым в охрану здоровья населения Республики Крым». Он подчеркнул «стремление оториноларингологов постоянно повышать свою квалификацию, осваивать передовые медицинские технологии, активно внедрять новые методики для оказания помощи населению с заболеваниями ЛОР органов».

Республика Крым – это один из важнейших приморских курортных регионов России. Здесь оториноларингологическая служба прошла важнейшие этапы своего развития вместе с кафедрой оториноларингологии Медицинского института им. С.И. Георгиевского, продолжая решать задачи по воспитанию кадров – специалистов оториноларингологов нового поколения – в Республике Крым, владеющих высокотехнологичными методами лечения пациентов с оториноларингологической патологией, повышению их квалификации, оказанию специализированной помощи населению и санаторно-курортной реабилитации больных с патологией ЛОР-органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанцев А. Г., Завадский Н. В., Богданов В. В. История оториноларингологии Крыма. Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. 2002; 3-а:3-4.
2. Завадский А. В. 80 лет кафедре оториноларингологии Крымского университета им. В.И. Вернадского. Вестник оториноларингологии. 2016;3:81-83. doi:1017116/otorino201681381-83.
3. Завалий М. А., Завадский А. В. 85 лет кафедре оториноларингологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» и Ассоциации оториноларингологов Республики Крым. Российская оториноларингология. 2020;19(1):118-123.
4. Завадский Н. В. К 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Рейнуса Абрама Михайловича. Актуальные вопросы оториноларингологии. Симферополь: Издательский центр корпорации Борис; 1997.
5. Завадский Н. В., Завадский А. В., Гуляева Л. В., Калинин В. П. 60 лет развития оториноларингологии в Республике Крым. Российская оториноларингология. 2016;3:164-166.
6. Профессор Николай Васильевич Завадский. Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. 1998;4:88-89.
7. Гуляева Л. В., Завадский А.В., Золотарева М.А. Жизненный и творческий путь профессора Завадского Николая Васильевича. 2016;4:110-112. doi: 10.18692/1810-4800-2016-4-110-112.
8. Балабанцев Анатолий Григорьевич (к 70-летию со дня рождения). Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. 2007;6:82-83.

REFERENCES

1. Balabantsev A. G., Zavadsky N. V., Bogdanov V. V. History of otorhinolaryngology of the Crimea. Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh rhvorob. 2002;3-c:3-4. (In Russ.).

2. Zavadsky A. V. On the occasion of the 80th anniversary of the Department of Otorhinolaryngology, V.I. Vernadsky, Crimean University. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;3:81-83. (In Russ.). doi: 10.17116/otorino201681381-83.
3. Zavaly M. A., Zavadsky A. V. 85 years of the Department of Otorhinolaryngology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky» and the Association of Otorhinolaryngologists of the Republic of Crimea. *Russian otorhinolaryngology*. 2020;19(1):118-123. (In Russ.).
4. Zavadsky N. V. On the occasion of the 100th birthday of Doctor of Medical Sciences, Professor Reinus Abram Mikhailovich. Actual issues of otorhinolaryngology. Simferopol: Izdatelsky center korporacii Boris; 1997. (In Russ.).
5. Zavadsky N. V., Zavadsky A. V., Gulyaeva L. V., Kalinkin V. P. 60 years of development of otorhinolaryngology in the Republic of Crimea. *Russian otorhinolaryngology*. 1916;3:164-166. (In Russ.).
6. Professor Nikolai Vasilievich Zavadsky. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh rhvorob*. 1998;4:88-89. (In Russ.).
7. Gulyaeva L. V., Zavadsky A. V., Zolotareva M. A. The life and career of Professor Zavadsky Nikolai Vasilievich. *Russian otorhinolaryngology*. 2016;4:110-112. (In Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2016-4-110-112.
8. Balabantsev Anatoly Grigoryevich (on the occasion of his 70th birthday). *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh rhvorob*. 2007;6:82-83. (In Russ.).

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОМОРБИДНЫХ СОЧЕТАНИЯХ

Агеева Е. С.¹, Штыгашева О. В.²

¹Ордена 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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, 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: ageevaeliz@rambler.ru

Information about the authors:

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

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>,

РЕЗЮМЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) относятся к одним из самых распространенных эндокринных патологий. В большинстве случаев нарушения её структуры и функции детерминированы хроническим природным йодным дефицитом, при этом наследственное предрасположение и аутоиммунный генез могут иметь не только самостоятельное, но и интегральное значение. Патология ЩЖ сочетается с другими заболеваниями, эти ассоциации имеют широкое распространение и особенности. Цель обзора – анализ ассоциативных связей патологии ЩЖ с определённым спектром заболеваний. Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2015 по 2025. В статье представлены актуальные исследования о патогенезе заболеваний ЩЖ аутоиммунного и наследственного происхождения, спорадического характера, под воздействием внутренних или внешних триггеров. Акцент сделан на ассоциации с другими аутоиммунными, метаболическими, наследственными патологиями. Описаны общие механизмы патогенеза и взаимовлияний. Верифицированные патологии ЩЖ могут служить прологом для диагностики заболеваний, представляющих собой сложные сочетания патологий разных органов и систем, где поражение ЩЖ является обязательным компонентом. Таким образом, проблемы заболеваний ЩЖ сохраняют значимость для клиницистов и исследователей фундаментальных наук в контексте распространённости и спектра ассоциаций с другими патологиями аутоиммунного и наследственного генеза. Современная медицина сделала доступным скрининг патологии ЩЖ. Через первичные исследования структуры и функции ЩЖ, можно инициировать диагностику сложных синдромов, вызывающих нарушения функции эндокринных желёз или многопрофильной органной недостаточности, зная закономерности сочетаний и их глубинный смысл.

Ключевые слова: щитовидная железа, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, коморбидность.

THYROID PATHOLOGY IN COMORBID COMBINATIONS

Ageeva E. S.¹, Shtygasheva O. V.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

SUMMARY

Thyroid gland diseases are among the most common endocrine pathologies. In most cases, disorders of its structure and function are determined by chronic natural iodine deficiency, while hereditary predisposition and autoimmune genesis can have not only independent, but also integral significance. Thyroid pathology is combined with other diseases, these associations are widespread and have their own characteristics. The aim of the review was to analyze the associative links of thyroid pathology with a certain spectrum of diseases. The review included literature from PubMed, Google Scholar and Russian-language database eLibrary for the period from 2015 to 2025. The article presents current research on the pathogenesis of thyroid diseases of autoimmune and hereditary origin, sporadic in nature, under the influence of internal or external triggers. The emphasis is on associations with other autoimmune, metabolic, and hereditary pathologies. General mechanisms of pathogenesis and mutual influences are described. Verified thyroid pathologies can serve as a prologue for diagnosing diseases that are complex combinations of pathologies of different organs and systems, where thyroid damage is an obligatory component. Thyroid diseases is important problem for clinicians and researchers in the associations with other pathologies. Modern medicine has made thyroid pathology screening available. Through primary studies of the structure and function of the thyroid gland, it is possible to initiate the diagnosis of complex syndromes that cause dysfunction of the endocrine glands or multidisciplinary organ failure, knowing the patterns of combinations and their deep meaning.

Key words: thyroid gland, diabetes mellitus, hypothyroidism, thyrotoxicosis, comorbidity.

Заболевания ЩЖ относят к одним из самых распространенных эндокринных нарушений, они занимают второе место после сахарного диабета (СД). В большинстве случаев нарушения структуры и функции щитовидной железы (ЩЖ) детерминированы хроническим природным йодным дефицитом (ЙД), при этом наследственное предрасположение и аутоиммунный генез могут иметь самостоятельное или интегральное значение. Заболевания ЩЖ зарегистрированы у 20–40% населения РФ. Из них 80% вызваны недостатком йода в продуктах питания, часть относится к аутоиммунным и опухолевым патологиям. Патология ЩЖ имеет устойчивые ассоциации и особенности в сочетаниях с другими заболеваниями [1].

Цель обзора – анализ ассоциативных связей патологии ЩЖ с определённым спектром заболеваний.

Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2015 по 2025. Поиск проводился по ключевым словам (щитовидная железа, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, коморбидность, thyroid gland, diabetes mellitus, hypothyroidism, thyrotoxicosis, comorbidity).

Причины и триггеры развития патологий щитовидной железы

В этиологии и патогенезе заболеваний ЩЖ выделяют роль генетической предрасположенности, средовых, психосоциальных, стрессовых и инфекционных факторов. Как правило, это сложное взаимодействие наследственности и окружающей среды. Среди внешних триггеров значимыми могут быть избыток или дефицит йода, дефицит селена, определенные виды лекарственной терапии, курение и другие.

На фоне континуума аутоиммунной реактивности развиваются опосредованные Т-клетками органоспецифические патологии. Утрата толерантности иммунной системы к антигенам ЩЖ лежит в основе патогенеза болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Симультанное проявление аутоиммунных заболеваний (АИЗ) ЩЖ и СД 1 типа является каноническим сочетанием.

Установлено, что ряд генов ассоциированы с разной степенью риска развития к АИЗ ЩЖ. К генам-предикторам относятся HLA-DR, CTLA-4, CD40, RPTN22, ген тиреоглобулина и гены рецептора ТТГ (тиреотропного гормона) [2; 3].

Патологическое влияние на ЩЖ оказывает курение. Механизм патологического действия реализуется через угнетение функции секреторных клеток гипофиза [4].

Курение снижает уровни ТТГ и повышает трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), может из-

менять их зеркально, при этом может сохраняться эутиреоз. Эффекты зависят от длительности и интенсивности курения, популяционной гетерогенности, принадлежности к женскому полу, а также наличия субклинического или АИЗ ЩЖ. Среди эффектов никотина – стимуляция симпатической активации, запуск метаболических реакций, что приводит к стимуляции ЩЖ, с повышением уровней ТГ и тиреоидных гормонов. К гипотиреозу могут приводить длительное курение, или отказ от него. Сигаретный дым является частичным агонистом тиреоидных рецепторов. Считается, что при наличии секрета щитовидной железы, курение может модулировать эффект рецепторов [5–7].

Люди, которые не курят, получают до 90% суточной нормы йода с едой. Тиоцианат, который в результате метаболизма образуется из цианида, действует как конкурентный ингибитор поглощения йодида натрий-йодидным симпортером (Na⁺/I⁻ symporter - NIS) и нарушает процессы органификации йода. В наибольшей степени проявление зобогенного эффекта курения зафиксировано в регионах с ЙД [6].

Психосоциальный стресс является потенциальным катализатором нарушения регуляции ЩЖ посредством перекрестного взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-щитовидной осей. Воздействие стресса и стрессоров запускает молекулярные механизмы, влияющие на сложные петли обратной связи гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси. Длительная секреция глюкокортикоидов из-за стресса нарушает реакцию иммунной системы, изменяя уровень цитокинов, вызывая слабовыраженное хроническое воспаление и подавляя функцию иммунных клеток [8]. Стресс влияет на иммунитет напрямую или косвенно через нервную и эндокринную системы, он может быть одним из факторов окружающей среды, способствующих развитию АИЗ ЩЖ [9].

Важным триггером патологических изменений ЩЖ является хроническое воспаление при ожирении [10]. Метаболический профиль клинического ожирения, согласно современной концепции, включает дисфункцию митохондрий и хронический оксидативный стресс [10–12]. При ожирении повышена секреция провоспалительных гормонов и цитокинов (лептина, резистина, ФНОα и интерлейкина-6), но снижено высвобождение адипокинов, подавляющих воспаление (адипонектина, ИЛ-10). Окислительный стресс, развивающийся в результате воспаления, имеет самостоятельный реципрокный характер взаимодействия с гормональными нарушениями [13–15]. Он реализуется с одной стороны за счет того, что гормоны влияют на уровень антиоксидантов. С

другой стороны, окислительный стресс изменяет синтез, активность и метаболизм гормонов. Показано, что окислительный стресс связан как с тиреотоксикозом, так и с гипотиреозом. Однако механизмы, посредством которых формируется окислительный стресс при этих функциональных нарушениях ЩЖ, различны: повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) при тиреотоксикозе и низкая доступность антиоксидантов при гипотиреозе. Кроме того, гормоны ЩЖ сами по себе могут действовать как окислители и вызывать повреждение ДНК [13-15].

Тиреоидные гормоны влияют на основные метаболические пути липидного обмена: синтез, мобилизацию, и в большей степени на деградацию липидов. При гипотиреозе появляется гиперлипидемия с повышенным уровнем триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности. Частицы липопротеинов низкой плотности участвуют в формировании атеросклеротических бляшек в субэндотелии [16]. Прогрессирование атеросклеротических бляшек сопровождается привлечением лейкоцитов, образованием пенистых клеток, высвобождением провоспалительных медиаторов и запуском хронической воспалительной реакции [17]. Все перечисленное способствует раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом на фоне гипотиреоза.

Известно, что избыток ТТГ напрямую продуцирует окислительный стресс. Перекисное окисление липидов подтверждено при явном и субклиническом гипотиреозе. На это указывает повышение уровня малонового диальдегида, который появляется при деградации полиненасыщенных жиров АФК и является маркером перекисного окисления липидов и оксидативного стресса. Элевация уровней ТТГ и малонового диальдегида способствует повреждению белков. В ряде работ сообщалось о повышении уровня оксида азота [13-14].

Клетки ЩЖ выделяют оксидазы, катализирующие выработку АФК [15]. Инозитолы также участвуют в синтезе гормонов и нормальной функции ЩЖ, активируя каскад процессов, включая регуляцию ТТГ-зависимой сигнализации и генерирование продукции H_2O_2 , для йодирования и связывания йодтирозина и йодтиронина [18; 19]. Дефицит инозитола или нарушение каскадов инозитола может привести к недостатку тиреоидных гормонов и гипотиреозу, который дополнительно усугубляет состояние повышенной потребностью в инозитолах в ответ на высокие уровни ТТГ [18].

Синтез Т4 и Т3, катализируемый тиреопероксидазой (ТПО) в фолликулах ЩЖ, сложный процесс с участием АФК, и в частности, H_2O_2 [20]. Из-за зависимости функции ЩЖ от АФК, она

сильно подвержена окислительному повреждению [21]. Система антиоксидантной защиты ЩЖ должна эффективно регулировать выработку и утилизацию АФК [13].

При гипотиреозе, включая субклиническую форму, отмечались повышенные уровни малонового диальдегида по сравнению со здоровыми людьми. Помимо неадекватной антиоксидантной защиты, это может быть связано с измененным метаболизмом липидов в клетках ЩЖ [15].

Тиреотоксикоз может быть связан с окислительным повреждением клеточных структур, у лиц с избыточной продукцией Т4 и Т3 наблюдаются более высокие показатели перекисного окисления липидов, чем у лиц с эутиреозом, что указывает на окислительное повреждение мембранных липидов [22].

Окислительное повреждение, вызванное взаимодействием АФК с ДНК, нарушает геномную целостность и приводит к мутагенезу. Таким образом, окислительный стресс способен вызывать повреждение ДНК, инициируя неопластические процессы [13]. Хроническое воспаление является фактором риска канцерогенеза, включая рак ЩЖ [8].

Изменения функциональной активности щитовидной железы

Заболевания ЩЖ обусловленные ЙД характеризуются нарушением функции железы на поздних стадиях болезни. Для АИЗ ЩЖ отмечается раннее нарушение функции (тиреотоксикоз или гипотиреоз), сочетание с АИЗ эндокринных и/или других органов/систем. Комбинации с наследственными аутоиммунными полигландулярными синдромами сочетают одновременное изменение функции ЩЖ и других систем [23].

Если рассматривать изменения функциональной активности ЩЖ без контекста основного заболевания, то частота гипотиреоза в популяциях пациентов выше, чем тиреотоксикоза. Так, популяционная распространенность гипотиреоза установлена на уровне от 0,2% до 5,3% в Европе, от 0,3% до 3,7% в США. Крупномасштабные лонгитюдные исследования в Великобритании показали частоту спонтанного гипотиреоза от 3,5 до 5,0 на 1000 женщин и от 0,6 до 1,0 на 1000 мужчин [24-26].

Явный тиреотоксикоз в регионах с достаточным содержанием йода колеблется в диапазоне от 0,2% до 1,3% популяции. В США у 0,5% населения выявлен явный тиреотоксикоз, ещё у 0,7% - субклинический, суммарно 1,3% (NHANES III) [5, 25-26]. Аналогичные показатели зарегистрированы в исследованиях Швеции, Дании, Норвегии, Японии [24; 25]. По оценке метаанализа европейских исследований, можно сделать вывод о среднем уровне распространённости тиреоток-

сикоза 0,75% популяции и заболеваемости 51 на 100000 в год [25].

Патология щитовидной железы и сахарный диабет

Генетические факторы существенно определяют функцию ЩЖ и метаболизм глюкозы. Исследования показывают, что до 67% концентраций циркулирующих тиреоидных гормонов и ТТГ генетически детерминированы [2]. Это указывает на генетическую «установочную точку» для индивидуальной функции ЩЖ. Генетические факторы считаются основными, влияющими на индивидуальную изменчивость уровней циркулирующих ТТГ и свободного Т4, составляя, 58-71% этой вариабельности [2].

Высокие уровни Т3 и Т4 в крови часто, по принципу отрицательной обратной связи, приводят к снижению уровня ТТГ с последующим снижением концентрации тиреоидных гормонов. В свою очередь, это сопровождается ослаблением антагонистических эффектов инсулина [27; 28]. Изменения уровня ТТГ в сыворотке коррелируют с изменениями в гликированном гемоглобине [29; 30].

Тиреотоксикоз и гипотиреоз имеют разные механизмы воздействия на гомеостаз глюкозы. Эффекты гипотиреоза связаны со снижением выработки инсулина β -клетками и абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта, увеличением периферического накопления глюкозы, глюконеогенезом, снижением продукции глюкозы печенью и утилизации глюкозы [28].

Влияние на метаболизм глюкозы при СД 2 типа и гипотиреозе реализуется вариативно. Субклинический гипотиреоз может приводить к инсулинорезистентности (ИР) из-за снижения скорости стимулированного инсулином переноса глюкозы, вызванного транслокацией гена GLUT2 [31, 32]. Гипотиреоз снижает основной обмен и термогенез, способствуя дальнейшему увеличению веса [32]. Избыточный вес и ожирение являются фоном для манифестации СД 2 типа [33].

При СД 2 типа риск гипотиреоза повышают увеличение возраста, женский пол и ожирение. В метаанализе 36 исследований продемонстрирована более высокая распространенность субклинического гипотиреоза среди женщин старше 60 лет, страдающих СД 2 типа [32].

Ожирение и гипотиреоз между собой имеют существенную связь. Поперечное наблюдательное исследование в Индии, среди 1508 взрослых пациентов с СД 2 типа, обнаружило следующее. Значительно повышен риск гипотиреоза у лиц с СД 2 типа старше 65 лет (ОШ 4,2) и существует явная разница между мужчинами и женщинами (ОШ 4,82 против 2,60), а также пациентами

с ожирением и без ожирения (ОШ 2,56 против 3,11) [32].

Тиреотоксикоз может способствовать гипергликемии за счет увеличения массы β -клеток, повышения чувствительности β -клеток к катехоламинам или глюкозе, сокращения периода полураспада инсулина [32]. Тиреотоксикозом обусловлено увеличение клиренса инсулина [28].

Многие исследователи полагают, что связь СД и патологии ЩЖ может быть двунаправленной. Высокие уровни инсулина при СД 2 типа на латентном и раннем этапах могут стимулировать гиперплазию ткани ЩЖ, приводить к её увеличению и образованию узелков ЩЖ [34]. Длительная гипергликемия оказывает кумулятивное действие на дисфункцию ЩЖ, гиперинсулинемия и ИР способствуют пролиферации ткани ЩЖ, увеличивают распространенность узловых форм зоба [35]. Дисфункция ЩЖ при СД 2 типа характеризуется изменением уровней ТТГ и последующим нарушением превращения Т4 в Т3 в периферических тканях [36].

Тиреотоксикоз ухудшает контроль глюкозы у пациентов с СД, а при гипотиреозе повышается риск гипогликемии, то есть любой вариант негативно влияет на риск сердечно-сосудистых событий [37; 38]. Кроме того, тиреоидные гормоны тесно связаны с участием эндотелиоцитов в выработке вазоактивных веществ. Эндотелиальная дисфункция проявляется дисбалансом между эндотелий-зависимыми релаксирующими факторами (сосудорасширяющими, антимиотогенными, антитромбогенными) и веществами, имеющими противоположные характеристики (сосудосуживающими, протромботическими, пролиферативными). В экспериментах на крысах было показано, что тиреоидные гормоны положительно регулируют β 1-адренорецепторы кардиомиоцитов и активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [39].

Самые распространенные иммунологические патологии среди субъектов с СД – АИЗ ЩЖ. Поперечные исследования сообщили о распространенности гипотиреоза у 12–24% женщин и 6% мужчин с СД 1 типа, а также у 3–6% пациентов с СД 2 типа. Дисфункция ЩЖ увеличивается с возрастом и у субъектов с антителами (АТ) к ЩЖ. В двадцатилетнем исследовании когорты Уикхема средняя годовая заболеваемость спонтанным гипотиреозом увеличилась с 4 до 27% у женщин, имеющих АТ к ЩЖ [40].

Взрослые пациенты с СД 1 типа имеют повышенный риск АИТ и болезнь Грейвса, среди них эти АИЗ ЩЖ встречается с частотой от 17% до 30%. У пациентов с СД 1 типа АИТ развивается в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией. Аутоиммунный гипотиреоз при-

сутствует у 25% детей с СД 1 типа, его начало связано с более агрессивным проявлением АИТ и плохо контролируемым диабетом [40-42].

Убедительно представлены связи между аутоиммунным гипотиреозом и СД 1 типа в долгосрочном проспективном исследовании. С поправкой на влияние таких факторов, как пол и возраст дебюта СД, позитивный статус по АТ к ТПО оказался значимым предиктором гипотиреоза ($p=0,0013$). У пациентов, имеющих АТ к ТПО, вероятность гипотиреоза была в 17,91 раза выше, чем у пациентов без АТ к ТПО (95% ДИ 3,89–82,54) [40].

СД 1 типа с аутоиммунной деструкцией β -клеток характеризуется абсолютным дефицитом инсулина и тесной связью с АИТ. Эндокринный дуэт имеет общие патофизиологические механизмы. Одновременной манифестации АИЗ ЩЖ и СД 1 типа, в том числе латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA – latent autoimmune diabetes mellitus in adults) способствуют факторы аутоиммунной и генетической предрасположенности [43]. Симультанное развитие аутоиммунного гипотиреоза и СД 1 типа часто сопровождается гипогликемией из-за того, что потребность в инсулине снижается, а чувствительность к нему повышается. Нарушение толерантности к глюкозе сопровождается аутоиммунным гипертиреозом у 50% пациентов [41].

Ассоциация двух и более АИЗ эндокринных желез определяется как аутоиммунная полиэндокринопатия (АП), могут сопутствовать АИЗ других органов и систем [44]. Среди АП выделяют редкий моногенный ювенильный тип (I тип) и полигенный взрослый тип (II тип) с тремя вариантами/подтипами. Они различаются между собой возрастом манифестации, сочетаниями заболеваний и типами наследования [45]. Ассоциация СД 1 типа и АИЗ ЩЖ у одного и того же человека (вариант подтипа III) является самой распространенной АП [46].

Возрастной пик манифестации АП у взрослых приходится на четвертое-пятое десятилетие в зависимости от комбинации эндокринных компонентов, преобладание женщин до 75%. СД 1 типа является основным драйвером при АП [47]. Модель наследования, по-видимому, аутосомно-доминантная с неполной пенетрантностью, в то время как несколько генетических локусов могут взаимодействовать с факторами окружающей среды, такими как дефицит витамина D и селена, высокое потребление йода и воздействие облучения. Точные патогенные механизмы еще полностью не охарактеризованы.

СД 1 типа, опосредованный Т-клетками, хроническое заболевание с потерей инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы и

появлением инсулита. Поэтому биологическими маркерами СД 1 типа являются АТ к антигенам островковых клеток (ICA), тирозинфосфатазе (IA2), декарбоксилазе-65 глутаминовой кислоты (GAD), инсулину (IAA) и переносчику цинка ZnT8, члену 8 семейства 30 переносчиков растворенных веществ (SLC30A8). Для СД 1 типа характерно наличие АИТ в сочетании с АТ к рецептору тиреотропина в целом и стимулирующих АТ к рецептору тиреотропина, в частности [48].

АИТ определяется как первичный гипотиреоз с атрофией ЩЖ, высоким уровнем АТ в сыворотке к ТПО и/или блокирующих ТТГ [48, 49]. АТ к ТПО были зарегистрированы у 80% пациентов с СД 1 типа, имеющих повышенный уровень ТТГ, а также у 10-20% пациентов с нормальным ТТГ. АИТ протекает в субклинической форме в большинстве случаев. Манифестация СД обычно предшествует диагностике гипотиреоза. В связи с высокой распространенностью дисфункции ЩЖ при СД 1 типа, рекомендован регулярный скрининг ТТГ у пациентов [40].

Иногда АТ перекрестно реагируют с более чем одной железой. Выработка АТ предшествует клиническим проявлениям, но в отличие от АТ к антигенам островковых клеток поджелудочной железы, АТ к клеткам ЩЖ могут присутствовать десятилетиями без манифестации патологии [41].

СД 1 типа и АИТ многофакторные аутоиммунные эндокринные заболевания, обусловленные несколькими генами предрасположенности и факторами окружающей среды [46]. Генетическими исследованиями подтверждена связь генов совместной предрасположенности к АП III типа с риском развития этих АИЗ. HLA остается наиболее важным фактором, влияющим на общий риск, в то время как дополнительные взаимодействия генов, вероятно, обеспечивают либо защиту, либо восприимчивость [46].

Общие механизмы, обеспечивающие коморбидность, помимо генетической связи, могут быть, например, молекулярные аминокислотные сигнатуры в пептид-связывающем кармане HLA-DR, предрасполагающие как к СД 1 типа, так и к АИЗ ЩЖ [46].

Злокачественные и доброкачественные новообразования щитовидной железы

Йод – выступает фактором регуляции роста и пролиферации тиреоцитов. При его низких концентрациях повышается чувствительность тиреоцитов к ТТГ с гипертрофией и гиперплазией клеток железы. Гетерогенность ткани ЩЖ при многоузловых формах зоба повышает возможность мутаций рецептора ТТГ, приводящих к автономной функции тиреоцитов [50].

Заболеваемость раком ЩЖ регистрируется на уровне 0,5-10 новых случаев на 100 тыс. человек

в год в различных странах мира. Особенность злокачественного новообразования (ЗНО) любого типа в ЩЖ в том, что опухоль этой локализации является императивом поиска сочетанных заболеваний у пациента [50].

Антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные, инициируют основной антиген-специфический иммунный ответ. Аутоагрессия возникает при утрате иммунной толерантности, например, Т-супрессорные клетки, которые обычно подавляют сверхактивные иммунные реакции [46; 51; 52].

Молекулы, ассоциированные с хроническим воспалением, участвуют в инициации канцерогенеза. Хроническая инфильтрация лимфоцитами ткани ЩЖ чаще встречается у пациентов с папиллярным типом рака, по сравнению с узловыми формами ЙД зоба. Существует гипотеза индукции аутоиммунного воспаления в неоплазму. В связи с чем принято считать, что пациенты с длительным анамнезом АИТ находятся в группе высокого риска развития ЗНО ЩЖ. В тоже время, при раке ЩЖ у пациентов выявляется повышение антител к ТГ и ТПО в периферической крови в 2 раза, по сравнению с общей популяцией, что вероятно является реализацией противоопухолевого иммунного ответа [53-55].

Некоторые молекулярно-биологические механизмы могут объяснить такую взаимосвязь. Долговременные высокие уровни инсулина у пациентов с СД могут влиять на подверженность раку ЩЖ. Влияние опосредовано инсулиновыми рецепторами с избыточной экспрессией на опухолевых клетках. Инсулин активирует сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидилинозитол-3-киназы. Результатом реализации этих механизмов является ингибирование апоптоза и усиление пролиферации клеток ЩЖ [56]. Гипергликемия вызывает окислительный стресс, способствует росту и пролиферации опухолевых клеток [57]. Более того, потенциальная общность патогенеза рака ЩЖ и СД предполагает наличие общих механизмов. Применение определенных гипогликемических препаратов снижает риск рака ЩЖ и отдаленных метастазов [58].

Высокодифференцированный рак ЩЖ входит в состав следующих генетических синдромов: Гарднера, Туркота, Коудена, семейный полипоз толстого кишечника, иногда в комплексе Карни и других синдромах, ассоциированных с опухолями эндокринных желез. К наиболее редким относят медуллярный рак (примерно 3-4% среди злокачественных новообразований ЩЖ). Синдромы могут возникать в результате спорадических мутаций или передаваться по наследству. Например

ген RET в результате мутации из протоонкоген становится онкогеном, что приводит к активации сигнальных путей и транскрипционных факторов, пролиферации, росту, и выживанию клеток [50].

