

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
для последипломного образования врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal  
for post-graduate education of doctors

WWW.PMARCHIVE.RU

WWW.MFVT.RU

16+

Том 17, №4. 2019



Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2018 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0,445.

В рейтинге Science Index по тематике «Медицина и здравоохранение» – 37 место.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4

## Учредители:



• Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
420012, г. Казань,

ул. Бутлерова, д. 36, e-mail: ksma.rf@tatar.ru

• Медицинский издательский дом ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142 e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»



Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



## Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142

тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)

e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

## ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России» Агентства «Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key», 420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14  
Подписано в печать: 1.09.2019  
Дата выхода: 5.09.2019

Тираж 3000 экз.

## Главный редактор:

**Мальцев Станислав Викторович** — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии — филиала РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

## Ответственный секретарь:

**Мансурова Гюзель Шамильевна** — к.м.н, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Казанского федерального университета (Казань, Россия)

## Научные консультанты номера:

**Л.И. Мальцева** — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**З.А. Афанасьева** — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

## Редакционная коллегия:

**Р.А. Абдулхаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**А.А. Визель**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Д.М. Красильников**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Л.И. Мальцева**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**В.Д. Менделевич**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**В.Н. Ослопов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Н.А. Поздеева**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)

**А.О. Поздняк**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Ф.А. Хабилов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

## Редакционный совет:

**А.Ю. Анисимов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**И.Ф. Ахтямов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Л.А. Балыкова**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)

**Н.Ф. Берестень**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

**Н.В. Болотова**, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)

**Н.А. Бохан**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)

**А.С. Галявич**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Л.И. Герасимова**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)

**П.В. Глыбочко**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

**Ю.В. Горбунов**, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)

**С.А. Дворянский**, д.м.н., проф. (Киров, Россия)

**В.М. Делягин**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

**А.В. Жестков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)

**В.Н. Красножен**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Н.Н. Крюков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)

**С.А. Карпищенко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

**Г.П. Котельников**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)

**В.И. Купаев**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)

**И.В. Мадянов**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)

**Э.Р. Мулдашев**, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)

**А.Д. Макацария**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

**И.С. Малков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**М.К. Михайлов**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**В.Ф. Прусаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**А.И. Сафина**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Н.В. Скрипченко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

**В.М. Тимербулатов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)

**В.Х. Фазылов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Р.Ш. Хасанов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Р.С. Фассахов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**А.П. Цибульский**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

**Е.Г. Шарабрин**, д.м.н., проф. (Нижегород, Россия)

**Р.И. Аминов**, с.н.с, д.м.н. (Копенгаген, Дания)

**Андерс Бредберг**, д.н., (Мальме, Швеция)

**Кямал Мудафа оглы Гаджиев**, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

**Афави Заид**, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)

**Г.С. Кожакматова**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)

**Карлос Лифшиц**, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)

**В.Г. Майданник**, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)

**Н.А. Мартусевич**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)

**С.Н. Наврузов**, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)

**В.А. Насыров**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)

**Г.С. Рачкаускас**, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)

**Н.Е. Ревенко**, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)

**И.И. Солематин**, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2018 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,445. The Journal ranks 37 in «Medicine and Healthcare» section of Science Index.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4

## Founders:



• Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia  
36 Butlerov Str., Kazan, 420012  
e-mail: ksma.rf@tatar.ru

• LLC «Praktika»  
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26, office 219 «D», p/o box 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific editors and publishers — ASEP



## Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26, office 219 «D», p/o box 142  
tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription.

All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-37467 11.09.2009 г. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

## SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii» of Kniga-Service Agency



Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation  
Passed for printing: 1 September 2019  
Date of issue: 5 September 2019

Number of copies: 3000

## Editor-in-chief:

**Stanislav V. Maltsev** — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

## Editorial secretary:

**Gyuzel Sh. Mansurova** — Ph.D., Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine of Kazan Federal University (Kazan, Russia)

## Scientific consultants of issue:

**L.I. Maltseva** — MD, Professor (Kazan, Russia)

**Z.A. Afanasieva** — MD, Professor (Kazan, Russia)

## Editorial Board:

**R.A. Abdulkhakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**A.A. Vizel'**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**D.M. Krasilnikov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**L.I. Maltseva**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**V.D. Mendelevich**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**V.N. Oslopov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**N.A. Pozdeeva**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)

**A.O. Pozdnyak**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**F.A. Khabirov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

## Editorial Council:

**A.Yu. Anisimov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**I.F. Akhtyamov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**L.A. Balykova**, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)

**N.F. Beresten'**, MD, Professor (Moscow, Russia)

**N.V. Bolotova**, MD, Professor (Saratov, Russia)

**N.A. Bokhan**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)

**A.S. Galyavich**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)

**L.I. Gerasimova**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)

**P.V. Glybochko**, MD, Professor (Moscow, Russia)

**Yu.V. Gorbunov**, MD, Professor (Izhevsk, Russia)

**S.A. Dvoryanskiy**, MD, Professor (Kиров, Russia)

**V.M. Delyagin**, MD, Professor (Moscow, Russia)

**A.V. Zhestkov**, MD, Professor (Samara, Russia)

**V.N. Krasnozhen**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**N.N. Kruykov**, MD, Professor (Samara, Russia)

**S.A. Karpishchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg)

**G.P. Kotelnikov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)

**V.I. Kupayev**, MD, Professor (Samara, Russia)

**I.V. Madyanov**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)

**E.R. Muldashev**, MD, Professor (Ufa, Russia)

**A.D. Makatsaria**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

**I.S. Malkov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**M.K. Mikhailov**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)

**V.F. Prusakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**A.I. Safina**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**N.V. Skripchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

**V.M. Timerbulatov**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)

**V.Kh. Fazylov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**R.Sh. Khasanov**, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)

**R.S. Fassakhov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**A.P. Tsubul'kin**, MD, Professor (Kazan, Russia)

**E.G. Sharabrin**, MD, Professor (Nizhniy Novgorod, Russia)

**R.I. Aminov**, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)

**Anders Bredberg**, doctor of medicine (Malmö, Sweden)

**Kyamal Mudafa ogly Gadzhiyev**, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)

**Afawi Zaid**, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)

**G.S. Kozhakmatova**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)

**Carlos Lifschitz**, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)

**V.G. Maydannik**, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)

**N.A. Martusevich**, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)

**S.N. Navruzov**, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)

**V.A. Nasyrov**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)

**G.S. Rachkauskas**, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)

**N.E. Revenko**, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)

**Igor Solomatin**, MD, Professor (Riga, Latvia)

## «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



## «PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL  
JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION  
OF DOCTORS

### Научно-практический журнал «Практическая медицина»

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий 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 (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.01 — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 — Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 — Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 — Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 — Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 — Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

### Scientific-practical Journal «Practical Medicine»

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialties of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine") Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialties, in the following academic specialties and corresponding branches of science:

- 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 — Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 — Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 — Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 — Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 — Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 — Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 — Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 — Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 — Gastroenterology (medical sciences)

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

<b>М.Е. ЖЕЛЕЗОВА, Т.П. ЗЕФИРОВА, С.С. КАНУКОВ</b> Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности.....	8
<b>Л.И. МАЛЬЦЕВА, Р.И. ШАРИПОВА</b> Хронический эндометрит — новое время, новые подходы к лечению.....	15
<b>А.Р. АМИРОВ</b> Методы консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин .....	20
<b>Ю.В. ОРЛОВ</b> Акушерские «прямые» щипцы Килланда, их создание, устройство, особенности применения .....	24

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, Н.И. ФРОЛОВА, С.А. ИОЗЕФСОН, К.А. КОЛМАКОВА</b> Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста .....	32
<b>Н.А. ЧЕРЕПАНОВА, Р.С. ЗАМАЛЕЕВА, Л.И. МАЛЬЦЕВА, А.В. ФРИЗИНА</b> Противоречия сомнительных вариантов КТГ при оценке функционального состояния плода в третьем триместре беременности.....	37
<b>А.В. ГАНЕЕВА, Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, С.Д. МАЯНСКАЯ</b> Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления .....	43
<b>Г.Р. ХАЙРУЛЛИНА, Е.Б. ДРУЖКОВА, Л.С. ФАТКУЛЛИНА, Ф.И. ФАТКУЛЛИН, Ю.В. БУДЯК</b> Эффективность органосохраняющих операций и качество жизни женщин, перенесших кровопотерю в раннем послеродовом периоде .....	48
<b>А.Г. ЯЩУК, И.И. ЛУТФАРАХМАНОВ, И.И. МУСИН, А.А. БИРЮКОВ, Л.Р. РЕШЕТНИКОВА, Н.Н. МИНГАЗОВ, Э.Р. ГАЛИМОВА, А.Р. МОЛОКАНОВА</b> Органосохраняющие операции при истинном приращении плаценты .....	52
<b>Е.П. ШАТУНОВА, О.И. ЛИНЁВА</b> Роль показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в оценке степени тяжести и прогнозировании развития ДВС – синдрома у беременных с гриппом А(Н1N1).....	57
<b>Л.И. МАЛЬЦЕВА, В.И. КИСЕЛЕВ, А.А. ПОЛОЗНИКОВ, Р.И. ШАРИПОВА, М.Е. ЖЕЛЕЗОВА</b> Эффективность терапии хронического эндометрита эпигаллокатехин-3-галлатом у женщин с нарушением репродуктивной функции .....	62
<b>Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, Г.А. СМЕРНОВА, Ф.Р. НУХБАЛА, Е.В. ВАЛЕЕВА, Ю.И. ОРЛОВА, А.А. ШАКИРОВ, А.Ф. АХМЕТЗЯНОВА, Г.Р. ФАХРУТДИНОВА</b> Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриодной аденокарциномы.....	68
<b>Е.А. САНДАКОВА, И.Г. ЖУКОВСКАЯ</b> Клинико-морфологические аспекты аномальных маточных кровотечений в периоде менопаузального перехода.....	72
<b>Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, Р.Р. БАГИРЛИ, А.М. ШАРАПОВА, Э.И. ГАЛИМЬЯНОВА, Э.Р. МИНГАЛЕВА, Д.М. АЛИЕВА</b> Влияние пролонгированного режима КОК на состояние вагинальной среды женщин.....	77
<b>Д.Р. АГЛИУЛЛИН, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА, Р.З. ИБРАГИМОВА</b> Эпидемический процесс при инфекциях, передаваемых половым путем.....	81
<b>Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА, В.И. ЖУРАВЛЕВА</b> Пластика несостоятельного рубца на матке влагалитным доступом при сопутствующей дисплазии соединительной ткани .....	85
<b>И.И. МУСИН, И.Б. ФАТКУЛЛИНА, Г.Х. ГАЗИЗОВА, Е.М. ПОПОВА, А.Р. МОЛОКАНОВА</b> Применение лазерной доплеровской флоуметрии и биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза .....	88
<b>Э.Т. НУРМУХАМЕТОВА, М.Е. ШЛЯПНИКОВ</b> Исследование капиллярного кровотока в раннем послеэмболизационном периоде при лечении миомы матки.....	92



<b>О.В. ЯКОВЛЕВА, А.Г. ЯЩУК, А.А. ТЮРИНА, А.В. МАСЛЕННИКОВ, А.В. ТЮРИН</b> Опыт хирургической коррекции анатомической недостаточности шейки матки вне беременности.....	97
---	----

<b>М.Ю. СМЕТАНИН, С.Ю. НУРГАЛИЕВА, Н.Ю. КОНОНОВА, Л.Т. ПИМЕНОВ, Т.Е. ЧЕРНЫШОВА</b> Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани.....	102
---	-----

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<b>О.А. ТОКТАРОВА, Р.С. ЗАМАЛЕЕВА, Е.Ю. ЮПАТОВ</b> Near miss: клинический случай благополучного исхода родов у беременной с Vasa Previa.....	107
---	-----

### ИСТОРИЯ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

<b>Л.А. КОЗЛОВ, Н.В. ЯКОВЛЕВ</b> Истоки рентген- и радиотерапии рака матки в Казани .....	111
--	-----

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

#### ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

<b>И.В. МАДЯНОВ, Т.С. МАДЯНОВА</b> Менопаузальная гормональная терапия при основных эндокринных заболеваниях.....	118
--	-----

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>М.В. ЛЫСАНЮК, П.Н. РОМАЩЕНКО, Н.А. МАЙСТРЕНКО, Р.В. ОРЛОВА, А.К. ИВАНОВА</b> Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей.....	123
--	-----

<b>Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, А.М. СИРОТКИНА, А.Л. ХОХЛОВ, С.Н. ПАМПУТИС, А.Д. ДЯКИВ</b> Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе.....	133
--	-----

<b>А.Г. БУТЫРСКИЙ, И.Б. БУТЫРСКАЯ, О.В. БОБКОВ</b> Сонографические признаки в детерминации риска злокачественных узлов в щитовидной железе.....	137
--	-----

<b>М.Ф. ЗАРИВЧАЦКИЙ, С.А. БЛИНОВ, Т.Ю. КРАВЦОВА, С.А. ДЕНИСОВ, П.Н. БАРЛАМОВ, М.В. КОЛЫВАНОВА</b> Сравнительные аспекты диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза.....	141
---	-----

<b>С.Н. ПАМПУТИС, И.Е. БЕЛЯКОВ, А.Д. ДЯКИВ, Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ</b> Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров .....	145
---	-----

<b>С.В. СЕРГИЙКО, С.А. ЛУКЬЯНОВ, С.Е. ТИТОВ, Ю.А. ВЕРЯСКИНА</b> Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV.....	149
---	-----

<b>А.Ю. ЦУРКАН</b> Особенности течения рака щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба.....	153
--	-----

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<b>П.Н. РОМАЩЕНКО, Н.А. МАЙСТРЕНКО, Д.С. КРИВОЛАПОВ, Д.О. ВШИВЦЕВ</b> Парамониторинг и нейромониторинг в малоинвазивной хирургии околощитовидных желез.....	157
--	-----

<b>В.М. АТАМАНОВ, Т.П. ДЕМИЧЕВА, Л.В. ХАЗАНОВА</b> Злокачественная инсулинома: от частного к общему .....	162
--	-----

<b>З.А. АФАНАСЬЕВА, А.В. ГАЛЕЕВА, М.Р. ШАЙДУЛЛИНА, Г.Ш. ИМИНОВ</b> Синдром множественных эндокринных неоплазий 2Б типа .....	166
---	-----

<b>О.Ф. БЕЗРУКОВ, Д.В. ЗИМА, В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, О.Р. ХАБАРОВ</b> Абберантный зоб .....	170
---	-----

<b>Н.Б. ДРУЖКОВА, З.А. АФАНАСЬЕВА</b> Успешное лечение тяжелой гиперкальциемии при метастатическом раке околощитовидной железы.....	174
--	-----

<b>З.А. АФАНАСЬЕВА, Д.П. НИКУЛИНА, Т.Л. ШАРАПОВ, Н.И. БАРИЕВ</b> Сложности дифференциальной диагностики первичного гиперальдостеронизма и артериальной гипертензии.....	179
--	-----

### ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

<b>И.А. ФРОЛЫЧЕВ, Н.А. ПОЗДЕЕВА, И.Н. ОКОЛОВ</b> Оптимизация микробиологического исследования интраокулярного материала при лечении эндофтальмитов .....	182
---	-----

## CONTENT

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY****LECTURES FOR DOCTORS**

<b>M.E. ZHELEZOVA, T.P. ZEPHIROVA, S.S. KANYUKOV</b> Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy .....	8
<b>L.I. MALTSEVA, R.I. SHARIPOVA</b> Chronic endometritis — new time, new approaches to treatment .....	15
<b>A.R. AMIROV</b> Methods for conservative treatment of overactive bladder in women .....	20
<b>Yu.V. ORLOV</b> Obstetric «straight» forceps of Kielland, their creation, construction and features of using .....	24

**ORIGINAL PAPERS**

<b>T.E. BELOKRINITSKAYA, N.I. FROLOVA, S.A. IOZEFSON, K.A. KOLMAKOVA</b> Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age .....	32
<b>N.A. CHEREPANOVA, R.S. ZAMALEEVA, L.I. MALTSEVA, A.V. FRIZINA</b> Contradictions in doubtful CTG in assessment of fetus functional state in the third trimester of pregnancy .....	37
<b>A.V. GANEEVA, R.I. GABIDULLINA, S.D. MAYANSKAYA</b> Effectiveness of low doses of aspirin in the prevention of pre-eclampsia in pregnant women at risk with high blood pressure variability .....	43
<b>G.R. KHAYRULLINA, E.B. DRUZHKOVA, L.S. FATKULLINA, F.I. FATKULLIN, Yu.V. BUDYAK</b> Efficiency of organ-preserving operations and quality of life of women after postpartum hemorrhage .....	48
<b>A.G. YASHCHUK, I.I. LUTFARAKHMANOV, I.I. MUSIN, A.A. BIRYUKOV, L.R. RESHETNIKOVA, N.N. MINGAZOV, E.R. GALIMOVA, A.R. MOLOKANOVA</b> Organ preservation operations with placenta accrete .....	52
<b>E.P. SHATUNOVA, O.L. LINEVA</b> Role of indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in assessing the severity and predicting the development of DIC-syndrome in pregnant women with flu A (H1N1) .....	57
<b>L.I. MALTSEVA, V.I. KISELEV, A.A. POLOZNIKOV, R.I. SHARIPOVA, M.E. ZHELEZOVA</b> Effectiveness of chronic endometritis therapy with Epigallocatechin-3-gallate in women with reproductive dysfunction .....	62
<b>R.I. GABIDULLINA, G.A. SMIRNOVA, F.R. NUKHBALA, E.V. VALEEVA, Yu.I. ORLOVA, A.A. SHAKIROV, A.F. AKHMETZYANOVA, G.R. FAKHRUTDINOVA</b> Relationship of the single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 rs2414098 gene with the risk of endometrioid adenocarcinoma .....	68
<b>E.A. SANDAKOVA, I.G. ZHUKOVSKAYA</b> Clinical-morphological aspects of abnormal uterine bleeding in menopausal period .....	72
<b>R.I. GABIDULLINA, R.R. BAGIRLI, A.M. SHARAPOVA, E.I. GALIMYANOVA, E.R. MINGALEVA, D.M. ALIEVA</b> Impact of prolonged regime of combined oral contraceptives on vaginal medium .....	77
<b>D.R. AGLIULLIN, Zh.G. EREMEEVA, R.Z. IBRAGIMOVA</b> Epidemic process in sexually transmitted infections .....	81
<b>Yu.V. GARIFULLOVA, V.I. ZHURAVLEVA</b> Vaginal access repair of uterine scar dehiscence with concomitant connective tissue dysplasia .....	85
<b>I.I. MUSIN, I.B. FATKULLINA, G.Kh. GAZIZOVA, E.M. POPOVA, A.R. MOLOKANOVA</b> Using laser Doppler flowmetry and biofeedback to prevent erosion of mesh prostheses .....	88
<b>E.T. NURMUKHAMETOVA, M.E. SHLYAPNIKOV</b> Study of capillary blood flow in early post-embolizing period during treatment of uterine myoma .....	92
<b>O.V. YAKOVLEVA, A.G. YASCHUK, A.A. TYURINA, A.V. MASLENNIKOV, A.V. TYURIN</b> Surgical correction of anatomic insufficiency of the uterine cervix outside pregnancy .....	97



<b>M.Yu. SMETANIN, S.Yu. NURGALIEVA, N.Yu. KONONOVA, L.T. PIMENOV, T.E. CHERNYSHOVA</b> Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia .....	102
---	-----

### CLINICAL OBSERVATIONS

<b>O.A.TOKTAROVA, R.S. ZAMALEEVA, E.Yu.YUPATOV</b> Near miss: a clinical case of a successful childbirth in a pregnant woman with Vasa Previa.....	107
---	-----

### HISTORY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

<b>L.A. KOZLOV, N.V. YAKOVLEV</b> Development of roentgen and radiation therapy of uterine cancer in Kazan .....	111
---	-----

### ENDOCRINOLOGY

#### LECTURES FOR DOCTORS

<b>I.V. MADYANOV, T.S. MADYANOVA</b> Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases .....	118
---	-----

#### ORIGINAL PAPERS

<b>M.V. LYSANYUK, P.N. ROMASHCHENKO, N.A. MAISTRENKO, R.V. ORLOVA, A.K. IVANOVA</b> Results of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors .....	123
---	-----

<b>Yu.K. ALEKSANDROV, A.M. SIROTKINA, A.L. KHOKHLOV, S.N. PAMPUTIS, A.D. DYAKIV</b> Risk reduction and rehabilitation after operations on the thyroid gland.....	133
---	-----