Курение табака признано канцерогеном первого порядка в отношении ЗНО разных локализаций. Вместе с тем есть данные о снижении риска рака ЩЖ у курильщиков по сравнению с лицами никогда не курившими. Эти исследования касаются папиллярного, фолликулярного и медуллярного рака ЩЖ [59, 60]. В ряде проспективных исследований установлена взаимосвязь между интенсивностью, продолжительностью курения и уменьшением риска рака ЩЖ. Феномен объясняется снижением концентрации ТТГ у курильщиков в ответ на повышение Т3 и Т4 при регулярном вдыхании экстрактов сигаретного дыма. Поскольку ТТГ главный специфический фактор развития дифференцированного рака ЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы заболеваний ЩЖ сохраняют значимость для клиницистов и исследователей фундаментальных наук в контексте распространённости и спектра ассоциаций с другими патологиями аутоиммунного и наследственного генеза. Современная медицина сделала доступным скрининг патологии ЩЖ. Через первичные исследования структуры и функции ЩЖ можно инициировать диагностику сложных синдромов, вызывающих нарушения функции эндокринных желёз или многопрофильной органной недостаточности, зная закономерности сочетаний и их глубинный смысл.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Персонализированная эндокринология в клинических примерах. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Sterenborg R. B. T. M., Steinbrenner I., Li Y., Bujnis M.N., Naito T., Marouli E., Galesloot T. E., Babajide O., Andreasen L., Astrup A., Åsvold B. O., Bandinelli S., Beekman M., Beilby J. P., Bork-Jensen J., Boutin T., Brody J. A., Brown S. J., Brumpton B., Campbell P. J., Cappola A.R., Ceresini G., Chaker L., Chasman D. I., Concas M. P., Coutinho de Almeida R., Cross S.M., Cucca F., Deary I. J., Kjaergaard A. D., Echouffo Tcheguigui J. B., Ellervik C., Eriksson J. G., Ferrucci L., Freudenberg J.; Fuchsberger C., Gieger C., Giulianini F., Gögele M., Graham S. E., Grarup N., Gunjača I., Hansen T., Harding B. N., Harris S. E., Haunsø S., Hayward C., Hui J., Ittermann T., Jukema J. W., Kajantie E., Kanters J. K.,

- Kårhus L. L., Kiemeny L. A. L. M., Kloppenburg M., Kühnel B., Lahti J., Langenberg C., Lapauw B., Leese G., Li S., Liewald D. C. M., Linneberg A., Lominchar J. V. T., Luan J., Martin N. G., Matana A., Meima M. E., Meitinger T., Meulenbelt I., Mitchell B. D., Møllehave L. T., Mora S., Naitza S., Nauck M., Netea-Maier R. T., Noordam R., Nursyifa C., Okada Y., Onano S., Papadopoulou A., Palmer C. N. A., Pattaro C., Pedersen O., Peters A., Pietzner M., Polašek O., Pramstaller P. P., Psaty B. M., Punda A., Ray D., Redmond P., Richards J. B., Ridker P. M., Russ T. C., Ryan K. A., Olesen M. S., Schultheiss U. T., Selvin E., Siddiqui M. K., Sidore C., Slagboom P. E., Sørensen T. I. A., Soto-Pedre E., Spector T. D., Spedicati B., Srinivasan S., Starr J. M., Stott D. J., Tanaka T., Torlak V., Trompet S., Tuhkanen J., Uitterlinden A. G., van den Akker E. B., van den Eynde T., van der Klauw M. M., van Heemst D., Verroken C., Visser W. E., Vojinovic D., Völzke H., Waldenberger M., Walsh J. P., Wareham N. J., Weiss S., Willer C. J., Wilson S. G., Wolffenbuttel B. H. R., Wouters H. J. C. M., Wright M. J., Yang Q., Zemunik T., Zhou W., Zhu G., Zöllner S., Smit J. W. A., Peeters R. P., Köttgen A., Teumer A., Medici M. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat. Commun.* 2024;15(1):888. doi:10.1038/s41467-024-44701-9.
3. Lee H. J., Stefan-Lifshitz M., Li C. W., Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;37(2):101661. doi:10.1016/j.beem.2022.101661.
4. Paulis M. G., Abbas M. F., Abbas A. H. Abd-Elgaber N. A. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2015;15(2) esearchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study (Дата обращения 06.08.2025).
5. Беловалова И. М., Шугурова Е. С., Корчагина М. О., Борхоева Т. Н., Шеремета М. С. Табакокурение, электронные сигареты и щитовидная железа: риски развития тиреоидной патологии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2023;19(2):11-17. doi:10.14341/ket12776.
6. Serrano-Nascimento C., Nunes M. T. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front. Endocrinol.* 21 October 2022 Sec. Thyroid Endocrinology (Lausanne). 2022;13:995503. doi:10.3389/fendo.2022.995503
7. Rehan M., Zargar U. R., Sheikh I. A., Alharthy S. A., Almashjary M. N., Abuzenadah A. M., Beg M. A. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches. *Toxics.* 2022;10:727. doi:10.3390/toxics10120727.
8. Kyriacou A., Tziaferi V., Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(1):44-53. doi:10.1159/000524477.
9. Singh M., Narayan J., Thakur R., Bhattacharya S., Sonkar S. K., Ali W. Association of stress and primary hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2024 Mar;13(3):1073-1078. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_845_23.
10. Du F.-M., Kuang H.-Y., Duan B.-H., Liu D.-N., Yu X.-Y. Effects of Thyroid Hormone and Depression on Common Components of Central Obesity. *J. Int. Med. Res.* 2019;47:3040-3049. doi:10.1177/0300060519851624.
11. Saraf-Bank S., Ahmadi A., Paknahad Z., Maracy M., Nourian M. Effects of Curcumin Supplementation on Markers of Inflammation and Oxidative Stress among Healthy Overweight and Obese Girl Adolescents: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2019;33:2015–2022. doi:10.1002/ptr.6370.
12. Song R. H., Wang B., Yao Q. M., Li Q., Jia X., Zhang J. A. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2019;10:2349. doi:10.3389/fimmu.2019.02349.
13. Ameziane El Hassani R., Buffet C., Leboulleux S., Dupuy C. Oxidative Stress in Thyroid Carcinomas: Biological and Clinical Significance. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26:R131-R143. doi:10.1530/ERC-18-0476.
14. Fahim Y. A., Sharaf N. E., Hasani I. W., Ragab E. A., Abdelhakim H. K. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J. Health Pollut.* 2020;10:200903. doi:10.5696/2156-9614-10.27.200903.
15. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P., Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1442. doi:10.3390/antiox10091442.
16. Pingitore A., Gaggini M., Mastorei F., Sabatino L., Cordivola L., Vassalle C. Metabolic Syndrome, Thyroid Dysfunction, and Cardiovascular Risk: The Triptych of Evil. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:10628. doi:10.3390/ijms251910628.
17. Malekmohammad K., Bezsonov E. E., Rafieian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular

- and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:707529. doi:10.3389/fcvm.2021.707529.
18. Piras C., Pibiri M., Leoni V.P., Balsamo A., Tronci L., Arisci N., Mariotti S., Atzori L. Analysis of Metabolomics Profile in Hypothyroid Patients before and after Thyroid Hormone Replacement. *J. Endocrinol. Investig.* 2021;44:1309-1319. doi:10.1007/s40618-020-01434-y.
 19. Benvenga S., Nordio M., Laganà A.S., Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front. Endocrinol.* 2021;12:662582. doi:10.3389/fendo.2021.662582.
 20. Thanas C., Ziros P.G., Chartoumpekis D.V., Renaud C.O., Sykiotis G.P. The Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in the Thyroid – 2020 Update. *Antioxidants.* 2020;9:1082. doi: 10.3390/antiox9111082
 21. Paunkov A., Chartoumpekis D.V., Ziros P.G., Chondrogianni N., Kensler T.W., Sykiotis G.P. Impact of Antioxidant Natural Compounds on the Thyroid Gland and Implication of the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:1828-1846. doi:10.2174/1381612825666190701165821.
 22. Piazeria B. K. L., Gomes D. V., Vigário P., Salerno V.P., Vaisman M. Evaluation of Redox Profiles in Exogenous Subclinical Hyperthyroidism at Two Different Levels of TSH Suppression. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:545-551. doi:10.20945/2359-3997000000075.
 23. Betterle C., Furmaniak J., Sabbadin C., Scaroni C., Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J. Endocrinol. Invest.* 2023;46(4):643-665. doi: 10.1007/s40618-022-01994-1.
 24. Tilici D.-M., Paun D.L., Arnautu A.M., Mirica A., Duta C., Costea M., Guja C. The Intricate Relationship Between Thyroid Disorders and Type 2 Diabetes—A Narrative Review. *Diabetology.* 2025;6:41. doi:10.3390/diabetology6050041.
 25. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., Okosieme O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
 26. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
 27. Eom Y.S., Wilson J.R., Bernet V.J. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(2):239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013.
 28. Mohammed Hussein S.M., Abdelmageed R.M. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus.* 2021;13(12):e20697. doi:10.7759/cureus.20697.
 29. Jun J. E., Jin S. M., Jee J. H., Bae J. C., Hur K. Y., Lee M.K., Kim S. W., Kim J. H. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine.* 2017;55(3):944-953. doi:10.1007/s12020-016-1221-1.
 30. Venditti P., Reed T.T., Victor V.M., Di Meo S. Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radic. Res.* 2019;53(3):248-268. doi: 10.1080/10715762.2019.1590567.
 31. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233.
 32. Rong F., Dai H., Wu Y., Li J., Liu G., Chen H., Zhang X. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021;19(1):257. doi:10.1186/s12916-021-02121-2.
 33. Igel L. I., Saunders K. H., Fins J. J. Why Weight? An Analytic Review of Obesity Management, Diabetes Prevention, and Cardiovascular Risk Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(8):39. doi:10.1007/s11883-018-0740-z.
 34. Zhang H. M., Feng Q. W., Niu Y. X., Su Q., Wang X. Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):576-581. doi:10.1007/s11596-019-2076-5.
 35. Tang Y., Yan T., Wang G., Chen Y., Zhu Y., Jiang Z., Yang M., Li C., Li Z., Yu P., Wang S., Zhu N., Ren Q., Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2017;2017:1617458. doi:10.1155/2017/1617458.
 36. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P. K., Jayakumar R. V., Raizada N., Gopi A., George G. S., Seena T. P. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Thyroid. Res.* 2018;2018:5386129. doi:10.1155/2018/5386129.
 37. Giugliano D., Bellastella G., Longo M., Scappaticcio L., Maiorino M. I., Chiodini P., Esposito K. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(8):1397-1405. doi:10.1111/dom.14047.
 38. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H. L., Brix T. H., Hegedüs L. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid.* 2019;29(3):332-340. doi:10.1089/thy.2018.0320.

39. Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Shi H., Wang H., Xu H., Sun S., Wang X., Zhou M., Jia Q., Song K., Niu K. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2018;20(10):1541-1549. doi:10.1111/jch.13369.
40. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., Lambeth H.C., Stentz F., Bush A., Kitabchi A.E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1181-5. doi:10.2337/diacare.26.4.1181.
41. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
42. Fatourehchi A., Ardakani H.M., Sayarifard F., Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2017;26(2):73-80. doi:10.1297/cpe.26.73.
43. Shun C. B., Donaghue K. C., Phelan H., Twigg S. M., Craig M. E. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35. doi:10.1111/dme.12318.
44. Frommer L., Kahaly G.J. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(10):4769-4782. doi:10.1210/jc.2019-00602.
45. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9.
46. Frommer L., Kahaly G. J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213.
47. Radermacher L. K., Ponto K., Merkesdal S., Pomart V., Frommer L., Pfeiffer N., König J., Kahaly G. J. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):dgz021. doi:10.1210/clinem/dgz021.
48. Diana T., Daiber A., Oelze M., Neumann S., Olivo P. D., Kanitz M., Stamm P., Kahaly G. J. Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(10):3668-3677. doi:10.1210/jc.2018-00509.
49. Kahaly G. J., Diana T., Glang J., Kanitz M., Pitz S., König J. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):1998-2004. doi:10.1210/jc.2016-1220.
50. Трошина Е. А. Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии. *Терапевтический архив*. 2024;96(10):923–931. doi: 10.26442/00403660.2024.10.202855.
51. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm. Metab. Res.* 2018; 50(12):922-31. doi: 10.1055/a-0648-4593
52. Ferrari S. M., Fallahi P., Galdiero M. R., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Paparo S. R., Patrizio A., Mazzi V., Varricchi G., Marone G., Antonelli A. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
53. Bergdorf K., Ferguson D. C., Mehrad M., Ely K., Stricker T., Weiss V. L. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr. Relat. Cancer*. 2019;26(6):601-614. doi:10.1530/ERC-19-0074.
54. Kim M., Kim T. H., Shin D. Y., Lim D. J., Kim E. Y., Kim W. B., Chung J. H., Shong Y. K., Kim B. H., Kim W. G.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCSG). Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid*. 2018 Mar;28(3):340-348. doi:10.1089/thy.2017.0356.
55. Na K. J., Choi H. Immune landscape of papillary thyroidcancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):523-531. doi:10.1530/ERC-17-0532.
56. Oberman B., Khaku A., Camacho F., Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am. J. Otolaryngol.* 2015;36(4):535-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.02.015.
57. Dong W. W., Zhang D. L., Wang Z. H., Lv C. Z., Zhang P., Zhang H. Different types of diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:971213. doi: 10.3389/fendo.2022.971213.
58. Wu R., Zhang J., Zou G., Li S., Wang J., Li X., Xu J. Diabetes Mellitus and Thyroid Cancers: Risky Correlation, Underlying Mechanisms and Clinical Prevention. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024;17:809-823. doi:10.2147/DMSO.S450321.
59. Lee J. H., Chai Y. J., Yi K. H. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):590-598. doi:10.3803/EnM.2021.954.
60. Zhang L., Fang C., Liu L., Liu X., Fan S., Li J., Zhao Y., Ni S., Liu S., Wu Y. A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environ. Int.* 2018;120:388-393. doi:10.1016/j.envint.2018.08.024.

REFERENCES

1. Personalizirovannaia endokrinologiya v klinicheskikh primerakh. Pod red. II Dedova. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russ.).
2. Sterenborg R. B. T. M., Steinbrenner I., Li Y., Bujnis M.N., Naito T., Marouli E., Galesloot T. E., Babajide O., Andreasen L., Astrup A., Åsvold B. O., Bandinelli S., Beekman M., Beilby J. P., Bork-Jensen J., Boutin T., Brody J. A., Brown S. J., Brumpton B., Campbell P. J., Cappola A.R., Ceresini G., Chaker L., Chasman D. I., Concas M. P., Coutinho de Almeida R., Cross S.M., Cucca F., Deary I. J., Kjaergaard A. D., Echouffo Tcheugui J. B., Ellervik C., Eriksson J. G., Ferrucci L., Freudenberger J., Fuchsberger C., Gieger C., Giulianini F., Gögele M., Graham S. E., Grarup N., Gunjača I., Hansen T., Harding B. N., Harris S. E., Haunsø S., Hayward C., Hui J., Ittermann T., Jukema J. W., Kajantie E., Kanters J. K., Kårhus L. L., Kiemeny L. A. L. M., Kloppenburg M., Kühnel B., Lahti J., Langenberg C., Lapauw B., Leese G., Li S., Liewald D. C. M., Linneberg A., Lominchar J. V. T., Luan J., Martin N. G., Matana A., Meima M. E., Meitinger T., Meulenbelt I., Mitchell B. D., Møllehave L. T., Mora S., Naitza S., Nauck M., Netea-Maier R. T., Noordam R., Nursyifa C., Okada Y., Onano S., Papadopoulou A., Palmer C. N. A., Pattaro C., Pedersen O., Peters A., Pietzner M., Polašek O., Pramstaller P. P., Psaty B. M., Punda A., Ray D., Redmond P., Richards J. B., Ridker P. M., Russ T. C., Ryan K. A., Olesen M. S., Schultheiss U. T., Selvin E., Siddiqui M. K., Sidore C., Slagboom P. E., Sørensen T. I. A., Soto-Pedre E., Spector T. D., Spedicati B., Srinivasan S., Starr J. M., Stott D. J., Tanaka T., Torlak V., Trompet S., Tuhkanen J., Uitterlinden A.G., van den Akker E. B., van den Eynde T., van der Klauw M. M., van Heemst D., Verroken C., Visser W. E., Vojinovic D., Völzke H., Waldenberger M., Walsh J. P., Wareham N. J., Weiss S., Willer C. J., Wilson S. G., Wolffenbuttel B. H. R., Wouters H. J. C. M., Wright M. J., Yang Q., Zemunik T., Zhou W., Zhu G., Zöllner S., Smit J. W. A., Peeters R. P., Köttgen A., Teumer A., Medici M. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat. Commun.* 2024;15(1):888. doi:10.1038/s41467-024-44701-9.
3. Lee H. J., Stefan-Lifshitz M., Li C.W., Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;37(2):101661. doi:10.1016/j.beem.2022.101661.
4. Paulis M. G., Abbas M. F., Abbas A. H. Abd-Elgaber N. A. Subchronic Effects of E-Cigarette and Conventional Tobacco Smoke Exposure on Pituitary and Thyroid Glands Functions: Comparative Experimental Study. *Egypt J. Forensic Sci. Appl. Toxicol.* 2015;15(2) [researchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study](https://www.researchgate.net/publication/318363165_Subchronic_Effects_of_E-Cigarette_and_Conventional_Tobacco_Smoke_Exposure_on_Pituitary_and_Thyroid_Glands_Functions_Comparative_Experimental_Study) (Дата обращения 06.08.2025).
5. Belovalova I. M., Shugurova E. S., Korchagina M. O., Borkhoeva T. N., Sheremeta M. S. Tobacco smoking, e-cigarette and thyroid: what are the risks of thyroid disorders. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(2):11-17. (In Russ.). doi:10.14341/ket12776.
6. Serrano-Nascimento C., Nunes M. T. Perchlorate, nitrate, and thiocyanate: Environmental relevant NIS-inhibitors pollutants and their impact on thyroid function and human health. *Front. Endocrinol.* 21 October 2022 Sec. Thyroid Endocrinology (Lausanne). 2022;13:995503. doi:10.3389/fendo.2022.995503.
7. Rehan M., Zargar U. R., Sheikh I. A., Alharthy S. A., Almashjary M. N., Abuzenadah A. M., Beg M. A. Potential Disruption of Systemic Hormone Transport by Tobacco Alkaloids Using Computational Approaches. *Toxics.* 2022;10:727. doi:10.3390/toxics10120727.
8. Kyriacou A., Tziaferi V., Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm. Res. Paediatr.* 2023;96(1):44-53. doi:10.1159/000524477.
9. Singh M., Narayan J., Thakur R., Bhattacharya S., Sonkar S. K., Ali W. Association of stress and primary hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2024 Mar;13(3):1073-1078. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_845_23.
10. Du F.-M., Kuang H.-Y., Duan B.-H., Liu D.-N., Yu X.-Y. Effects of Thyroid Hormone and Depression on Common Components of Central Obesity. *J. Int. Med. Res.* 2019;47:3040-3049. doi:10.1177/0300060519851624.
11. Saraf-Bank S., Ahmadi A., Paknahad Z., Maracy M., Nourian M. Effects of Curcumin Supplementation on Markers of Inflammation and Oxidative Stress among Healthy Overweight and Obese Girl Adolescents: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother. Res.* 2019;33:2015–2022. doi:10.1002/ptr.6370.
12. Song R. H., Wang B., Yao Q. M., Li Q., Jia X., Zhang J. A. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2019;10:2349. doi:10.3389/fimmu.2019.02349.
13. Ameziane El Hassani R., Buffet C., Leboulleux S., Dupuy C. Oxidative Stress in Thyroid Carcinomas: Biological and Clinical Significance. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26:R131-R143. doi:10.1530/ERC-18-0476.

14. Fahim Y. A., Sharaf N. E., Hasani I. W., Ragab E. A., Abdelhakim H. K. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J. Health Pollut.* 2020;10:200903. doi:10.5696/2156-9614-10.27.200903.
15. Kochman J., Jakubczyk K., Bargiel P., Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1442. doi:10.3390/antiox10091442.
16. Pingitore A., Gaggini M., Mastorci F., Sabatino L., Cordiviola L., Vassalle C. Metabolic Syndrome, Thyroid Dysfunction, and Cardiovascular Risk: The Triptych of Evil. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:10628. doi:10.3390/ijms251910628.
17. Malekmohammad K., Bezsonov E.E., Rafieian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:707529. doi:10.3389/fcvm.2021.707529.
18. Piras C., Pibiri M., Leoni V.P., Balsamo A., Tronci L., Arisci N., Mariotti S., Atzori L. Analysis of Metabolomics Profile in Hypothyroid Patients before and after Thyroid Hormone Replacement. *J. Endocrinol. Investig.* 2021;44:1309-1319. doi:10.1007/s40618-020-01434-y.
19. Benvenga S., Nordio M., Laganà A.S., Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front. Endocrinol.* 2021;12:662582. doi:10.3389/fendo.2021.662582.
20. Thanas C., Ziros P.G., Chartoumpekis D.V., Renaud C.O., Sykiotis G.P. The Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in the Thyroid – 2020 Update. *Antioxidants*. 2020;9:1082. doi: 10.3390/antiox9111082
21. Paunkov A., Chartoumpekis D.V., Ziros P.G., Chondrogianni N., Kensler T.W., Sykiotis G.P. Impact of Antioxidant Natural Compounds on the Thyroid Gland and Implication of the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:1828-1846. doi:10.2174/1381612825666190701165821.
22. Piazero B. K. L., Gomes D. V., Vigário P., Salerno V.P., Vaisman M. Evaluation of Redox Profiles in Exogenous Subclinical Hyperthyroidism at Two Different Levels of TSH Suppression. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:545-551. doi:10.20945/2359-3997000000075.
23. Betterle C., Furmaniak J., Sabbadin C., Scaroni C., Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J. Endocrinol. Investig.* 2023;46(4):643-665. doi: 10.1007/s40618-022-01994-1.
24. Tilici D.-M., Paun D.L., Arnautu A.M., Mirica A., Duta C., Costea M., Guja C. The Intricate Relationship Between Thyroid Disorders and Type 2 Diabetes—A Narrative Review. *Diabetology*. 2025;6:41. doi:10.3390/diabetology6050041.
25. Taylor P. N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J. H., Dayan C. M., Okosieme O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
26. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.
27. Eom Y.S., Wilson J.R., Bernet V.J. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(2):239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013.
28. Mohammed Hussein S.M., AbdElmageed R.M. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Cureus*. 2021;13(12):e20697. doi:10.7759/cureus.20697.
29. Jun J. E., Jin S. M., Jee J. H., Bae J. C., Hur K. Y., Lee M.K., Kim S. W., Kim J. H. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *Endocrine*. 2017;55(3):944-953. doi:10.1007/s12020-016-1221-1.
30. Venditti P., Reed T.T., Victor V.M., Di Meo S. Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radic. Res.* 2019;53(3):248-268. doi: 10.1080/10715762.2019.1590567.
31. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233. doi:10.1371/journal.pone.0135233.
32. Rong F., Dai H., Wu Y., Li J., Liu G., Chen H., Zhang X. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Med.* 2021;19(1):257. doi:10.1186/s12916-021-02121-2.
33. Igel L. I., Saunders K. H., Fins J. J. Why Weight? An Analytic Review of Obesity Management, Diabetes Prevention, and Cardiovascular Risk Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(8):39. doi:10.1007/s11883-018-0740-z.
34. Zhang H. M., Feng Q. W., Niu Y. X., Su Q., Wang X. Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):576-581. doi:10.1007/s11596-019-2076-5.
35. Tang Y., Yan T., Wang G., Chen Y., Zhu Y., Jiang Z., Yang M., Li C., Li Z., Yu P., Wang S., Zhu N., Ren Q., Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2017;2017:1617458. doi:10.1155/2017/1617458.
36. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P. K., Jayakumar R. V., Raizada N., Gopi A., George

- G. S., Seena T. P. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Thyroid. Res.* 2018;2018:5386129. doi:10.1155/2018/5386129.
37. Giugliano D., Bellastella G., Longo M., Scappaticcio L., Maiorino M. I., Chiodini P., Esposito K. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(8):1397-1405. doi:10.1111/dom.14047.
38. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H. L., Brix T. H., Hegedüs L. Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid.* 2019;29(3):332-340. doi:10.1089/thy.2018.0320.
39. Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Gu Y., Zheng L., Zhang Q., Liu L., Meng G., Yao Z., Wu H., Xia Y., Bao X., Shi H., Wang H., Xu H., Sun S., Wang X., Zhou M., Jia Q., Song K., Niu K. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2018;20(10):1541-1549. doi:10.1111/jch.13369.
40. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., Lambeth H.C., Stentz F., Bush A., Kitabchi A.E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1181-5. doi:10.2337/diacare.26.4.1181.
41. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
42. Fatourehchi A., Ardakani H.M., Sayarifard F., Sheikh M. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2017;26(2):73-80. doi:10.1297/cpe.26.73.
43. Shun C. B., Donaghue K. C., Phelan H., Twigg S. M., Craig M. E. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35. doi:10.1111/dme.12318.
44. Frommer L., Kahaly G.J. Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(10):4769-4782. doi:10.1210/jc.2019-00602.
45. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9.
46. Frommer L., Kahaly G. J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:618213. doi: 10.3389/fendo.2021.618213.
47. Radermacher L. K., Ponto K., Merkesdal S., Pomart V., Frommer L., Pfeiffer N., König J., Kahaly G. J. Type I Diabetes is the Main Cost Driver in Autoimmune Polyendocrinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):dgz021. doi:10.1210/clinem/dgz021.
48. Diana T., Daiber A., Oelze M., Neumann S., Olivo P. D., Kanitz M., Stamm P., Kahaly G. J. Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(10):3668-3677. doi:10.1210/jc.2018-00509.
49. Kahaly G. J., Diana T., Glang J., Kanitz M., Pitz S., König J. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):1998-2004. doi:10.1210/jc.2016-1220.
50. Troshina E. A. Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the «tip of the iceberg» of multiple organ pathology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(10):923-931. (In Russ.). doi:10.26442/00403660.2024.10.202855.
51. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm. Metab. Res.* 2018;50(12):922-31. doi:10.1055/a-0648-4593
52. Ferrari S. M., Fallahi P., Galdiero M. R., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Paparo S. R., Patrizio A., Mazzi V., Varricchi G., Marone G., Antonelli A. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
53. Bergdorf K., Ferguson D. C., Mehrad M., Ely K., Stricker T., Weiss V. L. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26(6):601-614. doi:10.1530/ERC-19-0074.
54. Kim M., Kim T. H., Shin D. Y., Lim D. J., Kim E. Y., Kim W. B., Chung J. H., Shong Y. K., Kim B. H., Kim W. G.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCSG). Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid.* 2018 Mar;28(3):340-348. doi:10.1089/thy.2017.0356.
55. Na K. J., Choi H. Immune landscape of papillary thyroidcancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):523-531. doi:10.1530/ERC-17-0532.
56. Oberman B., Khaku A., Camacho F., Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am. J. Otolaryngol.* 2015;36(4):535-541. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.02.015.
57. Dong W. W., Zhang D. L., Wang Z. H., Lv C. Z., Zhang P., Zhang H. Different types of diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:971213. doi: 10.3389/fendo.2022.971213.

58. Wu R., Zhang J., Zou G., Li S., Wang J., Li X., Xu J. Diabetes Mellitus and Thyroid Cancers: Risky Correlation, Underlying Mechanisms and Clinical Prevention. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024;17:809-823. doi:10.2147/DMSO.S450321.
59. Lee J. H., Chai Y. J., Yi K. H. Effect of Cigarette Smoking on Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*.2021;36(3):590-598. doi:10.3803/EnM.2021.954.
60. Zhang L., Fang C., Liu L., Liu X., Fan S., Li J., Zhao Y., Ni S., Liu S., Wu Y. A case-control study of urinary levels of iodine, perchlorate and thiocyanate and risk of papillary thyroid cancer. *Environ. Int.* 2018;120:388-393. doi:10.1016/j.envint.2018.08.024.

ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИИ ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зиглер Г. Д.¹, Егоров А. В.¹, Мамаева А. Р.¹, Михайличенко В. Ю.², Паршин Д. С.³

¹ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России 119435, Большая Пироговская улица, д. 6 стр. 1, Москва, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образования 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

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Паршин Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», e-mail: parshin.doc@gmail.com

For correspondence: Dmitry S. Parshin, MD, Professor, Astrakhan State Medical University, e-mail: parshin.doc@gmail.com

Information about authors:

Ziegler G. J., <https://orcid.org/0000-0003-4263-4055>

Egorov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-8082-1495>

Mamaeva A. R., <https://orcid.org/0000-0002-8351-0764>

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

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

РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлась систематизация знаний и мирового опыта посвященного органосохраняющим операциям при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Методология поиска и отбора литературы для данного обзора включала систематический поиск в следующих электронных базах данных: E-library, Cyberleninka, DisserCat, PubMed. Поиск осуществляли по публикациям на английском и русском языках. Хронологические рамки поиска литературы охватывали период с 1991 по 2024 год. Диагностика инсулин-продуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы включает сочетание клинических проявлений гипогликемического синдрома, биохимических проб (72-часовая проба с голоданием, определение уровня инсулина, проинсулина, С-пептида, хромогранина А) и топической визуализации (ультразвуковое исследование; эндоскопическая сонография; мультиспиральная компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; позитронно-эмиссионная томография с 68Ga-DOTA-TATE и артериально-стимулированный забор крови из печеночной вены). В зависимости от размеров и локализации опухоли применяют энуклеацию, срединную, дистальную и панкреатодуоденальную резекции. Наибольшую актуальность приобретают органосохраняющие вмешательства, позволяющие снизить риск развития сахарного диабета и сохранить качество жизни, однако они ассоциированы с более высокой частотой ранних осложнений, главным образом панкреатических свищей. Послеоперационные осложнения включают панкреатит, панкреонекроз, свищи, кровотечения и абсцессы. Долгосрочные результаты хирургического лечения благоприятные: пятилетняя выживаемость превышает 90%, а рецидивы встречаются редко и обусловлены появлением новых опухолей. Выбор оптимальной хирургической тактики должен учитывать баланс между радикальностью вмешательства и сохранением функциональной активности поджелудочной железы, что определяет не только онкологические исходы, но и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: инсулиномы поджелудочной железы, органосохраняющие операции, энуклеация, дистальная резекция поджелудочной железы, срединная резекция поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатическая фистула

ORGAN-PRESERVING SURGERY IN THE TREATMENT OF INSULIN-PRODUCING NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS

Ziegler G. J.¹, Egorov A. V.¹, Mamaeva A. R.¹, Mikhailichenko V. Yu.², Parshin D. S.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to systematize knowledge and international experience related to organ-preserving surgeries for neuroendocrine tumors of the pancreas. The search and selection of literature for this review included a systematic search in the following electronic databases: e-library, Cyberleninka, DisserCat, PubMed. Publications in both English and Russian were considered. The chronological scope of the search covered the period from 1991 to 2024. Diagnosis of insulin-producing neuroendocrine tumors of the pancreas includes a combination of

clinical manifestations of hypoglycemic syndrome, biochemical tests (72-hour fasting test, determination of the level of insulin, proinsulin, C-peptide, chromogranin A) and topical imaging (ultrasound; endoscopic sonography; multispiral computed tomography; magnetic resonance imaging; positron emission tomography with ^{68}Ga -DOTA-TATE and arteriostimulated blood sampling from the hepatic vein). Surgical intervention remains the only radical treatment. Depending on tumor size and localization, enucleation, central, distal, and pancreatoduodenal resections are performed. Organ-preserving procedures are increasingly relevant, as they reduce the risk of postoperative diabetes and maintain quality of life, although they are associated with a higher incidence of early complications, primarily pancreatic fistulas. Postoperative complications include pancreatitis, pancreatic necrosis, fistulas, bleeding, and abscesses. Long-term surgical outcomes are favorable: five-year survival exceeds 90%, while recurrences are rare and usually result from the development of new tumors. The choice of optimal surgical strategy should balance the radicality of resection with the preservation of pancreatic function, which determines not only oncological outcomes but also patients' quality of life.

Key words: pancreatic insulinomas, organ-preserving surgery, enucleation, distal pancreatectomy, central pancreatectomy, pancreatoduodenectomy, pancreatic fistula

Нейроэндокринные новообразования (НЭНО) поджелудочной железы представляют собой немногочисленные образования, берущие начало в клетках островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) и охватывающие около 1-2 % всех злокачественных опухолей данного органа [1]. Инсулиномы, наиболее распространенный вид функционирующих НЭО, составляют значительную долю – от 35% до 40% всех функционирующих опухолей. НЭНО характеризуются широким спектром клинических проявлений, от медленно прогрессирующих, высокодифференцированных опухолей с позитивным прогнозом до крайне агрессивных вариантов с неблагоприятным развитием [2].

Как правило, НЭНО классифицируются на две категории: функционирующие новообразования, которые производят гормоны, вызывая различные клинические картины, и нефункционирующие новообразования, не выделяющие гормоны и зачастую выявляемые случайно или из-за общих симптомов. Рост заболеваемости во многом обусловлен более активным применением методов визуальной диагностики, позволяющих обнаруживать их на ранних стадиях и в случайном порядке [3].

Хирургическая резекция остаётся золотым стандартом при локализованных НЭНО, предлагая единственный потенциальный метод лечения. Тем не менее, оперативное вмешательство подходит не всем пациентам, что обусловлено локализацией новообразования, распространенностью патологического процесса или наличием сопутствующих болезней. Кроме того, среди хирургов нет единого мнения относительно оптимального объема резекции [4].

Целью исследования являлась систематизация знаний и мирового опыта посвященного органосберегающим операциям при НЭНО ПЖ.

Методология поиска и отбора литературы для данного обзора включала систематический

поиск в следующих электронных базах данных: E-library, Cyberleninka, DisserCat, PubMed. Поиск проводили по ключевым словам и их комбинациям, включающим: «новообразования поджелудочной железы», «рак поджелудочной железы», «хирургия поджелудочной железы», «панкреатэктомия», «инсулиномы поджелудочной железы», «срединная резекция поджелудочной железы», «энуклеация», «дистальная резекция поджелудочной железы», «малоинвазивная хирургия», «отдаленные результаты хирургического лечения», «хирургические осложнения». Поиск осуществляли по публикациям на английском и русском языках. Хронологические рамки поиска литературы охватывали период с 1991 по 2024 год.

Выявление инсулином строится на всестороннем анализе, объединяющем клинические проявления, лабораторные исследования и методы визуализации. Типичная клиническая картина характеризуется триадой Уиппла: гипогликемия, проявляющаяся на голодный желудок или после физической нагрузки, снижение концентрации глюкозы ниже 2,2 ммоль/л, быстрое купирование симптомов после внутривенного введения глюкозы, а также 72-часовой тест с голоданием. Лабораторные исследования предусматривают измерение уровней проинсулина, иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови, а также определение концентрации хромогранина А. Ключевыми методами топической диагностики служат: ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga -DOTA-TATE, а также забор крови из печеночной вены, стимулированный артериальным введением препаратов [5; 6].

Оперативное лечение

Основной и наиболее эффективный способ терапии НЭНО, включая инсулиномы, – это хи-

рургическое удаление опухоли. Прогноз полного излечения после хирургического подхода варьируется в широком диапазоне, от 77% до практически 100% [7; 8].

Спектр хирургических процедур, применяемых в случае инсулин-продуцирующих новообразований поджелудочной железы, включает в себя: резекцию дистальной части органа, панкреатодуоденальную резекцию, полное удаление поджелудочной железы, резекцию средней части, вылушивание опухоли, а также различные комбинированные и сочетанные техники [9].

Ввиду преимущественно неагрессивной природы инсулином, в современной практике предпочтение часто отдается операциям, сохраняющим орган, таким как энуклеация и резекция срединной части. Преимуществом данных подходов является улучшение качества жизни пациентов по сравнению с резекционными методиками, а также отсутствие послеоперационного сахарного диабета. Однако вопросы частоты рецидивов и ближайших послеоперационных осложнений остаются дискуссионными [10].

Несмотря на прогресс в лапароскопической и роботизированной хирургии, традиционная открытая операция при инсулиномах остается доминирующим методом из-за сложностей, возникающих при интраоперационной локализации опухоли [11].

Энуклеация опухоли

Энуклеация является стандартизированной органосберегающей хирургической операцией, и особенно эффективна при лечении небольших (менее 2 см), поверхностных инсулином, располагающихся на расстоянии более чем на 2-3 мм от панкреатического протока и магистральных сосудов [12; 13]. Лимфодиссекция не входит в стандартный объем операции для пациентов с высокодифференцированными НЭНО [14; 15]. Энуклеация считается более функциональным оперативным вмешательством, так как позволяет сохранить значительную часть паренхимы поджелудочной железы в отличие от резекционных методик.