<b>A.G. BUTYRSKII, I.B. BUTYRSKAIA, O.V. BOBKOV</b> Sonographic signs in determination of thyroid malignant nodes risk.....	137
--	-----

<b>M.F. ZARIVCHATSKIY, S.A. BLINOV, T.Yu. KRAVTSOVA, S.A. DENISOV, P.N. BARLAMOY, M.V. KOLYVANOVA</b> Comparative aspects of diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism.....	141
---	-----

<b>S.N. PAMPUTIS, I.E. BELYAKOV, A.D. DYAKIV, Yu.K. ALEKSANDROV</b> Features of preoperative evaluation of patients with a goiter of large sizes.....	145
--	-----

<b>S.V. SERGIYKO, S.A. LUKYANOV, S.E. TITOV, Yu.A. VERYASKINA</b> Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of "follicular tumor BethesdaIV" .....	149
--	-----

<b>A.Yu. TSURKAN</b> Features of the course of thyroid cancer with diffuse toxic goiter.....	153
---	-----

### CLINICAL OBSERVATIONS

<b>P.N. ROMASHCHENKO, N.A. MAISTRENKO, D.S. KRIVOLAPOV, D.O. VSHIVTSEV</b> Paramonitoring and neuromonitoring in the minimally invasive parathyroid surgery .....	157
--	-----

<b>V.M. ATAMANOV, T.P. DEMICHEVA, L.V. KHAZANOVA</b> Malignant insulinoma: from the private to the general.....	162
--	-----

<b>Z.A. AFANASIEVA, A.V. GALEEVA, M.R. SHAIDULLINA, G.Sh. IMINOV</b> Multiple endocrinal neoplasia, 2 B type .....	166
---	-----

<b>O.F. BEZRUKOV, D.V. ZIMA, V.Yu. MIKHAILICHENKO, O.R. KHABAROV</b> Abberant goiter .....	170
---	-----

<b>N.B. DRUZHKOVA, Z.A. AFANASIEVA</b> Successful treatment of severe hypercalcemia in metastatic parathyroid cancer.....	174
--	-----

<b>Z.A. AFANASIEVA, D.P. NIKULINA, T.L. SHARAPOV, N.I. BARIEV</b> Difficulties of differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and arterial hypertension by the example of a clinical observation.....	179
---	-----

### ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS

<b>I.A. FROLYCHEV, N.A. POZDEYEVA, I.N. OKOLOV</b> Optimizing microbiological studies of intraocular material in the treatment of endophthalmitis .....	182
--	-----



# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УДК 618.33-007.12-07

**М.Е. ЖЕЛЕЗОВА<sup>1</sup>, Т.П. ЗЕФИРОВА<sup>1</sup>, С.С. КАНЮКОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности

### Контактная информация:

**Железова Мария Евгеньевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 51, **тел.** (843) 236-34-51, **e-mail:** gelezovam@gmail.com

**Цель работы** — провести систематический анализ научных зарубежных и отечественных исследований, посвященных проблемам диагностики, наблюдения, тактики ведения беременности и родов у женщин с синдромом задержки внутриутробного роста плода.

**Материал и методы.** Проведен анализ отечественных и зарубежных научных статей, опубликованных за последние 8 лет на платформе *Pubmed*, систематических обзоров *Cochrane*, *MEDLINE*, относящихся к ЗВУР, маловесным плодам и преэклампсии.

**Результаты.** Многочисленные исследования показывают, что пренатальная идентификация плодов с задержкой роста статистически значимо снижает частоту неблагоприятных перинатальных исходов и мертворождения. Тем не менее, в настоящее время большинство плодов с ЗРП остаются недодиагностированными, не существует единого протокола, регламентирующего сроки и показания к родоразрешению, в том числе, к оперативному абдоминальному (особенно это касается раннего фенотипа задержки внутриутробного роста плода). Учет клиничко-anamnestических данных, ряд биохимических маркеров, показатели доплерометрии в маточных артериях, артериях пуповины, средней мозговой артерии, церебро-плацентарное отношение существенно улучшают диагностику синдрома задержки внутриутробного роста плода. С клинической точки зрения, с учетом различных перинатальных исходов, принципиальное значение имеет дифференциальная диагностика ЗРП и плодов, определяемых как малых для гестационного срока (МГС). Долгое время пульсационный индекс в артерии пуповины считался достоверным маркером задержки роста плода, однако последние исследования показали его низкую прогностическую ценность как самостоятельного критерия в дифференциации ЗРП и МГС. В отношении поздней ЗРП, наиболее достоверным параметром, коррелирующим с неблагоприятными перинатальными исходами, является церебро-плацентарное отношение.

**Заключение.** Ранняя диагностика ЗВУР, своевременное родоразрешение, адекватное наблюдение и коррекция предсказуемых постнатальных осложнений позволит существенно улучшить показатели заболеваемости и смертности новорожденных с синдромом задержки внутриутробного роста.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного роста плода, маловесный к сроку гестации, фето-плацентарная недостаточность, доплерометрия, преэклампсия.

(Для цитирования: Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 8-14)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14

**M.E. ZHELEZOVA<sup>1</sup>, T.P. ZEPHIROVA<sup>1</sup>, S.S. KANYUKOV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

## Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy

### Contact details:

**Zhelezova M.E.** – MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 51 B. Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 236-34-51, **e-mail:** gelezovam@gmail.com

**Objective** — to conduct a systematic analysis of scientific foreign and domestic studies on the problems of diagnosis, observation, management of pregnancy and childbirth in women with fetal intrauterine growth retardation syndrome.

**Material and methods.** The analysis of domestic and foreign scientific articles published over the past 8 years on the Pubmed platform, systematic reviews of Cochrane, MEDLINE, related to IUGR, lightweight fetuses and preeclampsia has been carried out.

**Results.** Numerous studies show that prenatal identification of fetuses with growth retardation significantly reduces the incidence of adverse perinatal outcomes and stillbirth. However, at present, most fetuses with fetal growth retardation remain undiagnosed, there is no single protocol regulating the timing and indications for delivery, including operative abdominal (especially for the early intrauterine growth retardation phenotype). Accounting for clinical and anamnestic data, a number of biochemical markers, indicators of dopplerometry in the uterine arteries, umbilical arteries, middle cerebral artery, cerebro-placental ratio significantly improve the diagnosis of fetal intrauterine growth syndrome. From a clinical point of view, taking into account the various perinatal outcomes, differential diagnosis of fetal growth retardation and fetuses, defined as small for the gestational period (SGP), is of fundamental importance. For a long time, the pulsation index in the umbilical artery was considered to be a reliable marker of fetal growth retardation, however, recent studies have shown its low prognostic value as an independent criterion in the differentiation of fetal growth retardation and being small for gestational age. Regarding late fetal growth retardation, the most reliable parameter correlating with adverse perinatal outcomes is the cerebral-placental ratio.

**Conclusion.** Early diagnosis of IUGR, timely delivery, adequate observation and correction of predictable postnatal complications will significantly improve the morbidity and mortality rates of newborns with intrauterine growth retardation syndrome.

**Key words:** intrauterine growth retardation, low-weight to the period of gestation, feto-placental insufficiency, dopplerometry, preeclampsia.

**(For citation:** Zhelezova M.E., Zephirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 8-14)

Задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР, ЗРП; в англоязычной литературе — intrauterine growth restriction и, соответствующая ему аббревиатура IUGR) — неспецифическое состояние, при котором плод не может реализовать свой генетически-обусловленный потенциал роста, что фенотипически проявляется массой плода меньшей, чем обычная к такому же сроку гестации у плодов этой же расы и пола [1]. Плоды с ЗВУР подвержены высокому риску перинатальной заболеваемости и смертности, а также неблагоприятным долгосрочным последствиям для здоровья, таким как нарушения неврологического и когнитивного развития, высоким (для популяции) риском сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний в зрелом возрасте.

Причинами ЗВУР могут выступать самые разнообразные факторы, но их всех объединяет одно — на одном из этапов внутриутробного развития они вызывают «страдание» плода (одномоментное или длительное), что, в конечном счете, и приводит к потере темпов набора массы. Исключением из данной категории являются плоды, вес которых так же не соответствует сроку гестации (обычному для данной популяции), но и, одновременно, не является следствием внутриутробного страдания. Эти плоды входят в гетерогенную категорию «малых к сроку гестации» (МГС). Критериям МГС соответствуют новорожденные, чей вес менее 10-го перцентиля для конкретной расы и пола (без учета динамики внутриутробного роста). Учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности в группе плодов с задержкой роста, дородовая диагностика синдрома ЗВУР чрезвычайно актуальна. Интенсивное наблюдение за плодом с ЗВУР во время беременности одновременно с оптимизацией сроков и методов родоразрешения позволяет снизить неблагоприятные перинатальные исходы в 4 раза [2].

По оценкам экспертов, примерно 13,7 миллиона младенцев рождаются каждый год с низким весом (менее 2500 г — определенное ВОЗ). В развивающихся странах до 11% от всех новорожденных, составляют дети с низкой массой тела, что в шесть раз выше по сравнению с развитыми странами. Частота ЗВУР варьирует в зависимости от страны, социаль-

ной группы, расы и увеличивается с уменьшением гестационного возраста, суммарно составляя приблизительно 30 миллионов новорожденных в год (23,8% от всех новорожденных в мире). Основное количество новорожденных, перенесших ЗВУР, в Азии; за ней следуют Африка и Латинская Америка.

Частота новорожденных с ЗВУР в России колеблется в достаточно широких пределах: частота рождения детей с ЗВУР составляет 67,4 на 1000 родившихся живыми доношенных новорожденных, что составляет 6,74% [3]. В 2017 году, по данным официальной статистики, в РФ с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания» родилось 11,6 тыс. детей; это состояние занимает второе место в структуре заболеваемости новорожденных после неонатальной желтухи (у новорожденных родившихся с массой тела более 1000 г.) [4].

Задержка роста плода может быть обусловлена материнскими, плацентарными, фетальными или генетическими факторами. К факторам, увеличивающим риск формирования задержки роста плода в среднем в 6 раз, относятся антифосфолипидный синдром (ОШ=6,22 95% ДИ 2,43-16), сахарный диабет (ОШ=6 95% ДИ 1,5-2,3), заболевания почек (ОШ 5,3 95% ДИ 2,8-10) и мертворождение в анамнезе (ОШ=6,4 95% ДИ 0,78-52,66) [4]. Ключевую роль играет и образ жизни матери, показано, что курение снижает вес при рождении в среднем, на 150-200 г. Khargazi и др. оценили влияние табачного дыма на не благоприятный исход беременности. Они обнаружили линейный дозозависимый эффект уровня никотина на средний вес и средний рост новорожденных. Механизм неблагоприятного эффекта курения у матерей обусловлен увеличением уровня окиси углерода в материнской крови, что приводит к вторичной гипоксемии в тканях плода, которая усугубляется дополнительным вазоконстрикторным эффектом никотина [5]. Возраст матери старше 40 лет, а также небольшой интергенетический интервал являются независимыми факторами риска задержки роста плода (ОШ=3,2, 95% ДИ 1,9 - 5,4, ОШ=2,7, 95% ДИ 1 - 4,5 соответственно). Ведущие профессиональные сообщества рекомендуют проводить УЗИ-мониторинг каждые 2-3 недели с 28 недель гестации, у женщин с 2 — кратным и более



высоким риском ЗРП с учетом данных анамнеза и течения настоящей беременности [6].

Наиболее распространенная классификация синдрома ЗВУР плода, основана на пропорциональности соответствия нескольких антропометрических параметров плода сроку гестации; в соответствии с этим выделяют: асимметричный (тип I), симметричный (тип II) и смешанный (тип III). Асимметричный (тип I): на него приходится около 70-80% случаев ЗВУР. Данное состояние наиболее часто реализуется в третьем триместре. Самой распространенной причиной является маточно-плацентарная недостаточность. Эти плоды имеют нормальную динамику роста до третьего триместра, после чего происходит ее замедление. К ультразвуковым критериям асимметричной ЗВУР относят: уменьшенную окружность брюшной полости и соответствующие сроку гестации бипариетальный размер головки плода (БПР), окружность головы и длину бедренной кости.

Симметричный (тип II): составляет около 20-30% от общего числа случаев ЗВУР. Эта модель роста манифестирует на ранних этапах беременности за счет уменьшения абсолютного количества клеток плода. Наиболее частой причиной является генетическое расстройство, внутриутробная инфекция, преэклампсия. Ультразвуковое исследование этих плодов позволяет выявить пропорциональное снижение БПР, окружностей головы и брюшной полости, длины бедренной кости.

Смешанный (тип III) — более распространен в развивающихся странах и характеризуется как уменьшением числа, так и размера клеток. Имеет клинические признаки как симметричного, так и асимметричного типов ЗВУР. Такое состояние имеет место в том случае, когда плод, изначально имеющий раннюю задержку роста, на более поздних сроках гестации подвергается действию плацентарных механизмов образования поздней ЗВУР [7]. Прогноз в отношении смертности и заболеваемости существенно хуже для тех, кто родился с симметричной формой ЗВУР, по сравнению с аналогичными показателями для ее асимметричной формы [1].

С точки зрения практического акушерства более целесообразным и удобным является выделение двух фенотипов ЗВУР: ранней и поздней (Р-ЗВУР и П-ЗВУР соответственно), границей манифестации которых является гестационный срок 32 недели.

### **Ранние и отсроченные осложнения у плодов, подвергшихся ЗВУР**

**Ранние осложнения.** Плоды, перенесшие тяжелую ЗВУР, в условиях дефицита кислорода и питательных веществ, могут иметь трудный сердечно-легочный переход, сопряженный с перинатальной асфиксией, аспирацией меконием или персистирующей легочной артериальной гипертензией новорожденных (ПЛАГН) [8]. Непосредственные и наиболее частые осложнения новорожденных включают в себя гипотермию, гипогликемию, гипергликемию, гипокальцемию, полицитемию, желтуху, трудности с кормлением, пищевую непереносимость, некротический энтероколит, поздний сепсис, легочное кровотечение [8]. Иммунодефицит, наблюдаемый у детей с задержкой роста, делает их более склонными к постнатальной инфекции. Основным патогенетическим механизмом иммунодефицита является иммунологическая незрелость, ассоциированная с недостатком внутриутробного питания, врожденная инфекция и снижение уровня Т- и В-периферических лимфоцитов [9]. Перинатальная

смертность таких новорожденных гораздо выше по сравнению с аналогичной у плодов без ЗРП. Она обусловлена неблагоприятными эффектами длительно текущей внутриутробной гипоксии, асфиксии при рождении и некоторых ante- и интранатальных осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты [10] и др. Риск неонатальной смертности максимальный в группе маловесных детей, родившихся преждевременно (в сравнении с маловесными детьми, рожденными в срок, или недоношенными нормовесными новорожденными) [8].

**Отсроченные осложнения.** Существует много факторов, определяющих постнатальный рост ребенка, перенесшего ЗВУР, таких как сам конкретный вид задержки роста (наиболее важный), послеродовое потребление пищи, экономическое положение родителей и окружающая социальная среда. Младенцы с симметричным типом ЗВУР обладают плохой динамикой постнатального роста и остаются маленькими в течение всей жизни, поскольку на момент рождения общее количество клеток у них уже было снижено. По сравнению с симметричной ЗВУР, асимметричный тип ЗВУР имеет лучший прогноз — у них хороший постнатальный рост, так как общее количество клеток не затронуто, и дефект заключается лишь в размере клеток; в такой ситуации рост зависит от оптимальной среды и адекватного постнатального потребления калорий [11].

Новорожденные с задержкой внутриутробного роста имеют высокую вероятность наличия как незначительных, так и серьезных нарушений когнитивных функций и развития нервной системы в целом по сравнению с детьми аналогичного гестационного возраста, но не перенесших ЗВУР [8]. Общие неврологические проблемы, наблюдаемые у этих детей, включают: 1) более низкие оценки по когнитивному тестированию; 2) проблемы в школе или потребность в специальном образовании; 3) грубая двигательная и незначительная неврологическая дисфункция; 4) поведенческие проблемы (синдром дефицита внимания и гиперактивности); 5) плохой рост; 6) плохая работоспособность и слабая выносливость; 7) церебральный паралич; 8) низкая социальная компетентность; 9) плохая успеваемость; 10) низкий интеллект [8].

В 1986 г. профессор университета Саутгемптона (Великобритания) D.J. Barker опубликовал серию работ, посвященных связи заболеваний взрослых с особенностями внутриутробного развития. Он обнаружил, что у детей, родившихся в 1920-х и 1930-х годах и имевших низкий вес при рождении, в возрасте 50-70 лет были отмечены высокие показатели ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гиперинсулинемии и гиперхолестеринемии [12]. Аналогичные результаты были обнаружены другими исследователями, после чего было высказано предположение, что внутриутробное страдание плода является одной из непосредственных причин данной группы заболеваний [21]. Для объяснения этого явления были предложены три разные гипотезы, а именно: 1) гипотеза фетального инсулина и сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY-диабет, от англ. — maturity onset diabetes of the young), 2) экономный генотип и 3) экономный фенотип (гипотеза Баркера) [13].

**Гипотеза фетального инсулина и гены MODY.** Hattersley A.T. и Tooke J.E. предположили возможность существования генов, обуславливаю-



щих одновременно как низкий вес при рождении, так и повышенный риск развития диабета 2 типа. Они считали, что генетически детерминированная резистентность к инсулину приводит к нарушению инсулин-опосредованного роста у плода, а также отвечает за резистентность к инсулину в последующей взрослой жизни, что приводит к предрасположенности к диабету 2 типа. Эта резистентность так же опосредует аномальный ангиогенез во время внутриутробного развития и в раннем детстве, что, в конечном счете, обуславливает повышенный риск развития гипертонии и сосудистых заболеваний. Ученые пришли к выводу, что предрасположенность к диабету 2 типа и сосудистым заболеваниям является общим результатом как генетических, так факторов внешней среды. Подтверждением этой гипотезы являются большие, страдающие диабетом MODY типа 2. У этих людей есть мутации в гене глюкокиназы, которые приводят к снижению секреции инсулина, задержке роста плода и диабету MODY тип 2 [14].

**«Экономный генотип».** Эта теория была разработана Джеймсом Нилом в 1962 году. Исследователь заявил, что гены, ответственные за развитие диабета, были сохранены в геноме всех людей в результате естественного отбора, ввиду их ценности для как для внутриутробного развития плода, так и для взрослых. По его мнению, определенный комплекс генов в организме человека обеспечивает уменьшение утилизации энергии при избыточном поступлении в организм питательных веществ, и, наоборот, поддерживает достаточный уровень энергообмена при недостатке питания или голоде. Как следствие, с изменением образа жизни в современном обществе (избыточное питание, гиподинамия) у многих популяций в настоящее время отмечается высокая степень предрасположенности к ожирению, сахарному диабету II типа и сердечно-сосудистым заболеваниям [15].

**«Экономный фенотип», или гипотеза Баркера.** Это наиболее приемлемая гипотеза, объясняющая внутриутробное происхождения заболеваний у взрослых. При возникновении неблагоприятных внутриутробных условий плод начинает «расставлять» метаболические приоритеты, жертвуя тканями мышц и печени ради питания и роста мозга плода. Это достигается путем снижения чувствительности «жертвуемых» тканей к фетальному инсулину и инсулиноподобному фактору роста-1; частично это реализуется через вмешательство в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Метаболические изменения, внесенные путем эпигенетической модификации, становятся перманентными. Эти изменения спасают плод в критические моменты внутриутробного развития; однако, когда питание в течение послеродового периода становится нормальным, или даже чрезмерным (что противоречит установленным «настройкам» плода), это приводит к избыточному росту и вызывает сахарный диабет 2 типа и другие ассоциированные с ним заболевания [16].

**Диагностика ЗВУР.** Традиционно считалось, что плод на всех гестационных сроках типично реагирует на прогрессирующую гипоксию; однако, относительно недавние исследования на животных и человеке доказали, что это не так [17]. Два фенотипа ЗВУР (ранняя и поздняя) различаются по времени

дебютирования, эволюции, доплерометрическим параметрам кровотока в сосудах плода и послеродовым исходам [18]. С позиций перинатального исхода, наиболее оптимальным является разделение этих двух форм ЗВУР в 32 недели гестации [19]. Вне сомнения, решение о родоразрешении плодов с ЗВУР должно приниматься на основании комплексной оценки и таких методов, как КТГ и биофизический профиль, однако, реализация превентивного подхода в отношении осложнений данной группы плодов возможна только с помощью ультразвукового исследования, поскольку только оно позволяет выявить ранние изменения плодовой гемодинамики задолго до очевидных признаков акушерской катастрофы.