Во время интраопераационной ревизии исследуют брюшную полость для исключения отдаленных метастазов, далее производят мобилизацию головки, тела и хвоста ПЖ и проводят тщательную визуальную и пальпаторную ревизию [16; 17]. Тем не менее, до 10% инсулином не пальпируются и остаются не обнаруженными [18]. Применение интраоперационного ультразвукового исследования после пальпаторной ревизии дает возможность локализовать до 95-100% инсулином. Однако, по мере развития и совершенствования дооперационных методов топической диагностики, таких как ЭУС и МСКТ, в большин-

стве случаев полная мобилизация поджелудочной железы для её интраоперационной ревизии не обязательна.

Тщательный гемостаз и предотвращение повреждения главного панкреатического протока имеют чрезвычайно важное значение для снижения риска возникновения панкреатического свища, поэтому многие авторы предлагают использовать выделение опухоли с помощью холодных ножниц с биполярной коагуляцией [19].

Срединная резекция поджелудочной железы

Некоторые опухоли, особенно локализованные в области перешейка поджелудочной железы, располагаются очень близко к панкреатическому протоку, что препятствует безопасной энуклеации. Хорошей альтернативой панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и субтотальной дистальной резекции, выступает срединная резекция. Этот хирургический метод, позволяет удалить всю опухоль целиком, без риска долгосрочных последствий, таких как экзокринная или эндокринная недостаточность ПЖ. Отрицательным моментом операции, приводящим к высокой частоте послеоперационных осложнений является необходимость формирования двух панкреатоеюноанастомозов [20].

Дистальная резекция поджелудочной железы

Дистальная резекция ПЖ заключается в резекции тела и/или хвоста поджелудочной железы не дальше правого края верхней брыжеечной вены. Во избежание спленэктомии следует отдельно выделить сосуды железы с пересечением клипированием ветвей ведущих к её ткани [21].

Дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки показана при любой инсулиноме, которая локализуется в теле и хвосте поджелудочной железы, находящейся в непосредственной близости с панкреатическим протоком, или при подозрении на высокий злокачественный потенциал новообразования в результате данных дооперационного обследования и интраоперационной ревизии [22]. Спленосохраняющие вмешательства являются операцией выбора, так как позволяют снизить риск инфекционных и тромбоэмболических осложнений [23].

Дистальная резекция поджелудочной железы, выполняемая при отсутствии идентифицированной инсулиномы, ранее практиковалась, однако в настоящее время не рекомендуется. Данная рекомендация обусловлена тем, что частота обнаружения инсулином, согласно современным исследованиям, не имеет выраженной топографической зависимости в пределах органа. [24].

Панкреатодуоденальная резекция

ПДР проводят только при инсулиноме головки поджелудочной железы, которая не подлежит

энуклеации из-за больших размеров новообразования, глубокого расположения в контакте с панкреатическим протоком [25].

Это самый тяжелый вариант резекции ПЖ: панкреатические свищи связанные с ними инфекционные или геморрагические осложнения наблюдают в 15-25%; летальность составляет 3-4% [26-29].

Отдавая предпочтение ПДР при хирургическом лечении «доброкачественных» инсулином, требуется точная оценка соотношения риска и пользы с учетом физиологического статуса и сопутствующей патологии. ПДР является спорным вариантом, и, насколько это возможно, следует выбирать менее радикальные операции, такие как энуклеация или срединная резекция [30].

Непосредственные послеоперационные осложнения

После проведения хирургических операций на ПЖ могут возникнуть следующие осложнения: отечный панкреатит, панкреонекроз, панкреатические фистулы, кровотечение и абсцессы.

Отечный панкреатит нередко разрешается на фоне консервативной терапии и не требует хирургического лечения, однако он сопровождается практически все хирургические оперативные вмешательства на ПЖ [31].

Послеоперационный панкреонекроз отличается тяжелым течением, возникает в почти 60% наблюдений, ведет к несостоятельности анастомоза, повреждению панкреатического протока ПЖ. Летальность на фоне острого ПП достигает 46,4% [32]. Ранняя диагностика данного осложнения вызывает трудности в связи с отсутствием выраженной симптоматики, которая сглаживается самим фактом выполнения оперативного лечения. Кроме того, острый послеоперационный панкреонекроз – это предвестник других специфических осложнений, таких как гастростаз, кровотечение, абсцесс или флегмона забрюшинной клетчатки [33].

Панкреатические фистулы чаще встречаются у пациентов, которым выполняли энуклеацию опухоли и ПДР. В исследовании Горина Д. С. с соавторами [34], у 18 из 36 пациентов, которым была проведена ПДР, развилась клинически значимая ПФ (типы В, С) в исходе панкреонекроза. После дистальной резекции более низкая частота панкреатических свищей – 27% [35]. Тем не менее, фистулы, ассоциированные с проведенной энуклеацией, обычно поддаются консервативному лечению, самостоятельно закрываясь в течение 6 недель [36].

Мета-анализ [37] и рандомизированное исследование [38] выявили три фактора риска возникновения панкреатической фистулы: ИМТ выше 27, обширная резекция поджелудочной железы ($\geq$

8 см) и тяжелая кровопотеря (> 150 мл). Однако, в ретроспективном исследовании, проведенном С. Brient [39], расстояние от опухоли поджелудочной железы до панкреатического протока ≤ 2 мм было определено как единственный фактор риска развития фистулы.

В доступных научных публикациях не обнаружено исследований, детально рассматривающих этиологию панкреонекроза, развивающегося как осложнение после выполнения срединной резекции поджелудочной железы. Отсутствие таких работ затрудняет понимание патогенетических механизмов данного состояния и требует дальнейшего углубленного изучения для оптимизации хирургической тактики и снижения риска развития некротических осложнений [40].

В настоящее время большую популярность приобретает предоперационное стентирование панкреатического протока для предупреждения возникновения панкреатической фистулы. Имеется несколько сообщений об эффективности предоперационного или интраоперационного стентирования протоков ПЖ для профилактики панкреатической фистулы, однако сравнений с контрольной группой описано не было [41; 42]. Повреждение панкреатического протока может привести к развитию фистулы, но, как правило, интраоперационно определить, где находится панкреатический проток чрезвычайно сложно. Предоперационная установка стента в панкреатический проток обеспечивает визуализацию интраоперационное ультразвуковое исследование, что дает возможность избежать его травматизации.

В исследовании Qiang Xu с соавторами [43], была дана оценка эффективности предоперационной установки стента путем сравнения групп со стентом и без него. В группе пациентов, оперированных по поводу инсулином, расположенных вблизи панкреатического протока (≤ 2 мм), которым был установлен стент, частота возникновения панкреатических фистул была значительно ниже (37,5% против 71,4%, $p = 0,028$), чем в группе без стента. Данное исследование предложило рассмотреть возможность предоперационного стентирования у пациентов с высоким риском возникновения панкреатической фистулы в качестве усовершенствования методики выполнения энуклеации.

Отдаленные результаты

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно публикаций, которые затрагивают вопрос отдаленных результатов лечения больных с инсулин-продуцирующими НЭНО поджелудочной железы. К. Sahara и соавт. сравнили данные отдаленных результатов пациентов с НЭНО, которым провели два типа дистальной резекции: с сохранением и без сохранения селезенки, и пришли

к выводу, что пятилетняя выживаемость практически сопоставима – 96,8% против 92,0% [44]. Согласно результатам ряда исследований, пятилетняя, десятилетняя и двадцатилетняя выживаемость после вмешательств на поджелудочной железе по поводу инсулиномы составила 95%, 94% и 92% соответственно [45]. Повторное возникновение симптомов гипогликемии обусловлено формированием *de novo* инсулином в панкреатических островках, а не рецидивом неопластического процесса. Это наблюдение указывает на альтернативный механизм возникновения гипогликемии после первоначального лечения, отличающийся от рецидива инсулиномы, и требует дифференциальной диагностики для выбора оптимальной стратегии ведения пациента [46]. Tsang Y. P. и соавторы [47] обнаружили возникновение новой опухоли и развитие гипогликемической симптоматики в 3% наблюдений. Рецидив гипогликемии наблюдают нередко спустя пять и более лет после проведения операции [48].

Качество жизни пациентов хорошо отражено в работе Хатьков И. Е. [49], где анализ ответов пациентов по шкале SF-36 (BP) выявил, что у большинства анкетированных в обеих группах боль не мешала заниматься бытовой деятельностью. По шкале GH (общее состояние здоровья), наибольшее количество анкетированных оценили свое здоровье на среднем уровне, хотя были и те, кто считал его хорошим и надеялся на успешное выздоровление. Энуклеация, как органосохраняющий метод, обычно ассоциируется с меньшим хирургическим риском и более быстрым восстановлением по сравнению с резекцией ПЖ, что положительно сказывается на ближайшем послеоперационном периоде [50]. Однако, возникновение панкреатической фистулы, особенно при энуклеации опухолей, расположенных близко к главному панкреатическому протоку, может негативно влиять на качество жизни [51]. Долгосрочные последствия, такие как экзокринная недостаточность, встречаются реже после энуклеации, но могут потребовать заместительной ферментной терапии и влиять на пищеварение и общее самочувствие пациентов. Тщательное предоперационное планирование, предупреждение осложнений и адекватное послеоперационное ведение пациентов позволяют после энуклеации опухоли поддерживать приемлемый уровень качества жизни [52].

Риск развития сахарного диабета после энуклеации опухоли ПЖ, в частности инсулиномы, является важным аспектом, влияющим на долгосрочные результаты лечения. Хотя энуклеация является органосохраняющей операцией и в целом реже приводит к сахарному диабету по сравнению с более обширными резекциями, возможность на-

рушения углеводного обмена все же существует. К возможным предикторам развития сахарного диабета после энуклеации относят: предоперационный нарушенный углеводный обмен, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (например, хронического панкреатита), а также повреждение значительной части ткани поджелудочной железы во время операции. В некоторых исследованиях показано, что после энуклеации у пациентов может развиваться транзиторная гипергликемия, которая в большинстве наблюдений разрешается в течение нескольких месяцев. Однако, в редких случаях, может развиваться стойкий сахарный диабет, особенно при наличии вышеуказанных факторов риска. Также стоит отметить, что после энуклеации инсулиномы может наблюдаться феномен “восстановления” функции бета-клеток, что приводит к улучшению углеводного обмена в долгосрочной перспективе [53].

Несмотря на потенциально сопоставимую выживаемость у отдельных больных, уровень благополучия после хирургических вмешательств, связанных с удалением тканей, зачастую не соответствует оптимальным показателям. Согласно исследованиям, функциональные ограничения и побочные эффекты, вызванные данными процедурами, могут существенно снижать оценку качества жизни пациентами [54]. На это влияет экзокринная и эндокринная дисфункция поджелудочной железы. В связи с этим должно быть тщательно взвешены потенциальные риски функциональных и онкологических осложнений [55]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления конкретных характеристик пациентов и опухолей, позволяющих прогнозировать благоприятные результаты при использовании любого из подходов, тем самым оптимизируя баланс между онкологической эффективностью и долгосрочным благополучием пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение научных работ, посвященных хирургическому лечению инсулином, продуцируемых нейроэндокринных новообразований ПЖ, демонстрирует отсутствие значимой разницы в частоте рецидивов после органосохраняющих операций и широких резекций. Результаты хирургического лечения НЭНО, представленные в актуальных публикациях, характеризуются противоречивостью. Многие авторы отмечают повышенную вероятность развития деструктивного панкреатита и панкреатических свищей при энуклеации опухоли и резекции средней части ПЖ. Исключение составляют отдельные исследования, не выявившие существенных различий в частоте послеоперационных осложнений после ПДР, дистальной резекции и энуклеации опухоли.

Несмотря на сопоставимую выживаемость, выполнение обширных резекций ПЖ влечет за собой более высокую вероятность развития сахарного диабета, что в свою очередь ухудшает качество жизни пациентов по сравнению с органосохраняющими вмешательствами. Частота послеоперационных осложнений после обширных резекций ниже, чем после органосохраняющих операций. В связи с этим, необходимо определить оптимальный баланс между качеством жизни пациентов и риском развития послеоперационных осложнений, что и будет определяющим фактором при выборе хирургической тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Damaskos C., Dimitroulis D., Garmpi A., Antoniou E. A., Kouraklis G., Psilopatis I., Mavri M., Diamantis E., Marinos G., Kyriakos G., Farmaki P., Patsouras A., Kontzoglou K., Garmpi N. Synchronous Insulinoma and Glucagonoma: A Review of the Literature. 2023;37(6):2402-2408. doi: 10.21873/in vivo.13345.
2. Gaudenzi G., Carra S., Dicitore A., Cantone M.C., Persani L., Vitale G. Fishing for Neuroendocrine Tumors. *Endocr. Relat. Cancer*. 2020;27:R163-R176. doi:10.1530/ERC-19-0437.
3. Sultana Q., Kar J., Verma A., Sanghvi S., Kaka N., Patel N., Sethi Y., Chopra H., Kamal M. A., Greig N. H. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *J Clin Med*. 2023 5;12(15):5138. doi:10.3390/jcm12155138.
4. Cives M., Strosberg J. R. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J. Clin*. 2018;68:471-487. doi:10.3322/caac.21493.
5. Konukiewicz B., Jesinghaus M., Kasajima A., Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch*. 2022;480(2):247-257. doi:10.1007/s00428-021-03211-5.
6. Popa S.G., Golli A.L., Matei C.F., Sonei A.N., Vere C., Cimpeanu R., Munteanu M., Munteanu A. Pancreatic Neuroendocrine Tumors—Diagnostic Pitfalls of Non-Diabetic Severe Hypoglycemia: Literature Review and Case Report. *Diagnostics*. 2025; 15(3):337. doi:10.3390/diagnostics15030337.
7. Luo Y., Pan Q., Yao S., Yu M., Wu W., Xue H., Kiesewetter D. O., Zhu Z., Li F., Zhao Y., Chen X. Glucagon-Like peptide-1 receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):715-720. doi: 10.2967/jnumed.115.167445.
8. Ramage J. K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D. J., Caplin M. E., Corrie P., Davar J., Davies A. H., Lewington V., Meyer T., Newell-Price J., Poston G., Reed N., Rockall A., Steward W., Thakker R. V., Toubanakis C., Valle J., Verbeke C., Grossman A. B. UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2012;61(1):6-32. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300831.
9. Sulciner M.L., Clancy T.E. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;28;15(7):2006. doi: 10.3390/cancers15072006.
10. Alberti P., Martin D., Gemenetzi G., Parks R., Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms, Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery. 2023;6(3):83-90. doi:10.1016/j.lers.2023.06.001.
11. An L., Li W., Yao K. C., Liu R., Lv F., Tang J., Zhang S. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):675-80. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.014.
12. Hackert T., Hinz U., Fritz S., Strobel O., Schneider L., Hartwig W., Büchler M. W., Werner J. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1197-1203. doi: 10.1007/s00423-011-0801-z.
13. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res*. 2010;153:235-52. doi:10.1007/978-1-4419-0857-5_13.
14. Beger H. G., Rau B. M., Gansauge F., Poch B. Duodenum-preserving subtotal and total pancreatic head resections for inflammatory and cystic neoplastic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(6):1127-32. doi: 10.1007/s11605-008-0472-4.
15. Munoz-Bongrand N., Sauvanet A., Denys A., Sibert A., Vilgrain V., Belghiti J. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg*. 2004;199(2):198-203. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.015.
16. Doherty G. M., Doppman J. L., Shawker T.H., Miller D. L., Eastman R. C., Gorden P., Norton J. A. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991;110(6):989-96.
17. Oberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):753-781. doi:10.1016/j.bpg.2005.06.002.

18. Sumarac-Dumanovic M., Micic D., Krstic M., Georgiev M., Diklic A., Tatic S., Stamenkovic-Pejkovic D., Kendereski A., Cvijovic G., Pavlovic A. Pitfalls in diagnosing a small cystic insulinoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2007;181(1):1752-1947. doi:10.1186/1752-1947-1-181.
19. Солодкий В. А., Кригер А. Г., Ахаладзе Г. Г., Гоев А. А., Гончаров С. В., Горин Д. С., Загайнов В. Е., Кузнецов Н. С., Кучин Д. М., Латкина Н. В., Лысанюк М. В., Майстренко Н. А., Мартиросян Т. А., Ромашенко П. Н., Шуинова Е. А., Юкина М. Ю. Энуклеация опухолей поджелудочной железы (многоцентровое исследование). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(2):13-20. doi:10.17116/hirurgia202302113
20. Kishore G., Veerankutty F.H., Ramesh N., Culas T.B. Median Pancreatectomy Done in a Rural Medical College – A Case Report. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(1):79-81. doi:10.1007/s13193-015-0439-3.
21. Loos M., Mack C. E., Xu A. T. L., Hassenpflug M., Hinz U., Mehrabi A., Berchtold Ch., Schneider M., Al-Saeedi M., Roth S., Hackert T., Büchler M. Distal Pancreatectomy: Extent of Resection Determines Surgical Risk Categories. *Annals of Surgery*. 2024;279(3):479-485. doi:10.1097/SLA.0000000000005935.
22. Zhao Y. P., Zhan H. X., Zhang T. P., Cong L., Dai M. H., Liao Q., Cai L. X. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol*. 2011;103(2):169-74. doi:10.1002/jso.21773.
23. Shoup M., Brennan M. F., McWhite K., Leung D. H., Klimstra D., Conlon K. C. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002;137(2):164-8. doi: 10.1001/archsurg.137.2.164.
24. Park S.E., Lee T.Y., Yoon Y.C. et al. Efficacy and safety of lateral approach laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: a multicenter retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2025;15:28799. doi:10.1038/s41598-025-10997-w.
25. Santucci N., Gaujoux S., Binquet C., Reichling C., Lifante J.C., Carnaille B., Pattou F., Mirallié E., Facy O., Mathonnet M., Goudet P. Pancreatoduodenectomy for Neuroendocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: An AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne) and GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines) Study. *World J Surg*. 2021;45(6):1794-1802. doi:10.1007/s00268-021-06005-7.
26. Cameron J. L., Riall T. S., Coleman J., Belcher K. A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
27. DeOliveira M. L., Winter J. M., Schafer M., Cunningham S. C., Cameron J. L., Yeo C. J., Clavien P. A. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244(6):931-937. doi: 10.1097/01.sla.0000246856.03918.9a.
28. Gouma D. J., van Geenen R. C., van Gulik T. M., de Haan R. J., de Wit L. T., Busch O. R., Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*. 2000;232(6):786-795. doi:10.1097/00000658-200012000-00007.
29. Winter J. M., Cameron J. L., Campbell K. A., Arnold M. A., Chang D. C., Coleman J., Hodgins M. B., Sauter P. K., Hruban R. H., Riall T. S., Schulick R. D., Choti M. A., Lillemoe K. D., Yeo C. J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199-210; discussion 1210-1. doi:10.1016/j.gassur.2006.08.018.
30. Patrone R., Mongardini F.M., Conzo A., Cacciatore C., Cozzolino G., Catauro A., Lanza E., Izzo F., Belli A., Palaia R, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: What Is the Best Surgical Option? *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(10):3015. doi:10.3390/jcm13103015.
31. Albers M.B., Almquist M., Bergenfelz A., Nordenström E. Complications of surgery for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(2):137-143. doi: 10.1007/s00423-020-01869-0.
32. Кригер А. Г., Кубышкин В. А., Кармазановский Г. Г., Свитина К. А., Кочатков А. В., Берелавичус С. В., Козлов И. А., Королев С. В., Горин Д. С. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(4):14-19.
33. Сандаков П. Я., Самарцев В. А., Минеев Д. А. Хирургическое и консервативное лечение больных острым панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(10):556-63.
34. Горин Д. С., Кригер А. Г., Галкин Г. В., Раевская М. Б. Послеоперационный панкреатит как осложнение панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(2):11-16. doi: 10.17116/hirurgia202202111
35. Mabrut J. Y., Fernandez-Cruz L., Azagra J. S., Bassi C., Delvaux G., Weerts J., Fabre J. M., Boulez J., Baulieux J., Peix J. L., Gigot J. F. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery*. 2005;137:597-605. doi:10.1016/j.surg.2005.02.002.
36. Antonakis P. T., Ashrafan H., Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: laparoscopic management.

- World J Gastrointest Endosc. 2015;10;7(16):1197-207. doi:10.4253/wjge.v7.i16.1197.
37. Weber S. M., Cho C. S., Merchant N., Pinchot S., Rettammel R., Nakeeb A., Bentrem D., Parikh A., Mazo A. E., Martin R. C., Scoggins C. R., Ahmad S. A., Kim H. J., Hamilton N., Hawkins W., Max Schmidt C., Kooby D. A. Laparoscopic left pancreatectomy: complication risk score correlates with morbidity and risk for pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2825-33. doi:10.1245/s10434-009-0597-z.
 38. Cho C. S., Kooby D. A., Schmidt C. M., Nakeeb A., Bentrem D. J., Merchant N. B., Parikh A. A., Martin R. C., Scoggins C. R., Ahmad S. A., Kim H. J., Hamilton N., Hawkins W. G., Weber S. M. Laparoscopic versus open left pancreatectomy: can preoperative factors indicate the safer technique? *Ann Surg.* 2011;253:975-980. doi:10.1097/SLA.0b013e3182128869
 39. Brient C., Regenet N., Sulpice L., Brunaud L., Mucci-Hennekine S., Carrère N., Milin J., Ayav A., Pradere B., Hamy A., Bresler L., Meunier B., Mirallié E. Risk Factors for Postoperative Pancreatic Fistulization Subsequent to Enucleation. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2012;16(10):1883-1887. doi: 10.1007/s11605-012-1971-x.
 40. Rashid M. U., Hussain I., Jehanzeb S., Ullah W., Ali S., Jain A. G., Khetpal N., Ahmad S. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(4):198-217. doi: 10.4240/wjgs.v11.i4.198.
 41. Takada T., Amano H., Ammori B. J. A novel technique for multiple pancreatectomies: removal of uncinate process of the pancreas combined with medial pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(1):49-52. doi: 10.1007/s005340050153.
 42. Basuroy R., Bouvier C., Ramage J. K., Sissons M., Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer.* 2018;16(1):1122. doi:10.1186/s12885-018-5057-3.
 43. Xu Q., Xie Q., Ge C., Zou X., Gao R., Liu Q., Kang K., Zhu L., Wang Q., Han X., Liao Q., Dai M., Zhang T., Wu W., Zhao Y. Risk factors and prevention of postoperative pancreatic fistula after insulinoma enucleation: a retrospective study from a high-volume center. 2021;5:S1424-3903(21)00475-0. doi:10.1016/j.pan.2021.06.001.
 44. Jensen R. T., Berna M. J., Bingham D. B., Norton J. A. (2008). Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* 2008;113(S7):1807–1843. doi:10.1002/cncr.23648.
 45. Lourenço D. M., Corrêa-Giannella M. L., Siqueira S. A. C., Nery M., Ribeiro F. G., Quedas E. P. S., Rocha M. S., do Nascimento R. M., Pereira M. A. A. Case report: Insulinomatosis: description of four sporadic cases and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1308662. doi: 10.3389/fendo.2023.
 46. Ylli A., Husi G., Sanxhaku R., Doracaj D., Vyshka G., Cakoni R., Çakërri, L. A case of non-islet cell tumor hypoglycemia associated with pancreatic neuroendocrine tumor. *Journal Of Emergency And Critical Care Medicine.* 2018;2(9). doi:10.21037/jeccm.2018.08.07
 47. Tsang Y. P., Lang B. H., Shek T. W. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. *ANZ J Surg.* 2016;86(9):706-10. doi: 10.1111/ans.12891.
 48. van Beek D. J., Nell S., Verkooijen H. M., Borel Rinkes I. H. M., Valk G. D., Vriens M. R. International MEN1 Insulinoma Study Group. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related insulinoma: long-term outcomes in a large international cohort. *Br J Surg.* 2020;107(11):1489-1499. doi: 10.1002/bjs.11632.
 49. Хатьков И.Е., Израилов Р.Е., Тютюнник П.С., Соловьев Н.О. Оценка качества жизни больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы и периапулярной зоны. Систематический обзор. *Анналы хирургической гепатологии.* 2024;29(1):100-112. doi:10.16931/1995-5464.2024-1-100-112
 50. Beane J. D., Borrebach J. D., Billderback A., Onuma A. E., Adam M. A., Zureikat A. H., Pitt H. A. Small pancreatic neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? *Am J Surg.* 2021;222(1):29-34. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.12.013.
 51. Iacono C., Verlato G., Ruzzenente O., Campagnaro T., Bacchelli C., Valdegamberi A., Bortolasi L., Guglielmi A. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013;100(7):873-85. doi:10.1002/bjs.9136.
 52. Zhou Y., Zhao M., Wu L., Ye F., Si X. Short- and long-term outcomes after enucleation of pancreatic tumors: An evidence-based assessment. *Pancreatol.* 2016;16(6):1092-1098. doi:10.1016/j.pan.2016.07.006.
 53. Service F. J., McMahon M. M., O'Brien P. C., Ballard D. J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year population-based study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(7):711-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7.
 54. Milanetto A. C., Armellini C., Gasparini D., Lorenzoni G., Pasquali C. Quality of Life After Pancreatic Surgery for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Observational Study of Long-Term Outcomes. *Cancers.* 2025; 17(19):3205. doi:10.3390/cancers17193205.
 55. Naraev B. G., Mailman J., Halfdanarson T. R., Soares H. P., Mittra E. S., Hallet J. Consideration

of quality of life in the treatment decision-making for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2023;23(6):601–615. doi: 10.1080/14737140.2023.2207829.

REFERENCES

1. Damaskos C., Dimitroulis D., Garmpi A., Antoniou E. A., Kouraklis G., Psilopatis I., Mavri M., Diamantis E., Marinos G., Kyriakos G., Farmaki P., Patsouras A., Kontzoglou K., Garmpi N. Synchronous Insulinoma and Glucagonoma: A Review of the Literature. 2023;37(6):2402-2408. doi: 10.21873/in vivo.13345.
2. Gaudenzi G., Carra S., Dicitore A., Cantone M.C., Persani L., Vitale G. Fishing for Neuroendocrine Tumors. *Endocr. Relat. Cancer*. 2020;27:R163-R176. doi:10.1530/ERC-19-0437.
3. Sultana Q., Kar J., Verma A., Sanghvi S., Kaka N., Patel N., Sethi Y., Chopra H., Kamal M. A., Greig N. H. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *J Clin Med*. 2023 5;12(15):5138. doi:10.3390/jcm12155138.
4. Cives M., Strosberg J. R. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J. Clin*. 2018;68:471-487. doi:10.3322/caac.21493.
5. Konukiewicz B., Jesinghaus M., Kasajima A., Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch*. 2022;480(2):247-257. doi:10.1007/s00428-021-03211-5.
6. Popa S.G., Golli A.L., Matei C.F., Sonei A.N., Vere C., Cimpeanu R., Munteanu M., Munteanu A. Pancreatic Neuroendocrine Tumors—Diagnostic Pitfalls of Non-Diabetic Severe Hypoglycemia: Literature Review and Case Report. *Diagnostics*. 2025; 15(3):337. doi:10.3390/diagnostics15030337.
7. Luo Y., Pan Q., Yao S., Yu M., Wu W., Xue H., Kiesewetter D. O., Zhu Z., Li F., Zhao Y., Chen X. Glucagon-Like peptide-1 receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):715-720. doi: 10.2967/jnumed.115.167445.
8. Ramage J. K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D. J., Caplin M. E., Corrie P., Davar J., Davies A. H., Lewington V., Meyer T., Newell-Price J., Poston G., Reed N., Rockall A., Steward W., Thakker R. V., Toubanakis C., Valle J., Verbeke C., Grossman A. B. UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2012;61(1):6-32. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300831.
9. Sulciner M.L., Clancy T.E. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;28;15(7):2006. doi: 10.3390/cancers15072006.
10. Alberti P., Martin D., Gemenetzi G., Parks R., Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms, Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery. 2023;6(3):83-90. doi:10.1016/j.lers.2023.06.001.
11. An L., Li W., Yao K. C., Liu R., Lv F., Tang J., Zhang S. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):675-80. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.014.
12. Hackert T., Hinz U., Fritz S., Strobel O., Schneider L., Hartwig W., Büchler M. W., Werner J. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1197-1203. doi: 10.1007/s00423-011-0801-z.
13. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res*. 2010;153:235-52. doi:10.1007/978-1-4419-0857-5_13.
14. Beger H. G., Rau B. M., Gansauge F., Poch B. Duodenum-preserving subtotal and total pancreatic head resections for inflammatory and cystic neoplastic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(6):1127-32. doi: 10.1007/s11605-008-0472-4.
15. Munoz-Bongrand N., Sauvanet A., Denys A., Sibert A., Vilgrain V., Belghiti J. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg*. 2004;199(2):198-203. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.03.015.
16. Doherty G. M., Doppman J. L., Shawker T.H., Miller D. L., Eastman R. C., Gorden P., Norton J. A. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991;110(6):989-96.
17. Oberg K., Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):753-781. doi:10.1016/j.bpg.2005.06.002.
18. Sumarac-Dumanovic M., Micic D., Krstic M., Georgiev M., Diklic A., Tatic S., Stamenkovic-Pejkovic D., Kendereski A., Cvijovic G., Pavlovic A. Pitfalls in diagnosing a small cystic insulinoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2007;181(1)1752-1947. doi:10.1186/1752-1947-1-181.
19. Solodkiy V. A., Kriger A. G., Akhaladze G. G., Goev A. A., Goncharov S. V., Gorin D. S., Zagaynov V. E., Kuznetsov N. S., Kuchin D. M., Latkina N. V., Lysanyuk M. V., Maistrenko N. A., Martirosyan T. A., Romashchenko P. N., Shuinova E. A., Yukina M. Yu. Enucleation of pancreatic tumors:

- a multiple-center study. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;(2):13-20. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202302113
20. Kishore G., Veerankutty F.H., Ramesh N., Culas T.B. Median Pancreatectomy Done in a Rural Medical College - A Case Report. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(1):79-81. doi: 10.1007/s13193-015-0439-3.
 21. Loos M., Mack C. E., Xu A. T. L., Hassenpflug M., Hinz U., Mehrabi A., Berchtold Ch., Schneider M., Al-Saeedi M., Roth S., Hackert T. Büchler M. Distal Pancreatectomy: Extent of Resection Determines Surgical Risk Categories. *Annals of Surgery*. 2024;279(3):479-485. doi: 10.1097/SLA.0000000000005935.
 22. Zhao Y. P., Zhan H. X., Zhang T. P., Cong L., Dai M. H., Liao Q., Cai L. X. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol*. 2011;103(2):169-74. doi:10.1002/jso.21773.
 23. Shoup M., Brennan M. F., McWhite K., Leung D. H., Klimstra D., Conlon K. C. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 2002;137(2):164-8. doi: 10.1001/archsurg.137.2.164.
 24. Park S.E., Lee T.Y., Yoon Y.C. et al. Efficacy and safety of lateral approach laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: a multicenter retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2025;15:28799. doi:10.1038/s41598-025-10997-w.
 25. Santucci N., Gaujoux S., Binquet C., Reichling C., Lifante J.C., Carnaille B., Pattou F., Mirallié E., Facy O., Mathonnet M., Goudet P. Pancreatoduodenectomy for Neuroendocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: An AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne) and GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines) Study. *World J Surg*. 2021;45(6):1794-1802. doi:10.1007/s00268-021-06005-7.
 26. Cameron J. L., Riall T. S., Coleman J., Belcher K. A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
 27. DeOliveira M. L., Winter J. M., Schafer M., Cunningham S. C., Cameron J. L., Yeo C. J., Clavien P. A. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244(6):931-937. doi: 10.1097/01.sla.0000246856.03918.9a.
 28. Gouma D. J., van Geenen R. C., van Gulik T. M., de Haan R. J., de Wit L. T., Busch O. R., Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*. 2000;232(6):786-795. doi:10.1097/00000658-200012000-00007.
 29. Winter J. M., Cameron J. L., Campbell K. A., Arnold M. A., Chang D. C., Coleman J., Hodgins M. B., Sauter P. K., Hruban R. H., Riall T. S., Schulick R. D., Choti M. A., Lillemoe K. D., Yeo C. J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(9):1199-210; discussion 1210-1. doi:10.1016/j.gassur.2006.08.018.
 30. Patrone R., Mongardini F.M., Conzo A., Cacciatore C., Cozzolino G., Catauro A., Lanza E., Izzo F., Belli A., Palaia R., et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: What Is the Best Surgical Option? *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(10):3015. doi:10.3390/jcm13103015.
 31. Albers M.B., Almquist M., Bergenfelz A., Nordenström E. Complications of surgery for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(2):137-143. doi:10.1007/s00423-020-01869-0.
 32. Kriger A. G., Kubyshkin V. A., Karmazanovsky G. G., Svitina K. A., Kochatkov A. V., Berelavichus S. V., Kozlov I. A., Korolev S. V., Gorin D. S. The postoperative pancreatitis after the pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(4):14-19. (In Russ.).
 33. Sandakov P. Ia., Samartsev V. A., Mineev D. A. Surgical and therapeutic treatment of acute pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(10):56-63. (In Russ.).
 34. Gorin D. S., Kriger A. G., Galkin G. V., Raevskaya M. B. Postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(2):11-16. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia202202111
 35. Mabrut J. Y., Fernandez-Cruz L., Azagra J. S., Bassi C., Delvaux G., Weerts J., Fabre J. M., Boulez J., Baulieux J., Peix J. L., Gigot J. F. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery*. 2005;137:597-605. doi:10.1016/j.surg.2005.02.002.
 36. Antonakis P. T., Ashrafan H., Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;10;7(16):1197-207. doi:10.4253/wjge.v7.i16.1197.
 37. Weber S. M., Cho C. S., Merchant N., Pinchot S., Rettammel R., Nakeeb A., Bentrem D., Parikh A., Mazo A. E., Martin R. C., Scoggins C. R., Ahmad S. A., Kim H. J., Hamilton N., Hawkins W., Max Schmidt C., Kooby D. A. Laparoscopic left pancreatectomy: complication risk score correlates with morbidity and risk for pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2825-33. doi:10.1245/s10434-009-0597-z.
 38. Cho C. S., Kooby D. A., Schmidt C. M., Nakeeb A., Bentrem D. J., Merchant N. B., Parikh

- A. A., Martin R. C., Scoggins C. R., Ahmad S. A., Kim H. J., Hamilton N., Hawkins W. G., Weber S. M. Laparoscopic versus open left pancreatectomy: can preoperative factors indicate the safer technique? *Ann Surg.* 2011;253:975-980. doi:10.1097/SLA.0b013e3182128869
39. Brient C., Regenet N., Sulpice L., Brunaud L., Mucci-Hennekine S., Carrère N., Milin J., Ayav A., Pradere B., Hamy A., Bresler L., Meunier B., Mirallié E. Risk Factors for Postoperative Pancreatic Fistulization Subsequent to Enucleation. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2012;16(10):1883-1887. doi: 10.1007/s11605-012-1971-x.
40. Rashid M. U., Hussain I., Jehanzeb S., Ullah W., Ali S., Jain A.G., Khetpal N., Ahmad S. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(4):198-217. doi: 10.4240/wjgs.v11.i4.198.
41. Takada T., Amano H., Ammori B.J. A novel technique for multiple pancreatectomies: removal of uncinate process of the pancreas combined with medial pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(1):49-52. doi: 10.1007/s005340050153.
42. Basuroy R., Bouvier C., Ramage J. K., Sissons M., Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer.* 2018;16(1):1122. doi:10.1186/s12885-018-5057-3.
43. Xu Q., Xie Q., Ge C., Zou X., Gao R., Liu Q., Kang K., Zhu L., Wang Q., Han X., Liao Q., Dai M., Zhang T., Wu W., Zhao Y. Risk factors and prevention of postoperative pancreatic fistula after insulinoma enucleation: a retrospective study from a high-volume center. 2021;5:S1424-3903(21)00475-0. doi:10.1016/j.pan.2021.06.001.
44. Jensen R. T., Berna M. J., Bingham D. B., Norton J. A. (2008). Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* 2008;113(S7):1807–1843. doi:10.1002/encr.23648.
45. Lourenço D. M., Corrêa-Giannella M. L., Siqueira S. A. C., Nery M., Ribeiro F. G., Quedas E. P. S., Rocha M. S., do Nascimento R. M., Pereira M. A. A. Case report: Insulinomatosis: description of four sporadic cases and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1308662. doi: 10.3389/fendo.2023.
46. Ylli A., Husi G., Sanxhaku R., Doracaj D., Vyshka G., Cakoni R., Çakëri, L. A case of non-islet cell tumor hypoglycemia associated with pancreatic neuroendocrine tumor. *Journal Of Emergency And Critical Care Medicine.* 2018;2(9). doi:10.21037/jeccm.2018.08.07
47. Tsang Y. P., Lang B. H., Shek T. W. Assessing the short- and long-term outcomes after resection of benign insulinoma. *ANZ J Surg.* 2016;86(9):706-10. doi:10.1111/ans.12891.
48. van Beek D. J., Nell S., Verkooijen H. M., Borel Rinkes I. H. M., Valk G. D., Vriens M. R. International MEN1 Insulinoma Study Group. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related insulinoma: long-term outcomes in a large international cohort. *Br J Surg.* 2020;107(11):1489-1499. doi: 10.1002/bjs.11632.
49. Khatkov I.E., Izrailov R.E., Tyutyunnik P.S., Solovyev N.O. Assessment of quality of life in patients after surgery for pancreatic and periampullary malignancies. Systematic review. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2024;29(1):100-112. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2024-1-100-112.
50. Beane J. D., Borrebach J. D., Billderback A., Onuma A. E., Adam M. A., Zureikat A. H., Pitt H. A. Small pancreatic neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? *Am J Surg.* 2021;222(1):29-34. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.12.013.
51. Iacono C., Verlato G., Ruzzenente O., Campagnaro T., Bacchelli C., Valdegamberi A., Bortolasi L., Guglielmi A. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2013;100(7):873-85. doi:10.1002/bjs.9136.
52. Zhou Y., Zhao M., Wu L., Ye F., Si X. Short- and long-term outcomes after enucleation of pancreatic tumors: An evidence-based assessment. *Pancreatol.* 2016;16(6):1092-1098. doi:10.1016/j.pan.2016.07.006.
53. Service F. J., McMahon M. M., O'Brien P. C., Ballard D. J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year population-based study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(7):711-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7.
54. Milanetto A.C., Armellini C., Gasparini D., Lorenzoni G., Pasquali C. Quality of Life After Pancreatic Surgery for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Observational Study of Long-Term Outcomes. *Cancers.* 2025; 17(19):3205. doi:10.3390/cancers17193205.
55. Naraev B. G., Mailman J., Halfdanarson T. R., Soares H. P., Mittra E. S., Hallet J. Consideration of quality of life in the treatment decision-making for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2023;23(6):601–615. doi: 10.1080/14737140.2023.2207829.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОГИСТАМИНОВОЙ ДИЕТЫ И КОРРЕКЦИЯ ПИЩЕВОГО РАЦИОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕ

Знаменская Л. К., Смуглов Е. П., Попенко Ю. О., Онучина И. Г.

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: Знаменская Людмила Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: lznat@mail.ru

For correspondence: Liudmila K. Znamenskaya, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine №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: Lznat@mail.ru

Information about authors:

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

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

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

Onuchina I. G., <https://orcid.org/0000-0002-2869-5946>

РЕЗЮМЕ

Целью обзора является анализ результатов клинических исследований влияния низкогистаминовой диеты на течение хронической спонтанной крапивницы (ХСК), а также обобщение имеющихся в литературных источниках сведений о содержании гистамина и других биогенных аминов в пищевых продуктах с целью коррекции пищевого рациона при ХСК. Поиск информации осуществлялся с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY, PudMed, CyberLeninka с применением ключевых слов: хроническая спонтанная крапивница, биогенные амины, гистамин, низкогистаминовая диета, аминогенная микрофлора. Анализировались литературные источники, датированные с 2004 по 2025 гг., на русском и английском языках. Хроническая крапивница является одной из важных медико-социальных проблем современной медицины, что обусловлено широким распространением этой патологии и негативным влиянием на качество жизни пациентов. Известно, что образование волдыря при крапивнице опосредуется гистамином. Одной из причин повышения уровня свободного гистамина в крови является употребление в пищу продуктов питания с высоким содержанием гистамина. Накопление гистамина в пищевых продуктах происходит в результате микробной ферментации, а также при их порче или нарушении гигиенических условий обработки и хранения продуктов. Ограничение пищевого гистамина может уменьшить симптомы крапивницы. Положительный эффект низкогистаминовой диеты на течение ХСК подтвержден в ряде клинических исследований. В работе проанализированы причины, создающие практическому врачу сложности при разработке низкогистаминовой диеты. Также обращено внимание на то, что уровень гистамина в пищевых продуктах может быть снижен определенными способами приготовления и хранения пищи. Представленные данные о содержании гистамина в пищевых продуктах и способах его снижения могут помочь врачу правильно консультировать пациентов по вопросам диетического питания при ХСК.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, биогенные амины, гистамин, низкогистаминовая диета, аминогенная микрофлора

EFFECT OF A LOW-HISTAMINE DIET AND CORRECTION OF THE FOOD RATION IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Znamenskaya L. K., Smuglov E. P., Popenko Yu. O., Onuchina I. G.

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

SUMMARY

The purpose of the review is to analyze the results of clinical trials on the effect of a low-histamine diet on the course of chronic spontaneous urticaria (CSU), as well as to summarize the available literature on the content of histamine and other biogenic amines in food products in order to adjust the diet for CSU. The search for information was conducted using the information portals and platforms eLIBRARY, PudMed, and CyberLeninka, using the keywords: chronic spontaneous urticaria, biogenic amines, histamine, low-histamine diet, and aminogenic microflora. The study analyzed literature sources dated from 2004 to 2025 in Russian and English. Chronic urticaria is an important medical and social issue in modern medicine due to its widespread occurrence and negative impact on patients' quality of life. It is known that the formation of an urticaria blister is mediated by histamine. One of the reasons for an increase in free histamine levels in the blood is the consumption of foods that are high in histamine. The accumulation of histamine in food products occurs as a result of microbial fermentation, as well as during spoilage or when the hygienic conditions for processing and storing food are not met. Limiting the intake of histamine in food can help reduce the symptoms of hives. Several clinical studies

have shown that a low-histamine diet can have a positive effect on the course of chronic urticaria. This article explores the challenges that practitioners face when developing a low-histamine diet. It is also noted that the level of histamine in food products can be reduced by certain methods of cooking and storing food. The presented data on the content of histamine in food products and methods of reducing it can help doctors properly advise patients on dietary nutrition for CSU.

Key words: chronic spontaneous urticaria, biogenic amines, histamine, low-histamine diet, aminogenic microflora

Хроническая крапивница является одной из важных медико-социальных проблем современной медицины. По оценкам экспертов этим заболеванием страдает от 0,1% до 1,4% населения [1]. Распространенность продолжает расти, так за последние 10 лет она выросла в 2-10 раз [2]. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов. Снижение качества жизни связано не только с кожными симптомами (волдыри, зуд, ангиоотеки), пациенты страдают от нарушения сна, снижения трудовой и нетрудовой активности, испытывают трудности при выполнении ежедневных дел [3].

Основным клиническим проявлением крапивницы являются обратимые волдыри. Образование волдырей при крапивнице опосредуется гистамином [4].

Гистамин образуется путем декарбоксилирования аминокислоты гистидина при помощи фермента гистидиндекарбоксилазы. Метаболизируется гистамин при помощи двух основных механизмов: путем окислительного дезаминирования диаминоксидазой (DAO), и путем метилирования гистамин-N-метилтрансферазой (HNMT). DAO имеет значение для инактивации внеклеточного гистамина, тогда как HNMT – цитозольный фермент, отвечающий за метаболизм гистамина внутри клеток [5].

Гистамин является одним из важнейших медиаторов, участвующих в регуляции различных физиологических процессов в организме. У здоровых индивидов в сыворотке крови в свободном состоянии находится около 3% гистамина. Нормальное содержание гистамина в крови от 0,04 нг/мл до 3,7 нг/мл. Однако, при повышении уровня свободного гистамина развивается ряд патологических состояний [6]. При уровне гистамина 4–5 нг/мл регистрируются тахикардия, головная боль, гиперемия, крапивница, кожный зуд, при 6–8 нг/мл наблюдается падение артериального давления, при 7–12 нг/мл – бронхоспазм; если уровень гистамина достигает 100 нг/мл, происходит остановка сердца [7].

Одна из причин формирования пула свободного гистамина связана с употреблением в пищу

определенных продуктов питания с высокой концентрацией гистамина [8].

Соблюдение диеты с низким содержанием гистамина является одним из методов лечения ХСК. Однако практическому врачу сложно разработать диету и составить пищевой рацион для таких пациентов, так как отсутствует консенсус о списке продуктов, которые следует исключить.

Целью обзора является анализ данных литературных источников о влиянии низкогистаминовой диеты на течение ХСК, а также обобщение имеющихся сведений о содержании гистамина и других биогенных аминов в пищевых продуктах, влиянии способов хранения и приготовления пищи на уровень накопления гистамина для коррекции пищевого рациона при ХСК. В обзоре приводятся данные клинических исследований по эффективности низкогистаминовой диеты (диеты без псевдоаллергенов) при ХСК. Анализировались литературные источники, датированные с 2004 по 2025 гг., на сайтах Pubmed, eLIBRARY, CyberLeninka на русском и английском языках, при этом использовались следующие ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, chronic spontaneous urticaria, биогенные амины, biogenic amines гистамин, histamine, низкогистаминовая диета, low-histamine diet, аминокислотная микрофлора, aminogenic microflora.

Эффективность диеты с ограничением гистамина в пище при ХСК была доказана в ряде работ. Так, клиническое исследование проведенное Bunselmeyer В и соавт. продемонстрировало, что среди 104 пациентов с ХСК, завершивших 5-недельный курс диеты без псевдоаллергенов, 51% пациент достиг частичной, 17% – полной ремиссии и 32% респондентов сообщили об отсутствии ремиссии на фоне соблюдения диеты [9].

Проспективное исследование по оценке влияния диеты без псевдоаллергенов на ХСК, показало, что из 140 испытуемых со средне-тяжелой и тяжелой ХСК после 3 недель соблюдения диеты без псевдоаллергенов, 20 пациентов (14%) достигли полного контроля симптомов, 19 (14%) частичного контроля. Кроме того, 9 (6%) пациентов значительно сократили прием лекарств без ухудшения симптомов или качества жизни. Это

исследование продемонстрировало, что в целом диета, не содержащая псевдоаллергенов, полезна для каждого третьего пациента и является безопасной, не требующей затрат мерой для пациентов с ХСК [10].

В 2017 г. Wagner N. и соавт. представили результаты исследования, целью которого было изучение влияния диеты с низким содержанием гистамина на симптомы и качество жизни у пациентов с ХСК. В исследование были включены 56 пациентов с диагнозом ХСК, и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. В течение всего исследования пациенты ежедневно регистрировали в дневнике показатель активности крапивницы (UAS – Urticaria Activity Score). Качество жизни оценивали во время скрининга, базовых посещений и после диеты путем заполнения Опросника по качеству жизни пациентов (DLQI – dermatological quality life index). Пациенты соблюдали диету с низким содержанием гистамина не менее 3 недель. В результате, в общей сложности, 75% пациентов получили пользу от диеты с низким содержанием гистамина, что позволило сделать вывод: диета с низким содержанием гистамина является терапевтически полезным, простым и бесплатным средством для уменьшения симптомов и повышения качества жизни у пациентов с ХСК с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [11].

В исследовании Son J.H. и соавт. (2018 г.) была поставлена цель оценить уровень гистамина и изучить влияние диеты без гистамина у взрослых пациентов с ХСК. 22 взрослых пациента с ХСК соблюдали 4-х недельную диету без гистамина. Уровень гистамина определяли до и после окончания диеты. Для оценки тяжести крапивницы и результатов лечения использовали шкалу UAS. По шкале UAS было выявлено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов до и после диеты без гистамина ($p=0,006$). Уровень гистамина в плазме после завершения диеты достоверно снизился по сравнению с исходным уровнем ($p=0,010$) [12].

На сегодняшний день существует ряд объективных причин, создающих практическому врачу сложности при разработке низкогистаминовой диеты.

1. Отсутствует консенсус по поводу уровня гистамина, ниже которого пища считается низкогистаминовой. Одни авторы определяют низкие уровни гистамина в пище в диапазоне от 5 мг/кг до 50 мг/кг, другие авторы считают продукты с низкими концентрациями гистамина теми, которые содержат количество ниже 1 мг/кг. [13].

2. Содержание гистамина в пищевых продуктах законодательно регламентируется только для рыбы и рыбных продуктов. Предельно допусти-

мая массовая доля гистамина, согласно СанПиН 2.3.2.1078-01, составляет 100 мг/кг (СанПиН 2.3.2.1078-01 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов»-М 198. Дополнение М.,1987). В США и Канаде допускается до 50 мг/кг, в Австралии - до 100 мг/кг, в Швеции - до 100 мг/кг в свежей рыбе и не более 200 мг/кг в соленой рыбе (Fish and Fishery Products Hazard and Controls Guide. US Food and Drug Administration. DHHS/PHS/FDA, Washington, D.C., 1998).

3. Нет специального нормативного акта для пищевой промышленности, регламентирующего маркировку пищевых продуктов с указанием уровня гистамина или его отсутствия, что могло бы помочь пациентам с ХСК выбрать подходящий продукт [14].

Согласно данным Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA) и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), гистамин является одним из основных факторов, вызывающих неблагоприятные последствия для здоровья, связанные с употреблением пищи [15].

Гистамин содержится во многих пищевых продуктах в различных концентрациях. Накопление гистамина в пище происходит в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидин микроорганизмами с высокой декарбоксилирующей активностью [16]. Эти реакции декарбоксилирования являются условием выживания микроорганизмов в кислой среде, а также альтернативным источником метаболической энергии при недоступности пищевого субстрата [17; 18].

Накопление гистамина в пищевых продуктах происходит в результате микробной ферментации, а также при их порче или нарушении гигиенических условий, что делает содержание гистамина ценным показателем для оценки микробиологического качества и безопасности пищевых продуктов [19].

Естественное содержание гистамина в ферментированных продуктах растительного происхождения, как правило, низкое. Большое количество гистамина обнаружено в баклажанах, шпинате, помидорах, авокадо. Среднее содержание гистамина в баклажанах – 39,42 мг/кг, шпинате – 31,77 мг/кг, помидорах – 17,1 мг/кг и авокадо – 23 мг/кг [20].

Многие пациенты с ХСК связывают обострение заболевания с употреблением цитрусовых (собственные наблюдения). Однако исследования показали, что гистамин в этих фруктах не обнаружен, но в них было выявлено высокое содержание путресцина: апельсины – 91,24 мг/кг, мандарины – 90,16 мг/кг свежего веса. Было до-

казано, что биогенный амин путресцин также метаболизируется ферментом DAO и препятствует расщеплению гистамина в кишечнике. Если путресцин присутствует в больших количествах, то деградация гистамина, снижается на 70%. Путресцин, кадаверин, тирамин считаются аминами, оказывающими наибольшее влияние на метаболизм гистамина, так как DAO расщепляет их в первую очередь [21]. Поэтому не только пищевой гистамин, но и продукты с высоким содержанием путресцина, кадаверина, тирамина должны быть исключены из низкогистаминовой диеты.

Среди факторов, способствующих образованию гистамина в продуктах, прежде всего следует отметить следующие.

1. Высокое содержание гистидина в пище. Большое количество свободного гистидина содержится в высоко белковых продуктах – морская рыба, молочные продукты, свинина, мясные изделия [16].

2. Наличие микроорганизмов, которые могут декарбоксилировать гистидин. Некоторые виды энтеробактерий, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii* и *Klebsiella pneumonia* были идентифицированы как одни из наиболее активных гистаминообразующих бактерий [22]. Различные штаммы лактобактерий *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus buchnerii*, *Lactobacillus curvatus* и *Oenococcus oeni* также обладают высокой декарбоксилирующей активностью [23].

3. Благоприятные условия для развития данной микрофлоры и продуцирования ферментов [24; 25].

Анализ литературных источников свидетельствует, что высокие концентрации гистамина обнаружены в продуктах микробной ферментации.

Самый высокий уровень гистамина содержат рыба и рыбные продукты. Массовая доля гистидина зависит от вида и возраста рыбы. К видам рыб, содержащим значительное количество свободного гистидина, который может быть преобразован в гистамин при соответствующих условиях относятся рыбы семейства лососевых, сельдевых, тунцовых и скумбриевых. По мере роста рыбы происходит увеличение количества гистидина, особенно в темной мускулатуре. Так, в темных мышцах макрели массовая доля гистамина может быть в 1500 раз больше, чем в светлой мускулатуре [26].

Микроорганизмы, естественным образом присутствующие на жабрах и в кишечнике живой рыбы, начинают быстро расти после ее смерти, потому что инактивируются защитные механизмы. Основными видами бактерий, метаболизирующих гистидин в гистамин в рыбе, являются *Proteus morganii*, *Hafnia alvei*, *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio alginolyticus*, *Pseudomonas* и

Klebsiella. Ферменты, вырабатываемые этими бактериями, могут вызывать образование опасных для здоровья человека доз гистамина в очень короткие сроки при благоприятных условиях роста, например, при хранении рыбы при температуре от +17°C до +20°C. Гистаминообразующие бактерии при такой температуре размножаются быстрее, чем при низких температурах. Хранение при низкой температуре является наиболее распространенным методом предотвращения роста бактерий, продуцирующих гистамин [27]. Однако после образования гистидиндекарбоксилазы, продукция гистамина может продолжаться и при низкой температуре. Фермент остается стабильным в замороженной рыбе и может быть реактивирован после размораживания. Температура заморозки рыбы -18°C и ниже может остановить рост бактерий и предотвратить выработку гистамина [28].

Термическая обработка рыбы может инактивировать как фермент гистидиндекарбоксилазу, так и гистаминпродуцирующие микроорганизмы, но образовавшийся гистамин не может быть нейтрализован, потому что он термостабилен [29].

Также идеальные условия для образования гистамина и других биогенных аминов создаются при сыроварении [30].

В сыре биогенные амины появляются в процессе ферментации. В 2005 г. Y. C. Sancak и соавт. опубликовали результаты исследования по определению содержания гистамина в сыре Херби. Во всех 47 образцах сыра Херби, приобретенных в розничных магазинах, был обнаружен гистамин. Концентрация гистамина варьировала от 25,62 мг/кг до 957,62 мг/кг. Среднее значение составило 211,82±206,74 мг/кг [31].

Содержание гистамина зависит от сроков созревания сыра. Результаты исследований показали, что образование биогенных аминов происходит не только в процессе созревания сыров, но и в течение всего срока их хранения. В конце срока хранения концентрация гистамина увеличилась более чем на 400% (с 45 мг/кг до 192 мг/кг) [32].

В сыром молоке уровень гистамина низкий, еще ниже его уровень в пастеризованном молоке (0,3-0,7 ppm), но в процессе брожения и ферментации молока его уровень увеличивается. Так, в кисломолочных продуктах уровень гистамина в десятки раз больше, чем в молоке [33].

В сырах, изготовленных из сырого молока, образуются больше биогенных аминов, чем в сырах, изготовленных из пастеризованного молока. Это означает, что бактерии, продуцирующие биогенные амины, присутствуют в молоке уже до начала термической обработки, а не попадают в него в процессе производства сыра. Таким образом, строгое соблюдение санитарно-гигиенических требований при получении и обработке молока

позволят существенно снизить образование биогенных аминов в сыре.

В свежем мясе содержание гистамина обычно небольшое. Основными биогенными аминами (БА) в свежем мясе являются спермидин (от 20 мг/кг до 60 мг/кг), и спермин (до 10 мг/кг), и, в меньшей степени, путресцин [34; 35].

Однако мясо и мясные продукты являются благоприятной средой для роста аминогенных бактерий из-за большого содержания белка и свободных аминокислот [36].

В мясных продуктах образование БА в значительной степени связано с активностью микроорганизмов, присутствующих в мясе. Их выработку в мясе связывают с действием таких микроорганизмов как псевдомонады, энтеробактерии, энтерококки и лактобактерии [37].

Чаще всего в ферментированных мясных продуктах идентифицируют *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus curvatus* и *Lactobacillus plantarum* [38]. Энтерококки, в основном *Enterococcus faecium*, также могут составлять значительную часть микробиоты традиционных ферментированных колбас, так как эти мясные продукты имеют относительно высокий pH и обеспечивают идеальные условия для выживания и роста этих организмов [39; 40].

Технологическая обработка мясных продуктов влияет на содержание БА.

Исследования показали, что количество гистамина в вареных колбасах (до 9 мг/кг), меньше, чем в сухих колбасах, где уровень гистамина достигает до 380 мг/кг [41]. Уровень БА в сырокопченых колбасах увеличивается по мере созревания [42].

В копченых мясных продуктах концентрация гистамина выше, если сравнивать с продукцией, не подвергнутой копчению [35].

Ряд исследователей отмечали, что концентрация БА в колбасах большего диаметра была выше, чем в колбасах меньшего диаметра. Это связано с тем, что в колбасах большего диаметра создается более благоприятная среда для роста микроорганизмов и образования БА. Содержание БА в центре выше, чем на внешней части колбасы. [36, 43].

Имеется ряд сообщений, что на уровень гистамина в продуктах влияет способ приготовления пищи

Так, морепродукты на гриле имели более высокий уровень гистамина, чем сырые или вареные морепродукты. Жарка мяса повышала уровень гистамина, а варка снижала его. Для яиц не было выявлено разницы в уровне гистамина в зависимости от способа приготовления. Жареные овощи имели более высокий уровень гистамина, чем сырые. А ферментированные продукты не показали большой разницы в уровне гистамина после варки [44].

В ряде исследований сообщалось о способах снижения уровня гистамина в пищевых продуктах [16].

Одним из способов уменьшения накопления гистамина является вакуумная упаковка. При хранении в вакуумной упаковке при температуре 4°C отмечалось более низкое содержание БА, чем в упаковке без вакуума или хранении на воздухе [45].

Другим подходом к снижению накопления гистамина в продуктах является пастеризация. При пастеризации не только снижается уровень гистамина и других БА, но и их штаммы-продуценты [46].

Добавки d-сорбита, янтарной кислоты, яблочной и аскорбиновой кислот ингибируют активность декарбоксилазы и препятствуют образованию гистамина [47].

Снижает содержание гистамина в продуктах обработка их под давлением. Например, сыр, изготовленный из молока, обработанного под высоким давлением, содержит примерно в 2,5 раза меньший уровень БА, чем сырое молоко [48].

Анализ литературных данных позволяет сформулировать основные принципы низкогистаминовой диеты:

- избегать перезрелых фруктов, выдержанных, ферментированных или прокисших продуктов [19];
- употреблять свежеприготовленную пищу. Чем дольше пища хранится, тем больше гистамина будет вырабатываться [16; 32];
- использовать мясо и рыбу свежего забоя, либо шоковой заморозки без следов размораживания, либо в вакуумной упаковке [16; 45; 48];
- готовить мясо рыбу или морепродукты на пару или тушить/варить [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказательств, подтверждающих клиническую эффективность диет с низким содержанием гистамина, становится все больше. Однако, все еще отсутствует консенсус по поводу продуктов, которых следует избегать при назначении низкогистаминовой диеты. Необходимо дальнейшее изучение уровня гистамина и других биогенных аминов в пищевых продуктах для более правильного и точного составления низкогистаминовой диеты. Также необходимо дальнейшее проведение исследований для выяснения специфического взаимодействия других биогенных аминов в метаболизме гистамина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fricke J., Ávila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M., Zuberbier T., Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432. doi:10.1111/all.14037.
2. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., Giménez-Arnau A., Bousquet P. J., Bousquet J., Canonica G. W., Church M.K., Godse K.V., Grattan C. E., Greaves M. W., Hide M., Kalogeromitros D., Kaplan A. P., Saini S. S., Zhu X. J., Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-330. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
3. Kang M. J., Kim H. S., Kim H. O., Park Y. M. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in korean patients. *Ann Dermatol*. 2009;21(3):226-229. doi:10.5021/ad.2009.21.3.226.
4. Zuberbier T., Abdul Latiff A. H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., Ballmer-Weber B., Bangert C., Ben-Shoshan M., Bernstein J. A., Bindslev-Jensen C., Brockow K., Brzoza Z., Chong Neto H. J., Church M. K., Criado P. R., Danilycheva I. V., Dressler C., Ensina L. F., Fonacier L., Gaskins M., Gáspár K., Gelincik A., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalo M., Grattan C., Grosber M., Hamelmann E., Hébert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Kessel A., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Lauerma A., Leslie T. A., Magerl M., Makris M., Meshkova R. Y., Metz M., Micallef D., Mortz C. G., Nast A., Oude-Elberink H., Pawankar R., Pigatto P. D., Ratti Sisa H., Rojo Gutiérrez M. I., Saini S. S., Schmid-Grendelmeier P., Sekerel B. E., Siebenhaar F., Siiskonen H., Soria A., Staubach-Renz P., Stingeni L., Sussman G., Szegedi A., Thomsen S. F., Vadasz Z., Vestergaard C., Wedi B., Zhao Z., Maurer M. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090.
5. Klocker J., Mätzler S. A., Huetz G. N., Drasche A., Kolbitsch C., Schwelberger H. G. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res*. 2005;54 (1):54-57. doi:10.1007/s00011-004-0425-7.
6. Figueroa K., Shankley N. One hundred years of histamine research. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2010; 709:1-9. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_1.
7. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am. J. Clin. Nutr*. 200; 85(5):1185-1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.
8. Микрюкова Н. В., Калинина Н. М. Роль диаминооксидазы в патогенезе хронической крапивницы. *Медицинская иммунология*, 2022; 24(1):181-186. doi:10.15789/1563-0625-ROD-2204.
9. Bunselmeyer B., Laubach H. J., Schiller M., Stanke M., Luger T. A., Brehler R. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):116-126. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03110.x.
10. Magerl M., Pisarevskaja D., Scheufele R., Zuberbier T., Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010; 65(1):78-83. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02130.x.
11. Wagner N., Dirk D., Peveling-Oberhag A., Reese I., Rady-Pizarro U., Mitzel H., Staubach P. A. Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2017;31(4):650-655. doi:10.1111/jdv.13966.
12. Son J. H., Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W. A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann. Dermatol*. 201; 30(2):164-172. doi:10.5021/ad.2018.30.2.164.
13. Visciano P., Schirone M. Update on Biogenic Amines in Fermented and Non-Fermented Beverages. *Foods*. 2022;11(3):353. doi:10.3390/foods11030353.
14. Sánchez-Pérez S., Comas-Basté O., Veciana-Nogués M. T., Latorre-Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021;13(5):1395. doi:10.3390/nu13051395.
15. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. doi:10.3390/biom10081181.
16. Doeun D., Davaatseren M., Chung M. S. Biogenic amines in foods. *Food Sci. Biotechnol*. 2017; 3;26(6):1463-1474. doi:10.1007/s10068-017-0239-3.
17. Cui Y., Liu W., Qu X., Chen Z., Zhang X., Liu T., Zhang L. A two component system is involved in acid adaptation of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. *Microbiol Res*. 2012;167(5):253-261. doi:10.1016/j.micres.2011.11.003.
18. Wang Y., Wu J., Lv M., Shao Z., Hungwe M., Wang J., Bai X., Xie J., Wang Y., Geng W. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2021;9:612285. doi:10.3389/fbioe.2021.612285.
19. Banicod R. J. S, Ntege W., Njiru M. N., Abubakar W. H., Kanthenga H. T., Javaid A., Khan F. Production and transformation of biogenic amines in different food products by the metabolic activity of the lactic acid bacteria. *Int.J Food Microbiol*. 2025; 428:110996. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110996.
20. Sánchez-Pérez S., Comas-Basté O., Rabell-González J., Veciana-Nogués M. T., Latorre-

- Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*. 2018;7(12):205. doi:10.3390/foods7120205.
21. Hrubisko M., Danis R., Huorka M., Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2228. doi: 10.3390/nu13072228.
22. Xu Y., Zang J., Regenstein J. M., Xia W. Technological roles of microorganisms in fish fermentation: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2021; 61(6):1000-1012. doi: 10.1080/10408398.2020.1750342.
23. Bartowsky E. J., Stockley C. S. Histamine in Australian wines—a survey between 1982 and 2009. *Ann Microbiol*. 2011;(61):167-172.
24. Gardini F., Özogul Y., Suzzi G., Tabanelli G., Özogul F. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Front Microbiol*. 2016;7:1218. doi:10.3389/fmicb.2016.01218.
25. Latorre-Moratalla M. L., Bover-Cid S., Bosch-Fusté J., Vidal-Carou M. C. Influence of technological conditions of sausage fermentation on the aminogenic activity of *L. curvatus* CTC273. *Food Microbiol*. 2012;29(1):43-48. doi:10.1016/j.fm.2011.08.004.
26. Подсосная М. А., Родина Т. Г. Проблема гистамина в рыбной продукции. *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология*. 2004;1:30-32.
27. Ababouch L., Afilal M. E., Benabdelgelil X. Changes in amino-acids and biogenic amines in sardine (*Sardina pilchardus*) stored at ambient temperature (25-28 C) and in ice. *Int J Food Sci Technol*. 1991;26:297-306..
28. Visciano P., Schirone M., Tofalo R., Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol*. 2014;5:500. doi:10.3389/fmicb.2014.00500.
29. Visciano P., Scirone M., Paparella A. Review of Histamine and Other Biogenic Amines in Fish and Fish Products. *Foods*, 2020;9(12):1795. doi:10.3390/Foods9121795.
30. Roig-Sagués A. X., Molina A.P., Hernandez-Herrero M. M. Histamine- and tyramine-producing microorganisms in Spanish traditional cheeses. *Eur. Food Res. Technol*. 2002; 215(2):96-100. doi:10.1007/S00217-002-0521-2.
31. Sancak Y.C., Ekici K., İşleyici O. A study on the level of histamine in Herby cheese. *J. Milchwissenschaft-milk Science International*. 2005;(60):162-163.
32. Campos-Góngora E., González-Martínez M. T., López-Hernández A. A., Arredondo-Mendoza G. I., Ortega-Villarreal A. S., González-Martínez B. E. Histamine and tyramine in Chihuahua cheeses during the expiration date: relationship to the presence of tdc and hdc genes. *Molecules*. 2023;28(7):3007. doi:10.3390/molecules28073007.
33. Durak-Dados A., Michalski M., Osek J. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. *J Vet Res*. 2020; 64(2):281-288. doi:10.2478/jvetres-2020-0029.
34. Bermúdez R., Lorenzo J. M., Fonsec S., Franco I., Carballo J. Strains of *Staphylococcus* and *Bacillus* isolated from traditional sausages as producers of biogenic amines. *Front. Microbiol.*, 2012;(3):151. doi:10.3389/fmicb.2012.00151.
35. Куликовский А. В. Иванкин А. Н, Николаева А. С., Князева А. С. Оценка содержания и аккумуляции биогенных аминов в мясной продукции. *Журнал «Все о мясе»*. 2016;5:18-21.
36. Bover-Cid S., Schoppen S., Izquierdo-Pulido M., Vidal-Carou, M. C. Relationship between biogenic amine contents and the size of dry fermented sausages. *Meat Sci*. 1999;51(4):305-311.
37. Suzzi G., Gardini F. Biogenic amines in dry fermented sausages: a Review. *Int J Food Microbiol*. 2003;88(1):41-54. doi:10.1016/S0168-1605(03)00080-1.
38. Stadnik J., Dolatowski Z. Biogenic amines in meat and fermented meat products. *Acta Sci. Polon. - Technol. Aliment*. 2010;9(3):251-263.
39. Karovičová J., Kohajdová Z. Biogenic amines in food. *Agricultural and Food Sciences, Chemistry*. 2005;59:70-79.
40. Иванкин А. Н., Вострикова Н. Л., Куликовский А. В., Олиференко Г. Л. Микрокомпоненты пищевых систем на основе животного и других видов сырья. обзор. *Теория и практика переработки мяса*. 2018;3(1):16-28. doi:10.21323/2414-438X-2018-3-1-16-28.
41. Parente E., Martuselli M., Gardini F., Grieco S., Krudele M.A., Suzzi G. Evolution of microbial populations and biogenic amine production in dry sausages produced in Southern Italy. *J. Appl. Microbiol*. 2001;90:882-891. doi:10.1046/j.1365-2672.2001.01322.
43. Simon-Sarkadi L., Pasztor H. K., Dalmadi I. Kiskó G. Effect of high hydrostatic pressure processing on biogenic amine content of sausage during storage. *Food Res. Int*. 2012;47:380-384. doi:10.1016/j.foodres.2011.10.029.
44. Chung B. Y., Park S.Y., Byun Y.S., Son J. H., Choi Y. W., Cho Y.S., Kim H. O., Park C. W. Effect of different cooking methods on histamine levels in selected foods. *Ann Dermatol*. 2017;29(6):706-714. doi:10.5021/ad.2017.29.6.706.
45. Ozogul F., Ozogul Y. Biogenic amine content and biogenic amine quality indices of sardines (*Sardina pilchardus*) stored in modified atmosphere packaging and vacuum packaging. *Food Chem*. 2006;99:574-578. doi:10.1016/j.foodchem.2005.08.029.