**Ранняя задержка внутриутробного роста плода.** В основе патогенеза Р-ЗВУР лежат серьезные и массивные повреждения плаценты или же ее дисфункция, возникающая в первом или втором триместрах беременности, как следствие дефекта инвазии трофобласта в спиральные артерии. Такая дефектная инвазия сопровождается изменением количественной структуры некоторых биологически активных компонентов плазмы крови, часть из которых могут служить биохимическими маркерами данного состояния. В эту группу входят плацентарный фактор роста (PlGF) и fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — клиническую ценность представляет увеличение их соотношения sFlt-1/PlGF, предшествующее дебюту преэклампсии; PAPP-a (связанный с беременностью протеин) низкий уровень которого в плазме матери на 11-13 неделе беременности часто связан с неблагоприятными исходами беременности, в том числе, с ЗВУР (однако как самостоятельный маркер для скрининга он не применяется).

Следовательно, с позиций этиологии, Р-ЗВУР можно считать сосудистой аномалией третичных котиледонов. Данное состояние наиболее часто ассоциировано с беременностью, осложненной преэклампсией (П-ЗВУР на прямую с ней не связана), или же протекающей на фоне исходных аутоиммунных расстройств и иных заболеваний, основой патогенеза которых является эндотелиальная дисфункция, в частности — эндотелия плацентарных сосудов [20]. УЗ-маркером, который в первую очередь «страдает» и обращает на себя внимание при исследовании, является уменьшенная окружность живота; тогда как длина бедренной кости и бипаритальный размер менее подвержены изменению [21]. В этом типе ЗВУР эволюция изменений достаточно растянута по времени, что предрасполагает к развитию классической эмбриональной асимметричной гипотрофии, которая, в свою очередь, может быть диагностирована с помощью ультразвукового исследования плода. Эта длительная эволюция возможна благодаря сочетанию невысоких потребностей головного мозга плода на ранних сроках гестации с высокой пластичностью компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы плода, позволяющих долгое время существовать плоду в неблагоприятных условиях.

Допплерометрическое исследование кровотока маточных артерий в первом и втором триместрах может подтвердить наличие сосудистой патологии и, в некоторых случаях, предсказать его эволюцию. Чувствительность данного исследования в первом триместре после любого обнаружения ЗВУР составляет 15,4% (95% ДИ: 12,4-18,9) с высокой специфичностью 93,3% (95% ДИ: 90,9-95,1) [22]. В двух



когортных исследованиях была продемонстрирована 80% связь высокого пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях и мертворождаемости. Однако этот параметр имеет высокую прогностическую ценность только при доказанной задержке роста плода и не может использоваться в общей популяции [23].

Второй бассейн, изменения кровотока которого имеют диагностическую ценность в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов — артерия пуповины. Аномальное развитие фето-плацентарного кровообращения, индуцированное изменениями в спиральных артериях, приводит к уменьшению площади плаценты. В результате на 30% повышается интенсивность газообмена между матерью и плодом, что отражается в увеличении ПИ в артерии пуповины.

Оценка пульсационного индекса в АП имеет высокую (60%) прогностическую ценность, поскольку его изменения напрямую коррелируют с наступлением острой внутриутробной гипоксии в течение семи дней.

Несмотря на это, однократное повышение ПИ АП не должно служить основанием для незамедлительного родоразрешения. В марте 2019 года были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, в котором была проанализирована связь перинатальной заболеваемости и мертворождения плодов с задержкой роста и периодическим повышением ПИ в АП. Оказалось, что периодически повышенный пульсационный индекс в артерии пуповины у плодов с ЗРП является нередким событием и не связан с повышенным риском неонатальной заболеваемости, мертворождением и экстренным кесаревым сечением. Данное наблюдение позволило сделать вывод о том, что наблюдение за беременными с задержкой внутриутробного роста плода и периодическим повышением ПИ в АП может быть аналогично ведению беременности с ЗВР и нормальными показателями пульсационного индекса в артерии пуповины [24].

Допплерометрические показатели при Р-ЗВУР меняются классически — ухудшение параметров происходит последовательно и прогрессивно: первым изменяется пульсационный индекс пупочной артерии, и только вторично меняются церебральные показатели. Между первыми ультразвуковыми находками, говорящими о манифестации ранней формы задержки роста плода, и терминальным повреждением головного мозга плода (выявляемого по кардиотокографическим признакам акушерской катастрофы) существует отрезок времени, на протяжении которого можно наблюдать следующие изменения плодовой гемодинамики: периферическую вазоконстрикцию с изменениями кровотока в пупочных артериях (пульсационный индекс в артерии пуповины, изменения будут носить постоянный характер), церебральную вазодилатацию с уменьшением пульсации средней мозговой артерии (ПИ СМА), исчезновение конечного диастолического компонента кровотока или же появление реверсивного потока в пупочной артерии, исчезновение «а» волны в венозной протоке, диастолическую и систолическую сердечную недостаточность и перегрузка предсердной венозной системы (отрицательная «а» волна в венозном протоке) [25].

Учитывая высокие риски патологических состояний плода с задержкой роста, возрастающие при преждевременных родах, подход к выбору срока родоразрешения должен быть крайне взвешенным.

В 2017 году были опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования TRUFFLE, которые дают возможность практическому врачу, на основании данных инструментальных методов обследования, решить вопрос о необходимости завершения беременности.

Так, при сроке беременности 32 и более недели, показанием к родоразрешению служит реверсивный кровоток в диастолу в артерии пуповины. На сроке 34 недели гестации и более, достаточным для завершения беременности будет нулевой диастолический кровоток в АП. Это же исследование показало высокую диагностическую ценность данных кардиотокографии (КТГ). Поставить вопрос о родоразрешении на сроках менее 32 недель беременности необходимо и в том случае, когда имеются нарушения кровотока в венозном протоке, или же по данным КТГ фиксируются патологические показатели кратковременной вариабельности (STV) [26].

**Поздняя ЗВУР.** Фетальная гипоксемия/гипоксия и вторичная плацентарная недостаточность являются основными патогенетическими звеньями поздней ЗВУР. В большинстве случаев объем поврежденной плаценты не достигает критических значений, увеличивающих удельное сопротивление плаценты, что объясняет отсутствие изменений в кровотоке пупочных артерий. С позиций распространенности в популяции, П-ЗВУР гораздо более распространена, чем Р-ЗВУР [27].

Ранняя диагностика поздней формы задержки роста плода сильно затруднена из-за высокой вариабельности роста-весовых параметров плода на диаграммах роста в третьем триместре. Скрытно текущую П-ЗВУР можно заподозрить лишь в том случае, если строилась индивидуальная кривая роста (она замедляется или же становится плоской). Ввиду высокой чувствительности фетального мозга к снижению парциального давления кислорода в крови, первым и закономерным гемодинамическим изменением, являющимся индикатором гипоксии, служит расширение сосудов головного мозга плода. Несмотря на то, что сам процесс вазодилатации является методом нейрозащиты, он не может в полной мере компенсировать повреждающие эффекты гипоксии. В такой ситуации для развития сердечной недостаточности недостаточно времени, однако серьезные церебральные повреждения наступают намного раньше и, тем самым, обуславливают крайне неблагоприятные акушерские исходы у данных плодов. При П-ЗВУР, классической последовательности изменений при доплерометрии нет. Несмотря на то, что плоды с П-ЗВУР не подвержены влиянию недоношенности (по сравнению с досрочно родоразрешенными плодами с Р-ЗВУР), они более уязвимы из-за исходных высоких требований к кислороду их мозга. Это объясняет низкую устойчивость их головного мозга к гипоксии. Этим же объясняется тот факт, что вовремя не распознанная поздняя ЗВУР в третьем триместре беременности является основной причиной необъяснимых мертворождений при беременности с исходно низким перинатальным риском [28]. ЗВУР был идентифицирован в 43% необъяснимых мертворождений; следовательно, П-ЗВУР представляет собой самый значимый фактор риска необъяснимой антенатальной гибели плодов. Более того, ряд идиопатических случаев церебрального неонатального паралича (где острое внутрисосудистое гипоксическое страдание плодов не было установлено), с большой долей вероятности, вызван



скрытно текущей и не распознанной П-ЗВУР [29,30]. Исследование «PORTO» (2013 г) провело оценку последовательности изменений в нескольких плодовых сосудах на основе 1116 случаев П-ЗВУР [31]. Так же была произведена оценка различных комбинаций изменений в соответствии с перинатальными исходами. Основным выводом заключался в том, что возможны самые разнообразные сценарии изменения последовательности гемодинамики у плодов с П-ЗВУР, и что классическая последовательность ухудшений (в который изменения доплерометрических показателей пупочной артерии являются первыми индикаторами неблагополучия) обнаруживалась только в 46% случаев; следовательно, изолированная доплерометрия ПА не может использоваться только для наблюдения и решения о протонирования /завершения беременности, осложненной поздней ЗВУР [32].

Относительно недавно стали появляться работы, направленные на поиск надежных доплерометрических маркеров вазодилатации головного мозга, которые могли бы стать своеобразным «ориентиром» для выявления поздней ЗВУР. Параметры, которые наиболее часто оценивались: ПИ СМА и ЦПО. Пульсационный индекс в СМА < 5% считается маркером вазодилатации головного мозга, даже в случае нормального показателя ПИ в артерии пуповины. Изменения ПИ СМА более важны, чем его однократное значение — даже если индексы остаются в пределах допустимых значений, прогрессивное их изменение в сторону патологических цифр может и должно трактоваться как гипоксия плода [33].

Изменение ЦПО может наступить до того, как ПИ СМА выйдет за пределы нормальных значений, поскольку является более ранним и разумным инструментом для диагностики церебральной вазодилатации. Значение ЦПО <1 mg/dl используется для диагностики церебральной вазодилатации [34]. ЦПО можно более точно оценить путем вычисления МоМ (кратное медиане) для конкретного гестационного срока. Значение ЦПО, превосходящее 0,675 должно связано со значительной вазодилатацией мозга [35].

Допплерометрическая оценка кровотока в СМА имеет решающее значение для плодов с П-ЗВУР со сроком гестации 35 недель и более; что подтверждается значительной корреляцией с заболеваемостью и смертностью плодов [36].

Таким образом, как кровотоки в СМА, так и ЦПО, должны быть оценены всегда. Если в третьем триместре, акушер-гинеколог при выборе срока и метода родоразрешения в своих расчетах опирается только на доплерометрические показатели фетоплацентарного кровотока, с большей долей вероятности, эти плоды будут в буквальном смысле «упущены», а потенциальные послеродовые осложнения будут непредсказуемыми [37].

Относительно показаний к родоразрешению при доношенном сроке беременности, также у экспертов в настоящее время нет единого мнения. Данные исследования, поведенного в США, с участием более 50 тысяч женщин, у которых был диагностирован конституционально малый плод, продемонстрировали совокупное увеличение риска мертворождения после 37 недель беременности. Оказалось, что риск с каждой неделей возрастает, увеличиваясь к 40 неделям гестации более чем в 7 раз. При этом риск респираторного дистресс-синдрома у новорожденных в 37 и 40 недель беременности, был относительно низким [38].

Согласно современным мировым рекомендациям, при доношенном сроке беременности и нормальных показателях доплерометрии вопрос о родоразрешении должен быть поставлен не позднее 40 недель беременности [6].

**Профилактика ЗВУР.** На данном этапе развития акушерства, все методы, направленные на предотвращение ЗВУР, относятся к ранней ЗРП, обусловленной преэклампсией. Самыми известными из этой группы являются профилактика преэклампсии низкими дозами аспирина и попытки профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Масштабным исследованием, направленным на оценку влияния аспирина на вероятность развития преэклампсии, является «ASPRE». Авторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 13 европейских центрах, в которых было выявлено 1776 женщин с одноплодной беременностью и доказанным высоким риском развития преэклампсии; группа была рандомизирована, и беременные начали получать аспирин в дозировке 150 мг в день / плацебо с 11 по 36 неделю беременности. В исследовании ASPRE для расчета риска использовался алгоритм, который комбинировал известные факторы риска — среднее АД, ПИ маточных артерий с уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови, взятым с 11 по 13 неделю гестации. Использование этого алгоритма более чем вдвое увеличивает чувствительность. Результаты были следующими: преэклампсия наступила в 1,6% в группе женщин, принимавших аспирин, против 4,3% в группе плацебо, что говорит о 60% снижении развития преэклампсии [39].

НМГ в рамках профилактики преэклампсии являются примером попытки подбора терапии «второй линии» для предотвращения преэклампсии у женщин с высоким риском развития преэклампсии; теоритически, такой метод обладает потенциалом усиления защитных терапевтических эффектов низкодозированного аспирина (ASA). Обоснованием для назначения НМГ и последующих исследований оценки ее эффективности (в контексте профилактики преэклампсии) послужило широкое биологическое воздействие препаратов НМГ, которое может улучшить и нормализовать как функцию плаценты, так и параметры материнской гемодинамики. Результаты опубликованных рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность НМГ в качестве профилактики преэклампсии, были противоречивыми. Системные обзоры, основанные на относительно небольших ранее проведенных исследованиях, показали, что гепарин значительно снижает рецидивы преэклампсии, перинатальной смертности, преждевременных родов и частоту плодов SGA. В то же время, результаты хорошо спроектированных исследований «NEPERE» и «EPPI» таковы — НМГ с ASA значительно не уменьшает частоту опосредованных плацентой осложнений (включая преэклампсию и ЗВУР), по сравнению с аспирином, применяемым солидно. Относительно недавний метаанализ данных по 963 отдельным пациентам из восьми рандомизированных исследований (которые предшествовали «NEPERE» и «EPPI») также доказал, что назначение НМГ не снижает риск рецидивирующих осложнений беременности, опосредованных плацентой [40].

Непоследовательные выводы этих клинических испытаний ставят под сомнение терапевтический потенциал НМГ для профилактики преэклампсии,



как и ставят под сомнение любое будущее НМГ в качестве профилактического варианта лечения преэклампсии и ассоциированных с ней осложнений (в том числе, ЗВУР). Справедливости ради стоит сказать, что точка в этом вопросе еще не поставлена [40].

Таким образом, можно выделить два ключевых этапа диагностики и тактики ведения беременности с ЗРП. Первое — на основании клинико-анамнестических данных выделение беременных группы риска по развитию задержки внутриутробного роста плода. Второе — у женщин высокой группы риска, обязательным является оценка динамики роста плода и показателей доплерометрии в артерии пуповины, средней мозговой артерии и церебро-плацентарного отношения.

#### Железова М.Е.

<http://orcid.org/0000-0002-2006-6063>.

#### Зефирова Т.П.

<http://orcid.org/0000-0001-6785-0110>.

#### Канюков С.С.

<http://orcid.org/0000-0002-0879-8569>.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Deepak Sharma, Sweta Shastri, Nazanin Farahbakhsh, Pradeep Sharma. Intrauterine growth restriction — part 1 // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2016. — №29. — P. 3977-3987.
- Perna Diksha, Permezel M., Pricard N. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation // *ANZJOG*. — 2018. — Vol 58, №6. — P. 674-680.
- Летифов Г.М., Прометной Д.В., Давыдова Н.А., Рамазанова Н.В. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы // *Практика в помощь врачу-педиатру*. — С. 18-22.
- Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Катмирова М.Г. Прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации // *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. — 2019. — №1. — С. 45-51.
- Kharrazi M., De Lorenze G.N., Kaufman F.L., et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome // *Epidemiology Camb*. — 2004. — №15. — P. 660-70.
- McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2018. — Vol. 218, №2. — P. 866-868
- Singh M. Disorders of weight and gestation. Care of the newborn // *New Delhi: Sagar Publications*. — 1999. — P. 224-245.
- Deepak Sharma, Sweta Shastri, Nazanin Farahbakhsh, Pradeep Sharma. Intrauterine growth restriction — part 2 // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. — 2016. — №29. — P. 3977-3987.
- Regev R.H., Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation-double jeopardy? // *Clinics in Perinatology*. — 2004. — №31. — P. 453-473.
- Clausson B., Gardosi J., Francis A., Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards // *BJOG: International Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2001. — №108. — P. 830-834.
- Hediger M.L., Overpeck M.D., McGlynn A. et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age // *Pediatrics*. — 1999. — №104. — P. 33.
- Barker D.J., Bull A.R., Osmond C., Simmonds S.J. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life // *BMJ*. — 1990. — №301. — P. 259-262.
- Matharu K., Ozanne S.E. The fetal origins of disease and associations with low birthweight // *NeoReviews*. — 2004. — №5. — P. 522-526.
- Hattersley A.T., Tooke J.E. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease // *Lancet Lond Engl*. — 1999. — №353. — P. 1789-1792.
- Neel J.V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? // *Bull World Health Organ*. — 1999. — №77. — P. 694-703.
- Barker D.J. The origins of the developmental origins theory // *Journal of International Medicine*. — 2007. — №261. — P. 412-417.
- Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2013. — №208. — P. 291-296.
- Benavides-Serralde A., Scheier M., Cruz-Martinez R., et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. — 2011. — №71. — P. 274-280.
- DeVore G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2015. — P. 5-15.
- Morales-Rosello J., Khalil A., Morlando M., et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2015. — №45. — P. 156-161.
- Hershkovitz R., Kingdom J.C., Geary M., Rodeck C.H. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — №15. — P. 209-212.
- Baschat A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2014. — №36. — P. 136-142.
- Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M., et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2014. — №36. — P. 99-105.
- Mifsud W., Sebire N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2014. — №36. — P. 117-128.
- Proctor L.K., Rushworth V., Shah P.S., et al. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — №35. — P. 442-448.
- Ganzevoort W., Mensing Van Charante N., Thilaganathan B., et al., for the TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2017. — №49. — P. 769-777.
- Drrouin O., Boutin A., Paquette K. et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study // *Obstet. Gynaecol*. — 2018. — №40. — P. 1592-1599.
- Adam K. Lewkowicz, Methodius G. Tuuli, Alison G. Cahill. Perinatal outcomes after intrauterine growth restriction and intermittently elevated umbilical artery Doppler // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. — March 2019.
- Ferrazzi E., Bozzo M., Rigano S. et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2002. — №19. — P. 140-146.
- Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2014. — №43. — P. 500-507.
- Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2013. — №208. — P. 1-6.
- Benavides-Serralde A., Scheier M., Cruz-Martinez R., et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. — 2011. — №71. — P. 274-280.
- DeVore G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2015. — №213. — P. 5-15.
- Morales-Rosello J., Khalil A., Morlando M., et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2015. — №45. — P. 56-161.
- Hershkovitz R., Kingdom J.C., Geary M., Rodeck C.H. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2000. — №15. — P. 209-212.
- Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature // *Med Ultrason*. — 2016. — №18. — P. 103-109.
- Amanda S. Trudell, Alison G. Cahill, Methodius G. Tuuli. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2013. — №208. — P. 3763
- Basky Thilaganathan. The ASPRE pre-eclampsia trial: implications for basic research and clinical practice // *Cardiovascular Research*. — 2018. — №114. — P. 60-61.
- McLaughlin K., Scholten R.R., Parker J.D., et al. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 2018. — №84. — P. 673-678.



УДК 618.14-002.2-08

**Л.И. МАЛЬЦЕВА, Р.И. ШАРИПОВА**

Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## Хронический эндометрит — новое время, новые подходы к лечению

**Контактная информация:****Мальцева Лариса Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

*Хронический эндометрит остается главной причиной нарушения репродуктивного здоровья женщины: бесплодия, невынашивания беременности, неудач в использовании вспомогательных репродуктивных технологий.*

**Цель обзора** — анализ данных литературы по лечению хронического эндометрита за последние пять лет с использованием основных электронных поисковых систем. Представлены разные точки зрения в отношении вопросов антибактериального и альтернативного лечения, сделаны акценты на возможностях эпигенетической терапии при гиперметилации генов HOXA10 и HOXA11, а также рассмотрены современные аспекты физиолечения.

**Заключение.** Вопросы оптимального лечения хронического эндометрита у женщин до конца не решены. Предложенные многочисленные методики не позволяют добиться восстановления репродуктивной функции у абсолютного большинства женщин. Необходимы дополнительные исследования и анализ их результатов для выработки наиболее эффективных подходов к терапии заболевания.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, эндометрий, эпигенетическая терапия.