46. Linares D. M., del Río B., Ladero V., Martínez N., Fernández M., Martín M. C., Álvarez M. A.. Factors influencing biogenic amines accumulation in dairy products. *J.Frontiers in Microbiology*. 2012;(3):180. doi:10.3389/fmicb.2012.00180.

47. Yucel Y., Ueren A. Biogenic amines in Turkish-type pickled cabbage : Effect of Salt and Citric Acid Concentration. *Acta Aliment*. 2008;37(1):115-122. doi: 10.1556/AAlim.2007.0022.

48. Lanciotti R., Patrignani F., Iucci L., Guerzoni M. E., Succi G., Belletti N., Gardini F. Influence of high-pressure homogenization of milk on the accumulation of biogenic amines during the ripening of Italian sheep's and cow's milk cheeses. *Food Chem*. 2007;104:693-701. doi:10.1016/j.foodchem.2006.12.017.

REFERENCES

1. Fricke J., Ávila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M., Zuberbier T., Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432. doi:10.1111/all.14037.

2. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., Giménez-Arnau A., Bousquet P. J., Bousquet J., Canonica G. W., Church M.K., Godse K.V., Grattan C. E., Greaves M. W., Hide M., Kalogeromitros D., Kaplan A. P., Saini S. S., Zhu X. J., Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-330. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.

3. Kang M. J., Kim H. S., Kim H. O., Park Y. M. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in korean patients. *Ann Dermatol*. 2009;21(3):226-229. doi:10.5021/ad.2009.21.3.226.

4. Zuberbier T., Abdul Latiff A. H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., Ballmer-Weber B., Bangert C., Ben-Shoshan M., Bernstein J. A., Bindslev-Jensen C., Brockow K., Brzoza Z., Chong Neto H. J., Church M. K., Criado P. R., Danilycheva I. V., Dressler C., Ensina L. F., Fonacier L., Gaskins M., Gáspár K., Gelincik A., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalo M., Grattan C., Grosber M., Hamelmann E., Hébert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Kessel A., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Lauerma A., Leslie T. A., Magerl M., Makris M., Meshkova R. Y., Metz M., Micallef D., Mortz C. G., Nast A., Oude-Elberink H., Pawankar R., Pigatto P. D., Ratti Sisa H., Rojo Gutiérrez M. I., Saini S. S., Schmid-Grendelmeier P., Sekerel B. E., Siebenhaar F., Siiskonen H., Soria A., Staubach-Renz P., Stingeni L., Sussman G., Szegedi A., Thomsen S. F., Vadasz Z., Vestergaard C., Wedi B., Zhao Z., Maurer M. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090.

5. Klocker J., Mätzler S. A., Huetz G. N., Drasche A., Kolbitsch C., Schwelberger H. G. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res*. 2005;54 (1):54-57. doi:10.1007/s00011-004-0425-7.

6. Figueroa K., Shankley N. One hundred years of histamine research. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2010; 709:1-9. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_1.

7. Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am. J. Clin. Nutr*. 200; 85(5):1185-1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.

8. Mikryukova N. V., Kalinina N. M. Role of diamine oxidase in the pathogenesis of chronic urticaria. *Medical Immunology*. 2022;24(1):181-186. (In Russ.). doi:10.15789/1563-0625-ROD-2204.

9. Bunselmeyer B., Laubach H. J., Schiller M., Stanke M., Luger T. A., Brehler R. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):116-126. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03110.x.

10. Magerl M., Pisarevskaja D., Scheufele R., Zuberbier T., Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010; 65(1):78-83. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02130.x.

11. Wagner N., Dirk D., Peveling-Oberhag A., Reese I., Rady-Pizarro U., Mitzel H., Staubach P. A. Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2017;31(4):650-655. doi:10.1111/jdv.13966.

12. Son J. H., Chung B. Y., Kim H. O., Park C. W. A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Ann. Dermatol*. 201; 30(2):164-172. doi:10.5021/ad.2018.30.2.164.

13. Visciano P., Schirone M. Update on Biogenic Amines in Fermented and Non-Fermented Beverages. *Foods*. 2022;11(3):353. doi:10.3390/foods11030353.

14. Sánchez-Pérez S., Comas-Basté O., Veciana-Nogués M. T., Latorre-Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021;13(5):1395. doi:10.3390/nu13051395.

15. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. doi:10.3390/biom10081181.

16. Doeun D., Davaatseren M., Chung M. S. Biogenic amines in foods. *Food Sci. Biotechnol*. 2017; 3;26(6):1463-1474. doi:10.1007/s10068-017-0239-3.

17. Cui Y., Liu W., Qu X., Chen Z., Zhang X., Liu T., Zhang L. A two component system is involved in

- acid adaptation of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. *Microbiol Res.* 2012;167(5):253-261. doi:10.1016/j.micres.2011.11.003.
18. Wang Y., Wu J., Lv M., Shao Z., Hungwe M., Wang J., Bai X., Xie J., Wang Y., Geng W. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021;9:612285. doi:10.3389/fbioe.2021.612285.
19. Banicod R. J. S, Ntege W., Njiru M. N., Abubakar W. H., Kanthenga H. T., Javaid A., Khan F. Production and transformation of biogenic amines in different food products by the metabolic activity of the lactic acid bacteria. *Int.J Food Microbiol.* 2025; 428:110996. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110996.
20. Sánchez-Pérez S., Comas-Basté O., Rabell-González J., Veciana-Nogués M. T., Latorre-Moratalla M. L., Vidal-Carou M. C. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods.* 2018;7(12):205. doi:10.3390/foods7120205.
21. Hrubisko M., Danis R., Huorka M., Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2228. doi: 10.3390/nu13072228.
22. Xu Y., Zang J., Regenstein J. M., Xia W. Technological roles of microorganisms in fish fermentation: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021; 61(6):1000-1012. doi: 10.1080/10408398.2020.1750342.
23. Bartowsky E. J., Stockley C. S. Histamine in Australian wines—a survey between 1982 and 2009. *Ann Microbiol.* 2011;(61):167-172.
24. Gardini F., Özogul Y., Suzzi G., Tabanelli G., Özogul F. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Front Microbiol.* 2016;7:1218. doi:10.3389/fmicb.2016.01218.
25. Latorre-Moratalla M. L., Bover-Cid S., Bosch-Fusté J., Vidal-Carou M. C. Influence of technological conditions of sausage fermentation on the aminogenic activity of *L. curvatus* CTC273. *Food Microbiol.* 2012;29(1):43-48. doi:10.1016/j.fm.2011.08.004.
26. Подсосная М. А., Родина Т. Г. Проблема гистамина в рыбной продукции. *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология.* 2004;1:30-32.
27. Ababouch L., Afilal M. E., Benabdelgelil X. Changes in amino-acids and biogenic amines in sardine (*Sardina pilchardus*) stored at ambient temperature (25-28 C) and in ice. *Int J Food Sci Technol.* 1991;26:297-306.
28. Visciano P., Schirone M., Tofalo R., Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol.* 2014;5:500. doi:10.3389/fmicb.2014.00500.
29. Visciano P., Scirone M., Paparella A. Review of Histamine and Other Biogenic Amines in Fish and Fish Products. *Foods.* 2020;9(12):1795. doi:10.3390/Foods9121795.
30. Roig-Sagués A. X., Molina A.P., Hernandez-Herrero M. M. Histamine - and tyramine-producing microorganisms in Spanish traditional cheeses. *Eur. Food Res. Technol.* 2002; 215(2):96-100. doi:10.1007/S00217-002-0521-2.
31. Sancak Y.C., Ekici K., İşleyici O. A study on the level of histamine in Herby cheese. *J. Milchwissenschaft-milk Science International.* 2005;(60):162-163.
32. Campos-Góngora E., González-Martínez M. T., López-Hernández A. A., Arredondo-Mendoza G. I., Ortega-Villarreal A. S., González-Martínez B. E. Histamine and tyramine in Chihuahua cheeses during the expiration date: relationship to the presence of tdc and hdc genes. *Molecules.* 2023;28(7):3007. doi:10.3390/molecules28073007.
33. Durak-Dados A., Michalski M., Osek J. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. *J Vet Res.* 2020; 64(2):281-288. doi:10.2478/jvetres-2020-0029.
34. Bermúdez R., Lorenzo J. M., Fonsec S., Franco I., Carballo J. Strains of *Staphylococcus* and *Bacillus* isolated from traditional sausages as producers of biogenic amines. *Front. Microbiol.* 2012;(3):151. doi:10.3389/fmicb.2012.00151.
35. Kulikovskii A. V., Ivankin A. N., Nicolaeva A. S. Content and accumulation of biogenic amines in meat product. *Journal «All about meat»* 2016;5:18-21. (In Russ.).
36. Bover-Cid S., Schoppen S., Izquierdo-Pulido M., Vidal-Carou, M. C. Relationship between biogenic amine contents and the size of dry fermented sausages. *Meat Sci.* 1999;51(4):305-311.
37. Suzzi G., Gardini F. Biogenic amines in dry fermented sausages: a Review. *Int J Food Microbiol.* 2003;88(1):41-54. doi:10.1016/S0168-1605(03)00080-1.
38. Stadnik J., Dolatowski Z. Biogenic amines in meat and fermented meat products. *Acta Sci. Polon. - Technol. Aliment.* 2010;9(3):251-263.
39. Karovičová J., Kohajdová Z. Biogenic amines in food. *Agricultural and Food Sciences, Chemistry.* 2005;59:70-79.
40. Ivankin A. N., Vostrikova N. L., Kulikovskii A.V., Oliferenko G. L. Microcomponents of food systems based on animal and other raw materials. review. *Theory and practice of meat processing.* 2018;3(1):16-28. (In Russ.). doi:10.21323/2414-438X-2018-3-1-16-28.
41. Parente E., Martuselli M., Gardini F., Grieco S., Krudele M.A., Suzzi G. Evolution of microbial populations and biogenic amine production in dry sausages produced in Southern Italy. *J.*

Appl. Microbiol. 2001;90:882-891. doi:10.1046/j.1365-2672.2001.01322.

43. Simon-Sarkadi L., Pasztor H. K., Dalmadi I. Kiskó G. Effect of high hydrostatic pressure processing on biogenic amine content of sausage during storage. Food Res. Int. 2012;47:380-384. doi:10.1016/j.foodres.2011.10.029.

44. Chung B. Y., Park S. Y., Byun Y. S., Son J. H., Choi Y. W., Cho Y. S., Kim H. O., Park C. W. Effect of different cooking methods on histamine levels in selected foods. Ann Dermatol. 2017;29(6):706-714. doi:10.5021/ad.2017.29.6.706.

45. Ozogul F., Ozogul Y. Biogenic amine content and biogenic amine quality indices of sardines (*Sardina pilchardus*) stored in modified atmosphere packaging and vacuum packaging. Food Chem. 2006;99:574-578. doi:10.1016/j.foodchem.2005.08.029.

46. Linares D. M., del Río B., Ladero V., Martínez N., Fernández M., Martín M. C., Álvarez M. A.. Factors influencing biogenic amines accumulation in dairy products. J. Frontiers in Microbiology. 2012;(3):180. doi:10.3389/fmicb.2012.00180.

47. Yucel Y., Ueren A. Biogenic amines in Turkish-type pickled cabbage : Effect of Salt and Citric Acid Concentration. Acta Aliment. 2008;37(1):115-122. doi: 10.1556/AAlim.2007.0022.

48. Lancioti R., Patrignani F., Iucci L., Guerzoni M. E., Succi G., Belletti N., Gardini F. Influence of high-pressure homogenization of milk on the accumulation of biogenic amines during the ripening of Italian sheep's and cow's milk cheeses. Food Chem. 2007;104:693-701. doi:10.1016/j.foodchem.2006.12.017.

ОСТРАЯ НЕЙРОПАТИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ: ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ БЕЛЛА ИЛИ НЕЙРОБОРРЕЛИОЗ? ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Корсунская Л. Л., Агеева Е. С., Гафарова М. Т., Токарев А. С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение 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: Корсунская Лариса Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: neurocrimea@mail.ru

For correspondence: Larisa L. Korsunskaya, MD, Professor, Head of Neurology and Neurosurgery Department, 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: neurocrimea@mail.ru

Information about authors:

Korsunskaya L. L., <http://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

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

Gafarova M. T., <http://orcid.org/0000-0002-4067-5825>

Tokarev A. S., <http://orcid.org/0009-0007-0665-1532>

РЕЗЮМЕ

Лайм-боррелиоз – это инфекционное заболевание, передающееся клещами рода *Ixodes*, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi*; нейроборрелиоз – клиническое проявление Лайм-боррелиоза, поражающее центральную и периферическую нервную систему. Симптомы нейроборрелиоза могут быть весьма неспецифичными или имитировать другие неврологические заболевания. Цель обзора – проанализировать по данным литературы случаи острой невропатии лицевого нерва у детей и их взаимосвязь с лайм-боррелиозом. Для подготовки нарративного обзора использовали базы данных PubMed, Medline, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» за период с 2008 по 2025 годы. Для поиска информации были использованы ключевые слова и словосочетания: «нейроборрелиоз», «прозопарез», «периферический паралич лицевого нерва», «болезнь Лайма», «лечение» и «диагностика» (на английском языке – «Neuroborreliosis», «Lyme Neuroborreliosis», «Lyme disease», «Post Lyme Disease Syndrome», «Peripheral Facial Palsy OR Bell's Palsy», «Diagnostic» и «Treatment»). Идиопатический периферический паралич лицевого нерва считается наиболее частой причиной прозопареза, однако у ряда пациентов является манифестирующим синдромом болезни Лайма. Нейроборрелиоз трудно диагностировать, особенно когда прозопарез является единственным клиническим проявлением заболевания. Во избежание ошибочной диагностики, практикующим врачам следует учитывать возможную этиологию. Терапия идиопатической формы традиционно основана на применении кортикостероидных препаратов, в то время как лечение пациентов при Лайм-боррелиозе антибиотиками позволяет добиться полного восстановления функции лицевого нерва, а также снизить риск развития будущих осложнений. В статье обоснованы различные терапевтические подходы к лечению идиопатической и связанной с Лайм-боррелиозом невропатии, что обуславливает важность проблемы своевременной точной диагностики.

Ключевые слова: периферический паралич лицевого нерва, болезнь Лайма, нейроборрелиоз, диагностика, лечение.

ACUTE FACIAL NERVE NEUROPATHY IN CHILDREN: IDIOPATHIC BELL Palsy OR NEUROBORRELIOSIS? DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

Korsunskaya L. L., Ageeva E. S., Gafarova M. T., Tokarev A. S.

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

SUMMARY

Lyme borreliosis is an infectious disease transmitted by ticks of the genus *Ixodes*, caused by the spirochete *Borrelia burgdorferi*; and neuroborreliosis is a clinical manifestation of Lyme borreliosis affecting the central and peripheral nervous systems. Symptoms of neuroborreliosis can be very nonspecific or imitate other neurological diseases. The objective of the review is to analyze cases of acute facial nerve neuropathy in children and their relationship with Lyme borreliosis according to the literature. The PubMed, Medline, eLibrary.Ru and CyberLeninka databases for the period from 2008 to 2025 were used to prepare the narrative review. The following keywords and phrases were used to search for information: «neuroborreliosis», «prosoparesis», «peripheral facial nerve palsy», «Lyme disease», «treatment» and «diagnosis» (in English – «Neuroborreliosis», «Lyme Neuroborreliosis», «Lyme disease», «Post Lyme Disease Syndrome», «Peripheral Facial Palsy OR Bell's Palsy», «Diagnostic» and «Treatment»). Idiopathic peripheral facial nerve palsy is considered the most common cause of prosoparesis, but in some patients it is the manifesting syndrome of Lyme disease. Neuroborreliosis is difficult to diagnose, especially when prosoparesis is the only clinical manifestation, so practitioners should consider the possible etiology to avoid misdiagnosis. Antibiotic therapy has allowed to achieve complete restoration of facial nerve function and avoid future complications, but corticosteroids are traditionally used in the idiopathic form. The difference in therapeutic approaches determines the importance of the problem of timely accurate diagnosis.

Key words: peripheral facial palsy, Lyme disease, neuroborreliosis, diagnosis, treatment.

Острая периферическая нейропатия лицевого нерва (НЛН) встречается у 5-21 из 100000 детей каждый год [1; 2]. Этиология включает инфекционные причины: болезнь Лайма, вирус простого герпеса, болезнь Рамсея Ханта, вирус ветряной оспы; острый средний отит, паротит; воспалительные заболевания; неопластические процессы; травмы и идиопатические причины [3-5]. Паралич Белла – самая распространённая форма невропатии лицевого нерва. В связи с тем, что этиологические факторы и патогенез паралича Белла не уточнены, часто в мировой литературе употребляется термин «идиопатический». Он встречается примерно у 23 человек на 100000 ежегодно или у одного человека на 60-70 на протяжении всей жизни. Заболевание носит сезонный характер и может возникать после переохлаждений и простудных заболеваний, хотя противовирусные препараты неэффективны. Исключение составляют случаи доказанной связи НЛН с вирусной этиологией, как, например, при синдроме Рамсея Ханта. Иногда при аутопсии обнаруживали неспецифические изменения со стороны лицевого нерва, которые, однако, не были воспалительными, какими их часто принято считать. Клиническая картина нейроборрелиоза у детей может различаться, и диагностика с последующим назначением адекватной терапии при манифестации изолированной нейропатией лицевого нерва является сложной проблемой [5-8].

Цель обзора — проанализировать по данным литературы случаи острой невропатии лицевого нерва у детей и их взаимосвязь с Лайм-боррелиозом.

Для подготовки нарративного обзора публикаций использовали базы данных PubMed, Medline, eLibrary.Ru и «КиберЛенинка».

Для поиска информации в eLibrary.Ru и в «КиберЛенинка» были использованы ключевые слова: «нейроборрелиоз», «нейропатия лицевого нерва», «прозопарез». Для поиска словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводился с внесением в диалоговое окно сочетания слов «нейропатия лицевого нерва» AND «болезнь Лайма» AND «лечение» AND «диагностика». В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам: ((Neuroborreliosis OR Lyme Neuroborreliosis OR Lyme disease OR Post Lyme Disease Syndrome) AND (Peripheral Facial Palsy OR Bell's Palsy) AND (Diagnostic) AND (Treatment)). Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовались операторы OR (любое из

ключевых слов) и AND (совокупность всех ключевых слов).

Даты публикаций ограничивали периодом с 1 января 2008 г. по 31 июня 2025 г. Поиск проводили среди публикаций, представленных на русском и английском языках. При работе с базами данных ограничивали поиск типом публикации, используя фильтр «статья».

При работе с базой данных eLibrary.Ru в диалоговом окне «Где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли, как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

Острый нейроборрелиоз Лайма является вторым по частоте клиническим проявлением острого инфекционного процесса после мигрирующей эритемы у взрослых, чаще всего в виде синдрома Баннварта (менингоградикулоневрита) [10]. Около 60% пациентов с синдромом Баннварта имеют поражение черепных нервов, могут быть затронуты все черепные нервы, за исключением обонятельного нерва. Лицевой нерв поражается более чем в 80% случаев при вовлечении черепных нервов, что наблюдается примерно у 5% пациентов любого возраста с диагностированной болезнью Лайма. Паралич мышц лица, по большинству наблюдений, обычно проявляется через 7-21 день после заражения человека. Часто наблюдается двустороннее проявление (примерно в 1/3 случаев). Чувство вкуса может не страдать. В односторонних случаях его может быть трудно отличить от идиопатического пареза лицевого нерва; однако иногда симптомы или анамнестические данные (например, мигрирующая эритема, корешковая боль) могут помочь и указать на нейроборрелиоз Лайма. В случае раннего боррелиоза Лайма специфические антитела класса IgM к *Borrelia* можно обнаружить, начиная с 3-й недели после заражения, а антитела класса IgG – с 6-й недели после заражения. С другой стороны, положительное обнаружение специфических антител IgM и/или IgG к боррелии само по себе не является признаком заболевания, вызванного *Borrelia burgdorferi*, поскольку повышенные титры антител IgG и IgM (в сыворотке и/или спинномозговой жидкости) нередко наблюдаются у здоровых людей в течение многих лет после адекватного лечения боррелиоза Лайма либо заражения без клинических проявлений. Серодиагностика системной инфекции *Borrelia* включает двухэтапный процесс: сначала скрининговый тест (иммуноферментный анализ), а затем подтверждающий тест (иммуноблоттинг). Тестирование спинномозговой жидкости обычно

может внести ясность в этом вопросе. Клинически предполагаемый диагноз нейроборрелиоза Лайма может быть подтвержден путем обнаружения интратекального синтеза специфических антител к боррелиям (положительный индекс специфических антител к боррелиям) в сочетании с воспалительными изменениями в спинномозговой жидкости. Интратекальный синтез антител, специфичных к *Borrelia*, начинается примерно на второй неделе заболевания и обнаруживается через 6–8 недель у более чем 99% пациентов. Отрицательное обнаружение антител в значительной степени исключает наличие боррелиоза Лайма у пациентов с нормальным иммунитетом и длительным течением заболевания. В большинстве случаев полная регрессия наблюдается в течение 1–2 месяцев независимо от тяжести паралича лицевого нерва. Остаточные симптомы или частичное выздоровление с лицевой синкинезией наблюдаются примерно у 5–10% пациентов [11].

Согласно ряду исследований, у детей риск развития нейроборрелиоза Лайма после укуса клеща выше, чем у взрослых. При этом НЛН является наиболее частым проявлением нейроборрелиоза Лайма у детей, и есть сообщения о частоте манифестации инфекционного процесса именно с НЛН у детей, достигающей до 55% [10] и даже 69% [11] случаев нейроборрелиоза.

Несмотря на то, что паралич Белла и болезнь Лайма являются наиболее распространенными причинами НЛН у детей [10–15], врачи часто не могут отличить их при поступлении без лабораторного тестирования, хотя эта дифференциация определяет терапию [13; 17; 18]. Согласно всем мировым рекомендациям, предполагаемый клинический диагноз нейроборрелиоза (поражение черепных нервов, менингит/менингоградикулит, энцефаломиелит) может быть окончательно подтвержден путем обнаружения воспалительных изменений в спинномозговой жидкости, связанных с интратекальным синтезом антител, специфичных к *Borrelia*, как было указано выше [11]. В то же время недавняя работа [15], проведенная в Дании, показала, что при периферическом параличе лицевого нерва у детей обнаружение сывороточных антител к *Borrelia* может снизить необходимость в люмбальной пункции. Из 326 пациентов с НЛН у 137 (42%) был диагностирован нейроборрелиоз, а у 151 (46%) – паралич Белла. Положительная прогностическая ценность только сывороточного IgG к боррелии составила 88% (95% ДИ 79–93), а отрицательная прогностическая ценность – 83% (95% ДИ 75–88), то есть положительная прогностическая ценность сывороточного IgG была высокой в исследовании, где почти у половины детей был диагностирован нейроборрелиоз. Таким образом, заключают авторы,

количество люмбальных пункций можно сократить, назначая всем детям с НЛН в условиях высокой эндемичности доксициклин, или назначая лечение детям с положительным результатом IgG к боррелии, а люмбальную пункцию выполнять только детям с серонегативным статусом при подозрении на НЛН, связанную с болезнью Лайма.

Наиболее выраженное и длительное, часто торпидное, течение НЛН, встречается, как правило, именно при боррелиозной, а также герпетической этиологии заболевания, когда требуется своевременная диагностика и специфическая терапия [1]. Кортикостероиды в лечении НЛН назначают при остром проявлении периферического паралича Белла независимо от возраста, на основе данных о благоприятных долгосрочных результатах функционального выздоровления у взрослых с параличом Белла [17; 19; 23; 24]. В то же время, НЛН, связанную с болезнью Лайма, следует лечить соответствующими пероральными антибиотиками [22; 25], паралич Белла – нет.

Согласно систематическому обзору [22], текущие научные данные о лечении антибиотиками нейроборрелиоза Лайма у детей очень ограничены, а существующие исследования имеют низкое качество. Два рандомизированных клинических исследования, одно проспективное и три ретроспективных когортных исследования были определены как исследования, подлежащие анализу. Все это старые исследования, некоторые из которых были проведены несколько десятилетий назад и не соответствуют современным стандартам клинических испытаний. Продолжительность лечения составляла 14 дней в рандомизированном и 10–30 дней в остальных исследованиях. Различная продолжительность лечения не сравнивалась. Только одно проспективное когортное исследование требовало положительного результата исследования спинномозговой жидкости в смысле «вероятного» случая нейроборрелиоза Лайма в качестве критерия включения; все остальные исследования основывали свои критерии включения на «возможном» случае нейроборрелиоза Лайма, который не требует обнаружения воспалительных изменений в спинномозговой жидкости для постановки диагноза и, таким образом, несет риск включения ложноположительных случаев. Чаще всего исследовался пенициллин G (5 исследований), за ним следовали цефтриаксон (4 исследования) и доксициклин (2 исследования). Несмотря на указанные методологические недостатки, важно, что во всех исследованиях показан благоприятный прогноз при нейроборрелиозе Лайма у детей. Неудовлетворительные результаты или неадекватный ответ на лечение практически не сообщались, независимо от используемого антибиотика.

Данные об использовании кортикостероидов у взрослых с нейроборрелиозом и у детей с любым типом периферической НЛН противоречивы [20-24]. Нет сопоставимых данных о НЛН при болезни Лайма у детей, и, более того, польза кортикостероидов даже при параличе Белла у детей неясна. Рандомизированных контролируемых исследований по лечению детей преднизолоном не проводилось [24], в основном в связи с тем, что, как правило, у детей с НЛН обычно наблюдается благоприятный исход. Недавние исследования обнаружили спорные либо худшие долгосрочные результаты, связанные с использованием кортикостероидов при остром параличе лицевого нерва, вызванном болезнью Лайма [23; 24].

Таким образом, можно отметить две основные причины, по которым важно исключить болезнь Лайма, когда у пациента наблюдается паралич Белла. Во-первых, нейроборрелиоз легко пропустить: пациенты с параличом лицевого нерва, вызванным болезнью Лайма, могут не иметь каких-либо других признаков или симптомов, и «идиопатический паралич Белла» может быть первым клиническим проявлением болезни. Если боррелиоз не диагностировать вовремя, не связав НЛН с данной инфекцией, это может привести к ранней или поздней распространенной болезни Лайма, которую сложнее лечить. Во-вторых, можно ухудшить состояние пациента при терапии НЛН как идиопатического паралича Белла. Назначение кортикостероидов является обычным лечением, НЛН иногда лечат неэффективными в данном случае противовирусными препаратами. Антибиотикотерапия, показанная в случае выявления болезни Лайма, может быть успешной в лечении НЛН и предупредить последующие стадии заболевания [25; 26]. Таким образом, болезнь Лайма следует рассматривать как возможную причину у любого пациента с новым началом паралича Белла, в первую очередь в эндемичных регионах и в соответствующий сезонный период.

Болезнь Лайма – частая причина паралича лицевого нерва у детей, проживающих в эндемичных регионах [31]. В ряде работ подчеркиваются трудности в диагностике этиологии НЛН, которые испытывают врачи приемных отделений в педиатрической службе. Для принятия первоначальных решений по тактике лечения врачи должны оценить вероятность болезни Лайма до того, как будут доступны результаты диагностических тестов. Целью исследований, проводимых в течение длительного периода работы с детьми, поступающими в стационар с симптомами НЛН, L.E. Nigrovic с соавт. [17; 27; 28] было изучение вероятности возникновения у врача подозрения на болезнь Лайма у ребенка в приемном отделении. Авторы проанализировали когорту детей в

возрасте от 1 до 21 года, которые проходили обследование на болезнь Лайма в отделении неотложной помощи Бостона. Лечащим врачам было предложено оценить вероятность болезни Лайма (по 10-балльной шкале). Определяли вероятный случай болезни Лайма у пациента с наличием мигрирующей эритемы или положительными результатами 2-уровневой серологии, у пациента с совместимыми симптомами. Зарегистрировали 1021 ребенка со средним возрастом 9 лет (межквартильный размах 5-13 лет), из них 238 (23%) имели болезнь Лайма. Анализ показал минимальную способность врача различать детей с болезнью Лайма. Из 554 детей, которые, по мнению лечащих врачей, маловероятно имели болезнь Лайма, у 65 (12%) была диагностирована болезнь Лайма, а из 127 детей, которые, по мнению лечащих врачей, с большой долей вероятности имели болезнь Лайма, 39 (31%) её не имели. Поскольку подозрение врача имеет лишь минимальную точность для диагностики болезни Лайма, требуется обязательное лабораторное подтверждение непосредственно после поступления пациента, чтобы избежать ошибок в диагностике. Следующие факторы были независимо связаны с параличом лицевого нерва, вызванным болезнью Лайма: появление симптомов в пик сезона болезни Лайма (с июня по октябрь), отсутствие герпетических поражений в анамнезе, наличие лихорадки и головной боли в анамнезе. В подгруппе пациентов без менингита как появление симптомов в сезон болезни Лайма, так и наличие головной боли оставались значимыми независимыми предикторами, в связи с чем детям, особенно если обращение в клинику происходит в разгар сезона заболеваемости болезнью Лайма или предъявляются жалобы на головную боль, рекомендуется серологические исследования и эмпирическое назначение антибиотиков [17; 27; 28].

Munro A. et al. [29] в графстве Гэмпшир в Великобритании, который является эндемичным регионом с высокой заболеваемостью болезнью Лайма, провели ретроспективный обзор обследований и лечения НЛН у детей с 2010 до 2017 гг в крупной университетской больнице, включая серологические исследования и методы лечения болезни Лайма. Всего было выявлено 93 ребёнка с равным соотношением мальчиков и девочек, медиана возраста составила 9,3 года (межквартильный размах 4,6-12 лет). Сыпь в анамнезе наблюдалась у 5,4%, укус клеща – у 14%, серологическое исследование на болезнь Лайма было проведено у 81,7% пациентов, из которых 29% дали положительный результат. Антибиотики были назначены 73,1% пациентам, пероральные стероиды – 44%, ацикловир – 17,2%. После анализа данных авторы сделали заключение о том, что болезнь Лайма

является значимой причиной НЛН у детей в этом эндемичном регионе Великобритании, и существовала значительная вариабельность подходов к лечению до публикации национальных рекомендаций. В регионах с эндемичной болезнью Лайма, подчеркивают авторы статьи, необходимо рассмотреть возможность внедрения клинических рекомендаций, указывающих на методы рутинного обследования и лечения НЛН, включая эмпирическое лечение болезни Лайма [29].

Ретроспективное когортное исследование детей в возрасте от 1 до 18 лет, получавших лечение (в регионе, эндемичном по болезни Лайма) было проведено в период с 2013 по 2018 год по поводу острой односторонней периферической НЛН [30]. В исследование было включено 306 детей; 82 (27%) имели НЛН Лайм-боррелиоз, 209 (68%) – паралич Белла и 15 (5%) – НЛН другой этиологии. Большинство детей с НЛН, связанной с боррелиозом, обращались в период с июня по ноябрь (93%), и по сравнению с параличом Белла чаще имели предшествующий продромальный период, включая лихорадку, недомогание, головную боль, миалгии и/или артралгии (55% против 6%, $p < 0,001$). Нейровизуализация и люмбальная пункция не добавили диагностической ценности при изолированной НЛН. Из 226 детей с параличом Белла или нейроборрелиозом с задокументированным последующим наблюдением паралич лица разрешился у всех, кроме одного. Не было никакой связи между окончательной оценкой выздоровления родителем/клиницистом и ранним применением кортикостероидов. Авторы считали «стандартной» антибактериальной терапией Лайма доксициклин (4,4 мг/кг в день, разделенный на два раза в день, до 100 мг на дозу, в течение 10–21 дня), амоксициллин (50 мг/кг в день, разделенные на 3 раза в день, до 500 мг на дозу, в течение 14–21 дня) или цефуроксим (30 мг/кг в день, разделенные на два раза в день, до 500 мг на дозу, в течение 14–21 дня). Стандартным курсом кортикостероидов считали преднизолон ≥ 2 мг/кг в день (до 60 мг в день; или альтернативный эквивалент глюкокортикоидов) в течение как минимум 5 дней. Таким образом, в этой большой одноцентровой когорте детей с острым началом одностороннего периферического НЛН паралич Белла и болезнь Лайма были наиболее распространенными причинами, как и в предыдущих отчетах в регионах, эндемичных по болезни Лайма. Не было обнаружено связи между использованием кортикостероидов и оценкой восстановления родителем/врачом при параличе Белла или НЛН, связанной с боррелиозом. Таким образом, роль кортикостероидов в воздействии на скорость или полную степень восстановления при параличе Белла у детей или НЛН при болезни Лайма оста-

ется неопределенной после этого ретроспективного исследования [30].

Случай сложной диагностики представлен авторами из Туниса [16] у 4-летнего мальчика, поступившего в отделение неотложной помощи с болью в животе, продолжавшейся в течение недели, и симметричным восходящим прогрессирующим слабости, приводящей к тяжелой дыхательной недостаточности, и сопровождавшейся билатеральным прозопарезом. Первоначально предполагался диагноз синдрома Гийена-Барре. Хотя пациент получил 2 курса (каждый по 5 дней) лечения внутривенным иммуноглобулином, клинического улучшения не наблюдалось. Диагноз нейроборрелиоза был подтвержден обнаружением специфических антител IgG и IgM в сыворотке крови. Мышечная слабость у пациента уменьшилась после двухнедельного курса цефтриаксона, затем было принято решение о проведении плазмафереза. Ребенок был выписан после полного исчезновения симптомов. Педиатрам следует учитывать боррелиозную этиологию при дифференциальной диагностике синдрома Гийена-Барре, особенно если состояние пациента не улучшилось после внутривенного введения иммуноглобулинов и преднизолона, подчеркивают авторы.

Специалистами Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского в течение последних лет активно изучается эпидемиология клещевых инфекций в Республике Крым [32; 33]. Авторы отмечают, что природные особенности Крымского полуострова могут благоприятствовать циркуляции возбудителей и формированию особых биогеоценозов, в которых активно функционируют природные очаги инфекций. Курортный статус полуострова, который посещают миллионы туристов, делает особенно актуальным анализ инфекций, передаваемых клещами. Из числа иксодовых клещей особое внимание с эпидемиологической точки зрения привлекает вид *I. ricinus*, численность которого на территории полуострова была высокой в последние годы, и являющийся наиболее частым переносчиком болезни Лайма. Целью исследования явился анализ клещей *I. Ricinus* для выявления ряда возбудителей, передаваемых клещами, в апреле–мае 2018 г [33]. После определения вида, клещи исследовались методом полимеразной цепной реакции на наличие генетических маркеров возбудителей инфекций, передаваемых клещами. Исследовано 294 экземпляра клещей *I. ricinus*, из которых в 57 (19,4%) из 294 выявлены ДНК-маркеры ряда возбудителей, в 40 (13,6%) выявлен ДНК-маркер возбудителя иксодового клещевого боррелиоза, но только у 5 (1,7%) клещей обнаружена ДНК *Borrelia miyamotoi*, в 33 – другие инфекцион-

ные агенты, передаваемые клещами. *Borrelia miyamotoi* имеет отдалённое родство с бактериями *B. burgdorferi*, вызывающими болезнь Лайма, может вызывать рецидивирующее заболевание, похожее на болезнь Лайма, и есть единичные сообщения о тяжёлом менингоэнцефалите у пациентов с ослабленным иммунитетом, диагностированном при этой инфекции [34].

В то же время по информации Роспотребнадзора РК и Севастополя, опубликованной в СМИ в июле 2025 г., с начала текущего года на территории Крыма и Севастополя зарегистрировано 30 случаев заболевания иксодовым клещевым боррелиозом. При этом, отмечается, что в 2024 году за аналогичный период боррелиозом заболели 43 человека [35; 36].

За последние 5 лет в Республиканской детской клинической больнице пролечено 220 пациентов с НЛН, поступивших из разных регионов Республики Крым. Рутинно диагностика БЛ не проводилась, и ни у одного из них боррелиоз не диагностирован как этиологическая причина НЛН. Специалисты РДКБ отмечают у большинства пациентов идиопатический характер заболевания либо связь нейропатии с какими-либо из обычных инфекционных процессов детского возраста, острым отитом, синуситом; не было случаев предшествующего укуса клеща и хронизации неврологического поражения. У всех пациентов заболевание носило доброкачественный характер с практически полным восстановлением. Таким образом, низкий процент инфицирования клещей, клинические данные свидетельствуют о достаточно низком, но отнюдь не нулевом риске наличия болезни Лайма у пациентов детского возраста с манифестацией в виде нейропатии лицевого нерва.

Учитывая значительное число граждан, прибывающих в Республику Крым из регионов с высоким риском наличия клещевых инфекций, сезонность курортного периода, совпадающую с сезонностью активации клещей, настороженность специалистов здравоохранения в отношении болезни Лайма должна быть достаточно высокой, особенно в летние месяцы. Важным является факт различающихся терапевтических подходов при подтвержденной болезни Лайма и идиопатическом параличе Белла.

Таким образом, болезнь Лайма является одной из основных причин нейропатии лицевого нерва. У детей НЛН выступает одним из характерных начальных проявлений болезни, в связи с чем необходимо проводить диагностику и своевременно назначать антибиотикотерапию. Несмотря на ограниченность исследований, анализ результатов, представленных в публикациях, показал эффективность антибиотикотерапии при нейроборрелиозе у детей.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest. Funding. This study was not supported by any external funding sources.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н. В., Голяков Д. А., Пульман Н. Ф., Иванова М. В., Карасев В. В., Савина М. В. Невропатии лицевого нерва: клинические особенности и возможности улучшения исходов. Детские инфекции. 2008; 7(3):16-23.
2. Wohrer D., Moulding T., Titomanlio L., Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. Children (Basel). 2022; 17;9(2):273. doi:10.3390/children9020273.
3. Arnason S., Hultcrantz M., Nilsson A., Laestadius Å. Peripheral facial nerve palsy in children in a *Borrelia* high-endemic area, a retrospective follow-up study. Acta Paediatr. 2020;109(6):1229-1235. doi:10.1111/apa.15063
4. Babl F., Kochar A., Osborn M., et al.; Predict Network. Risk of leukemia in children with peripheral facial palsy. Ann Emerg Med. 2021;77(2):174-177. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.06.029
5. Bilge S., Mert G. G., Hergüner M. Ö., İncecik F., Sürmelioğlu Ö., Bilen S., Yılmaz L. Peripheral facial nerve palsy in children: clinical manifestations, treatment and prognosis. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2022;58(1):152. doi:10.1186/s41983-022-00596-1.
6. Kim S. J., Lee H. Y. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. J Korean Med Sci. 2020 Aug 3;35(30):e245. doi:10.3346/jkms.2020.35.e245.
7. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(549):4-30
8. Климкин А. В., Скрипченко Н. В., Войтенков В. Б., Бедова М. А. Этиология и патогенез паралича Белла. Российский неврологический журнал. 2020;25(2):22-27. doi:10.30629/2658-7947-2020-25-2-22-27
9. Кулакова Е. Н., Настаушева Т. Л., Кондратьева И. В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review: история, теория и практика. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3): 210–222. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271
10. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, Krause A, Ruf B, Dersch R; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. Ger Med Sci. 2020;18:Doc03. doi:10.3205/000279.

11. Øymar K., Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(2):88-94. doi: 10.1080/00365540802593453.
12. Fingerle V., Eiffert H., Gessner A., Göbel U., Hofmann H., Hunfeld K. P., Krause A., Pfister H. W., Reischl U., Sing A., Stanek G., Wilske B., Zöller L. Lyme Borreliose. 2. Auflage. München: Urban & Fischer; 2017. (MiQ – Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Untersuchung).
13. Kozak S., Kaminiów K., Kozak K., Paprocka J. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain Sci.* 2021;11(6):758. doi:10.3390/brainsci11060758
14. Nilsson P. O., Tjernberg I. Lyme Neuroborreliosis-significant local variations in incidence within a highly endemic region in Sweden. *Microorganisms.* 2023;11(4):917. doi:10.3390/MICROORGANISMS11040917
15. Bloch J., Schmidt L., Vissing N., Nielsen A.C.Y., Glenthøj J. P., Smith B., Lisby J. G., Nielsen L., Tetens M., Lebech A. M., Nygaard U. Peripheral facial palsy in children: Serum Borrelia antibodies may reduce the need for lumbar puncture. *Acta Paediatr.* 2025;114(1):122-130. doi:10.1111/apa.17414.
16. Elleuch A., Loukil M., Hsairi M., Feki M., Gargouri L., Mahfoudh A. Plasma Exchange for Lyme Neuroborreliosis delayed diagnosis: A case report. *Tunis Med.* 2023 Jun 5;101(6):588-590.
17. Nigrovic L.E., Bennett J.E., Balamuth F., et al.; for Pedi Lyme Net . Accuracy of clinician suspicion of Lyme disease in the emergency department. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20171975.
18. Greiter B. M., Sidorov S., Osuna E., Seiler M., Relly C., Hackenberg A., Luchsinger I., Cannizzaro E., Martin R., Marchesi M., von Felten S., Egli A., Berger C., Meyer Sauteur P. M. Clinical characteristics and serological profiles of Lyme disease in children: a 15-year retrospective cohort study in Switzerland. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;48:101143. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101143.
19. Garro A., Nigrovic L. E. Managing peripheral facial palsy. *Ann Emerg Med.* 2018; 71(5):618-624.
20. Sullivan F. M., Swan I.R.C., Donnan P. T., et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1598–1607
21. Engström M., Berg T., Stjernquist-Desatnik A., et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):993-1000.
22. Dersch R., Hottenrott T., Schmidt S., Sommer H., Huppertz H. I., Rauer S., Meerpohl J. J. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC Neurol.* 2016 Sep;16(1):189. doi: 10.1186/s12883-016-0708-y.
23. Jowett N., Gaudin R. A., Banks C. A., Hadlock T. A. Steroid use in Lyme disease-associated facial palsy is associated with worse long-term outcomes. *Laryngoscope.* 2017;127(6):1451-1458.
24. Karlsson S., Arnason S., Hadziosmanovic N., et al. The facial nerve palsy and cortisone evaluation (FACE) study in children: protocol for a randomized, placebo-controlled, multicenter trial, in a Borrelia burgdorferi endemic area. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):220. doi:10.1186/S12887-021-02571-W
25. Arnason S., Skogman B. H. Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):332. doi:10.1186/S12887-022-03335-W
26. Yang J., Wen S., Kong J, Yue P, Cao W, Xu X, Zhang Y, Chen J, Liu M, Fan Y., Luo .L, Chen T., Li L., Li B., Dong Y., Luo S., Zhou G., Liu A., Bao F. Forty Years of Evidence on the Efficacy and Safety of Oral and Injectable Antibiotics for Treating Lyme Disease of Adults and Children: A Network Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e0076121. doi:10.1128/Spectrum.00761-21.
27. Nigrovic L. E., Thompson A. D., Fine A. M., Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1080–e1085
28. Nigrovic L. E., Neville D. N., Balamuth F., Levas M. N., Bennett J. E., Kharbanda A. B., Thompson A. D., Branda J. A., Garro A. C.; Pedi Lyme Net Working Group. Pediatric Lyme Disease Biobank, United States, 2015-2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Dec;26(12):3099-3101. doi: 10.3201/eid2612.200920.
29. Munro A. P. S., Dorey R. B., Owens D. R., et al. High frequency of pediatric facial nerve palsy due to Lyme disease in a geographically endemic region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;132:109905. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109905.
30. Guez-Barber D., Swami S. K., Harrison J. B., McGuire J. L. Differentiating Bell's Palsy From Lyme-Related Facial Palsy. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2021053992. doi:10.1542/peds.2021-053992.
31. Dos A. H., Sørensen N. V., Sagar M. V., Lebech A. M., Hougaard A., Stenør C. Clinical Characteristics in Danish Children and Adults Diagnosed With Neuroborreliosis: A Retrospective Study From January 2016 to January 2024. *Eur J Neurol.* 2025;32(7):e70250. doi: 10.1111/ene.70250.
32. Гафарова М. Т., Алиева Э. Э., Малый К. Д., Бондаренко Е. И. Исследование циркуляции возбудителей природно-очаговых инфекций на территории полуострова Крым. Сборник мате-

риалов конгресса «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022», Москва; 2022:71-72.

33. Гафарова М. Т., Бондаренко Е. И., Алиева Э. Э., Малый К. Д., Кубышкин А. В. Исследование на Крымском полуострове клещей *I. Ricinus*, как переносчиков ряда возбудителей инфекций, передаваемых клещами. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва; 2020:54

34. Cleveland D. W., Anderson C. C., Brissette C. A. *Borrelia miyamotoi*: A Comprehensive Review. *Pathogens*. 2023;12(2):267. doi:10.3390/pathogens12020267.

35. Вести Севастополь. В Крыму и Севастополе 30 человек заболели боррелиозом после укуса клещей. URL: <https://vesti92.ru/2025/07/21/v-Krymu-i-Sevastopole-30-chelovek-zaboleli-borreliazom-posle-ukusa-kleshej.html>. (Дата обращения 21.07.2025).

36. Вести Крым. Клещевой боррелиоз выявили у 21 крымчанина. URL: <https://vesti-k.ru/news/2024/07/01/kleshevoj-borreliaz-vyyavili-u-21-krymchanina/>. (Дата обращения 20.09.2025).

REFERENCES

1. Skripchenko N. V., Golyakov D. A., Pulman N. F., Ivanova M. V., Karasev V. V., Savina M. V. Facial nerve neuropathies: clinical features and possibilities for improving outcomes. *Childhood infections*. 2008; 7(3):16-23. (In Russ).
2. Wohrer D., Moulding T., Titomanlio L., Lengart L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel)*. 2022; 17;9(2):273. doi:10.3390/children9020273.
3. Arnason S., Hulterantz M., Nilsson A., Laestadius Å. Peripheral facial nerve palsy in children in a *Borrelia* high-endemic area, a retrospective follow-up study. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1229-1235. doi:10.1111/apa.15063
4. Babl F., Kochar A., Osborn M., et al.; Predict Network. Risk of leukemia in children with peripheral facial palsy. *Ann Emerg Med*. 2021;77(2):174-177. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.06.029
5. Bilge S., Mert G. G., Hergüner M. Ö., İncecik F., Sürmelioglu Ö., Bilen S., Yılmaz L. Peripheral facial nerve palsy in children: clinical manifestations, treatment and prognosis. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2022;58(1):152. doi:10.1186/s41983-022-00596-1.
6. Kim S. J., Lee H. Y. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug 3;35(30):e245. doi:10.3346/jkms.2020.35.e245.
7. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(549):4-30
8. Klimkin A. V., Skripchenko N. V., Voitenkov V. B., Bedova M. A. Etiology and Pathogenesis of Bell's Palsy. *Russian neurological journal*. 2020;25(2):22-27. (In Russ.). doi:10.30629/2658-7947-2020-25-2-22-27.
9. Kulakova E.N., Nastaushcheva T.L., Kondratyeva I.V. Systematic review of literature on scoping review methodology: history, theory, and practice. *Issues of Modern Pediatrics*. 2021;20(3):210-222. doi:10.15690/vsp.v20i3/2271. (In Russ).
10. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz H, Hunfeld KP, Krause A, Ruf B, Dersch R; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci*. 2020;18:Doc03. doi:10.3205/000279.
11. Øymar K., Tveitnes D. Clinical characteristics of childhood Lyme neuroborreliosis in an endemic area of northern Europe. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(2):88-94. doi:10.1080/00365540802593453.
12. Fingerle V., Eiffert H., Gessner A., Göbel U., Hofmann H., Hunfeld K. P., Krause A., Pfister H. W., Reischl U., Sing A., Stanek G., Wilske B., Zöller L. Lyme Borreliose. 2. Auflage. München: Urban & Fischer; 2017. (MiQ – Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Untersuchung).
13. Kozak S., Kaminiów K., Kozak K., Paprocka J. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain Sci*. 2021;11(6):758. doi:10.3390/brainsci11060758
14. Nilsson P. O., Tjernberg I. Lyme Neuroborreliosis-significant local variations in incidence within a highly endemic region in Sweden. *Microorganisms*. 2023;11(4):917. doi:10.3390/MICROORGANISMS11040917
15. Bloch J., Schmidt L., Vissing N., Nielsen A.C.Y., Glenthøj J. P., Smith B., Lisby J. G., Nielsen L., Tetens M., Lebech A. M., Nygaard U. Peripheral facial palsy in children: Serum *Borrelia* antibodies may reduce the need for lumbar puncture. *Acta Paediatr*. 2025;114(1):122-130. doi:10.1111/apa.17414.
16. Elleuch A., Loukil M., Hsairi M., Feki M., Gargouri L., Mahfoudh A. Plasma Exchange for Lyme Neuroborreliosis delayed diagnosis: A case report. *Tunis Med*. 2023 Jun 5;101(6):588-590.
17. Nigrovic L.E., Bennett J.E., Balamuth F., et al.; for Pedi Lyme Net . Accuracy of clinician suspicion of Lyme disease in the emergency department. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20171975.
18. Greiter B. M., Sidorov S., Osuna E., Seiler M., Relly C., Hackenberg A., Luchsinger

- I., Cannizzaro E., Martin R., Marchesi M., von Felten S., Egli A., Berger C., Meyer Sauter P. M. Clinical characteristics and serological profiles of Lyme disease in children: a 15-year retrospective cohort study in Switzerland. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;48:101143. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101143.
19. Garro A., Nigrovic L. E. Managing peripheral facial palsy. *Ann Emerg Med.* 2018; 71(5):618-624.
20. Sullivan F. M., Swan I.R.C., Donnan P. T., et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1598-1607.
21. Engström M., Berg T., Stjernquist-Desatnik A., et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):993-1000.
22. Dersch R., Hottenrott T., Schmidt S., Sommer H., Huppertz H. I., Rauer S., Meerpohl J. J. Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC Neurol.* 2016 Sep;16(1):189. doi: 10.1186/s12883-016-0708-y.
23. Jowett N., Gaudin R. A., Banks C. A., Hadlock T. A. Steroid use in Lyme disease-associated facial palsy is associated with worse long-term outcomes. *Laryngoscope.* 2017;127(6):1451-1458.
24. Karlsson S., Arnason S., Hadziosmanovic N., et al. The facial nerve palsy and cortisone evaluation (FACE) study in children: protocol for a randomized, placebo-controlled, multicenter trial, in a *Borrelia burgdorferi* endemic area. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):220. doi:10.1186/S12887-021-02571-W
25. Arnason S., Skogman B. H. Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):332. doi:10.1186/S12887-022-03335-W
26. Yang J., Wen S., Kong J, Yue P, Cao W, Xu X, Zhang Y, Chen J, Liu M, Fan Y., Luo .L, Chen T., Li L., Li B., Dong Y., Luo S., Zhou G., Liu A., Bao F. Forty Years of Evidence on the Efficacy and Safety of Oral and Injectable Antibiotics for Treating Lyme Disease of Adults and Children: A Network Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e0076121. doi:10.1128/Spectrum.00761-21.
27. Nigrovic L. E., Thompson A. D., Fine A. M., Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1080-e1085
28. Nigrovic L. E., Neville D. N., Balamuth F., Levas M. N., Bennett J. E., Kharbanda A. B., Thompson A. D., Branda J. A., Garro A. C.; Pediatric Lyme Net Working Group. Pediatric Lyme Disease Biobank, United States, 2015-2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Dec;26(12):3099-3101. doi: 10.3201/eid2612.200920.
29. Munro A. P. S., Dorey R. B., Owens D. R., et al. High frequency of pediatric facial nerve palsy due to Lyme disease in a geographically endemic region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;132:109905. doi:10.1016/j.ijporl.2020.109905.
30. Guez-Barber D., Swami S. K., Harrison J. B., McGuire J. L. Differentiating Bell's Palsy From Lyme-Related Facial Palsy. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2021053992. doi:10.1542/peds.2021-053992.
31. Dos A. H., Sørensen N. V., Sagar M. V., Lebech A. M., Hougaard A., Stenør C. Clinical Characteristics in Danish Children and Adults Diagnosed With Neuroborreliosis: A Retrospective Study From January 2016 to January 2024. *Eur J Neurol.* 2025;32(7):e70250. doi: 10.1111/ene.70250.
32. Gafarova M.T., Alieva E.E., Maly K.D., Bondarenko E.I. Study of the circulation of pathogens of natural focal infections on the territory of the Crimean Peninsula. Collection of materials of the Congress «Molecular Diagnostics and Biosafety 2022»; Moscow. 2022:71-72. (In Russ).
33. Gafarova M.T., Bondarenko E.I., Alieva E.E., Maly K.D., Kubyshkin A.V. Study of I. Ricinus mites on the Crimean Peninsula as carriers of a number of tick-borne pathogens. *Infectious Diseases in the Modern World: Epidemiology, Diagnostics, Treatment, and Prevention. Collection of Papers from the XII Annual All-Russian Internet Congress on Infectious Diseases with International Participation.* Edited by V.I. Pokrovsky. Moscow; 2020:54. (In Russ).
34. Cleveland D. W., Anderson C. C., Brissette C. A. *Borrelia miyamotoi*: A Comprehensive Review. *Pathogens.* 2023;12(2):267. doi: 10.3390/pathogens12020267.
35. Vesti Sevastopol. 30 people contracted borreliosis after tick bites in Crimea and Sevastopol. URL: <https://vesti92.ru/2025/07/21/v-Krymu-i-Sevastopole-30-chelovek-zaboleli-borreliozom-posle-ukusa-kleshej.html>. (Accessed July 21, 2025).
36. Vesti Krym. Tick-borne borreliosis diagnosed in 21 Crimeans. URL: <https://vesti-k.ru/news/2024/07/01/kleshevoj-borrelioz-vyyavili-u-21-krymchanina/>. (Accessed September 20, 2025).

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕПАРАЗИТАРНЫХ КИСТ ПЕЧЕНИ

Ян И., Варганова С. С., Варганов А. С., Ветшев Ф. П., Русскова К. С., Жемерикин Г. А., Егоров А. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Большая Пироговская улица, д. 6, стр. 1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Варганова С. С., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: Sofa-Var2002@list.ru

For correspondence: Vartanova S. S., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), e-mail: Sofa-Var2002@list.ru

Information about authors:

Yang Y., <https://orcid.org/0009-0004-3504-4385>

Vartanova S. S., <https://orcid.org/0009-0009-7496-6450>

Vartanov A. S., <https://orcid.org/0009-0000-6110-854X>

Vetshev F. P., <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Russkova K. S., <https://orcid.org/0000-0003-2150-7567>

Zhemerikin G. A., <https://orcid.org/0000-0002-4241-4856>

Egorov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-8082-1495>

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее часто встречаемых доброкачественных образований печени являются непаразитарные кисты. Актуальность проблемы вызвана повышением частоты выявляемости и риском развития осложнений заболевания. Распространенность непаразитарных кист в мире составляет 5-10%. Тактика ведения больных с непаразитарными кистами печени включает динамическое наблюдение и хирургическое лечение. Современные технологии позволяют провести эффективное малоинвазивное лечение, не уступающее по результативности традиционным операциям, однако вопрос выбора хирургического вмешательства остается открытым. Цель настоящей работы: провести анализ актуальных публикаций, посвященных малоинвазивным методам лечения непаразитарных кист печени, а также оценить преимущества и недостатки каждого из методов. Проведен поиск литературы на русском и английском языках по базам данных: e-library, Cyberleninka, DisserCat, PubMed, Google Scholar за период 1956-2025 гг. Проанализировав данные литературы, мы пришли к выводу, что сегодня отсутствует единое мнение о выборе хирургической тактики лечения непаразитарных кист печени. Несмотря на значимые достижения малоинвазивной хирургии, существенного прогресса в снижении частоты рецидивов достигнуто не было. Авторы сходятся во мнении, что выбор того или иного метода лечения непаразитарных кист печени производят индивидуально, учитывая размеры, количество кист и их взаимосвязь с окружающими структурами. Анализ литературы не дал однозначный ответ на вопрос о том, какой малоинвазивный метод хирургического лечения является наиболее эффективным. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, а также создание единого алгоритма хирургического лечения непаразитарных кист печени.

Ключевые слова: непаразитарные кисты печени, малоинвазивная хирургия, эндовидеохирургия, чрескожные методы лечения, термическая абляция

NEW APPROACHES IN MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SIMPLE LIVER CYSTS

Yang Y., Vartanova S. S., Vartanov A. S., Vetshev F. P., Russkova K. S., Zhemerikin G. A., Egorov A. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Simple cysts are one of the most common benign liver lesions. The relevance of the problem is due to the increasing frequency and the risk of complications. The prevalence of simple liver cysts in the world is 5-10%. The management of simple liver cysts includes dynamic monitoring and surgical treatment. Modern surgical technologies allow for effective minimally invasive treatment that is as effective as traditional surgeries, but the choice of surgical intervention remains open. The purpose of this study is to analyze current publications on minimally invasive methods of treating simple liver cysts and to evaluate the advantages and disadvantages of each method. A literature search was conducted in Russian and English across databases: E-library, Cyberleninka, DisserCat, PubMed, Google Scholar for the period 1956-2025. Analyzing the literature data, we concluded that there is no consensus on the surgical treatment of simple liver cysts. Despite significant achievements in minimally invasive surgery, no substantial progress has been made in reducing recurrence frequency. The authors agree that the choice of a particular treatment method for simple liver cysts is made individually, considering the size, number of cysts, and their relationship with surrounding structures. The literature review did not provide a definitive answer to the question of which minimally invasive surgical treatment method is the most effective.

Further research dedicated to this issue is necessary, as well as the creation of a unified algorithm for the surgical treatment of simple liver cysts.

Key words: simple liver cysts, minimally invasive surgery, endovideosurgery, percutaneous treatment methods, thermal ablation.

Одним из наиболее распространенных доброкачественных образований печени являются непаразитарные кисты печени (НКП). Актуальность проблемы НКП вызвана повышением частоты выявления и риском развития осложнений заболевания [1]. Непаразитарные кисты представляют собой доброкачественные жидкостные образования. Впервые НКП описал F. Bristowe в 1856 г. [2] у больного с поликистозом печени и почек. К 1937 г. было известно уже о 499 наблюдениях НКП, а с внедрением в клиническую практику ультразвуковых аппаратов количество упоминаний о НКП значительно возросло [3]. Сегодня распространенность НКП в мире, по различным источникам, составляет 5-10% [4]. Среди всех НКП более 90% составляют истинные кисты, отличительной чертой которых является наличие внутренней выстилки из однослойного эпителия (кубического или цилиндрического), секретирующего серозный компонент [3]. Тактика ведения больных с непаразитарными кистами печени включает динамическое наблюдение и хирургическое лечение. Считается, что при кистах небольших размеров (менее 5 см), при условии отсутствия клинической симптоматики и тенденции к росту, достаточно динамического наблюдения [5]. При этом не сформулирован единый алгоритм хирургического лечения пациентов, который позволил бы выбрать объем вмешательства с учетом размера, локализации и количества кист [6]. Исходя из вышесказанного, лечение больных с непаразитарными кистами печени остается актуальной проблемой хирургии.

Цель: провести обзор актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных малоинвазивным методам лечения НКП, а также оценить преимущества и недостатки каждого из методов.

Проведен поиск литературы на русском языке по базам данных: E-library, Cyberleninka, DisserCat за период 1990-2025 гг. по ключевым словам: малоинвазивные методы лечения, непаразитарные кисты печени, эндовидеохирургия, роботическая хирургия, лапароскопическая фенестрация, чрескожные методы лечения, пункция, склерозирование, дренирование, эндоскопическое дренирование, термическая абляция, микроволновая абляция, радиочастотная абляция. Поиск литературы на английском языке осуществлялся

по библиографическим базам данных: PubMed, Google Scholar с 1956 по 2025 гг. по ключевым словам: minimally invasive treatment methods, simple liver cysts, endovideosurgery, robotic surgery, laparoscopic fenestration, percutaneous treatment methods, puncture, sclerosation, drainage, endoscopic drainage, thermal ablation, microwave ablation, radiofrequency ablation.

Диагностика непаразитарных кист печени

Существуют различные классификации НКП, основанные на этиологии заболевания, локализации, количестве и размере кистозных полостей, а также на морфологической характеристике внутренней выстилки и жидкостного содержимого. В Российской Федерации (РФ) наиболее распространена классификация Б. В. Петровского 1972 года [1]. Согласно ей, выделяют поликистоз печени; истинные кисты печени; ложные кисты печени; околопеченочные кисты; кисты печеночных связок.

При неосложненных НКП малого размера физикальный осмотр не выявит специфических изменений. Лабораторные показатели, как правило, не превышают нормативных значений, за исключением случаев массивного замещения паренхимы печени кистозными полостями с развитием печеночной недостаточности и/или сдавлением желчных протоков, приводящим к механической желтухе, а также инфицирования кисты [7]. Ультразвуковое исследование (УЗИ), как метод первичной диагностики, выявляет анэхогенные образования с четкими ровными контурами, но его применение ограничено при оценке множественных крупных кист и малом объеме сохранной паренхимы печени. Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) точнее дифференцируют содержимое кист, их объем и расположение, а также позволяют оценить остаточный объем сохранной паренхимы печени при поликистозе. Среди трёх методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) наибольшей чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью обладает МРТ, для которой данные показатели составляют около 96%, для КТ эти параметры колеблются от 61% до 76%, а чувствительность и специфичность УЗИ приближены к 90% [8; 9]. Важно дифференцировать истинные кисты печени от паразитарных и от других опухолевых образований, таких как цистаденома и

цистаденокарцинома. Наиболее распространенным среди паразитарных заболеваний печени является эхинококкоз, для которого характерны двойной контур стенки, наличие в просвете кисты гиперэхогенных структур в виде «развивающейся ленты», а также мультивезикулярных включений при формировании дочерних кист, подтверждают диагноз специфические серологические тесты. Диагностика цистаденом и цистаденокарцином основана на следующих критериях: утолщение стенки >2 мм с кальцификацией, наличие васкуляризированных перегородок и пристеночных образований. В случае возникновения сомнений целесообразно выполнять КТ/МРТ с контрастным усилением [9].