(Для цитирования: Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит — новое время, новые подходы к лечению. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 15-19)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-15-19

**L.I. MALTSEVA, R.I. SHARIPOVA**

Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

## Chronic endometritis — new time, new approaches to treatment

**Contact details:****Maltseva L.I.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

*Chronic endometritis remains the main cause of impaired female reproductive health: infertility, miscarriage, failures in the use of assisted reproductive technologies.*

**The purpose of the review** is to analyze the literature data on the treatment of chronic endometritis over the past five years using the main electronic search engines. Different points of view are presented with regard to antibacterial and alternative treatment issues, emphasis has been placed on the possibilities of epigenetic therapy in hypermethylation of the HOXA10 and HOXA11 genes, as well as modern aspects of physiotherapy.

**Conclusion.** The issues of optimal treatment of chronic endometritis in women are not fully resolved. The proposed numerous methods do not allow to achieve the restoration of reproductive function in the absolute majority of women. Additional studies and analysis of their results are required to develop the most effective approaches to the treatment of the disease.

**Key words:** chronic endometritis, endometrium, epigenetic therapy.

(For citation: Maltseva L.I., Sharipova R.I. Chronic endometritis — new time, new approaches to treatment. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 15-19)

В современном мире хронический эндометрит (ХЭ) является проблемой, не теряющей своей актуальности и продолжающей интересовать как мировое научное сообщество, так и практикующих врачей по ряду причин. Прежде всего, это наруше-

ния репродуктивной функции женщин: бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Эпидемиологическое исследование под-



тверждает идею о том, что хронический эндометрит является причиной внутриматочной инфекции — децидуита, который приводит к развитию истмиоцервикальной недостаточности при беременности [1].

Нередко бессимптомное течение заболевания приводит к поздней диагностике и несвоевременному лечению патологического состояния эндометрия. Таким образом, распространенность хронического эндометрита широко варьирует и составляет, по данным разных источников, от 0,8 до 70% [2, 3]. Так, Cicinelli и соавт. (2018) утверждают, что хронический эндометрит широко распространен у женщин с бесплодием неясного генеза (56,8%) [3]. По последним данным, изменилась группа риска развития хронического эндометрита. Помимо общеизвестных факторов в виде внутриматочных противозачаточных средств, аборт, непроходимости маточных труб, большое внимание уделяется многоплодию в анамнезе, длительным менструациям и другим аномальным маточным кровотечениям, бактериальному вагинозу, эндометриозу, гиперплазии эндометрия и эндометриальной дисплазии (24,5% женщин в менопаузе имеют ХЭ), а также подслизистой миоме матки [3, 4]. Таким образом, частота хронического эндометрита, вероятно, намного больше, чем можно предполагать. Учитывая высокую социальную значимость заболевания, эффективная терапия хронического эндометрита является залогом восстановления репродуктивного здоровья женщины.

По мнению большинства исследователей, ХЭ является микробным процессом и основными возбудителями являются представители условно-патогенной микрофлоры: *Streptococcus species*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus species*, *Mycoplasma/Ureaplasma species* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum*), *Proteus species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium*, *Saccharomyces cerevisiae*, тогда как инфекции передаваемые половым путем малозначимы в отличие от острого эндометрита, где доминируют *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [5, 6].

Именно с микробной агрессией авторы связывают стимуляцию аномальной экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии в эпителии эндометрия, строму и эндотелий сосудов, дифференциацию лимфоцитов в плазматические клетки и торможение экспрессии рецепторов эндометрия. Вместе с тем, представление о матке, как о нестерильном органе, оставляет вопросы: какая же микрофлора стала агрессором — привнесенная или своя собственная.

Отсюда, в вопросах терапии хронического эндометрита на сегодняшний день все не так однозначно. Несмотря на то, что подходов к лечению этой патологии много, прослеживается отсутствие единой тактики лечения таких пациентов и эффективность терапии не превышает 58-67% [7]. Очевидно, что для восстановления репродуктивного потенциала необходим комплексный подход к лечению, учитывающий все особенности лабораторно-диагностических исследований: морфологических, микробиологических, иммуногистохимических, а также метаболического статуса женщин. Элиминация повреждающего агента и (или) снижение его активности является целью лечения хронического эндометрита и включает в себя применение этио-

тропной терапии. Кроме того, должно проводиться восстановление морфофункционального потенциала эндометрия с коррекцией локальных иммунологических нарушений, гемодинамики и активности рецепторного аппарата [8]. При оценке эффективности лечения критериями успешной терапии считается купирование клинических симптомов, элиминация микробного агента из полости матки, стабилизация уровней иммунокомпетентных клеток, противовоспалительных цитокинов, улучшение микроциркуляции эндометрия, восстановление репродукции [9].

В настоящее время принята двухэтапная система лечения хронического эндометрита, первый этап включает антибактериальную терапию [10]. При этом одни авторы указывают на обязательное применение антибиотиков широкого спектра действия, назначаемых эмпирически, в качестве основного лечения хронического эндометрита, другие — об антибактериальной агрессии, усугубляющей дисбиоз влагалища и образующей замкнутый круг [16]. Н.И. Тапильская и соавт. утверждают, что препаратом выбора должны быть макролиды, в частности, Джозамицин, обладающий, кроме системного противовоспалительного эффекта, выраженным иммуномоделирующим действием с высокой активностью против анаэробной флоры и внутриклеточных агентов [11]. Ряд авторов ориентируется на другие схемы лечения. Так, в исследовании Kitaya et al. (2017) сообщается, что 92,3% пациентов с хроническим эндометритом и рецидивирующими неудачными попытками ЭКО были вылечены по схеме приема Доксисицилина в суточной дозе 200 мг в течение 14 дней. Дополнительная терапия комбинацией Офлоксацина 400 мг в сутки в течение 14 дней и Метронидазола 500 мг в сутки в течение 14 дней, излечила остальных 8% пациентов. Показатель излеченности составил 99,1% [12]. При этом отмечается, что превентивная антибактериальная терапия эффективно предотвращает репродуктивные потери.

Рекомендованные Центром по контролю и профилактике заболеваний (Италия) схемы лечения хронического эндометрита включали Ципрофлоксацин 500 мг дважды в день в течение 10 дней и Амоксициллин + Клавуланат 1 г два раза в день в течение 8 дней, для лечения микoureapлазменной инфекции — Джозамицин 1 г два раза в день в течение 12 дней, при отсутствии эффекта — Миноциклин 100 мг дважды в день в течение 12 дней. Женщины с отрицательным результатом культурального исследования (но с положительными гистологическими и гистероскопическими признаками хронического эндометрита) получали Цефтриаксон 250 мг в/м в разовой дозе плюс Доксисицилин 100 мг перорально дважды в день в течение 14 дней и Метронидазол 500 мг внутрь два раза в день в течение 14 дней. В случае сохранения признаков хронического эндометрита гистероскопически, протокол может быть повторен до трех раз. Было установлено, что у женщин, получавших адекватную антибактериальную терапию, показатель успешных беременностей в дальнейшем был значительно выше по сравнению с теми, кто ее не получал [13].

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе (2018) Vitagliano et al. рассматривали вопрос влияния терапии хронического эндометрита на исход экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с рецидивирующими неудачными попытками этой процедуры. Авторы пришли к выводу,



что у пациенток с гистологически излеченным после антибактериальной терапии хроническим эндометритом были более высокие показатели: частота наступления беременности (OR, 4.02) и имплантации (OR, 3.24), настоящая беременность/живорождение (OR, 6.81), чем у пациенток с персистирующим течением хронического эндометрита. По тем же показателям исход ЭКО был сопоставим между женщинами с излеченным хроническим эндометритом и женщинами без хронического эндометрита. Частота выкидышей между группами существенно не отличалась [14].

Тем не менее, вопрос применения антибиотиков широкого спектра действия в лечении хронического эндометрита остается открытым и дискуссионным. Есть точка зрения, что антибактериальная терапия в большинстве случаев не ведет к решению проблем лечения хронического эндометрита из-за частой смены возбудителя и низкой концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления [15]. Кроме того, антибактериальная агрессия способна усугублять дисбиоз влагалища и может приводить к новым репродуктивным потерям [16-18]. По мнению В.Е. Радзинского (2016), показания к антибактериальной терапии при хроническом эндометрите обнаруживаются лишь у 9-10 женщин [16]. При выборе патогенетической терапии хронического воспаления в эндометрии факт необоснованного назначения антибиотиков подтверждается в 75% случаев при тазовой боли [17]. В литературе встречаются также указания на необходимость использования антибиотиков — исключительно при обнаружении в бактериальном посеве из полости матки условно патогенной микрофлоры [19].

Р. Subramanian и соавт. в 2012 г. показали, что до 80% микроорганизмов при урогенитальных инфекциях проявляют мультирезистентность к антибиотикам, образуя биопленки. У микроорганизмов, образующих биопленки, была выявлена устойчивость к ампициллину, налидиксовой кислоте, цефотаксиму, ко-тримоксазолу и чувствительность к препаратам группы карбапенемов [20, 21]. Следовательно, при лечении должны применяться препараты, хорошо проникающие в биопленки. Примером являются антибиотики группы фторхинолонов, в частности, левофлоксацин, который является активным в отношении уже сформировавшихся биопленок, и в большинстве рекомендаций относится к альтернативным методам антибактериального лечения.

К новым возможностям терапии хронического эндометрита следует отнести применение эпигенетических препаратов, способных деметилировать гены, что реализуется в высокий терапевтический эффект и позволяет эффективно восстановить репродуктивную функцию у женщин. К ключевым регуляторам рецептивности эндометрия, определяющих фертильность в целом, относятся гены HOXA10 и HOXA11 и кодируемые ими белковые продукты [22, 23]. Транскрипционные факторы HOXA10 и HOXA11 регулируют гены маркеры рецептивности эндометрия, являются необходимыми для дифференцировки клеток эндометрия и создания имплантационного окна. Важнейшая функция генов HOXA10 и HOXA11 — контроль за экспрессией рецепторов прогестерона в эндометрии и обеспечение функции гормона. Выключение генов прогестерона, связанного с гиперметилированием регуляторной области генов, является эпигенетическим механизмом, который опосредует резистентность прогестерона [24]. HOXA10 и HOXA11 экспрессируются в

клетках эндометрия в различных сегментах матки, данный процесс является гормонозависимым и активизируется под действием прогестерона, эстрогенов в секреторной фазе менструального цикла, достигая максимума в период «окна имплантации» [25]. Исследованиями последних лет получены также данные о нарушении функции отдельных генов семейства HOX при таких заболеваниях как эндометриоз, миома матки [23]. Гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 оказалось важнейшим фактором в патогенезе эндометрита [22]. Для достижения деметилирующего эффекта у больных с хроническим эндометритом успешно применяется препарат Epigallocatechin-3-gallate, разработанный на основе катехина зеленого чая, который способен подавлять аномальное метилирование, в результате чего происходит реактивация метилированных «молчащих» генов [26]. Результаты собственных исследований подтверждают эффективность применения эпигенетической терапии у женщин с хроническим эндометритом и гиперметилированием генов HOXA 10 и HOXA 11. Комплексная терапия с включением Epigallocatechin-3-gallat в течение двух месяцев показала высокие результаты в отношении деметилирования генов HOXA 10 (OR – 7,4, 95%, ДИ 1,05-55,57) и HOXA 11 (OR – 5,4, 95% ДИ 1,29-22,59) по сравнению со стандартной антибактериальной терапией. Кроме того препарат обладает противомикробной, противовирусной и дозозависимой синергичной активностью с рядом антибиотиков: доксициклином, ампициллином, амоксициллином, оксациллином, цефалексином, цефтриаксоном, что очень важно для снижения резистентности к антибиотикам [27].

Наряду с традиционной терапией, современные методы лечения хронического эндометрита включают использование ферментотерапии, витаминотерапии, иммуномодуляторов, а также препаратов, улучшающих трофику эндометрия включая физиотерапию. В исследовании 2017 года (Э.А. Овчарук и соавт.) была показана высокая эффективность (93,1%) применения в составе комплексной терапии биофлавоноида «Фламена». Беременность наступила у 46 (76,6%) из 60 женщин, при этом у 27 пациенток самостоятельно, у 19 — после процедуры ЭКО [28].

В исследовании Е.В. Козыревой и соавт. (2015) описывается эффективность комплексной терапии хронического эндометрита у 256 женщин с нарушениями репродуктивной функции: иммуномодулирующей, метаболической и гормонотерапии (препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла), комбинированных оральных контрацептивов, противовирусного лечения, физиолечения. При выявлении гипопластичного эндометрия проводилась терапия оральными или трансдермальными эстрогенами с 1-го по 21-й день менструального цикла. При отсутствии адекватного корректирующего влияния на эндометрий применялось внутривенное капельное введение препарата гидролизата плаценты человека [19].

Физиотерапевтические методы лечения хронического эндометрита, главным образом, направлены на улучшение гемодинамики органов малого таза, повышение рецептивности и трофики эндометрия, усиление процессов регенерации эндометрия, стимуляцию функции рецепторов и включают в себя: магнитотерапию, электрофорез с цинком (магнем), электроимпульсную терапию, ультразвук, озонотерапию, переменное магнитное поле низкой

частоты, ток надтональной частоты, интерференционные токи, низкоинтенсивное лазерное излучение красного спектра.

В исследовании Т.М. Мотовиловой и соавт. (2017) показана эффективность озонотерапии в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором 400 мл (концентрация озона в озонкислородной смеси — 5000 мкг/л). В конце процедуры в полость матки вводился препарат комплексного пибактериофага в объеме 4-7 мл через день №5. Было установлено, что внутриматочная озонотерапия с пибактериофагом положительно влияет на нормализацию показателей кровотока [29].

По данным В.П. Замысловой и соавт. (2017), электромагнитная терапия (аппарат Биомедис М) у пациенток с хроническим эндометритом снижает степень обсемененности эндометрия бактериально-вирусной флорой преимущественно за счет элиминации *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex I* и *II* типов и CMV [30].

А.А. Конопля и соавт. (2016) провели исследование у 30 пациенток репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом хронический эндометрит в стадии неполной ремиссии. Все больные были разделены на 2 группы: контрольную, в которой женщины получали только медикаментозную терапию, и основную, где лечение дополняли процедурами внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в течение 7 дней по 25 мин. с использованием аппарата «Мулат» (длина волны 0,63 мкм, выходная мощность 2 мВт). Также была выделена группа сравнения — здоровые женщины. Уровень цитокинов, компонентов комплемента и иммуноглобулинов определяли в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве методом твердофазного иммуноферментного анализа. При использовании ВЛОК по сравнению с применением только медикаментозной терапии установлена достоверная коррекция нарушенных показателей иммунного статуса на системном и местном уровнях (про-, противовоспалительные и регуляторные цитокины, компоненты и регуляторы системы комплемента, иммуноглобулины) [31].

Перспективным на сегодняшний день считается еще один альтернативный способ лечения хронического эндометрита — санация полости матки препаратами, «озвученными» ультразвуком низкой частоты [32]. Метод достаточно легкий в применении, безболезненный, малоинвазивный и оправданный экономически. Суть его заключается в использовании аппарата «Фотек» (производитель ООО «ФОТЕК») и введении в полость матки ультразвукового инструмента с внутренним ирригационным каналом малого диаметра в защитном кожухе. Через наконечник в полость матки подается кавитированный низкими частотами лекарственный раствор, который распыляется в полости матки и воздействует на микробную флору, курс лечения составляет от двух до пяти процедур ежедневно или через день. Местное воздействие на эндометрий при использовании данного метода повышает эффективность лечения хронического эндометрита, способствует восстановлению репродуктивного потенциала при подготовке к процедуре ЭКО, увеличивает частоту наступления беременности [33]. Внутриматочное орошение растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, показало высокую эффективность и в отношении маточной

формы бесплодия, ассоциированной с хроническим эндометритом и гипоплазией эндометрия, что было доказано в исследовании авторов. Для орошения матки последовательно использовались 0,05% раствор хлоргексидина, 0,005% раствор Имунофана в соотношении 1:125 с физиологическим раствором.

В комплексном лечении хронического эндометрита эффективными считаются и различные методики контрастного массажа области живота и поясницы, поскольку отмечается статистически значимое улучшение показателей доплерографической флуометрии, снижение периферического вазоспазма, улучшение общей микроциркуляции [34].

Таким образом, изучая данные литературы, можно заключить, что вопросы лечения хронического эндометрита остаются далекими от решения, подтверждением чему является многочисленность рекомендуемых методик. Доминирующее мнение об эффективности антибактериальной терапии пока определяет основу лечения. Перспективно использование эпигенетических препаратов и методов физиотерапии в составе комплексного лечения. Очевидно, что необходимы продолжение исследований, крупные мета-анализы, которые позволили бы оптимизировать лечение хронического эндометрита, повысить его эффективность в восстановлении репродуктивной функции женщин.

**Мальцева Л.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-0999-4374>

**Шарипова Р.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-9119-559X>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Errol R. Norwitz, Kelley E. Conroy. Cervical insufficiency // <https://emedicine.medscape.com/article/1979914-overview>. Updated: May 23, 2016.
2. Здановский В.М., Буравченко Н.Б. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — №2. — С. 39-42.
3. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception // *Reprod. Immunol.* — 2018. — 79 (1). — P. e12782. — <https://doi.org/10.1111/aji.12782>
4. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N. et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study // *BMC Womens Health.* — 2016. — 16. — P. 60.
5. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L.A. et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — 20. — P. 37-43.
6. Khan K.N., Fujishita A., Kitajima M. et al. Intrauterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis // *Hum. Reprod.* — 2014. — 29. — P. 2446-56.
7. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* — 2012. — №3. — С. 23-27.
8. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Оптимизация лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе // *Вестник ВолГМУ.* — 2015. — вып. 3. — С. 112-117.
9. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К., Дига М.А. Хронический эндометрит: пути решения проблемы // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам LIV—LV междунар. науч.-практ. конф. — Новосибирск: СибАК, 2016. — С. 14-23.
10. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинатного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2017. — Т. LXVI, вып. 4. — С. 46-50.
11. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // *Гинекология.* — 2014. — 01. — С. 104-109.
12. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2017. — 78. — P. e12719.



13. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum. Reprod.* — 2015. — 30. — P. 323-330.
14. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M. et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and meta-analysis // *Fertil Steril.* — 2018. — 110. — P. 103-112.
15. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Шарипова Р.И. и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — №5. — С. 102-105.
16. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. — М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2016. — 176 с. — (Библиотека врача-специалиста).
17. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита // *Казанский мед. журнал.* — 2017. — Т. 98, №1. — С. 27-34.
18. Яковлева О.В., Гречко Е.Ю., Костоева Э.З. Реабилитация пациенток с хроническим эндометритом после ранних репродуктивных потерь // *Молодой ученый.* — 2016. — №22. — С. 47-51.
19. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* — 2015. — №4. — С. 124-136.
20. Subramanian P., Shanmugam N., Sivaraman U. et al. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterized patients in Pondicherry // *India Australas Med. J.* — 2012. — Vol. 5, №7. — P. 344-348.
21. Шелепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М. Роль бактериологических пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2016. — вып. 4. — С. 65-75.
22. Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И. и др. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом // *Акушерство и гинекология.* — 2015. — №12. — С. 69-74.
23. Князева Е.А., Калинина Е.А., Быстрицкий А.А. и др. Роль HOX-генов при заболеваниях репродуктивной системы женщины, ассоциированных с бесплодием // *Акушерство и гинекология.* — 2017. — №11. — С. 16-22.
24. Zanatta A., Rocha A.M., Carvalho F.M. The role of the HOXA10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2010. — 27. — P. 701-710.
25. Taylor H.S. The role of HOX genes in human implantation // *Human Reprod. Update.* — 2000. — Vol. 6, №1. — P. 75-79.
26. Fang M.Z., Wang Y., Ai N. et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // *Cancer Res.* — 2003. — 63 (22). — P. 7563-7570.
27. Steinmann, J., Buer J., Pietschmann T. et al. Anti-infective effects of EGCG, a component of green tea // *Br. J. Pharmacol.* — 2013. — 168. — P. 1059-1073. doi:10.1111/bph.12009
28. Овчарук Э.А., Лапочкина Н.П., Овчарук В.Л. Применение липосомальной эмульсии с дигидрохлоридом для лечения хронических эндометритов с аутоиммунными нарушениями при бесплодии // *Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V межрегион. конф. с междунар. участием, Иваново, 27-28 сент. 2017 г.* — Иваново, 2017. — С. 177-178.
29. Мотовилова Т.М., Клементе Х.М. Апумайта, Никишов Н.Н. и др. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита // *Мед. альманах.* — 2017. — №6. — С. 91-94.
30. Замыслова В.П., Боровкова Л.В., Мотовилова Т.М. Низкочастотная электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности // *Мед. альманах.* — 2017. — №6. — С. 32-35.
31. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И. и др. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физич. культуры.* — 2016. — №5. — С. 19-22.
32. Подольн О.Ф., Царегородцева М.В., Седая Л.В. Клинические аспекты местной терапии послеродового эндометрита // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. Спецвыпуск (38).* — 2014.
33. Обосколова Т.А., Глухов Е.Ю., Лаврентьева И.В. и др. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов // *Екатеринбург: Vip-Ural.* — 2014. — 68 с.
34. Гайдарова А.Х., Кульчицкая Д.Б., Сычева А.Ю. и др. Динамика функциональных характеристик микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* — 2014. — №4. — С. 33-37.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### В США РОДИЛСЯ РЕБЕНОК ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ МАТКИ ОТ УМЕРШЕГО ДОНОРА

Американка впервые смогла родить ребенка благодаря трансплантации матки от умершего донора. Пациентка в возрасте около 30 лет стала одной из трех участниц исследования, которым была успешно проведена пересадка органа, всего в исследовании участвуют 10 женщин, сообщает USA Today. Этот ребенок стал вторым, рожденным благодаря трансплантации матки от умершего донора. Первый ребенок родился в Бразилии в конце прошлого года.