Хирургические методы лечения непаразитарных кист печени

Методы лечения НКП включают: резекцию печени и фенестрацию кист, выполняемые из открытого, лапароскопического и робот-ассистированного доступов; чрескожные чреспеченочные пункции, дренирование и склерозирование кист под контролем УЗИ; эндоскопическое дренирование; термические методы локальной деструкции. Вопрос выбора хирургического вмешательства остается открытым. Современные технологии позволяют провести эффективное малоинвазивное лечение, не уступающее по результативности традиционным операциям, однако в случае резекции и фенестрации различия заключаются лишь в доступе, а к истинно малоинвазивным стоит отнести чрескожные и эндоскопические пункционные методы лечения. В прошлом столетии для лечения крупных кист широко применяли резекцию печени. В настоящее время данный метод имеет ограниченный ряд строгих показаний, таких как поликистоз печени, Болезнь Кароли и др. В конце 1980-х - начале 1990-х годов получили развитие лапароскопические методы в абдоминальной хирургии, а о первой лапароскопической резекции доброкачественных опухолей печени в мире сообщили Reich и соавторы в 1991 году [10]. Нашли свое применение и роботизированные хирургические системы, позволяющие в значительной степени увеличить прецизионность манипуляций, особенно удобно их использование при гигантских размерах и «трудной» локализации кист у больных с поликистозом печени. По мере развития малоинвазивных технологий хирургическое лечение НКП постепенно эволюционировало от традиционной хирургии к органосохраняющей. Малоинвазивные операции становятся альтернативой лапаротомии по причине их меньшей травматичности, сопоставимой с традиционными операциями эффективности, более быстрой реабилитации пациентов и лучшего косметического эффекта. Стоит отметить, что в ряде случаев

(крупные толстостенные кисты с внутренними перегородками, локализация вблизи ворот печени, невозможность исключения паразитарного генеза) малоинвазивные методы могут быть неэффективны [8; 10].

Фенестрация непаразитарных кист печени

В 1968 г. Lin T. Y. [11] предложил фенестрацию в качестве основного метода лечения НКП. В 1991 г. Garden O. J. [12] была выполнена первая лапароскопическая фенестрация, а в 1997 году Fabiani P., et al. [13] выполнили ее 10 пациентам с НКП. Авторы пришли к выводу, что данный малоинвазивный метод является эффективным, безопасным и более удобным для хирурга. Другие исследователи представили модифицированные варианты операции, которые заключаются в полноценном удалении экстрапаренхиматозной части кисты с деэпителизацией ее стенок электро-, аргонплазменной и лазерной коагуляцией, воздействием CO₂ лазера, а также дополнительной инъекцией склерозанта в остаточную полость [14-16]. Однако лапароскопическая фенестрация имеет некоторые ограничения, которые заключаются в технически сложном доступе при локализации кист в IVa, VI, VII, VIII сегментах печени. При данной локализации роботический доступ расширяет возможности хирурга и позволяет провести операцию в запланированном объеме [17]. Частота рецидивов как после открытой, так и после лапароскопической фенестрации, по данным литературы, составляет около 5-20%, осложнения возникают примерно в 10% случаев. Наиболее часто авторы отмечают развитие кровотечения, формирование желчных свищей, асцит и гидроторакс с последующим инфицированием, особенно при наличии множественных кист печени или большого объема не иссеченных участков стенки кисты [18]. Опыт выполнения робот-ассистированных фенестраций представлен описанием единичных наблюдений или серии случаев успешно выполненных операций, что не позволяет достоверно судить об отдаленных результатах и требует анализа большего количества материала.

Чрескожные вмешательства под УЗИ навигацией в лечении непаразитарных кист печени

Данные методы являются экономически выгодными, поскольку не требуют применения лапароскопического и роботического оборудования и инструментария, отсутствует необходимость в общей анестезии с применением искусственной вентиляции легких, что, в свою очередь, снижает анестезиологические и операционные риски. По сравнению с лапароскопической фенестрацией, чрескожные методы имеют сопоставимую частоту рецидивов (5-20%), но являются менее инвазивными и лучше переносятся пациентами [19]. К классическим чрескожным хирургическим

вмешательствам при лечении НКП относят цистоцентез и методику PAIR (пункция, аспирация, инъекция склерозанта, реаспирация). Цистоцентез не получил широкого признания, поскольку аспирация содержимого без обработки стенки кисты приводит к высокой частоте рецидивов и в настоящее время показана только для выполнения цитологического исследования жидкостного компонента, срочной декомпрессии и временного облегчения симптомов [20]. В 1956 г. Rosenberg G. V. [21] описал первую пункцию и склерозирование НКП. В последующем медицинское сообщество пришло к выводу, что PAIR показан при одиночных или глубоко расположенных симптоматических НКП малого и среднего размера (около 5 см) [22]. Для этого кисту пунктируют под УЗИ наведением, аспирируют содержимое, а затем вводят склерозирующее вещество, которое разрушает выстилающий кисту эпителий и предотвращает дальнейшее скопление жидкости, способствуя формированию рубцовой ткани и закрытию остаточной полости. В качестве склерозирующего агента обычно используют этанол, однако его токсичность может привести к таким осложнениям как абдоминальный болевой синдром, лихорадка и интоксикация. В литературе встречаются сообщения о применении различных склерозантов: тетрациклин, миноциклин, доксициклин, контрастные вещества, высококонцентрированный раствор хлорида натрия, этаноламина олеат и др., но этанол остается наиболее распространенным в применении [23; 24]. Накопленный опыт Института хирургии имени В. А. Вишневого демонстрирует, что после склеротерапии необходимы повторные пункции и эвакуация воспалительного экссудата. Проанализированы результаты чрескожных пункционных методов лечения НКП более чем у 150 больных с размерами кист от 3 до 20 см за период более 10 лет. Наиболее эффективной показала себя методика чрескожного чреспеченочного дренирования и склерозирования НКП этанолом [25]. Большой вклад в развитие хирургических методов лечения НКП внесли врачи Клиники и кафедры факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко ПМГМУ им. И. М. Сеченова [26]. Матевосян Р. В. и соавторы проанализировали результаты лечения 342 больных с НКП, находившихся в клинике с 1984 по 2001 г., выделили и обосновали показания и противопоказания к использованию чрескожных и лапароскопических методов лечения при различной локализации кист. Установлено, что послеоперационные осложнения и рецидивы минимальны при соблюдении техники чрескожных вмешательств, а традиционные операции при НКП применимы лишь при угрожающих жизни больного состояниях. По данным литературы,

рецидив кист часто возникает из-за продолжающейся секреции вследствие неполного склерозирования эпителиальной выстилки. Критерием рецидива является увеличение остаточной полости более 1/3 от изначального объема кисты либо полное возвращение к исходным размерам [27]. Наиболее часто рецидив возникает у больных с поликистозной болезнью печени, в таком случае предпочтение отдают резекции или трансплантации [8]. Основной недостаток чрескожных методов лечения - невозможность полноценной ревизии полости и выявления связи с желчевыводящей системой и кровеносными сосудами, что повышает частоту развития осложнений до 17%. Среди них наиболее часто авторы выделяют формирование желчных свищей, кровотечение и инфицирование остаточной полости [22].

Эндоскопическое дренирование непаразитарных кист печени

В свою очередь, эндоскопическое дренирование предполагает введение специализированных инструментов через полые органы (желудок, кишечник) для формирования канала между кистой и просветом желудочно-кишечного тракта без разреза на брюшной стенке. Эндоскопическая хирургия обеспечивает доступ к кисте непосредственно через стенку полого органа с помощью пункции под контролем эндоскопического УЗИ с дальнейшей установкой дренажа в эту область для эвакуации кистозного содержимого в просвет желудка или кишки, после чего процедура может быть дополнена сеансами склеротерапии. При кистах, сообщающихся с желчным или панкреатическим протоком, можно установить стент-дренаж с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Преимущество данной методики состоит в отсутствии травматизации кожных покровов, а также возможности получения ткани стенки кисты с помощью биопсийных щипцов. Однако ограничения метода весьма очевидны – его применение возможно только для кист, находящихся в непосредственной близости от полых органов [28]. Chen C. и соавторы сравнили лапароскопическую фенестрацию и эндоскопическое трансгастральное дренирование и склерозирование НКП у шестидесяти пациентов с 87 кистами печени. Пациенты были разделены на группу стандартной анатомической сложности (S2, S3, S5, S6, S4-нижний) и группу высокой анатомической сложности (S1, S7, S8, S4-верхний). За 22,4 месяца наблюдения в группе эндоскопического дренирования не наблюдали рецидивов заболевания, тогда как после лапароскопической фенестрации рецидивы диагностированы у 3 пациентов (5,7%). Оба метода лечения привели к значительному уменьшению объема кист (эндоскопически: $85,97 \pm 10,93\%$, лапароскопически:

77,28 ± 27,22% от исходного), при этом эндоскопический метод обеспечил лучшие результаты в группе высокой анатомической сложности [29].

Радиочастотная абляция непаразитарных кист печени

Радиочастотная абляция (РЧА) является одним из методов локальной деструкции образований паренхиматозных органов. РЧА выполняется путем чрескожной пункции образования специализированным зондом посредством подачи высокочастотного переменного тока (460-500 кГц) на кончик зонда. Это приводит в движение внутриклеточные ионы с последующим формированием зоны коагуляционного некроза за счет выделения тепловой энергии (60-100°C). Принцип воздействия РЧА при лечении НКП аналогичен методу PAIR: после выполненной пункции и аспирации жидкости под ультразвуковым контролем нагревают спавшуюся на зонде кисту, вызывая термическую дезэпителизацию ее стенки. Преимущества данного метода перед дренированием и склерозированием заключаются в более коротком периоде пребывания больного в стационаре, поскольку процедура не подразумевает повторных сеансов абляции, в большинстве случаев отсутствует необходимость оставления дренажа после операции, который причиняет дискомфорт пациенту, так же, как и другие чрескожные методы, данная операция не требует общей анестезии с применением искусственной вентиляции легких. В 2004 году Rhim H. [30] впервые выполнил пункционную РЧА НКП диаметром 5 см, расположенной в VII сегменте, что привело к полному регрессу остаточной полости через 6 месяцев. В 2007 году эффективность РЧА в лечении НКП исследовали китайские хирурги Du X. L. и соавторы [31]. В их статье представлено лечение 29 пациентов с 63 кистами печени размером от 4 до 21 см. Выявлено, что кисты размером менее 5 см регрессировали полностью, а при размере более 10 см сформировалась остаточная полость без тенденции к увеличению при динамическом наблюдении. В 2014 году Kim и соавторы [32] оценили эффективность РЧА у 14 пациентов с НКП. РЧА выполняли после аспирации содержимого кисты до тех пор, пока диаметр не становился менее 3 см. Количество рецидивов и осложнений в течение трех лет после операции не превышало показатели после традиционной склеротерапии, на основании чего авторы пришли к выводу, что РЧА можно рассматривать как альтернативу традиционной склеротерапии или хирургическому вмешательству. В РФ чрескожную методику лечения непаразитарных кист печени с использованием РЧА применяют с 2013 года [33]. Глухов А. А. и соавторы сравнили результаты РЧА и чрескожного дренирования и склерозирования у

30 пациентов с кистами более 8 см в возрасте от 17 до 79 лет. При динамическом наблюдении на протяжении 5 лет у 6 пациентов отмечена полная регрессия кист, у 2 пациентов сохранились единичные остаточные полости малого размера, у 1 пациента диагностирован рецидив кисты (образование диаметром 80 мм). В 2020 году Черкасов М. Ф. с соавторами сравнили отдаленные результаты РЧА НКП, выполненной традиционным и модифицированным способом, при котором абляцию проводят при 60 °C с предварительным введением в кисту 10% раствора NaCl. Проанализировав результаты лечения 14 больных с 15 кистами печени, авторы пришли к выводу, что модифицированная РЧА является эффективной и менее травматичной, а также безопасной при кистах, расположенных близко к сосудам и желчным протокам. В течение 3 лет наблюдения у большинства пациентов объем остаточной полости сократился на 96%, а у 30% больных зафиксирована ее полная редукция [34]. Однако методика РЧА имеет ряд ограничений, в частности, ее использование противопоказано у пациентов с имплантированными металлоконструкциями и кардиостимулятором, другим важным недостатком является зависимость от плотности аблируемой ткани и эффекта теплоотведения – при локализации образования рядом с сосудистыми структурами эффективность абляции значительно снижается, что может приводить к неполной деструкции эпителиальной выстилки и рецидиву кисты. И хотя частота послеоперационных осложнений РЧА НКП остается на относительно высоком уровне, большинство из них не носят жизнеугрожающий характер [35]. Так, по данным литературы, в ближайшем послеоперационном периоде у 70% больных отмечают лихорадку, которая не требует применения антибиотикотерапии, у 6-27% пациентов - правосторонний гидроторакс малого объема, не требующий выполнения дренирования, более чем у 50% пациентов на 1-2 сутки наблюдают болевой синдром, который хорошо поддается купированию ненаркотическими анальгетиками. Как правило, данные осложнения разрешаются на 3-5 сутки после операции и не препятствуют ранней активизации больных [35; 36].

Микроволновая абляция непаразитарных кист печени

Поскольку микроволновая энергия может проникать в ткани любой плотности и не зависит от эффекта теплоотведения, в последние годы методика микроволновой абляции (МВА) получила интенсивное развитие [37]. Во время МВА высокочастотное электромагнитное излучение (от 915 МГц до 2,45 ГГц) приводит в движение молекулы воды, которые генерируют тепловую энергию (80-100°C), передающуюся на ткань,

что приводит к развитию коагуляционного некроза. По сравнению с РЧА, микроволновая энергия обладает большей глубиной проникновения, стабильным температурным диапазоном и подходит для абляции крупных образований (более 3-5 см) и/или их локализации вблизи кровеносных сосудов [38]. Этот метод практически не повреждает окружающие неизмененные ткани печени, время абляции меньше, чем при РЧА, благодаря чему ткани достигают температуры коагуляции за относительно короткий промежуток времени, что повышает эффективность лечения, в связи с чем Izzo F. и соавторы считают, что при небольших однокамерных кистах печени МВА значительно эффективнее РЧА [39]. В 2011 Qun Z. с соавторами [40] в своем исследовании подтвердили, что МВА в лечении НКП снижает частоту рецидивов (10% против 35,71% при обычной склеротерапии) и имеет низкую частоту осложнений. В 2020 году Карпова Р. В. и соавторы [41] описали успешный опыт 10-летнего наблюдения за пациентом с многокамерной непаразитарной кистой печени, которому была выполнена чрескожная МВА. Авторы достигли полной редукции эпителиальной выстилки кисты и разрушения перегородок, за период наблюдения рецидива кисты отмечено не было. Таким образом, применение МВА в хирургическом лечении НКП является перспективным направлением для исследований. Для ее широкого применения необходима оптимизация методики, определение показаний и противопоказаний к ее выполнению, а также сравнение отдаленных результатов микроволновой абляции с результатами традиционных малоинвазивных методов лечения НКП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав данные литературы, мы пришли к выводу, что сегодня отсутствует единое мнение о выборе хирургической тактики лечения непаразитарных кист печени. Несмотря на значимые достижения малоинвазивной хирургии, существенного прогресса в снижении частоты рецидивов достигнуто не было. Авторы сходятся во мнении, что выбор того или иного метода лечения НКП производят индивидуально, учитывая размеры, количество кист и их взаимосвязь с окружающими структурами. Анализ литературы не дал однозначный ответ на вопрос о том, какой малоинвазивный метод хирургического лечения является наиболее эффективным. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, а также создание единого алгоритма хирургического лечения непаразитарных кист печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушков Н. Н., Скородумов А. В., Пахмутова Ю. А. Возможности ультразвукографии в диагностике и лечении непаразитарных кист и абсцессов. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009;168(3):76-78.
2. Bristowe F. Cystic Diseases of the Liver Associated with Similar Diseases of the Kidneys. Pathological Society of London. 1856;7:229
3. Armutlu A., Quigley B., Choi H., Basturk O., Akkas G., Pehlivanoglu B., Memis B., Jang K. T., Erkan M., Erkan B., Balci S., Saka B., Bagci P., Farris A. B., Kooby D. A., Martin D., Kalb B., Maithel S. K., Sarmiento J., Reid M. D., Adsay N. V. Hepatic Cysts: Reappraisal of the Classification, Terminology, Differential Diagnosis, and Clinicopathologic Characteristics in 258 Cases. Am J Surg Pathol. 2022;46(9):1219-1233. doi:10.1097/PAS.0000000000001930.
4. Pompili M., Ardito F., Brunetti E., Cabibbo G., Calliada F., Cillo U., de Sio I., Golfieri R., Grova M., Gruttadauria S., Guido M., Iavarone M., Manciuilli T., Pagano D., Pettinari I., Santopaolo F., Soresi M., Colli A. Benign liver lesions 2022: Guideline for clinical practice of Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica (AICEP), Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP). Part I. Cystic lesions. Dig Liver Dis. 2022;54(11):1469-1478. doi:10.1016/j.dld.2022.08.030.
5. Kumar A., Zendel A., Batres M., Gerber D. A., Desai C. S. Radiologic Reporting of Simple Hepatic Cyst Versus Biliary Cystadenoma May Lead to Unnecessary Surgery. Am Surg. 2023;89(5):1392-1395. doi: 10.1177/00031348211054077.
6. Nassar A., Conticchio M., Lardinois M. J., Benedetti J., Lartigau L., Marchese U., Tzedakis S., Fuks D. Prophylactic surgery for hepatic and biliary tumors. Bull Cancer. 2025;112(3):270-276. doi:10.1016/j.bulcan.2024.04.015.
7. Gartland R. M., Landino S. M., Liang N. E., Day C. J., Berger D. L. Obstructive Jaundice Secondary to Peribiliary Cyst Within the Common Hepatic Duct. Am Surg. 2023;89(3):478-480. doi:10.1177/0003134820973359.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. J Hepatol. 2022;77(4):1083-1108. doi:10.1016/j.

- jhep.2022.06.002. Erratum in: J Hepatol. 2023;79(5):1338. doi:10.1016/j.jhep.2023.09.003.
9. Mavilia M. G., Pakala T., Molina M., Wu G. Y. Differentiating Cystic Liver Lesions: A Review of Imaging Modalities, Diagnosis and Management. J Clin Transl Hepatol. 2018;6(2):208-216. doi:10.14218/JCTH.2017.00069.
 10. Reich H., McGlynn F., DeCaprio J., Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. Obstet Gynecol. 1991;78(5):956-8.
 11. Lin T. Y., Chen C. C., Wang S. M. Treatment of non-parasitic cystic disease of the liver: a new approach to therapy with polycystic liver. Ann Surg. 1968;168(5):921-7. doi:10.1097/00000658-196811000-00022.
 12. Paterson-Brown S., Garden O. J. Laser-assisted laparoscopic excision of liver cyst. Br J Surg. 1991;78(9):1047. doi:10.1002/bjs.1800780907.
 13. Fabiani P., Mazza D., Toouli J., Bartels A. M., Gugenheim J., Mouiel J. Laparoscopic fenestration of symptomatic non-parasitic cysts of the liver. Br J Surg. 1997;84(3):321-2.
 14. Pier A. Use of the argon beam in laparoscopic surgery. Chirurg. 1992;63(9):774-5.
 15. McGregor J. R., O'Dwyer P. J. Laser-assisted laparoscopic excision of liver cyst. Br J Surg. 1992;79(6):595. doi:10.1002/bjs.1800790644.
 16. Bizzoca C., Fiore F., Aquilino F., Fedele S., Salvo M. D., Lucarelli G., Vincenti L. A new technique for the laparoscopic treatment of simple hepatic cysts. Surg Pract Sci. 2023;13:100171. doi:10.1016/j.sipas.2023.100171.
 17. Piccolo G., Barabino M., Lecchi F., Masserano R., Bianchi P. P. Robot-assisted fenestration of giant hepatic cysts in posterosuperior segments. Eur Surg. 2024; 56:179-183. doi:10.1007/s10353-024-00834-1
 18. Tartaglia N., Di Lascia A., Cianci P., Vovola F., Pacilli M., Zita A., Fersini A., Ambrosi A. Surgical management of non-parasitic hepatic cysts. A single center experience and a review of the literature. Annali italiani di chirurgia. 2019;90:514-519. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2010.10.009.
 19. Furumaya A., van Rosmalen B. V., de Graeff J. J., Haring M. P. D., de Meijer V. E., van Gulik T. M., Verheij J., Besselink M. G., van Delden O. M., Erdmann J. I.; Dutch Benign Liver Tumor Group. Systematic review on percutaneous aspiration and sclerotherapy versus surgery in symptomatic simple hepatic cysts. HPB (Oxford). 2021;23(1):11-24. doi:10.1016/j.hpb.2020.07.005.
 20. Neijenhuis M. K., Wijnands T. F. M., Kievit W., Ronot M., Gevers T. J. G., Drenth J. P. H. Symptom relief and not cyst reduction determines treatment success in aspiration sclerotherapy of hepatic cysts. Eur Radiol. 2019;29(6):3062-3068. doi: 10.1007/s00330-018-5851-y.
 21. Rosenberg G. V. Solitary nonparasitic cysts of the liver. Am. J. Surg. 1956;91:441-444.
 22. Cheng D., Amin P., Ha T. V. Percutaneous sclerotherapy of cystic lesions. Semin Intervent Radiol. 2012;29(4):295-300. doi:10.1055/s-0032-1330063.
 23. Yang C. F., Liang H. L., Pan H. B., Lin Y. H., Mok K. T., Lo G. H., Lai K. H. Single-session prolonged alcohol-retention sclerotherapy for large hepatic cysts. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(4):940-3. doi:10.2214/AJR.05.0621.
 24. Ogawa K., Kamimura K., Ishii S., Endo S., Ishikawa N., Abe H., Sakamaki A., Terao S. A case of long-term efficacy of minocycline hydrochloride sclerotherapy combined with intra-cystic lavage for a symptomatic giant liver cyst. The Japanese journal of gastro-enterology. 2024;121(9):769-776. doi:10.11405/nisshoshi.121.769.
 25. Жаворонкова О. И., Гаврилин А. В., Ионкин Д. А., Мелехина О. В., Андреевков С. С. Вклад интервенционной сонографии в развитие органосохраняющих технологий Института хирургии им. А. В. Вишневского при лечении пациентов с очаговыми поражениями печени и селезенки. Новости хирургии. 2011;1.
 26. Матевосян Р. В., Харнас С. С., Лотов А. Н. Диагностика и выбор метода хирургического лечения непаразитарных кист печени. Хирургия. 2002;7:31-36.
 27. Macedo F. I. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. World J Hepatol. 2013;5(9):462-9. doi:10.4254/wjh.v5.i9.462.
 28. Hoshi K., Okano N., Sato Y., Iwata S., Kimura Y., Iwasaki S., Takuma K., Igarashi Y., Matsuda T. Symptomatic hepatic cyst treated with endoscopic ultrasound-guided drainage and minocycline hydrochloride injection: a case report. Clin J Gastroenterol. 2024;17(6):1100-1105. doi:10.1007/s12328-024-02028-4.
 29. Chen C., Yu G., Fan J., Guo Y., Huang Y., Han X., Wan R. Comparison of a novel endoscopic approach versus laparoscopic deroofing for symptomatic simple hepatic cysts. Surg Endosc. 2025;39(6):3947-3958. doi:10.1007/s00464-025-11711-7.
 30. Rhim H., Kim Y. S., Heo J. N., Koh B. H., Cho O. K., Kim Y., Seo H. S. Radiofrequency thermal ablation of hepatic cyst. J Vasc Interv Radiol. 2004;15(1):95-6. doi: 10.1097/01.rvi.0000106382.55825.32. PMID: 14709695.
 31. Du X. L., Ma Q. J., Wu T., Lu J. G., Bao G. Q., Chu Y. K. Treatment of hepatic cysts by B-ultrasound-guided radiofrequency ablation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007; 6(3):330-2.
 32. Kim P. N., Lee Y., Won H. J., Shin Y. M. Radiofrequency ablation of hepatic cysts: evaluation

of therapeutic efficacy. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(1):92-6. doi:10.1016/j.jvir.2013.09.020.

33. Глухов А. А. Применение малоинвазивных технологий и радиочастотного воздействия в лечении больных с НКП. Материалы пленума правления ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. Н. Новгород. 2013;73-74. URL:<https://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2010/02/%D0%A2%D0%95%D0%97%D0%98%D0%A1%D0%AB.pdf>. (Дата обращения: 18.07.2025).

34. Черкасов М. Ф., Абоян И. А., Абоян М. Е., Рошак Б. В., Маликов Л. Л., Ханамирова Л. З., Бухарбаев Р. М., Фролова Г. В., Меликова С. Г. Радиочастотная абляция при простых непаразитарных кистах печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):86-99.

35. Zhang Z., Cui Zh-H., Zheng L-J., Huang J-Ch. Clinical treatment of hepatic cysts: analysis of 158 cases. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*. 2010;13(10). doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2010.10.009.

36. Zhang Zh. Cao Z-L., Hu J-L. Clinical observation on application of different operation methods in the treatment of hepatic cyst. *Chinese Journal of new clinical medicine*. 2015;8. doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.11.10.

37. Dou J. P., Liang P., Yu. J. Microwave ablation for liver tumors. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41(4):650-8. doi:10.1007/s00261-016-0662-6.

38. Sparchez Z., Mocan T., Radu P., Nenu I., Comsa M., Hajjar N. A., Mois E., Bartos A., Kacso G., Sparchez M. Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? *Med Ultrason*. 2020;22(4):451-460. doi:10.11152/mu-2556.

39. Izzo F., Granata V., Grassi R., Fusco R., Palaia R., Delrio P., Carrafiello G., Azoulay D., Petrillo A., Curley S. A. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005. doi:10.1634/theoncologist.2018-0337.

40. Qun Z. Microwave ablation combined with sodium cod liver oil acid injection in the treatment of liver cysts. *Medical Information*. 2011;(5):1713-1714.

41. Karpova R. V., Petrenko D. A., Saribekian A. G., Vedernikov A. A., Magomedagaev M. M., Gorbunov A. S., Shiryaev A. A., Rybin V. K., Chernousov K. F. Microwave ablation of hepatic cyst: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;61:13-15.

and abscesses. *Vestnik hirurgii im. I. I. Grekova*. 2009;168(3):76-78. (In Russ.).

2. Bristowe F. Cystic Diseases of the Liver Associated with Similar Diseases of the Kidneys. *Pathological Society of London*. 1856;7:229

3. Armutlu A., Quigley B., Choi H., Basturk O., Akkas G., Pehlivanoglu B., Memis B., Jang K. T., Erkan M., Erkan B., Balci S., Saka B., Bagci P., Farris A. B., Kooby D. A., Martin D., Kalb B., Maithel S. K., Sarmiento J., Reid M. D., Adsay N. V. Hepatic Cysts: Reappraisal of the Classification, Terminology, Differential Diagnosis, and Clinicopathologic Characteristics in 258 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(9):1219-1233. doi:10.1097/PAS.0000000000001930.

4. Pompili M., Ardito F., Brunetti E., Cabibbo G., Calliada F., Cillo U., de Sio I., Golfieri R., Grova M., Gruttadauria S., Guido M., Iavarone M., Manciuoli T., Pagano D., Pettinari I., Santopaolo F., Soresi M., Colli A. Benign liver lesions 2022: Guideline for clinical practice of Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica (AICEP), Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP). Part I. Cystic lesions. *Dig Liver Dis*. 2022;54(11):1469-1478. doi:10.1016/j.dld.2022.08.030.

5. Kumar A., Zendel A., Batres M., Gerber D. A., Desai C. S. Radiologic Reporting of Simple Hepatic Cyst Versus Biliary Cystadenoma May Lead to Unnecessary Surgery. *Am Surg*. 2023;89(5):1392-1395. doi: 10.1177/00031348211054077.

6. Nassar A., Conticchio M., Lardinois M. J., Benedetti J., Lartigau L., Marchese U., Tzedakis S., Fuks D. Prophylactic surgery for hepatic and biliary tumors. *Bull Cancer*. 2025;112(3):270-276. doi:10.1016/j.bulcan.2024.04.015.

7. Gartland R. M., Landino S. M., Liang N. E., Day C. J., Berger D. L. Obstructive Jaundice Secondary to Peribiliary Cyst Within the Common Hepatic Duct. *Am Surg*. 2023;89(3):478-480. doi:10.1177/0003134820973359.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(4):1083-1108. doi:10.1016/j.jhep.2022.06.002. Erratum in: *J Hepatol*. 2023;79(5):1338. doi:10.1016/j.jhep.2023.09.003.

9. Mavilia M. G., Pakala T., Molina M., Wu G. Y. Differentiating Cystic Liver Lesions: A Review of Imaging Modalities, Diagnosis and Management. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):208-216. doi: 10.14218/JCTH.2017.00069.

REFERENCES

1. Glushkov N. N., Skorodumov A. V., Pahmutova YU. A. Possibilities of ultrasonography in diagnostics and treatment of nonparasitic cysts

10. Reich H., McGlynn F., DeCaprio J., Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* 1991;78(5):956-8.
11. Lin T. Y., Chen C. C., Wang S. M. Treatment of non-parasitic cystic disease of the liver: a new approach to therapy with polycystic liver. *Ann Surg.* 1968;168(5):921-7. doi:10.1097/00000658-196811000-00022.
12. Paterson-Brown S., Garden O. J. Laser-assisted laparoscopic excision of liver cyst. *Br J Surg.* 1991; 78(9):1047. doi:10.1002/bjs.1800780907.
13. Fabiani P., Mazza D., Toouli J., Bartels A. M., Gugenheim J., Mouiel J. Laparoscopic fenestration of symptomatic non-parasitic cysts of the liver. *Br J Surg.* 1997;84(3):321-2.
14. Pier A. Use of the argon beam in laparoscopic surgery. *Chirurg.* 1992;63(9):774-5.
15. McGregor J. R., O'Dwyer P. J. Laser-assisted laparoscopic excision of liver cyst. *Br J Surg.* 1992;79(6):595. doi:10.1002/bjs.1800790644.
16. Bizzoca C., Fiore F., Aquilino F., Fedele S., Salvo M. D., Lucarelli G., Vincenti L. A new technique for the laparoscopic treatment of simple hepatic cysts. *Surg Pract Sci.* 2023;13:100171. doi:10.1016/j.sipas.2023.100171.
17. Piccolo G., Barabino M., Lecchi F., Masserano R., Bianchi P. P. Robot-assisted fenestration of giant hepatic cysts in posterosuperior segments. *Eur Surg.* 2024; 56:179-183. doi:10.1007/s10353-024-00834-1
18. Tartaglia N., Di Lascia A., Cianci P., Vovola F., Pacilli M., Zita A., Fersini A., Ambrosi A. Surgical management of non-parasitic hepatic cysts. A single center experience and a review of the literature. *Annali italiani di chirurgia.* 2019;90:514-519. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2010.10.009
19. Furumaya A., van Rosmalen B. V., de Graeff J. J., Haring M. P. D., de Meijer V. E., van Gulik T. M., Verheij J., Besselink M. G., van Delden O. M., Erdmann J. I.; Dutch Benign Liver Tumor Group. Systematic review on percutaneous aspiration and sclerotherapy versus surgery in symptomatic simple hepatic cysts. *HPB (Oxford).* 2021;23(1):11-24. doi:10.1016/j.hpb.2020.07.005.
20. Neijenhuis M. K., Wijnands T. F. M., Kievit W., Ronot M., Gevers T. J. G., Drenth J. P. H. Symptom relief and not cyst reduction determines treatment success in aspiration sclerotherapy of hepatic cysts. *Eur Radiol.* 2019;29(6):3062-3068. doi: 10.1007/s00330-018-5851-y.
21. Rosenberg G. V. Solitary nonparasitic cysts of the liver. *Am. J. Surg.* 1956;91:441-444
22. Cheng D., Amin P., Ha T. V. Percutaneous sclerotherapy of cystic lesions. *Semin Intervent Radiol.* 2012;29(4):295-300. doi:10.1055/s-0032-1330063.
23. Yang C. F., Liang H. L., Pan H. B., Lin Y. H., Mok K. T., Lo G. H., Lai K. H. Single-session prolonged alcohol-retention sclerotherapy for large hepatic cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):940-3. doi:10.2214/AJR.05.0621.
24. Ogawa K., Kamimura K., Ishii S., Endo S., Ishikawa N., Abe H., Sakamaki A., Terao S. A case of long-term efficacy of minocycline hydrochloride sclerotherapy combined with intra-cystic lavage for a symptomatic giant liver cyst. *The Japanese journal of gastro-enterology.* 2024; 121(9):769-776. doi: 10.11405/nisshoshi.121.769.
25. Zhavoronkova O. I., Gavrilin A. V., Ionkin D. A., Melehina O. V., Andreenkov S. S. Contribution of interventional sonography to the development of organ-preserving technologies of the A.V. Vishnevsky institute of surgery in the treatment of patients with focal lesions of the liver and spleen. *Novosti Khirurgii.* 2011;1. (In Russ.).
26. Matevosyan R. V., Kharnas S. S., Lotov A. N. Diagnosis and choice of surgical treatment method for nonparasitic liver cysts. *Khirurgiia (Surgery).* 2002; 7:31-36. (In Russ.).
27. Macedo F. I. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. *World J Hepatol.* 2013;5(9):462-9. doi:10.4254/wjh.v5.i9.462.
28. Hoshi K., Okano N., Sato Y., Iwata S., Kimura Y., Iwasaki S., Takuma K., Igarashi Y., Matsuda T. Symptomatic hepatic cyst treated with endoscopic ultrasound-guided drainage and minocycline hydrochloride injection: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2024;17(6):1100-1105. doi:10.1007/s12328-024-02028-4.
29. Chen C., Yu G., Fan J., Guo Y., Huang Y., Han X., Wan R. Comparison of a novel endoscopic approach versus laparoscopic deroofing for symptomatic simple hepatic cysts. *Surg Endosc.* 2025;39(6):3947-3958. doi:10.1007/s00464-025-11711-7.
30. Rhim H., Kim Y. S., Heo J. N., Koh B. H., Cho O. K., Kim Y., Seo H. S. Radiofrequency thermal ablation of hepatic cyst. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(1):95-6. doi: 10.1097/01.rvi.0000106382.55825.32. PMID: 14709695.
31. Du X. L., Ma Q. J., Wu T., Lu J. G., Bao G. Q., Chu Y. K. Treatment of hepatic cysts by B-ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(3):330-2.
32. Kim P. N., Lee Y., Won H. J., Shin Y. M. Radiofrequency ablation of hepatic cysts: evaluation of therapeutic efficacy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(1):92-6. doi:10.1016/j.jvir.2013.09.020.
33. Glukhov A. A. Application of minimally invasive technologies and radiofrequency ablation in the treatment of patients with nonparasitic liver cysts. *Proceedings of the Plenary Session of the Board of the Association of Hepatobiliary Surgeons of CIS Countries.* Nizhny Novgorod.