Ученые подчеркивают важность помнить о том, что это пока все еще эксперимент, однако совершенствование методики

открывает большие перспективы перед женщинами, рожавшимися без матки. Согласно статистическим данным, примерно одна из 5000 женщин рождается без матки. Пересадка органа от умершего донора осуществляется на всю жизнь и делает возможным вынашивание одной или двух беременностей.

До настоящего времени были известны благоприятные исходы только трансплантации матки от живого донора (родственников пациенток). Первый ребенок после пересадки матки родился в Швеции в 2013 году. Всего было проведено 39 подобных операций, успешным родоразрешением завершились 11 случаев.

УДК 616.62-008.22-055.2-08-039.73

**А.Р. АМИРОВ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Методы консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин

### Контактная информация:

**Амиров Анвар Рифович** — аспирант кафедры урологии и нефрологии, врач отделения «пересадки почки»

**Адрес:** 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, **тел.** +7-967-461-39-33, **e-mail:** anvar.xl@gmail.com

**Цель работы** — анализ современных российских и зарубежных публикаций о методах консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря.

**Материал и методы.** Анализ отечественных и иностранных публикаций (в том числе Кокрейновских обзоров), касающихся фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря, которая включает пероральные и трансдермальные формы М-холиноблокаторов и бета-3-адреномиметиков.

**Результаты.** Описаны результаты кокрейновских баз исследования касательно применения М-холиноблокаторов и агонистов бета-3-адренорецепторов. Это позволит обеспечить понимание имеющихся в настоящее время доказательств безопасности и клинической эффективности фармакотерапии ГАМП.

**Заключение.** Антихолинергические препараты и агонисты бета-3-адренорецепторов являются основой фармакотерапии ГАМП. Терапия должна быть подобрана индивидуально, с учетом всех особенностей пациента.

**Ключевые слова:** нейрогенный мочевой пузырь, гиперактивный мочевой пузырь, М-холинолитики, агонисты бета-3 адренорецепторов, рекомендации.

(Для цитирования: Амиров А.Р. Методы консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 20-23)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-20-23

**A.R. AMIROV<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MOH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

## Methods for conservative treatment of overactive bladder in women

### Contact details:

**Amirov A.R.** — postgraduate student of the Department of Urology and Nephrology, doctor of the Department Kidney Transplantation

**Address:** 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-967-461-39-33, **e-mail:** anvar.xl@gmail.com

**Objective** — to analyze the modern Russian and foreign publications on methods of conservative treatment of overactive bladder.

**Materials and methods.** Analysis of the modern Russian and foreign publications (including Cochrane reviews) on overactive bladder pharmacotherapy, which includes oral and transdermal forms of M-cholinoblockers and beta-3-adrenomimetics.

**Results.** The results are described of the Cochrane database study related to the application of M-cholinoblockers and agonists of beta-3-adrenoreceptors. This provides understanding of the currently available evidence for the safety and clinical efficacy of overactive bladder pharmacotherapy.

**Conclusion.** Anticholinergic drugs and beta-3-adrenergic agonists are the basis of overactive bladder pharmacotherapy. The therapy should be selected individually, taking into account all the features of the patient.

**Key words:** neurogenic bladder, overactive bladder, M-cholinolytics, beta-3 adrenoceptor agonists, recommendations.

(For citation: Amirov A.R. Methods for conservative treatment of overactive bladder in women. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 20-23)



Гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП) — это заболевание, симптомами которого могут быть учащенное мочеиспускание небольшими порциями, urgentные позывы с или без urgentного недержания мочи при отсутствии инфекции иных состояний, связанных с учащением мочеиспускания [1-3]. ГАМП возникает вследствие неврологического заболевания, травматического повреждения головного или спинного мозга, ятрогении и других патологических состояний.

Ургентное недержание мочи встречается только в 30% случаев заболевания ГАМП. В связи с этим выделяют «сухой» гиперактивный мочевого пузыря, при котором имеются только urgentные позывы и учащенное мочеиспускание, и «мокрый», когда к вышеописанным симптомам добавляют urgentное недержание мочи [1].

Недержание мочи (НМ) является нерешенной проблемой, имеющей медицинское, социальное и психологическое значение. По данным Аполихиной И.А. с соавт., гиперактивный мочевого пузыря в большинстве своем встречается у женщин, и зависит от возраста, он может оказывать значительное влияние на качество жизни, создавая социальные барьеры и оказывая негативное влияние на повседневную жизнь [1]. До недавнего времени НМ уделяли недостаточно внимания, связано это было с отсутствием обобщенных данных о его частоте среди женского населения [4, 5]. В России частота недержания мочи у женщин репродуктивного возраста составляет около 24-30%, представляя собой актуальную проблему медицинского и социально-экономического характера [6-9]. Частота инконтиненции в США составляет около 37%, в странах Европы и Азии — 26% и 20% соответственно. Если рассматривать возрастную критерий, то распространенность симптомов НМ у женщин 25-34-летнего возраста составляет около 9%, увеличиваясь до 36% после 55 лет [7].

Приоритетными задачами при лечении пациентов с нарушением мочеиспускания является защита верхних отделов мочевыделительной системы, коррекция функции нижних мочевыводящих путей с восстановлением функции нейрогенного мочевого пузыря, а также улучшение качества жизни пациентов [10, 11]. Основной причиной смерти у пациентов после спинномозговой травмы является почечная недостаточность [10]. Поддержание внутрипузырного давления в пределах нормы в фазу наполнения и фазу опорожнения позволяет значительно снизить смертность пациентов с нарушением мочеиспускания от урологических причин [12]. Снижение внутрипузырного давления вносит значительный вклад в сохранение механизма удержания мочи, способствует социальной реабилитации, улучшению качества жизни пациентов [13].

Лечение пациентов достигается консервативной терапией, которая является первым этапом лечения или оперативным вмешательством при безуспешности предыдущего. Консервативная терапия включает поведенческую терапию, применение упражнений Кегеля, функциональную электростимуляцию, тренировку мочевого пузыря, лекарственную терапию, направленную на подавление сокращений детрузора и его расслаблению, тем самым увеличивая compliance мочевого пузыря [3]. Медикаментозная терапия заключается в длительном приеме М-холинолитиков, агонистов бета-3 адренорецепторов, альфа-1 адреноблокаторов и трициклических антидепрессантов. Эти препара-

ты воздействуют на соответствующие рецепторы [14, 15].

В настоящее время предпочтение отдается пяти видам холинолитических препаратов и одному агонисту бета-3-адренорецепторов. К ним относятся оксibuтинин, толтеродин, троспия хлорид, солифенацин, дарифенацин, фезотеродин, мирабегрон соответственно [3, 11, 14-16].

Необходимо напомнить: нормальное мочеиспускание контролируется парасимпатической и симпатической отделами нервной системы. Процесс мочеиспускания осуществляется при активации парасимпатической нервной системы, при котором происходит активация М-2 и М-3 холинорецепторов, ингибирование симпатической нервной системы и, как результат, подавление релаксации детрузора [3].

Антихолинергические препараты блокируют высвобождение ацетилхолина, тем самым расслабляют гладкую мускулатуру мочевого пузыря и увеличивают его емкость [17]. Так как распространенность мускариновых рецепторов в организме довольно обширна, необходимо учитывать, что действие холинолитиков не ограничивается блокадой М-3 холинорецепторов мочевого пузыря, это может стать причиной проявления побочных эффектов, таких, как сухость во рту, головокружение, тошнота, запоры и т.д. [17]. С этой целью во время назначения лекарственной терапии предпочтение отдается селективным холинолитикам, действие которых направлено исключительно на М-3 холинорецепторы. Bartoli S., Aguzzi G. и Tarricone R. в своих работах описали результаты кокрейновского исследования, в котором были применены антихолинергические препараты в лечении ГАМП, где результатом стало снижение симптомов гиперактивного мочевого пузыря и улучшение качества жизни пациентов [13].

Подбор лекарственного препарата осуществляется индивидуально для каждого пациента.

**Оксibuтинин** — М-холиноблокатор из группы третичных аминов препарат с доказанной эффективностью, однако, Drake M.J., Madersbacher H., et al. в своих работах указали, что около 80% пациентов, принимавших его, ощутили побочные явления в виде выраженной сухости во рту, наличия головокружения и тошноты, 33% пациентов, принимавших оксibuтинин, решили от него отказаться [14, 15]. Наличие побочных эффектов привело к созданию трансдермальных форм оксibuтинина в виде пластыря и геля, наносимого на кожу [18, 19]. Было установлено, что эффективность трансдермального препарата не уступает пероральным формам, а также при их применении менее выражена частота побочных эффектов — всего 5% пациентов отмечает зуд кожи [16].

**Рекомендации:** Пероральная форма оксibuтинина может быть предложена в качестве препарата для лечения синдрома ГАМП (I-A). Оксibuтинин имеет доказанную эффективность, но по сравнению с другими антихолинергическими препаратами обладает большим количеством побочных эффектов (I-A). Количество побочных эффектов меньше у трансдермальной формы оксibuтинина при сравнении его с пероральной формой препарата (I-A).

**Толтеродин.** Этот препарат является селективным холинолитиком, применяемым у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем [20]. В ходе проведенного 12-недельного клинического испытания был отмечен его положительный эффект. Однако, треть пациентов стала отмечать побочные явления,

характерные для ингибиторов М-холинорецепторов, по этой причине часть пациентов отказалась от приема соответствующего препарата [19].

**Рекомендации:** Толтеродин может быть использован для лечения ГАМП, получено значительное улучшение при приеме в течение 12 недель (I-A).

**Троспия хлорид.** В ходе проведенных рандомизированных исследований препарат зарекомендовал себя достаточно хорошо [15]. Он значительно улучшает качество жизни пациентов, страдающих ГАМП. Троспия хлорид гидрофилени малорастворим в липидах, вследствие чего плохо преодолевает ГЭБ. За счет своей низкой проницаемости в ЦНС он не влияет на когнитивные функции, что снижает выраженность побочных эффектов [3], даже когда применяется одновременно с ингибиторами холинэстеразы в период лечения болезни Альцгеймера [21].

**Рекомендации:** Троспия хлорид является эффективным препаратом для пациентов с ГАМП (I-A), ранее страдавшими когнитивными нарушениями (II-B) и для пациентов, принимающих препараты, ингибирующие СYP 450 (III-B).

**Солифенацин** — ингибитор М-холинорецепторов. Van Rey, Madhuvrata P., Zesiewicz T., et al. описали результаты двойных слепых рандомизированных исследований и доказали эффективность и безопасность солифенацина [15, 22]. Побочные эффекты при приеме солифенацина менее выражены, чем у ранее описанного оксибутина (35% против 83%,  $p < 0,001$ ) [23]. Он не влияет на уровень когнитивных функций, что было доказано в рандомизированных исследованиях с участием добровольцев пожилого возраста [24].

**Рекомендации:** Солифенацин может быть использован у пациентов с ГАМП (I-A). Солифенацин может быть использован у пациентов, ранее отмечавших когнитивные нарушения (I-B).

**Дарифенацин** — М-холинолитик, безопасность и эффективность которого была описана в рандомизированных исследованиях [15, 22]. Также, как и другие холиноблокаторы, дарифенацин вызывает побочные явления — сухость во рту, запоры. Однако, из-за своей селективности к М-3 холинорецепторам он не оказывает влияние на частоту сердечных сокращений [25].

**Рекомендации:** Дарифенацин может быть применен у пациентов с синдромом ГАМП (I-A). Дарифенацин эффективный антихолинэргический препарат, который может быть применен у пациентов с ранее существующими сердечно-сосудистой патологией и когнитивными нарушениями (I-B).

**Мирабегрон** — представитель группы агонистов бета-3 адренорецепторов нового поколения. Препарат оказался достаточно эффективен у пациентов с ГАМП. Он стимулирует бета-3 адренорецепторы, расположенные по всей поверхности мочевого пузыря, с преимущественной локализацией в детрузоре, что в свою очередь приводит к расслаблению детрузора и увеличению комплаентности мочевого пузыря, тем самым удлиняя «сухие» промежутки. Препараты группы бета-3 адреномиметиков назначают пациентам, у которых прием холинолитиков невозможен из-за высокой вероятности возникновения побочных явлений [26].

При лечении пациентов с неврологическими нарушениями процесс мочеиспускания может потребоваться увеличение дозы или применение препаратов в комбинациях [27].

### Клиническая эффективность антихолинэргических препаратов по сравнению с немедикаментозной терапией

Кокрейновский обзор сравнивал результаты применения различных антихолинэргических препаратов, тренировку мочевого пузыря, выполнения упражнений для мышц малого таза и электростимуляцией [28]. В течение 24 недель было проведено тринадцать рандомизированных исследований, было обследовано 1770 пациентов. При сравнении результатов лечения прием антихолинэргических препаратов показал более лучший результат, чем электростимуляция и тренировка мышц малого таза и мочевого пузыря [28]. При сравнении применения оксибутина и толтеролина с тренировкой мышц малого таза, мочевого пузыря и применение только тренировок было показано преимущество комбинированной терапии [28].

**Рекомендации:** Пациентам с ГАМП может быть предложена монотерапия антихолинэргическими препаратами или комбинированная терапия с дополнительным применением тренировки мочевого пузыря или электростимуляции. Однако комбинированная терапия не имеет четко доказанного преимущества перед монотерапией антихолинэргическими препаратами (I-A).

### Выбор холиноблокатора и его дозировки

В кокрейновской базе содержится обзор и анализ 49 параллельных испытаний. При сравнении толтеролина и оксибутина не было субъективных или объективных различий [29]. Предпочтение было отдано толтерадину из-за более низкой частоты побочных явлений (7% против 12%) у пациентов, принимающих оксибутин при одинаковой медикаментозной эффективности [29]. При сравнении дарифенацина в дозировке 15 и 30 мг с оксибутином в дозировке 5 мг по 3 р/д, были получены данные, демонстрирующие сопоставимую эффективность и лучшую переносимость дарифенацина [30]. При сравнении фезотеродина в дозировке 4 и 8 мг с пролонгированным действием толтеролина 4 мг в день результаты показали преимущество фезотеродина над толтеродином в виде снижения эпизодов недержания мочи, снижение ургентности и увеличение длительности «сухого» периода [31].

**Рекомендации:** Эффективность антихолинэргических препаратов одинакова (I-A). Увеличение дозы не улучшает эффективность, но может увеличить побочные эффекты (I-A). С целью снижения побочных явлений необходимо снизить дозировку препаратов (I-A).

**Противопоказания** к приему антихолинэргических препаратов представлены абсолютными и относительными. К абсолютным противопоказаниям относят задержку мочи, застой в желудочно-кишечном тракте, закрытоугольную глаукому и непереносимость компонентов препарата [3]. Относительные — представлены неполной задержкой мочи (наличие остаточной мочи), поддающейся контролю закрытоугольной глаукомой, наличием когнитивных нарушений, снижением почечной и печеночной функции, снижением моторной функции ЖКТ и миастенией [3]. Особое внимание необходимо уделять категории пожилого возраста с целью избежания полипрогмазии вследствие приема антихолинэргических препаратов и анксиолитиков, антидепрессантов и т.д. [32]. Трициклические антидепрессанты обладают способностью блокировать

периферические М-холинорецепторы. Имиприптилин и амитриптилин могут быть использованы для лечения гиперактивного мочевого пузыря. Однако, трициклические антидепрессанты менее эффективны, чем антихолинэргические препараты [32].

**Ботулинотерапия.** Одним из методов малоинвазивного хирургического лечения при отсутствии эффекта от антихолинэргических препаратов, поведенческой и физиотерапии является ботулинотерапия, во время выполнения которой в стенку мочевого пузыря вводится 100-300 Ед ботулотоксина [33]. В 80% случаев наблюдается положительный результат, улучшение состояния пациентов [33]. Однако ботулинотерапия может вызвать осложнения в виде временной задержки мочеиспускания. Около 43% с такой задержкой нуждается в периодической катетеризации, а степень побочных явлений зависит от уровня подобранной дозы.

**Электромиостимуляция.** Помимо медикаментозной терапии существует терапия с использованием электростимуляции крестцового или тиббиального нервов, которая показала положительный результат у 64% пациентов и в 88% случаев эффект сохраняется в долгосрочном периоде [34]. Более того, использование М-холинолитиков с электромиостимуляцией дает более выраженный положительный эффект, чем монотерапия [35].

**Рекомендации.** Пациентам, у которых применены антихолинэргические и эстрогенсодержащие препараты не дано соответствующего результата, рекомендованы применение ботулотоксина и тиббиальная стимуляция (I-A).

## Заключение

Синдром гиперактивного мочевого пузыря — распространённое заболевание. Терапия ГАМП заключается в применении поведенческой, медикаментозной, физиотерапии и хирургическом лечении. Снижение внутрипузырного давления вносит значительный вклад в сохранение механизма удержания мочи, способствует социальной реабилитации и улучшению качества жизни пациентов. Более того, коррекция нарушений мочеиспускания способствует профилактике и предотвращению инфекции мочевыводящих путей.

## Амиров А.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-8197-8881>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А. и др. Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин // Медицинский совет. — 2017. — №2. — С. 122-127
2. Гаджиева Ж.К. Нарушения мочеиспускания: руководство / Под ред. Ю.Г. Аляева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 176 с.
3. Roxana G. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy // JOGC. — 2012. — Vol. November. — P. 1092-1101.
4. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи // Пленум Правления Российского общества урологов: Материалы. — М., 2001. — С. 2-41.
5. Bump R.C. Discussion: Epidemiology of urinary incontinence // Urology. — 1997. — 50 (6A). — P. 15-16.
6. Аль-Шукри С.Х., Ананий И.А., Амдий П.Э., Кузьмин И.В. Электростимуляция мышц тазового дна в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии // Урологические ведомости. — 2016. — Т. 6, №4. — С. 10-13.
7. Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 31.08.01. — М., 2006.
8. Данилов В.В., Лучинский С.А., Данилова Т.И., Данилов В.В. Женские сексуальные дисфункции и расстройства мочеиспускания // Гинекология. — 2013. — Т. 15, №3. — С. 58-61.
9. Ромих В.В. Недержание мочи и СНМП у больных после лечения рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — №2-3. — С. 85-87.
10. Chamberlain J.D., et al. Mortality and longevity after a spinal cord

injury: systematic review and meta-analysis // Neuroepidemiology. — 2015. — 44. — P. 182.