2013;7-74. URL: <https://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2010/02/%D0%A2%D0%95%D0%97%D0%98%D0%A1%D0%AB.pdf>. (Accessed July 18, 2025). (In Russ.).

34. Cherkasov M. F., Aboyan I. A., Aboyan M. E., Roshak B. V., Malikov L. L., Khanamirova L. Z., Bukharbaev R. M., Frolova G. V., Melikova S. G. Radiofrequency ablation in management of simple non-parasitic liver cysts. *Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):86-99. (In Russ.). doi:10.16931/1995-5464.2020286-99

35. Zhang Z., Cui Zh-H., Zheng L-J., Huang J-Ch. Clinical treatment of hepatic cysts: analysis of 158 cases. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*. 2010;13(10). doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2010.10.009.

36. Zhang Zh. Cao Z-L., Hu J-L. Clinical observation on application of different operation methods in the treatment of hepatic cyst. *Chinese Journal of new clinical medicine*. 2015;8. doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.11.10.

37. Dou J. P., Liang P., Yu. J. Microwave ablation for liver tumors. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 ;41(4):650-8. doi:10.1007/s00261-016-0662-6.

38. Sparchez Z., Mocan T., Radu P., Nenu I., Comsa M., Hajjar N. A., Mois E., Bartos A., Kacso G., Sparchez M. Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? *Med Ultrason*. 2020;22(4):451-460. doi: 10.11152/mu-2556.

39. Izzo F., Granata V., Grassi R., Fusco R., Palaia R., Delrio P., Carrafiello G., Azoulay D., Petrillo A., Curley S. A. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005. doi:10.1634/theoncologist.2018-0337.

40. Qun Z. Microwave ablation combined with sodium cod liver oil acid injection in the treatment of liver cysts. *Medical Information*. 2011;(5):1713-1714.

41. Karpova R. V., Petrenko D. A., Saribekian A. G., Vedernikov A. A., Magomedagaev M. M., Gorbunov A. S., Shiryaev A. A., Rybin V. K., Chernousov K. F. Microwave ablation of hepatic cyst: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;61:13-15.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО
АССОЦИАЦИЯ ХИРУРГОВ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

ТЕЗИСЫ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«НЕОТЛОЖНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ,
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ В КРЫМУ»

(18 апреля 2025 года, Симферополь, Республика Крым)

Ответственный за рецензирование/редактирование тезисов конференции Ильченко Ф. Н.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Влахов А. К., Калининченко А. П.,

Голомидов А. Н., Власов Н. В., Коваленко О. А.

ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6», Симферополь

Актуальность. Важность оказания своевременной и безопасной специализированной хирургической помощи пациентам в Республике Крым не вызывает сомнений. Российским обществом хирургов и главным внештатным специалистом по хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации поставлены задачи оценить собственные результаты деятельности экстренной хирургической службы, выявить существующие проблемы и определить пути их решения для принятия правильных управленческих решений, предложения организационных мер с целью повышения качества и безопасности хирургической помощи населению в регионах.

Цель. Изучить структуру экстренных операций. Выявить зависимость послеоперационной летальности от уровня оперативной активности. Оценить влияние увеличения доли малотравматичных хирургических технологий на снижение показателей послеоперационной летальности и сроков лечения пациентов в стационаре круглосуточного пребывания.

Материал и методы. Представлены статистические показатели экстренной специализированной хирургической помощи в 2023 г. Проанализированы сравнительные результаты применения миниинвазивных лапароскопических и экзонавигационных операций в соотношении с традиционными операциями путем открытого доступа по отдельным нозологиям в лечении 2169 пациентов за период с 2020 г. по 2024 г. Выявлена однозначная тенденция снижения послеоперационной летальности (Рисунки 1, 2, 3).

Результаты. В 2023 г. в хирургических стационарах круглосуточного пребывания ГБУЗ РК «СКБ СМП № 6» было пролечено 3571 пациентов с ургентной патологией (в 2020 г. – 3334). Выполнено 3932 экстренных операций (в 2020 г. – 3608). Средний койко-день составил 8,1 (в 2020 г. – 8,5). Общее число умерших после операций составило 172 (4,37%) (в 2020 г. – 278 (7,7%). С болезнями органов пищеварения – 1970 пациентов. Острая абдоминальная патология выявлена у 1363 пациентов.

Заключение. Выявленная тенденция снижения послеоперационной летальности подтверж-

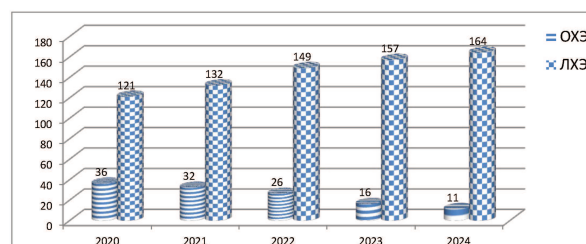


Рис.1. Динамика соотношения открытых (ОХЭ)/лапароскопических (ЛХЭ) холецистэктомий в 2000-2024 г.г. 2000 г.: ОХЭ – 22,9%, ЛХЭ – 77,1%; 2021г.: ОХЭ – 19,9%, ЛХЭ – 80,1%; 2022 г.: ОХЭ – 14,8%, ЛХЭ – 85,2%; 2023г.: ОХЭ – 10,3%, ЛХЭ – 89,7%; 2024г.: ОХЭ – 6,3%, ЛХЭ – 93,7%.

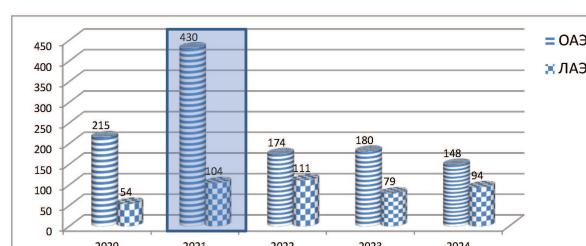


Рис.2. Динамика соотношения открытых (ОАЭ)/лапароскопических (ЛАЭ) аппендэктомий в 2000-2024 г.г. 2000 г.: ОАЭ – 79,9%, ЛАЭ – 20,1%; 2021 г.: ОАЭ – 77,8%, ЛАЭ – 22,2%; 2022г.: ОАЭ – 75,2%, ЛАЭ – 24,8%; 2023г.: ОАЭ – 69,5%, ЛАЭ – 30,5%; 2024г.: ОАЭ – 61,2%, ЛАЭ – 38,8%.

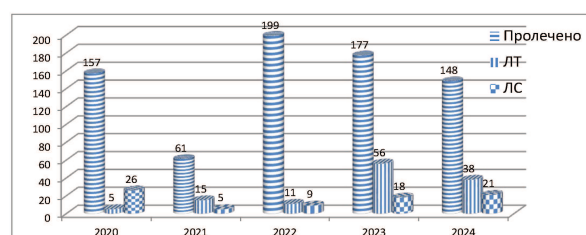


Рис. 3. Острый панкреатит. Динамика соотношения открытых (ЛТ)/лапароскопических (ЛС) операций в 2000-2024 г.г. 2000 г.: пролечено – 157, ЛТ – 3,2%, ЛС – 16,6%; 2021г.: пролечено – 61, ЛТ – 24,6%, ЛС – 8,2%; 2022г.: пролечено – 199, ЛТ – 5,3%, ЛС – 4,5%; 2023г.: пролечено – 177, ЛТ – 31,6%, ЛС – 10,2%; 2024г.: пролечено – 148, ЛТ – 26,7%, ЛС – 14,2%.

дает целесообразность применения более ранней активной хирургической тактики с широким внедрением эндоскопических и малотравматичных технологий, уменьшением доли открытых операций в лечении острой хирургической патологии.

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АРТЕРИИ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СЕКВЕСТРАЦИИ ЛЕГКОГО, ОСЛОЖНЁННОЙ КРОВОХАРКАНЬЕМ

Зиядинов А.С., Северин Д.Н.

ГБУЗРК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

Актуальность. Под секвестрацией легкого понимают порок развития, при котором добавочная гипоплазированная, иногда сообщающаяся с бронхиальным деревом основного легкого доля имеет автономное кровоснабжение аномальной артерией, отходящей от аорты или ее ветвей. Диагностика секвестрации легкого бывает трудна, так как клинические и рентгенологические симптомы других заболеваний и пороков развития легких могут быть схожи. Секвестрация легкого может осложняться кровохарканьем, легочным кровотечением, массивным гемотораксом, формированием опухоли, развитием инфаркт-пневмонии, острой сердечной недостаточности. Раннее выявление, а также использование современных методов лечения могут значительно улучшить течение заболевания и устранить симптомы заболевания.

Цель. Демонстрация преимущества эффективности и миниинвазивности рентгенэндоваскулярной окклюзии бронхиальной артерии при секвестрации легкого, осложненного кровохарканьем по сравнению с открытой хирургической операцией.

Материалы и методы. Приводится случай лечения пациента Л. с секвестрацией легкого, осложненного кровохарканьем, проведенного в ГБУЗ РК РКБ им Н.А. Семашко в декабре 2024 года с использованием рентгенэндоваскулярной окклюзии бронхиальной артерии.

Результаты. Первый приступ кровохарканья у этого пациента был зафиксирован 15.11.2024, повторный 22.11.2024. Рентгенологически (по данным КТ) были выявлены признаки секвестрации 10 сегмента правого легкого с тромбозом питающей артерии, отходящей от грудного отдела аорты с развитием инфаркт-пневмонии. Было принято решение взять пациента на ангиографию с последующей эмболизацией питающего сосуда. В рентгенхирургическом отделении 04.12.2024 проведена операция. С помощью доступа через правую лучевую артерию установлен интродьюссер, диагностический катетер был заведен в грудную аорту. Выполнена ангиография, на которой визуализируется гипертрофированная правая бронхиальная артерия с ангиографическими признаками дистального тромбоза. Проксимальнее визуализируются ветви, идущие в паренхиму легких. Через проводниковый ка-

тетер выполнена эмболизация нижней правой бронхиальной артерии микроспиральями. На контрольной ангиографии кровоток в целевом сосуда редуцирован. Время операции 45 минут. На фоне проводимой послеоперационной терапии состояние улучшилось. Выписан из стационара 09.12.2024. Жалоб при выписке не предъявлял.

Заключение. Таким образом, своевременная диагностика пороков развития легких и использование современных миниинвазивных методов лечения, позволяет достигнуть эффективного результата и при этом избежать открытой операции и возможных послеоперационных осложнений, а также сократить время госпитализации и временной нетрудоспособности.

МИНИИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДИКИ В ЛЕЧЕНИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Еременко С.А. Сивов В.В.

ФГБУ «Ялтинский многопрофильный медицинский центр ФМБА России», г. Ялта

Актуальность. Проблема лечения больных с механической желтухой является одной из актуальных и интенсивно разрабатывается в мировой медицине. Она является осложнением группы заболеваний органов гепатобилиарной зоны, будучи, в ряде случаев единственным клиническим проявлением заболевания. Купирование механической желтухи необходимо для сохранения жизни пациента и для полноценного проведения дальнейшего лечения. Механическая желтуха значительно утяжеляет состояние пациентов, приводя к развитию у них печеночной и почечной недостаточности, тромбгеморрагическому синдрому, холемическим кровотечениям, гнойному холангиту, холангиогенным абсцессам печени, дисбактериозу кишечника и полиорганной недостаточности

Цель. Улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов с синдромом механической желтухи путем внедрения миниинвазивных методик.

Материалы и методы. Руководствуясь клиническими рекомендациями с 2022 г. мы применяем все три основных способа желчеотведения: трансдуоденальные эндоскопические методы, трансабдоминальные, в том числе лапароскопические, операции и чрескожные чреспеченочные вмешательства под УЗИ и рентгенконтролем. После появления в клинике соответствующего оборудования и обучения специалистов, на первое место среди них вышли эндоскопические методы дренирования как наиболее эффективные, физиологичные и максимально малотравматичные, особенно в ситуациях с наличием дистального блока. Выполнен анализ лечения 136 пациентов, находившихся в стационаре за период с

сентября 2022г по март 2025 года. Контрольную группу составили 128 пациентов, которым проводилось открытое хирургическое лечение в виде наложения билиодигестивного анастомоза, ТДПСТ, наружного дренирования ОЖП или холедохолитотомии в период с 2016 по 2020 гг. С целью определения характера желтухи были использованы УЗИ гепато-билиарной системы, как скрининг и МРХПГ и МСКТ, как уточняющие методы. По экстренным показаниям оперированы 94% пациентов. Желтуха, вызванная теми или иными новообразованиями органов гепато-билиарной системы, выявлена у 37 пациентов, доброкачественные причины желтухи имели место в 99 случаях.

Результаты: первичное эндоскопическое ретроградное дренирование в том или ином виде (ЭПСТ, литоэкстракция с литотрипсией, стентирование общего желчного протока) проведено 107 пациентам. В 14 случаях неудачной попытки ретроградного дренирования были проведены лапароскопические (14) и открытые (4) хирургические вмешательства. У 22 пациентов, имеющих сочетание деструктивного холецистита и гнойного холангита, произведена лапароскопическая холецистэктомия в сочетании с дренированием ОЖП по Холстеду. или холедохолитотомией (открытая или лапароскопическая). В последующем данным пациентам выполнена ЭПСТ с механической литоэкстракцией. 7ми пациентам с высоким проксимальным блоком и невозможности ретроградного дренирования произведено ЧЧХС под рентген контролем. Во всех случаях эндоскопического дренирования имело место практически полное отсутствие болевого синдрома, ранняя активизация пациентов, а также значимое снижение сроков госпитализации в сравнении с открытыми хирургическими вмешательствами.

Заключение. Миниинвазивные методики в разрешении явлений механической желтухи обладают значительным преимуществом перед открытыми операциями и должны внедряться более широко.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ДЕЖУРНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Медведчиков-Ардия М. А.^{1,2},

Мухамбеталиев С. А.²

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, г. Самара

Актуальность. Современное развитие хирургии диктует новые требования к проведению оперативных вмешательств. Помимо выполнения адекватного и необходимого объема операции,

важно выполнить ее миниинвазивным доступом, используя лапароскопические технологии.

Цель исследования. Определить возможность применения лапароскопии в условиях дежурного хирургического стационара.

Материал и методы. В хирургических отделениях Самарской ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с 2022 по 2024 годы лапароскопическим доступом при острой хирургической патологии органов брюшной полости оперировано 1803 пациента. Мужчин было – 983 пациента (54,5%), женщин - 820 (45,5%). Диагноз: острый аппендицит был у 742 пациентов (41,1%), при этом было 12 беременных пациенток со сроком до 20 недель, острый калькулезный холецистит – у 987 пациентов (54,7%), при этом у 3 пациенток со сроком беременности до 20 недель, диагностическая лапароскопия была у 66 пациентов (3,7%), острая спаечная кишечная непроходимость – у 5 пациентов (0,3%), перфоративная язва 12-ти перстной кишки (ДПК) – у 3 пациентов (0,2%). Все оперативные вмешательства выполнялись хирургами со стажем работы более 5 лет, владеющими навыками лапароскопии в плановом порядке. Общее состояние всех пациентов позволяло проведение карбоксиперитонеума.

Результаты. Доля лапароскопических аппендэктомий составила 70,8% от числа всех аппендэктомий. Флегмонозная форма аппендицита при лапароскопии выявлена у 535 пациентов (72,1%), гангренозная форма – у 207 пациентов (27,9%). У 638 пациентов был диагностирован перитонит. У 24 пациентов выполнена конверсия из-за технических трудностей обработки культи червеобразного отростка. Осложнения зарегистрированы у 3 пациентов: абсцесс брюшной полости в силу неполноценной санации брюшной полости при лапароскопической аппендэктомии, в двух случаях выполнена релапароскопия, в одном случае – лапаротомия. Летальных исходов не было. Флегмонозный холецистит был у 643 пациентов (65,1%), у 387 пациентов (60,1%) был местный перитонит. Гангренозный холецистит выявлен в 344 (34,9%) случаях, в 327 случаях (95%) с перитонитом. Конверсия выполнена у 38 пациентов (3,9%). Послеоперационные осложнения были представлены желчеистечением – у 12 пациентов (1,2%), кровотечением- у 20 пациентов (2%). Все пациенты оперированы, 24 пациентам выполнена релапароскопия, в 8 случаях – лапаротомия. Погибло 2 пациента (0,2%) в результате развития ТЭЛА. При диагностической лапароскопии у 66 пациентов патологии органов брюшной полости не выявлено. У 5 пациентов при лапароскопии выявлен рыхлый спаечный процесс в области тонкой кишки, выполнен висцеролиз. Интубация кишки не выполнялась, перитонита не было, все пациен-

ты выздоровели. У 3 пациентов с перфоративной язвой ДПК перитонита не было. Ушивание перфорации выполнено в 2 случаях, когда диаметр дефекта был менее 10 мм, в 1 случае выполнена конверсия при диаметре перфорации более 10 мм. Беременным женщинам со сроком до 20 недель выполненные лапароскопические вмешательства были успешны, привел к выздоровлению.

Заключение. Лапароскопия является универсальным доступом в абдоминальной хирургии, отвечающим современным требованиям к оперативным вмешательствам. Лапароскопия должна выполняться по показаниям, обязательно учитывая риски и противопоказания. Конверсия является обоснованной ситуацией, когда имеется высокий риск развития интраоперационных осложнений. Острая спаечная кишечная непроходимость и перфоративная язва ДПК в настоящее время чаще всего оперируются лапаротомным доступом, что обусловлено наличием распространенного перитонита в силу позднего обращения пациентов за медицинской помощью.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОДНОРЯДНОЙ ТЕХНИКИ АНАСТОМОЗИРОВАНИЯ В ХИРУРГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Резанов П.А.

ГБУЗ РК «КРОКД имени В.М. Ефетова», г. Симферополь

Актуальность. Злободневным вопросом хирургии желудочно-кишечного тракта является поиск мер, позволяющих добиться улучшения заживления межкишечных анастомозов и снижения рисков осложнений, связанных с их несостоятельностью. Вид и техника кишечного шва во многом определяют механические условия, в которых будет осуществляться заживление кишечного соустья, его прочность, степень нарушения микроциркуляции в перианастомотической зоне, а потому являются ключевыми в предопределении хирургического исхода.

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов, требующих формирования межкишечных анастомозов.

Материалы и методы. Спланировано и проведено ретроспективное исследование результатов лечения 196 пациентов в ГБУЗ РК «КРОКД имени В.М. Ефетова» с различной абдоминальной патологией, которым применялись как двухрядные, так и однорядные техники анастомозирования кишечника. В соответствии с дизайном работы на основании простой рандомизации в зависимости от способа формирования анастомоза были сформированы и структурированы, репрезентативные по гендерно-возрастным и нозологическим харак-

теристикам две группы пациентов. В группе сравнения (97 пациентов) больным формировали традиционные двухрядные анастомозы. В основной группе (99 пациентов) применялись однорядные методы формирования анастомозов, в том числе с использованием прецизионных методик.

Результаты. У подавляющего большинства исследуемых больных были сформированы толсто-толстокишечные анастомозы: у 39 (39,39%) больных основной группы и 39 (40,21%) больных группы сравнения. Тонко-тонкокишечные соустья сформированы у 6 (6,06%) больных основной группы и 6 (6,19%) больных группы сравнения, тонкотолстокишечные анастомозы – у 12 (12,12%) больных основной группы и 12 (12,37%) больных группы сравнения. Желудочно-кишечный шов использован у 24 (24,24%) больных основной группы и 24 (24,74%) больных группы сравнения. Билиодигестивные анастомозы сформированы у 18 (18,18%) больных основной группы и 16 (16,49%) больных группы сравнения. В группе тонко-тонкокишечных анастомозов среднее время формирования анастомоза в основной группе составило $10,2 \pm 0,5$ мин., в контрольной – $15,7 \pm 0,8$ мин. В группе тонкотолстокишечных анастомозов среднее время формирования анастомоза в основной группе составило $12,1 \pm 0,5$ мин., в контрольной – $21,9 \pm 0,9$ мин. В группе толсто-толстокишечных анастомозов среднее время формирования анастомоза в основной группе составило $16,3 \pm 0,4$ мин., в контрольной – $23,6 \pm 0,5$ мин. В группе желудочно-кишечных анастомозов среднее время формирования анастомоза в основной группе составило $18,2 \pm 0,6$ мин., в контрольной – $22,4 \pm 0,4$ мин. В группе билиодигестивных анастомозов среднее время формирования анастомоза в основной группе составило $8,6 \pm 0,4$ мин., в контрольной – $14,9 \pm 0,7$ мин. Общее количество гнойно-воспалительных осложнений в основной группе больных составило 4,04%, а в группе сравнения – 10,31%.

Заключение. Таким образом, однорядная техника формирования анастомоза позволяет даже у лиц с повышенным риском инфекционных осложнений сократить послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения, улучшить исходы и функциональные результаты выполненных операций.

ОПЫТ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОАНЕВРИЗМЫ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ

Сергиенко А.А., Воронин Г.Ю., Зиядинов А.С.

ГБУЗРК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Симферополь

Актуальность. По данным литературы аневризма и псевдоаневризма селезеночной артерии

является достаточно редкими, но потенциально жизнеугрожающими состояниями. Распространенность данного заболевания составляет от 0,01% до 10,4% по данным различных источников. Важной особенностью является достаточно плотное анатомическое прилежание селезеночной артерии к ткани поджелудочной железы, а также наличие в последней протеолитических ферментов, которые, в случае деструкции клеток железы, вызывают тяжелую воспалительную реакцию и аррозию сосудистой стенки с последующей выраженной кровопотерей. Данная ситуация требует безотлагательного вмешательства и активной тактики лечения. Вместе с тем сложная анатомическая картина и тяжесть клинического состояния значительно повышают риски открытого вмешательства, что обуславливает поиск, внедрение и использование малоинвазивных методов диагностики и лечения.

Цель. Улучшение результатов лечения, определение оптимальной хирургической тактики и минимизация осложнений хирургического вмешательства при аневризме и псевдоаневризме селезеночной артерии путем получения достоверных данных о состоянии пациента по результатам инвазивного исследования кровотока.

Материал и методы. В хирургическое отделение больницы поступил пациент А. с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии, осложненный кровоизлиянием в кисту поджелудочной железы. Проведение ангиографии позволило уточнить диагноз и определить лечебную тактику.

Результаты и обсуждение. Тяжесть клинического состояния, обусловленное выраженностью кровопотери, а также высокие риски открытого хирургического вмешательства натолкнули на поиск альтернативных малоинвазивных методов диагностики и лечения данного состояния. Пациенту была выполнена КТ-ангиография, на которой была обнаружена киста поджелудочной железы, плотно прилегающая к дистальной трети селезеночной артерии с неубедительными признаками кровоизлияния в ее полость. Вместе с тем, катетерная ангиография является «золотым стандартом» в диагностике подобных состояний, поскольку контраст вводится эндоваскулярно непосредственно в зону интереса при селективной катетеризации. Данному пациенту была выполнена инвазивная катетерная ангиография, на которой было выявлено активное кровотечение в полость псевдоаневризмы дистальной трети селезеночной артерии. В зависимости от клинической ситуации возможно применение различных методик исправления дефекта сосудистой стенки, которые включают в себя эмболизацию микрочастицами, эмболизацию спиралями, установка стент-графта. В данной ситуации отсутствие четких контуров

псевдоаневризмы, не позволяющее четко определить ее истинный размер, а также опасность неселективной эмболизации (в случае использования микрочастиц) или нецелевой эмболизации селезеночной артерии с последующим ее тромбозом и инфарктом селезенки склонило выбор в пользу вмешательства путем установки стент-графта. Данная методика позволяет закрыть дефект сосудистой стенки с сохранением основного просвета артерии. Несмотря на выраженную извитость висцеральных артерий, что существенно затрудняет достижение целевого места вмешательства, с использованием эндоваскулярного инструментария (катетеры и проводники различных конфигураций и модификаций) удалось доставить стент-графт в зону дефекта и успешно его имплантировать с закрытием дефекта сосудистой стенки, отсутствием кровопотери в полость аневризмы и сохранением кровотока по магистральному руслу селезеночной артерии. Имел место благоприятный исход операции и улучшение состояния пациента.

Заключение. Рентгенэндоваскулярные вмешательства на висцеральных артериях являются одними из самых сложных в специальности в виду различных вариантов анатомии, сложности селективного доступа к целевому сосуду, тесного взаиморасположения органов между собой и выраженной коллатеральной сети. С развитием технологий все больше предпочтений отдается в пользу малоинвазивных и малотравматичных, но тем не менее, не менее эффективных, а, зачастую, и более радикальных методов диагностики и лечения. Внедрение данных методик позволяет уменьшить время госпитализации, снизить риски открытого вмешательства (выраженность кровопотери, инфекционные осложнения и др.), уменьшить сроки нетрудоспособности; позволяет приступить к более активным методикам в реабилитационном периоде. Наш небольшой опыт убедительно подтверждает эту концепцию.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ КОРОТКИМ ПИЩЕВОДОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Совпель И. В.^{1,2}, Иванов В. В.², Совпель О. В.^{1,2},
Гринцов Г. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, МЗ РФ,
²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк

Актуальность. Одной из возможных причин возникновения рецидива грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) в отдаленном пери-

оде может являться короткий пищевод, влияние которого на отдаленный результат нуждается в проведении дополнительных исследований. В литературе отсутствует четкое определение понятия короткий пищевод при лапароскопических вмешательствах по поводу ГПОД, нет общепринятой классификации короткого пищевода, не определены четкие показания к выполнению процедур по удлинению пищевода.

Цель исследования. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных ГПОД, осложненных коротким пищеводом.

Материалы и методы. В настоящей работе проведен анализ результатов проспективного исследования хирургического лечения 113 пациентов, оперированных по поводу ГПОД на хирургических базах Донецкого Национального Медицинского Университета имени М. Горького за период 2013–2021 гг. Далее пациенты разделены на 2 группы исследования. Исследуемую группу составили 54 пациента, которым при выявлении протяженности интраабдоминального сегмента пищевода менее 4 см выполнялась процедура удлинения пищевода по Коллису, при протяженности пищевода более 4 см – операцию оканчивали формированием фундопликационной манжетки по Ниссену. Группу сравнения составили 59 пациентов, которым процедура удлинения пищевода, согласно общепринятых подходов, выполнялась только при протяженности интраабдоминального сегмента пищевода менее 2 см, причем процедура удлинения пищевода начиналась с переднелатеральной ваготомии, а в случае ее неэффективности выполнялась гастропластика по Коллису. При протяженности абдоминального сегмента пищевода более 2 см – завершали оперативное вмешательство формированием фундопликационной манжетки по Ниссену.

Результаты исследования. Протяженность интраабдоминального сегмента пищевода менее 4 см, потребовавшая выполнена гастропластики по Коллису, в группе исследования диагностирована у 17 (31,5%) пациентов. В группе контроля протяженность интраабдоминального сегмента пищевода менее 2 см отмечена у 6 (10,2%) пациентов, которая во всех случаях была скорректирована выполнением переднелатеральной ваготомией. Длительность оперативного вмешательства в исследуемой группе составила 189 (80-290) мин, в группе сравнения – 136 (90-320) мин, $p=0,001$. Послеоперационные осложнения в исследуемой группе отмечены у 8 (14,8%) пациентов, а в группе сравнения у 4 (6,8%) пациентов, $p=0,281$. В исследовании зафиксирован 1 (1,7%) летальный исход в группе сравнения. Период наблюдения за пациентами составил 38(12-66) месяцев. В отдаленном

периоде в исследуемой группе рецидив диагностирован у 2 (3,7%) пациентов, в контрольной группе – у 11(20%) пациентов, $p=0,026$. Удовлетворены результатом оперативного вмешательства в исследуемой группе был 51 (94,4%) пациент, в группе контроля - 46(79,3%) пациентов, $p=0,038$.

Заключение. Не устраненное во время выполнения оперативного вмешательства по поводу ГПОД укорочение пищевода может являться одним из основных прогностических факторов, влияющих на развитие рецидива в отдаленном периоде. Расширение показаний к гастропластике по Коллису с целью удлинения пищевода позволяет снизить частоту неудовлетворительных результатов, не оказывая влияния на частоту послеоперационных осложнений.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИТОНИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Сулима А. Н., Михайличенко В. Ю.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь

Актуальность. Перитонит представляет собой острое воспаление брюшной полости, которое может возникать в результате различных патологических процессов, включая инфекционные, травматические и хирургические. В контексте гинекологии перитонит часто ассоциируется с такими состояниями, как внематочная беременность, острые воспалительные заболевания органов малого таза, а также с осложнениями после хирургических вмешательств. Актуальность темы дифференциальной диагностики перитонитов у женщин обусловлена высокой частотой встречаемости этих состояний в акушерской и гинекологической практике, а также значительными рисками, связанными с задержкой в диагностике и лечении. Неправильная или несвоевременная диагностика может привести к серьезным осложнениям, включая перфорацию органов, сепсис и даже летальный исход.

Цель. Осветить современные подходы и клинические рекомендации по дифференциальной диагностике перитонитов у пациенток с гинекологическими заболеваниями.

Материалы и методы. На основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы, размещенной в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed, а также на собственном клиническом опыте представлено обоснование проблемы по дифференциальной

диагностике перитонитов у пациенток с гинекологическими заболеваниями. Несмотря на проведенное большое количество клинических исследований, которые продемонстрировали, что инфекции и воспалительные процессы играют основную роль в патогенезе развития воспалительного процесса брюшины малого таза, выявление ключевых факторов, способствующих этой связи, а также определение возможных путей профилактики и лечения до конца не изучены.

Результаты и их обсуждение. Перитонит, как острое воспаление брюшины, представляет собой серьезное состояние, требующее немедленного вмешательства, особенно в контексте гинекологических заболеваний, таких как внематочная беременность, острые воспалительные процессы органов малого таза и другие патологии.

Клинические проявления перитонита у женщин могут варьироваться в зависимости от этиологии, стадии заболевания и индивидуальных особенностей организма. Важно отметить, что симптомы перитонита могут быть неспецифичными и перекрываться с проявлениями других гинекологических заболеваний, что затрудняет диагностику. Методы диагностики перитонита также играют ключевую роль в своевременном выявлении и лечении данного состояния. Комбинированное использование различных диагностических подходов значительно повышает точность и скорость диагностики, что, в свою очередь, может существенно повлиять на исход лечения.

Различия в этиологии и патогенезе могут оказывать значительное влияние на клиническую картину и исход заболевания. Например,

внематочная беременность может проявляться как острый живот с перитонитом, что требует от врача высокой степени настороженности и умения дифференцировать это состояние от других острых гинекологических заболеваний.

Клинические исходы при неправильной диагностике перитонита могут быть катастрофическими, включая развитие сепсиса, перфорацию органов и даже летальный исход. Поэтому важно не только правильно диагностировать перитонит, но и учитывать возможные осложнения, которые могут возникнуть в результате запоздалого обращения за медицинской помощью или неверной интерпретации клинической картины. Необходимость повышения уровня осведомленности медицинских работников о симптомах и признаках перитонита, а также важность своевременной диагностики и лечения.

Заключение. Таким образом, повышение точности диагностики перитонита у женщин с гинекологической патологией возможно только при скоординированных действиях специалистов, внедрении современных технологий и методик, постоянном обучении и обмене опытом. Системный подход к диагностике и лечению позволит существенно снизить уровень заболеваемости и смертности среди этой категории пациенток. Важно продолжать исследования в этой области, чтобы обеспечить более высокие стандарты оказания медицинской помощи и снизить риск осложнений, связанных с перитонитом, что будет способствовать улучшению качества медицинской помощи и повышению уровня осведомленности в контексте репродуктивного здоровья.

Подписано в печать 28.10.2025 г.

Дата выхода в свет: 10.06.2026 г.

Формат 60x84/8. Печать офсетная. Заказ № 813.

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