11. Stohrer M., et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction // Eur. Urol. — 2009. — 56. — P. 81.
12. Jamil F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI) // Spinal Cord. — 2001. — 39. — P. 355.
13. Nabi G., Cody J.D., Ellis G., Hay-Smith J., Herbison G.P. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. (1): CD 003781.
14. Madersbacher H., et al. Neurogenic detrusor overactivity in adults: are view on efficacy, to lerability and safety of oral antimuscarinics // Spinal Cord. — 2013. — 51. — P. 432.
15. Madhuvrata P., et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. — 2012. — 62. — P. 816.
16. Knelly M.J., et al. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study // Urology. — 2009. — 74. — P. 741.
17. Andersson K.E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder // Lancet Neurol. — 2004. — 3. — P. 46-53.
18. Staskin D.R., Dmochowski R.R., Sand P.K., et al. Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // J. Urol. — 2009. — 181. — P. 1764-72.
19. Sand P., Zinner N., Newman D., Lucente V., et al. Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multi centre, community-based, randomized study // BJU Int. — 2007. — 99 (4). — P. 836-44.
20. Mahanta K., et al. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defect shaving cys to metricab normalities // J. Pediatr. Urol. — 2008. — 4. — P. 118.
21. Biastre K., Burnakis T. Trospium chloride treatment of over active bladder // Ann. Pharmacother. — 2009. — 43 (2). — P. 283-95.
22. Van Rey F., et al. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study // Adv. Urol. — 2011. — 834753.
23. Herschorn S., Stothers L., Carlson K., et al. Tolerability of 5 mg solifenacinonce daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial // J. Urol. — 2010. — 183 (5). — P. 1892-8.
24. Wesnes K.A., Edgar C., Tretter R.N., Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single dose of solifenacin 10 mg // Expert Opin Drug Saf. — 2009. — 8 (6). — P. 615-26.
25. Olshansky B., Ebinger U., Brum J., et al. Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacinin healthy participants > or = 50 years // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2008. — 13 (4). — P. 241-51.
26. Khullar V., Amarengo G., Angulo J.C. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial // Eur. Urol. — 2013. — 63 (2). — P. 283-295.
27. Nardulli R. et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2012. — 25. — P. 35s.
28. Alhasso A.A., McKinlay J., Patrick K., Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. (2): CD 003193.
29. Hay-Smith J., Ellis G., Herbison G.P. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. (1):CD005429.
30. Zinner N., Tuttle J., Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder // World J. Urol. — 2005. — 23. — P. 248-52.
31. Herschorn S., Swift S., Guan Z., et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-ontrolled trial // BJU Int. — 2010. — 105 (1). — P. 58-66.
32. Wilson N.M., Hilmer S.N., March L.M., et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care // J. Am. Geriatr. Soc. — 2011. — 59 (5). — P. 875-80.
33. Leong R.K., De Wachter S.G., van Kerrebroeck P.E. Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review // Urol. Int. — 2010. — 84 (3). — P. 245-53.
34. Brazzelli M., Murray A., Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge in continence: a systematic review // J. Urol. — 2006. — 175 (3 Pt 1). — P. 835-41.
35. Peters K.M., Macdiarmid S.A., Wooldridge L.S., et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial // J. Urol. — 2009. — 182 (3). — P. 1055-61.



УДК 618.4-72:615.472.4

**Ю.В. ОРЛОВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Акушерские «прямые» щипцы Килланда, их создание, устройство, особенности применения

### Контактная информация:

**Орлов Юрий Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель аккредитационно-симуляционного центра кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 236-08-73, **e-mail:** scenter@kazangmu.ru

*Современное акушерство отличается своей универсальностью и гибкостью. Внедрение новейших технологий не исключает использование классических методик и академических подходов к решению традиционных проблем родоразрешения. Норвежский акушер Кристиан Килланд опубликовал описание своих прямых щипцов в 1916 году. Несмотря на то, что его щипцы на международном уровне признаны как наиболее ценный инструмент для поворота головки плода в родах, в течение многих лет его прямые щипцы мало ценились практиками в его собственной стране. Его методика и оригинальный инструмент уже перешагнули одно столетие и готовы при необходимости быть полезными при родоразрешении в сложных и экстренных акушерских ситуациях.*

**Ключевые слова:** оперативное акушерство, акушерские щипцы, Кристиан Килланд, история медицины.

(Для цитирования: Орлов Ю.В. Акушерские «прямые» щипцы Килланда, их создание, устройство, особенности применения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 24-31)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-24-31

**Yu.V. ORLOV**

Kazan State Medical University, Kazan

## Obstetric «straight» forceps of Kielland, their creation, construction and features of using

### Contact details:

**Orlov Yu.V.** – PhD (medicine), Associate Professor, Head of the Accreditation and Simulation Center of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** (843) 236-08-73, **e-mail:** scenter@kazangmu.ru

*Modern obstetrics is distinguished by its versatility and flexibility. New technology implementation does not preclude the use of classical techniques and academic approaches to solving traditional problems of delivery. Christian Kielland, a Norwegian obstetrician, published the description of his straight forceps in 1916. Despite the fact that his forceps are recognized internationally as the most valuable tool for turning the head of the fetus during childbirth, for many years they were little appreciated in his own country. His technique and original instrument have already stepped over one century and may, if necessary, be useful for delivery in difficult and emergency obstetric situations.*

**Key words:** operative obstetrics, obstetric forceps, Christian Kielland, history of medicine.

(For citation: Orlov Yu.V. Obstetric «straight» forceps of Kielland, their creation, construction and features of using. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 24-31)

В клинических рекомендациях (протоколе) 2017 года «Оказание специализированной медицинской помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия)» отмечается, что: «В настоящее время в Российской Федерации наиболее

распространены: (наряду с акушерскими щипцами Симпсона — Феноменова — от авт.) ... щипцы средних размеров Килланда, которые имеют маленькую тазовую кривизну, подвижный замок на левой ложке и перекрещивающиеся рукоятки» [1]. Это означает, что любой акушер-гинеколог в нашей стране должен знать устройство данного инструмента, особенности его применения и при необходимости

уверенно использовать его для родоразрешения, основываясь на опыте и знаниях предыдущих поколений талантливых акушеров-гинекологов.

### История вопроса

Кристиан Каспар Габриэль Килланд родился 10 ноября 1871 года в Зулуланде, Южная Африка, где его отец, преподобный Ян Олаус Килланд (1833-1898), был миссионером. Его матерью была Ханна Олсен (1842-1913). Семья происходила из династии судовладельцев живших в районе Ставангера в Западной Норвегии. В 1874 году, когда Кристиану было три года, за пять лет до зулусской войны 1879 года, семья вернулась в Норвегию. После начального обучения в приходе своего отца в Бреннёйсунде, Северная Норвегия, Кристиан получил образование в Катедрсколе в Осло, сдав в 1891 году «Экзамен-атриум» («начальный экзамен» — от авт.), эквивалентный британскому уровню А. Затем он изучал медицину в Кристиании, ныне Университет Осло (от авт.), который окончил в 1899 году в возрасте 28 лет. После назначения в больницу Гравдал на Лофотенских островах и небольшой лечебной практики в Нурланде в 1901 году он вернулся в Осло для работы в хирургическом отделении Национальной больницы. В 1902 году он провел два года в родильном доме «Fødsels-stithelsen». В то же время он был личным помощником профессора Кристиана Брандта (1859-1932) — главного акушера в университетской клинике, занимая эту должность в течение последующих семи с половиной лет. С 1911 по 1914 гг. Килланд был «senior registrar» в роддоме «Fødsels-stithelsen» в Осло. В течение этого периода он также четыре раза работал за границей, в основном в Копенгагене, и несколько лет был частным помощником Ливмедикуса (королевского врача) Эгебурга. После такого обучения и практики Килланд больше не проводил официальных приемов пациентов в госпитале, хотя и продолжал делать гинекологические операции в католической больнице в Осло. В 1903 году он открыл свою собственную частную хирургическую клинику и продолжал руководить ею, принимая роды в течение 40 лет до конца своей жизни [2-5].

Кристиан Килланд (рис. 1) был членом Норвежского медицинского общества и Медицинского общества Кристиании. Хотя он и предложил новый способ вправления выпавшей матки, который получил заслуженную оценку за рубежом, международную репутацию и известность Килланду принесло создание акушерских щипцов, ныне носящих его имя. В 1908 году он прочитал лекцию Хирургическому обществу Кристиании под названием «Механизм и техника наложения щипцов в родах». Два года спустя, в 1910 году, он продемонстрировал свои щипцы в Копенгагене и в различных клиниках Германии. Но только в 1915 году во время посещения Мюнхенского гинекологического общества по приглашению профессора Додерлейна его щипцы получили признание, которого они заслужили. В 1916 году Килланд опубликовал полное описание своих щипцов (рис. 2) с указанием их использования и своего собственного нового метода применения. Его статья была основана на личном опыте в ходе 352 родов, проведенных в течение предыдущих семи лет [2-5].

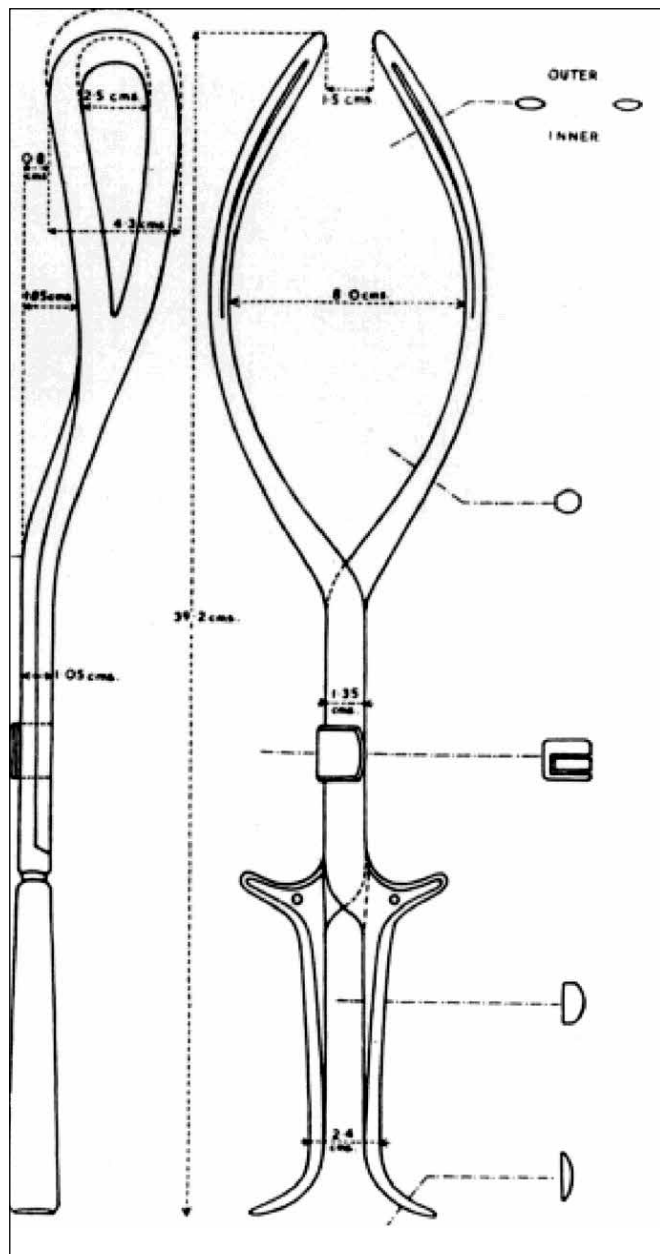
Оригинальные прямые щипцы Чемберлена 17-го века были вытеснены в последующем веке щипцами, имеющими тазовую кривизну. Когда длинные



**Рисунок 1. Кристиан Каспар Габриэль Килланд (1871-1941)**  
**Figure 1. Christian Caspar Gabriel Kielland (1871-1941)**

изогнутые щипцы, снабженные тазовой кривизной, стали популярными, вращение головки плода в щипцах стало считаться опасным и редко осуществлялось из-за риска разрывов влагалища и повреждения головки плода.

Как писал Килланд во введении к своей статье [7]: «Каждый акушер знает, что рождение щипцами головки плода, которая находится в малом тазу и более-менее или полностью повернута, является операцией, которую обычно можно легко выполнить. Щипцы сконструированы так, чтобы не причинять вреда ни матери, ни ребенку, и прекрасно с этим справляются. Однако, когда головка находится высоко в полости таза или на входе, действуют множество других факторов, которые сильно отличают проведение такой операции от типичных выходных щипцов... Когда головка расположена высоко, ее необходимо провести через большую длину родового канала, который не полностью подготовлен. Головка ребенка находится в таком положении, что ее невозможно захватить ложками щипцов так, как это возможно, когда головка низко расположена и полностью повернута. Щипцы удерживают головку не в бипариетальном размере, а в затылочной и лобной областях, которые не выдерживают большого давления. Эти факторы ответственны за трудности, возникающие при таких родах, но они не полностью объясняют причину необходимости увеличения требуемой силы или сопротивление тканей, с которым обычно сталкиваются при операции.



**Рисунок 2. Щипцы Килланда и их размеры**  
**Figure 2. Kielland forceps and their dimensions**

В поисках объяснения главной причины прикладывания значительных усилий, которые должны были использоваться при операции, считалось, что тракции могут осуществляться в неправильном направлении, потому что ложки обычных щипцов изогнуты для соответствия родовому каналу. Ложки этого типа щипцов не могут быть достаточно прижаты к промежности без риска повредить ее или утратить хорошее положение на головке плода, во время попыток тракций по тазовой оси... Несмотря на то, что было сделано много вариантов щипцов с целью получения точного направления тракций, есть только несколько из них, которые отвечают этой цели, делая их применение действительно простым и правильным (как известно, это часто затруднительно, если головка плода расположена высоко). В этой статье предлагается, во-первых, описать специальный метод наложения щипцов, который приводит к удовлетворительному удерживанию головки плода,

и, во-вторых, обсудить, оказывает ли точное положение ложек на головке плода какое-либо особое влияние на роды».

Статья Килланда (1916) имела название «Применение щипцов для неповернувшейся головы. Описание нового типа щипцов и нового метода введения» [2-5, 7]. Щипцы, как теперь и современные модели (рис. 3), были прямыми и имели байонетную форму с небольшой и смещенной тазовой кривизной, так что ось кривой была параллельна оси ручки. Еще одной уникальной особенностью был скользящий замок, связанный с плоскими хвостовиками, который способствовал хорошему цефальному применению даже при большой степени асинклитизма.

Использование и ценность щипцов Килланда были обобщены Хиббардом [9] следующим образом: «Основной целью его щипцов было извлечение не полностью повернутой головы из верхних этажей таза, но впоследствии они (щипцы — от авт.) стали использоваться при низком поперечном стоянии головки (самый распространенный симптом в последнее время) для поворота плода при заднем виде затылочного предлежания, при лицевом предлежании, а также для извлечения последующей головки при тазовом предлежании. Килланд в своем труде подтвердил проблемы правильного наложения щипцов и выведения головки, описанные ранее Тарнье и Милном Мюрреем. Он пришел к выводу, что большинство проблем, когда голова располагалась высоко, были связаны с ее поперечным положением, а не с серьезной степенью диспропорции. Ранее решением было наложить щипцы на лицо и затылок. Щипцы Килланда спроектированы таким образом, чтобы их можно было применять в правильном соотношении с головкой, и для этого потребовалась конструкция щипцов, которая позволяла бы безопасно накладывать переднюю ложку. В его описании классического метода передняя ложка вставляется вверх дном, а затем поворачивается на 180°. Для этого область соединения ложки с хвостовиком уже имеет скошенные края. Однако большинство акушеров в настоящее время используют прямой или блуждающий метод применения, а не классический метод».

Его метод применения передней ложки стал возможен благодаря отсутствию тазовой кривизны на ветви. Хотя в то время такая методика была новой, она фактически представляла собой возрождение техники, использовавшейся голландскими акушерами в 18 веке для введения щипцов и применения рычага или вектиса, как описано Бокельманом в 1750 году [3]. Сам Килланд подчеркнул, что использование его щипцов требует больших, чем обычно, навыков, особенно в точной диагностике предлежания и положения плода. Он также подчеркнул, что вращение головки плода следует проводить до и отдельно от тракций.

Для применения прямых щипцов требовалась эпизиотомия. Это стало возможным в начале 20-го века благодаря появлению эффективной асептики, как местной, так и общей анестезии, что уменьшило необходимость в сохранении целостности промежности. В течение того века роды в высоких и сложных щипцах все чаще отрицались в пользу альтернативного кесарева сечения. Тем не менее, благодаря широкому распространению эпидуральной анестезии в 1970-х годах, низкое поперечное стояние головки стало более распространенной проблемой и использование щипцов Килланда значительно возросло [11].



**Рисунок 3. Современная модель щипцов Килланда (40-42 см.)**  
**Figure 3. Modern model of Kielland forceps (40-42 cm)**

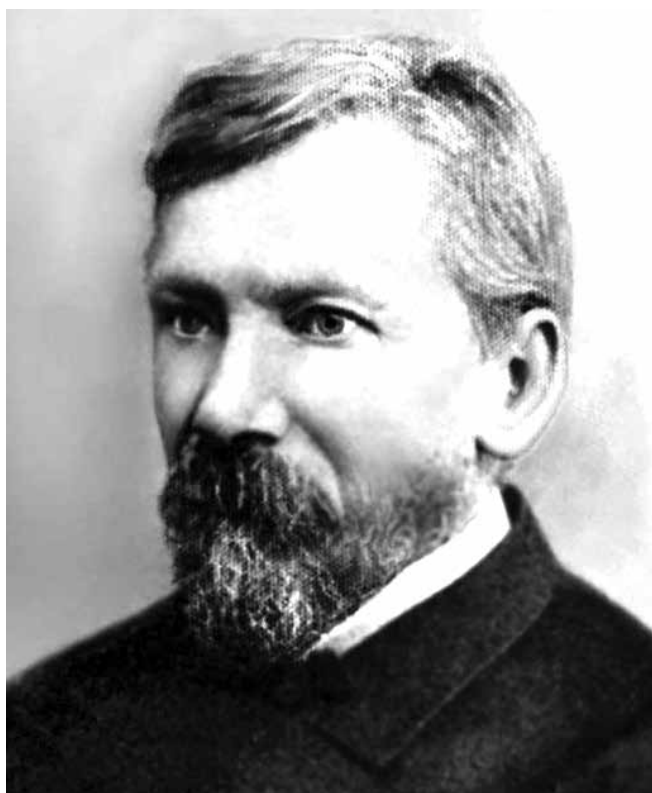
Щипцы Килланда сразу же завоевали популярность у медицинских работников за рубежом, и в течение следующей четверти века было опубликовано более 200 работ, в которых сообщалось об их использовании. Действительно, его щипцы считались одним из самых ценных инструментов в акушерском оперативном деле. Как ни странно, это было отнюдь не так в самой Норвегии. Собственный руководитель Килланда, профессор Брандт никогда не задумывался об этом инструменте, предпочитая использовать щипцы Симпсона, и даже не упомянул о Килланде в своем учебнике по акушерству 1922 года. Действительно, они не были приняты к применению в Норвегии до смерти Брандта в 1932 году. Как отметил в 1925 году один норвежский коллега Килланда и сторонник его метода: «Человек не получил славы в своей собственной стране, но Килланд был и остается лучшим, когда-либо известным, норвежским акушером» [5].

Килланд был описан современниками как впечатляющий человек с хорошим чувством юмора. В 1900 году он женился на Алисе Франциске Луизе Трауб (родилась в Стамбуле в 1878 году) — дочери банкира Генри Трауба и его жены Анны Герц. У него было два сына и дочь. Килланд умер в Осло от церебральной эмболии 18 марта 1941 года в возрасте 70 лет [5]. Спустя несколько лет, в 1979 году, профессор Ян Дональд из Глазго писал: «Килланду должно быть выпала честь сделать величайший шаг вперед в разработке щипцов, с тех пор на сцене появилось мало чего важного» [12].

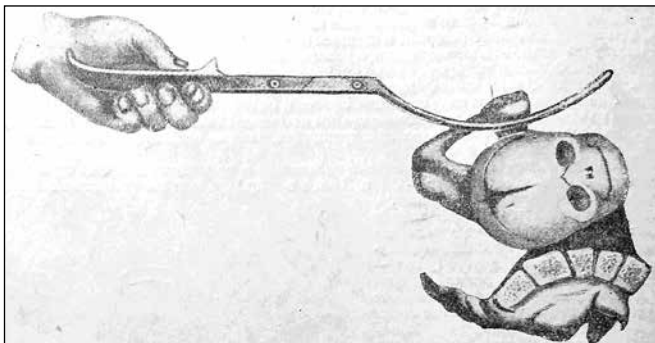
#### **Щипцы Килланда в России**

Щипцы Килланда появились в России после 1916 года, когда были уже известны и широко применялись прямые щипцы профессора Ивана Павловича Лазаревича (рис. 4). Первую модель разработанных им русских щипцов Иван Павлович предложил еще в 1865 году. Учитывая то, что обычная модель щипцов, имеющая в своей конструкции и головную и тазовую кривизну, не позволяет накладывать их на высоко стоящую головку, он модифицировал общепринятую форму и убрал тазовую кривизну из своего инструмента. Это позволило ему удобно и рационально накладывать их в верхних этажах таза женщины. В 1887 году, когда Кристиану Килланду было всего 16 лет, Иван Павлович с успехом продемонстрировал акушерскому сообществу новую модель щипцов без тазовой кривизны с параллельными ложками (отсюда название: «прямые» — от авт.). Интересен тот факт, что одну из первых модификаций щипцов, наряду с други-

ми разработанными им инструментами (брефотом, крючок для извлечения плода, маточный зонд и др.), проф. И.П. Лазаревич представил ранее на выставке в Лондоне в 1873 году. Там за свои инструменты и атлас гинекологических и акушерских инструментов он был награжден золотой медалью. Профессор И.П. Лазаревич был избран почетным членом ряда научных обществ в России, а также акушерского общества в Лондоне (1866) и гинекологического общества в Бостоне (1877). Все это говорит о том, что передовые идеи Ивана Павловича, реализованные им в своих моделях медицинского инструментария, были широко известны во всем мире и с успехом применялись в практической деятельности акушерами-гинекологами. Вот почему проф. Михаил Сергеевич Малиновский в своем знаменитом труде — настольной книге акушера-гине-



**Рисунок 4. Иван Павлович Лазаревич (1829-1902)**  
**Figure 4. Ivan Pavlovich Lazarevich (1829-1902)**



**Рисунок 5. Введение передней ложки щипцов Килланда (Г.Г. Гентер, Учебник акушерства, 1938)**

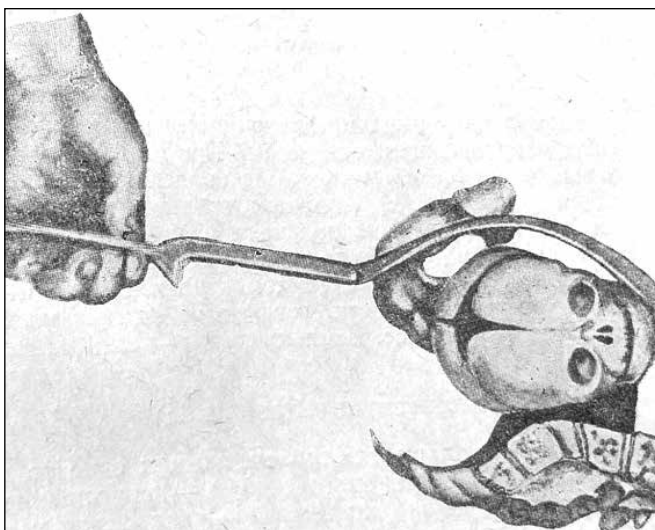
**Figure 5. Imposition of the front shoulder of Kielland forceps (G.G. Genter, Tutorial on Obstetrics, 1938)**

колога «Оперативное акушерство» (1974) вполне обоснованно утверждает, что «в основе конструкции щипцов норвежского акушера Килланда лежит идея И.П. Лазаревича» [13-15].

#### **Особенности щипцов и методы использования**

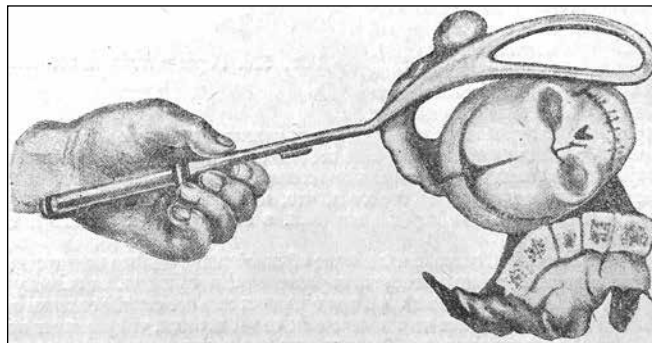
Модель щипцов Килланда (рис. 3), в отличие от модели Лазаревича, имеет свои особенности, и, как уже отмечалось ранее, имеет скользящий замок, перекрещенные рукоятки, снабжена незначительной тазовой и небольшой промежуточной кривизной и по форме напоминает штык. Поэтому их можно только условно назвать прямыми.

Благодаря такой форме они могут использоваться на всех этапах таза женщины, так как могут захватить головку в бипариетальном размере независимо от её расположения, если она не завершила и даже не начала поворот. Если же ротация головки завершена, методика наложения ничем не отличается от обычных способов. Всё это придает таким щипцам, своего рода, универсальность использования.



**Рисунок 7. Поворот передней ложки закончен. (Г.Г. Гентер, Учебник акушерства, 1938)**

**Figure 7. Turning of the front shoulder of Kielland forceps is finished (G.G. Genter, Tutorial on Obstetrics, 1938)**



**Рисунок 6. Поворот передней ложки (Г.Г. Гентер, Учебник акушерства, 1938)**

**Figure 6. Turning of the front shoulder (G.G. Genter, Tutorial on Obstetrics, 1938)**

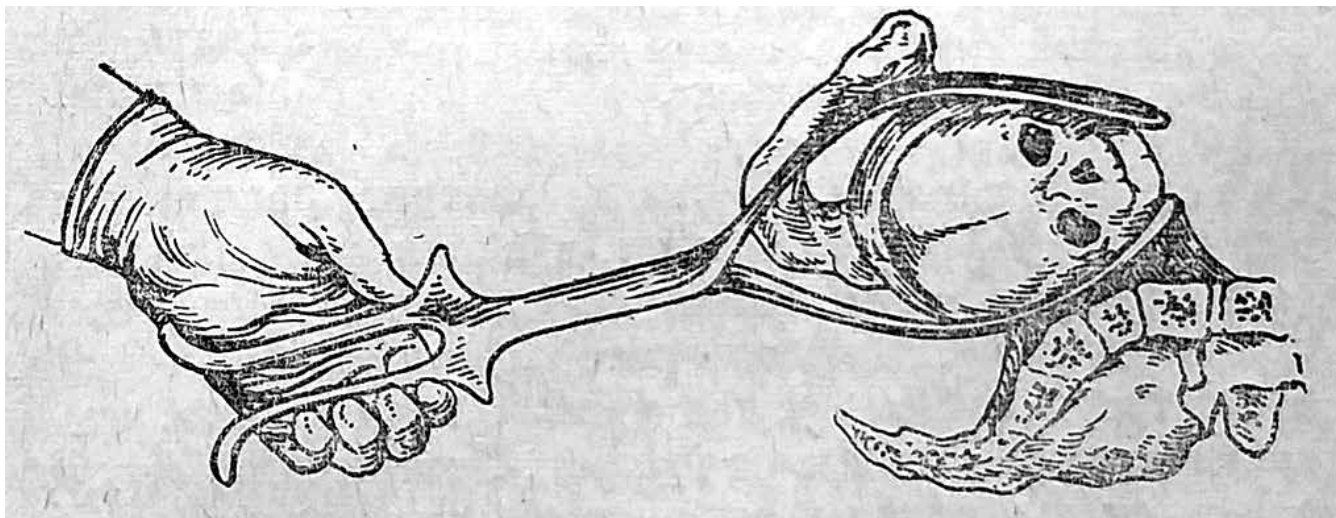
Если головка расположена высоко в тазу, то метод наложения щипцов резко отличается от общепринятых и имеет свои исключительные особенности, позволяющие достичь требуемой эффективности. Следует отметить, что на сегодняшний день, согласно протоколу, высоко стояние головки плода — является противопоказанием к оперативному влагалищному родоразрешению путем наложения акушерских щипцов. Отдельно оговорено, что если головка расположена в плоскости входа в малый таз, оперативное родоразрешение влагалищным путем (высокие полостные акушерские щипцы) в настоящее время не применяется. Тем не менее, изучение ранее использованных методик применения специального акушерского инструментария представляет для нас не только исторический интерес, но и помогает понять причины появления инструмента, принципы обращения с ним и, главное, все возможные варианты его эффективного использования. Все это в полной мере относится и к акушерским щипцам Килланда.

#### **Наложение «высоких» щипцов**

Как писал М.С. Малиновский (1974): «Главное условие наложения щипцов Килланда — точная диагностика положения головки, расположения родничков и направления стреловидного шва. Для точного определения головки акушеру приходится иногда вводить всю руку в половые органы роженицы, предварительно, конечно, дав ей наркоз».

**Подготовительный этап.** После точной диагностики расположения головки плода относительно таза женщины следовало сомкнуть щипцы в воздухе перед родовыми путями женщины именно в таком положении, как они будут располагаться внутри таза. При этом условная тазовая кривизна в виде выпуклой части должна была быть обращена в сторону затылочного бугра головки плода. Это позволяло визуально оценить схему внутреннего расположения ложек щипцов. При этом, в отличие от привычного нам правила введения первой (левой) ложки, здесь должна была всегда вводиться передняя ложка, обращенная к симфизу матери, даже если она будет правой (при II позиции плода). Поэтому обращали внимание на расположение именно передней ложки, которую и вводили первой.

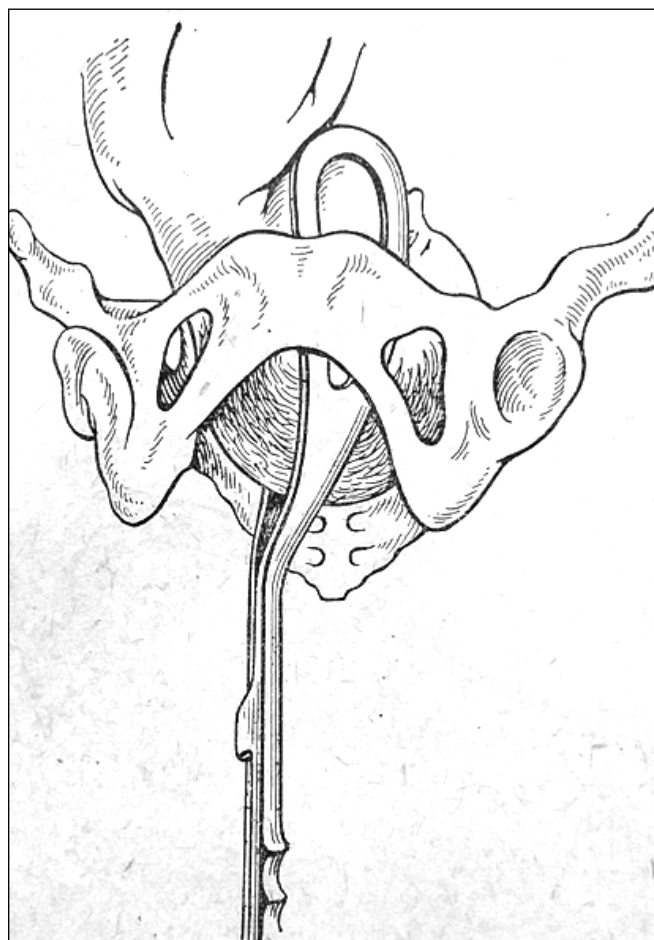
**Введение передней ложки щипцов.** Прежде всего, врач вводил пальцы левой руки (средний



**Рисунок 8. Щипцы Килланда наложены на высоко стоящую головку (М.С. Малиновский, Оперативное акушерство, 1974)**  
**Figure 8. Kielland forceps are imposed on the highly located head (M.S. Malinovskiy, Operative Obstetrics, 1974)**

и указательный) в родовые пути женщины по направлению от бокового отдела влагалищной части, двигаясь в сторону симфиза и переднего края маточного зева. При этом пальцы сгибательной стороной были обращены кпереди. Ладонь обращена к лицу оператора. Правой рукой бралась передняя ложка и располагалась вогнутой головной кривизной кпереди в сторону симфиза. По внутренним поверхностям введенных пальцев помещали ложку внутрь до тех пор, пока своим концом она не достигала головки плода. После этого рукоятка щипцов отводилась кзади, чтобы конец ложки между головкой с одной стороны и передней маточной губой с другой проник внутрь. При этом пальцы введенной руки должны были контролировать движение ложки внутрь во избежание травматизации мягких тканей. Как только выпуклая поверхность головной кривизны ложки ложилась на головку, внутренние пальцы левой руки выводили наружу (рис. 5). Затем введенную ложку поворачивали на 180° в направлении тазовой кривизны (рис. 6). Для ориентира можно было использовать пуговку, находящуюся на одной стороне рукоятки щипцов, в сторону которой и осуществлялся поворот ложки вокруг своей оси. Необходимо было следить за тем, чтобы все манипуляции проводились вне схваток. После наложения передней ложки рукоятку располагали по средней линии. М.С. Малиновский (1974) писал: «При введении передней ложки могут встретиться затруднения. Во избежание всякого рода осложнений (разрыв матки, разрыв пуповины, выпадение ее, вырывание куска плаценты) вводить переднюю ложку можно несколько иначе, а именно сначала вводить ее сбоку, а потом дать ей возможность под контролем введенных пальцев внутренней руки блуждать по дуге 90°, пока она не окажется на переднем теменном бугре».

В этом повороте на 180°, несущем потенциальную опасность для матери и плода, и кроются причины резкого неприятия рядом отечественных специалистов методики наложения высоких щипцов. Вот почему щипцы Килланда не получили у нас широкого распространения. Более того, сам Кил-



**Рисунок 9. Щипцы Килланда при среднем, resp. низком, глубоком стоянии головки плода (М.С. Малиновский, Оперативное акушерство, 1974)**  
**Figure 9. Kielland forceps at middle, resp. low, deep location of the fetus head (M.S. Malinovskiy, Operative Obstetrics, 1974)**

ланд подчеркивал, что его методика рекомендована только опытному акушеру-гинекологу, который сможет правильно оценить и эффективно использовать все его возможные преимущества перед другими инструментами, применение которых невозможно или связано с большим риском.

М.С. Малиновский писал: «Поворот первой ложки по дуге 180° — самый ответственный и притом наиболее опасный момент всей операции. В этом повороте и заключается серьезная потенциальная опасность инструмента. Ложка должна легко касаться правильный путь. Каждое препятствие должно напоминать акушеру о грозящей опасности. Во всяком случае, не устранять препятствия силой».

Сложность такого поворота заключается в том, что вводимая первая передняя ложка располагается по отношению к головке плода «не по правилам», не обхватывает ее головной кривизной, а, наоборот, выпуклой стороной обращена к головке. И только во входе таза необходимо ее повернуть, предварительно правильно оценить ее реальное положение. Поворот должен осуществляться вокруг самой узкой части ложки: только так не произойдет повреждение мягких тканей родового канала. Понятно, что широкая часть ложки при этом должна располагаться глубоко в начале входа в таз. Оценить такое расположение, где узкая часть точно находится между лоном и головкой, помогает визуальный ориентир по положению рукоятки ложки, которая в искомом положении должна соприкасаться с промежностью. С этого момента можно приступать к аккуратному повороту передней ложки.

**Введение задней ложки щипцов.** Когда передняя ложка занимала должное положение по задней стенке таза (рис. 7), начинали вводить вторую — «заднюю» ложку щипцов. Ее вводили снова под контролем двух пальцев левой руки, которые со стороны бокового отдела влагалища перемещались в сторону крестцовой впадины и доходили до заднего края сглаженной шейки матки. Ладонная часть левой руки была обращена к лицу врача, а ложка продвигалась по сгибательным поверхностям пальцев. При этом условная тазовая кривизна ложки была обращена к затылку плода, а головная кривизна смотрела кпереди и располагалась на головке «по правилам», обхватывая ее. Движение осуществлялось в сторону или рядом с промонториумом. При затруднении введения задней ложки допускалось помочь себе изменением положения рукоятки движением вперед-назад.

**Смыкание ложек и тракция головки.** Смыкание ложек производили в прямом размере таза (рис. 8). Перед тракциями рекомендовали производить эпизиотомию, особенно при высокой промежности. Тракции осуществляли вниз и максимально кзади в сторону задней спайки. После прохождения головки плоскости входа в таз происходил самопроизвольный поворот головки в щипцах или при помощи врача, осуществившего ее бережную ротацию в полости таза затылком кпереди. Размыкание ложек и дальнейшее рождение плода мануальными приемами осуществляли обычным образом.

М.С. Малиновский (1974) писал: «Имея в своем распоряжении щипцы Лазаревича (Правосуда, Гумилевского, Килланда), применяя их, врач-акушер не должен думать, что он может безопасно накладывать их при высокостоящей головке (высокие щипцы). Надо всегда помнить, что высокие щипцы, вне зависимости от модели инструмента, может накладывать только опытный специалист в ис-

ключительных по показаниям случаях и только в клинической обстановке как осторожную попытку закончить роды. Для практического врача братья за высокие щипцы — «ничем не оправдываемая авантюра» (А.П. Губарев)» [15].

### Современное использование щипцов Килланда

Методические рекомендации (протокол) определяют применение щипцов Килланда при различных акушерских ситуациях. По терминологии, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, их использование соответствует рубрике 081 — Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или с применением вакуум-экстрактора и подрубрикам: 081.1 — Наложение средних (полостных) щипцов; 081.2 — Наложение средних (полостных) щипцов с поворотом и 081.3 — Наложение других и не уточненных щипцов [1].

Среди показаний к применению щипцов Килланда следует назвать среднее и низкое поперечное стояние головки (при поперечном стоянии стреловидного шва в плоскости выхода малого таза) (рис. 9). Щипцы накладываются как атипичные и переводятся в прямой размер таза. Щипцы с тазовой кривизной для выполнения такой операции неудобны, поэтому лучше использовать либо щипцы Килланда с незначительной тазовой кривизной, либо прямые щипцы. Щипцы при первой позиции накладывают в левом косом размере, левая ложка лежит слева сзади в области крестцово-подвздошного сочленения. Она вводится первой сразу на место. Вторая ложка вводится в правый задний отдел таза матери, затем правой рукой переводится по периферии головки вправо и вперед до положения, позволяющего замкнуть замок щипцов. Левая ложка щипцов лежит в височно-скуловой области головки плода ближе к ушной раковине, правая ложка щипцов лежит в височно-скуловой области ближе к глазной щели, ложки щипцов через проводную точку направляются в сторону подбородка плода. Во время тракций книзу имеет место поступательное движение головки плода по родовым путям и поворот стреловидного шва против часовой стрелки, малый родничок подходит под лонное сочленение; при подведении под лоно затылочного бугра направление тракций — кпереди, головка разгибается и прорезывается через мягкие ткани средним косым размером или прямым размером. Аналогичные манипуляции (щипцы обращены в противоположную сторону) используют при второй позиции плода [1].

Щипцы Килланда могут использоваться при операции кесарева сечения. Если при головке, находящейся ниже уровня разреза матки, рекомендуется использовать обычные щипцы, то при головке плода, находящейся выше уровня разреза, следует использовать щипцы Килланда или прямые щипцы с более подвижным замком. Ложки щипцов при этом накладываются на височно-скуловые области головки плода по направлению от затылка к подбородку перед ушными раковинами. При этом ассистент фиксирует подвижную головку плода, щипцы замыкаются, головка плода подводится к области разреза на матке и выводится через разрез на матке и передней брюшной стенке [1].

Вопрос об использовании щипцов Килланда при тазовом предлежании для выведения последующей головки, если стандартные методы выведения головки оказались неэффективными, на сегодняшний день является обсуждаемым специалистами. Име-



ются модели щипцов, например Пайпера, которые более эффективны для данной операции. Как ротационный инструмент (для исправления неправильных предлежаний и вставлений), так же как и для высокого использования, щипцы Килланда не должны применяться [17, 18].

Подробное изучение вопроса применения акушерских щипцов обусловлено тенденцией развития акушерства в сторону физиологического течения и ведения родов, исключения использования необоснованных манипуляций: кесарева сечения, программированных родов, родостимуляции. Ввиду этого, понятен интерес к альтернативным методам родоразрешения. В 2016 году в своей статье об истории акушерских щипцов доктор медицинских наук А.К. Блбулян писал: «Не далек тот день, когда вновь заговорят о целесообразности применения акушерских щипцов. Поэтому сейчас уже предлагается в симуляционных центрах тренировать врачей по отработке навыков». И вот уже в 2018 году тема «Акушерские щипцы» включена в программы обучения, подробно обсуждается и отрабатывается со специалистами практического здравоохранения на занятиях с использованием симуляционных технологий, вызывая серьезный интерес у акушеров-гинекологов. Врачи понимают, что поддержание у них профессиональных компетенций на должном уровне невозможно без знаний и умений, в том числе по данной теме.

В заключение считаем уместным привести слова профессора Германа Генриховича Гентера: «Только врач, который имеет достаточно теоретических знаний и практического акушерского опыта, умеет клинически наблюдать, подмечать патологию, предвидеть опасность, оценивать осложнение и учитывать всю акушерскую ситуацию, лишь такой

врач имеет право выполнять серьезную акушерскую операцию» [16].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации (протокол) «Оказание специализированной медицинской помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия)», утв. 14 апреля 2017 года. — Москва, 2017.
2. Dunn P.M. Dr Christian Kielland of Oslo (1871-1941) and his straight forceps // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2004. — 89. — F465-F467. doi: 10.1136/adc.2003.047993
3. Parry J.E. Kielland's forceps. — London: Butterworth&Co, 1952.
4. Speert H. Obstetrics and gynecologic milestones (illustrated). — New York: The Parthenon Publishing Group, 1996. — P. 509-12.
5. Hem E., Børdal P.E. Med tangen ut i verden — Christian Kielland og hans tang // Tidsskr Nor Loegeforen. — 2001. — 121. — P. 1496-7. 6. [https://en.wikipedia.org/wiki/Senior\\_registrar](https://en.wikipedia.org/wiki/Senior_registrar)
7. Kielland C. The application of forceps to the unrotated head. A description of a new type of forceps and a new method of insertion. (Translated from the original article in Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, 1916. — 43. — P. 48-78).
8. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Байонетное\\_соединение](https://ru.wikipedia.org/wiki/Байонетное_соединение)
9. Hibbard B.M. The obstetric forceps. — London: Chameleon Press, 1992. — P. 59-60.
10. <http://www.encyclo.co.uk/local/20973>
11. O'Dowd M.J., Phillip E.E. The history of obstetrics and gynaecology. — New York: Pathenon Publishing Co, 1994. — P. 148-9.
12. Donald I. Practical obstetric problems. — London: Lloyd-Luke, 1979. — P. 654-60.
13. Астринский С.Д. И.П. Лазаревич (1829-1902) // Акуш. и гинек. — 1953. — №1. — С. 87.
14. Константинов В.И., И.П. Лазаревич // Акуш. и гинек. — 1954. — №4. — С. 76.
15. Малиновский М.С. Оперативное акушерство. — М.: Медицина, 1974. — 416 с.
16. Учебник акушерства: Для студентов медвузов / Проф. Г.Г. Гентер. — Ленинград: Медгиз, 1938. — 842 с.
17. Оперативное акушерство Манро Керра / Под общ. ред. М.А. Курцера. Пер. с англ. П.И. Медведевой. — М.: Логосфера, 2010. — 392 с.
18. Акушерство: учебник / под. ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1040 с.

<sup>1</sup>Senior Registrar — «старший регистратор» был степенью доктора в Соединенном Королевстве или Ирландии, а затем был заменен во время реформ в 1990-х годах. Должность старшего регистратора все еще существует в Австралии, в то время как в США титул «старший регистратор» может применяться к старшему или главному ординатору по хирургии [6].

<sup>2</sup>Байонетное соединение (байонет, штыковбё соединёние) — быстро выполняемое соединение деталей посредством осевого перемещения и поворота (иногда бокового смещения) одной из них относительно другой. Слово «байонет» (фр. baïonnette — штык) широко используется для обозначения крепления штыка к ружью и происходит от названия французского города Байонны (фр. Bayonne), где, по легенде, впервые был изобретен штык [8].

<sup>3</sup>vectis — инструмент, напоминающий одну из ложек акушерских щипцов, используемый в качестве вспомогательного средства при родах путем нажатия на предлежащую часть плода (от лат. — рычаг или стержень) [10].



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.2:616-053:616-036.8

Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, Н.И. ФРОЛОВА, С.А. ИОЗЕФСОН, К.А. КОЛМАКОВА

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

## Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста

**Контактная информация:**

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, e-mail: tanbell24@mail.ru

**Цель исследования** — оценить структуру критических акушерских состояний и причин материнской смертности в зависимости от возрастной группы пациенток.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 112 случаев «near miss» и 20 случаев материнской смертности на территории Забайкальского края за пятилетний период (2014-2018 гг.).

**Результаты.** В исследуемой когорте основную долю составили женщины раннего фертильного возраста (18-35 лет) — 77,3% (102), в позднем репродуктивном периоде (35-45 лет) было 22,7% (30 человек,  $p=0,000$ ). В возрастной группе до 35 лет значительно чаще регистрировались случаи «near miss» (80,4%,  $p=0,000$ ) и материнской смертности (60%,  $p=0,008$ ). У пациенток раннего фертильного возраста выявлен повышенный риск развития критических состояний в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты — ПОНРП (ОШ=4,21), предлежанием и/или вращением плаценты (ОШ=2,41), преэклампсией/эклампсией (ОШ=1,21), и высоким удельным вес кровотечений в родах и послеродовом периоде ( $p=0,040$ ). У женщин позднего репродуктивного возраста в структуре КАС преобладали экстрагенитальные заболевания (30,0 vs 4,9%;  $p=0,000$ ); чаще встречалась внематочная беременность (6,7 vs 2,9%; ОШ=2,35) и осложнения внебольничных и медицинских аборт (20,0 vs 2,7%; ОШ=1,71).

**Заключение.** Системный анализ возрастной структуры случаев «близких к потере» и материнской смертности, вероятно, позволит найти дополнительные резервы для снижения материнской заболеваемости и летальности.

**Ключевые слова:** near miss, материнская смертность, ранний и поздний репродуктивный возраст.

(Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иоозефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 32-36)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36

T.E. BELOKRINITSKAYA, N.I. FROLOVA, S.A. IOZEFSON, K.A. KOLMAKOVA

Chita State Medical Academy, Chita

## Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age

**Contact details:**

Belokrinitskaya T.E. — MD, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department

Address: 39a Gorkiy Str., 672000, Chita, e-mail: tanbell24@mail.ru

**Objective.** To assess the structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients depending on the age group of patients.

**Material and methods.** A retrospective analysis of 112 “near miss” cases and 20 maternal mortality cases in Transbaikal region during a 5-year period (2014-2018).

**Results.** The young reproductive age group consisted of 102 (77.3%) women aged 18-35, the late reproductive age group consisted of 30 (22.7%,  $p=0.000$ ) women over 35 y.o. Women of young reproductive age had 80.4% ( $p=0.000$ ) “near miss” cases and 60.0% ( $p=0.008$ ) maternal mortality cases. Patients of young reproductive age had a higher risk of critical states due to placental



abruption (OR=4.21), placenta previa and/or placenta accreta (OR=2.41), preeclampsia/eclampsia (OR=1.21) and the significant risk of postpartum hemorrhage ( $p=0.040$ ). Women of late reproductive age more often had extragenital diseases (30.0% vs 4.9%;  $p=0.000$ ), ectopic pregnancy (6.7% vs 2.9%; OR=2.35) and complications after out-of-hospital and medical abortions (20.0% vs 2.7%; OR=1.71).

**Conclusion.** Systematic analysis of the age structure of "near miss" and maternal mortality cases may yield additional resources to reduce maternal mortality and morbidity.

**Key words:** near miss; maternal mortality; young and late reproductive age.

(For citation: Belokrinskaya T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 32-36)

Глобальные стратегии современного здравоохранения направлены на ликвидацию предотвратимой материнской смертности [1, 2]. В 2004 году ВОЗ опубликовала руководство «Что кроется за цифрами», где описаны различные методики получения информации о том, что скрывается за цифрами предотвратимых причин материнской смертности и тяжелой заболеваемости. Одним из эффективных подходов к данной проблеме является анализ критических случаев [3].

23 сентября 2014 г. вышло распоряжение Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, которое предписывало «...Провести аудит критических случаев (тяжелых акушерских осложнений у матерей без летального исхода) за 2014 год...», и с 2015 года началось внедрение системы аудита критических акушерских состояний (КАС) на всех территориях страны. В многочисленных официальных отчетах и публикациях по этому аспекту проблемы основные акценты смещены на анализ организационных мероприятий и качества оказания медицинской помощи, согласно действующим порядкам и приказам (приказы МЗ РФ №572 от 2011 г., №203 от 2017 г., федеральные законы №323 от 2011 г. и №489 от 2018 г.). Однако в эпоху предсказательной и персонализированной медицины немаловажным является формирование групп риска с учетом социально-биологических факторов с целью разработки пациент-ориентированных профилактических мероприятий.

**Цель исследования** — оценить структуру КАС и причин материнской смертности (МС) в зависимости от возрастной группы пациенток.

**Материал и методы.** Дизайн: ретроспективное исследование проведено сплошным методом за 5 лет (2014-2018 гг.) по данным официальной статистики Забайкальского края с использованием первичной документации. В качестве критериев включения в группу «near miss» использовались критерии «maternal near miss» ВОЗ (2009 г.) [4, 5, 6].

Критериями материнской смертности являлись случаи смерти беременных, рожениц, родильниц (в течение 42 дней после прекращения беременности) [1-3, 6]. В соответствии с указанными критериями за анализируемый период времени зарегистрировано 112 случаев КАС (первая генеральная совокупность исследования) и 20 случаев МС (вторая генеральная совокупность).

Качественные данные представлены в виде числа  $n$  и % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы ( $P$ ). Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Статистическая значимость различия между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ); между долями — по крите-

рию  $\chi^2$ . Значения считали статистически значимыми при величине  $\chi^2 > 3,84$ , при  $p \leq 0,05$ . Силу связи между изучаемым признаком и возрастом оценивали по величине показателя отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности  $p=95\%$ .

**Результаты и обсуждение.** В раннем репродуктивном возрасте (18-35 лет) были 102 женщины (77,3%), в позднем — 30 человек (22,7%,  $\chi^2=78,55$ ;  $p=0,000$ ). Таким образом, у матерей младшей возрастной группы относительный шанс возникновения критического состояния был значительно выше (ОШ=11,56; 95% ДИ 6,50-20,56). Средний возраст женщин молодого фертильного возраста составил 29,0+5,2 года, старшей возрастной группы — 37,7+2,2 лет.

Среди пациенток, переживших КАС, в возрасте 18-35 лет было 90, старше 35 лет — 22 человека, т. е. основная доля пришлось на возрастную группу до 35 лет — 80,4% (90/112,  $\chi^2=82,57$ ;  $p=0,000$ ). Наибольший удельный вес случаев летального исхода отмечен также в возрасте до 35 лет — 60% (12/20) vs 40% (8/20,  $\chi^2=7,220$ ;  $p=0,008$ ) в группе старше 35 лет.

В целом частота развития критических состояний «near miss» в группе молодого фертильного возраста превысила таковую у пациенток старше 35 лет — в 4,1 раза (ОШ=16,7; 95% ДИ 8,66-32,36), что в некоторой мере обусловлено большим количеством беременностей и родов у этих женщин [7].

При ранжировании по возрасту установлено, что соотношение МС:КАС в группе 18-35 лет было 1:7,5 (12/90 женщин), в группе старше 35 лет 1:2,75 (8/22 человек). Таким образом, относительный шанс летального исхода был кратно выше в группе пациенток позднего фертильного возраста (ОШ=2,25; 95% ДИ 0,64-7,97).

В таблице 1 представлена структура КАС в сравниваемых группах пациенток.

На первом ранговом месте в структуре причин КАС у пациенток молодого фертильного возраста находились преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром (16,7%); на втором — ПОНП (15,5%). Третье место заняли кровотечения в родах и послеродовом периоде и септические осложнения (по 14,4%); четвертое — сочетание предлежания и вставания плаценты (11,1%); пятое — аборт, начатые вне лечебного учреждения (10,0%); шестое — предлежания плаценты и экстрагенитальные заболевания (по 4,4%); седьмое — внематочная беременность (2,2%); реже других встречались акушерская эмболия, анафилактический шок, осложнения медицинского аборта и разрыв матки (по 1,1%).

У женщин позднего фертильного возраста установлены существенные различия в структуре основных причин КАС: на первом месте был сепсис во время родов и в послеродовом периоде (22,8%),

**Таблица 1.**  
**Структура КАС в сравниваемых возрастных группах пациенток (n=112)**  
**Table 1.**  
**Structure of "near miss" cases in the compared age groups of patients (n=112)**

Причины КАС	18-35 лет (n=90) n (%)	Старше 35 лет (n=22) n (%)	$\chi^2$ , p	ОШ, 95% ДИ
Внематочная беременность	2 (2,2)	2 (9,1)	2,42; 0,120	0,22; 0,03-1,63
Медицинский аборт	1 (1,1)	2 (9,1)	4,32; 0,038	0,11; 0,01-1,24
Аборт, начатый вне лечебного учреждения	9 (10,0)	3 (13,6)	0,62; 0,244	0,67; 0,16-2,71
Преэклампсия, эклампсия	15 (16,7)	4 (18,3)	0,03; 0,866	1,1; 0,33-3,75
ПОНРП	14 (15,6)	1 (4,5)	2,12; 0,146	4,2*; 0,52-33,7
Предлежание плаценты	4 (4,4)	1 (4,5)	0,00; 0,984	0,98; 0,10-9,2
Предлежание плаценты + вращение плаценты	10 (11,1)	1 (4,5)	0,86; 0,354	2,6*; 0,32-21,7
Кровотечения в родах и послеродовом периоде	13 (14,5)	—	3,60; 0,058	—
Осложнения анестезии	2 (2,2)	—	0,50; 0,481	—
Сепсис во время родов и в послеродовом периоде	13 (14,5)	5 (22,8)	0,90; 0,344	0,54; 1,17-1,73
Акушерская эмболия	1 (1,1)	—	0,25; 0,620	—
Разрыв матки	1 (1,1)	—	0,25; 0,620	—
Экстрагенитальные заболевания	4 (4,4)	3 (13,6)	2,6; 0,111	0,3; 0,06-1,36
Анафилактический шок	1 (1,1)	—	0,25; 0,620	—
Итого	90 (100%)	22 (100%)	82,57*; 0,000	16,7*; 8,66-32,36

*Примечание:*

*ОШ — отношение шансов*

*ДИ — доверительный интервал*

*\* — относительный шанс развития КАС в группе 18-35 лет*

*Note:*

*ОШ — ratio of chances*

*ДИ — confidence interval*

*\* — relative chances of "near miss" state in the group of 18-35 y.o.*

на втором — преэклампсия/эклампсия (18,3%), на третьем — экстрагенитальные заболевания (13,6%), на четвертом — внематочная беременность и осложнения медицинского аборта (по 9,1%); на пятом — предлежание плаценты, ПОНРП, сочетание предлежания и вращающейся плаценты (по 4,5%).

В целом, у молодых женщин был выше относительный шанс развития критического акушерского состояния при ПОНРП (ОШ=4,2), при предлежании и вращении плаценты (ОШ=2,6).

Структура материнской смертности в сравниваемых группах пациенток представлена в таблице 2.

Первое ранговое место в структуре причин МС у пациенток молодого фертильного возраста заняли осложнения анестезии и аборт, начатые вне лечебного учреждения (по 25,0%), второе место поделили акушерская эмболия, внематочная беременность, преэклампсия, сепсис, экстрагенитальные заболевания, кровотечения на фоне артериовенозной мальформации сосудов матки или сочетания

предлежания и вращающейся плаценты (по 1 случаю, по 8,34%). В группе женщин позднего фертильного возраста ведущей причиной материнской смертности были экстрагенитальные заболевания (75,0%), которые встречались в 6 раз чаще двух других причин — аборта, начатого вне лечебного учреждения, и акушерской эмболии (по 12,5%).

В общей структуре причин критических состояний, явившихся причиной near miss и материнской летальности, в группе пациенток молодого репродуктивного возраста лидировали преэклампсия, эклампсия — 15,7% (16/102), предлежание плаценты — 14,7% (15/102, в т. ч. с вращением плаценты 11 случаев — 10,8%). С одинаковой частотой встречались ПОНРП и сепсис во время родов и в послеродовом периоде — по 13,7% (по 14/102); аборт и кровотечения в родах и послеродовом периоде — по 12,7% (по 13/102); осложнения анестезии и экстрагенитальные заболевания — по 4,9% (по 5/102). Далее в порядке ранжирования шли

**Таблица 2.**  
**Структура материнской смертности в сравниваемых возрастных группах пациенток (n=20)**  
**Table 2.**  
**Structure of maternal mortality cases in the compared age groups of patients (n=20)**

Причины МС	18-35 лет (n=12) n(%)	Старше 35 лет (n=8) n (%)	$\chi^2$ , p*	ОШ**, 95% ДИ
Внематочная беременность	1 (8,34)	—	2,42; 0,120	
Аборт, начатый вне лечебного учреждения	3 (25,0)	1 (12,5)	0,01; 0,910	2,33; 0,20-27,57
Преэклампсия	1 (8,34)	—	0,04; 0,835	—
Кровотечение на фоне сочетания предлежания и вращающейся плаценты	1 (8,34)	—	0,04; 0,835	—
Осложнения анестезии	3 (25,0)	—	2,53; 0,126	—
Сепсис во время родов и в послеродовом периоде	1 (8,34)	—	0,04; 0,835	—
Акушерская эмболия	1 (8,34)	1 (12,5)	0,21; 0,649	0,64; 0,03-11,91
Экстрагенитальные заболевания	1 (8,34)	6 (75,0)	0,68; 0,010	0,09; 0,01-0,94
Итого	12 (100%)	8 (100%)	0,90; 0,343	2,25; 0,64-7,97

*Примечание:*

*ОШ — отношение шансов*

*ДИ — доверительный интервал*

*\* — с поправкой Йетца*

*\*\* — относительный шанс развития МС в группе 18-35 лет*

*Note:*

*ОШ — ratio of chances*

*ДИ — confidence interval*

*\* — with Yates's correction*

*\*\* — relative chances of maternal mortality in the group of 18-35 y.o.*

внематочная беременность – 2,9% (3/102), акушерская эмболия – 2,0% (2/102), анафилактический шок и разрыв матки – по 1,0% (по 1/102).

В целом у пациенток раннего фертильного возраста выявлен повышенный риск развития КАС в связи с ПОНРП (ОШ=4,21), предлежанием и/или вращающейся плаценты (ОШ=2,41), преэклампсией/эклампсией (ОШ=1,21) и высокий удельный вес кровотечений в родах и послеродовом периоде ( $\chi^2=4,24$ ;  $p=0,040$ ). У женщин позднего репродуктивного возраста в структуре КАС преобладали экстрагенитальные заболевания (30,0 vs 4,9%;  $\chi^2=15,40$ ;  $p=0,000$ ); в 2,4 раза чаще встречалась внематочная беременность (6,7 vs 2,9%; ОШ=2,35) и в 1,6 раза — осложнения внебольничных и медицинских абортов (20,0 vs 2,7%; ОШ=1,71).

**Заключение.** Общеизвестно, что аудит случаев «близких к потере матерей» («maternal near miss») и материнской смертности способствует оптимизации оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам и принятию эффективных управленческих решений по их профилактике, как на региональном уровне, так и в масштабах государства [5, 6, 8, 9]. Полученные нами сведения об особенностях возрастной структуры КАС, во-первых, служат основанием для более глубокого изучения конфаундеров и патогенеза развития преэклампсии, ПОНРП, невынашивания в ранние сроки беременности с целью повышения точности предикции этих осложнений у пациенток раннего репродуктивного возраста на этапе прекоцепции и ранних сроков беременности.

Во-вторых, высокая частота встречаемости осложнений аборта и септических послеродовых заболеваний среди причин «near miss» и материнской смертности диктуют необходимость воспитания у молодежи ответственного отношения к собственному здоровью и повышения уровня информированности населения по вопросам безопасности сексуальных отношений в части предупреждения нежелательной беременности и генитальных инфекций, а также репродуктивного поведения в аспекте планирования беременности и прегравидарной подготовки.

В-третьих, в группе женщин позднего репродуктивного возраста как потенциально возможных матерей следует уделять достаточное внимание своевременному выявлению и лечению экстрагенитальных заболеваний, полноценному консультированию и обучению по вопросам контрацепции, динамичному мониторингу репродуктивных планов пациенток как акушерами-гинекологами, так и врачами общей практики, терапевтами и средними медицинскими работниками.

**Белокрицкая Т.Е.**

<https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

**Фролова Н.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>

**Иозефсон С.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-7819-8892>

**Колмакова К.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-8817-6072>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). World Health Organization, Geneva, 2015. Режим доступа [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/epmm-references/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/epmm-references/en/) (дата доступа 10 июля 2019)

2. Targets and strategies for ending preventable maternal mortality. Consensus statement. World Health Organization, Geneva, 2014. Режим доступа [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130776/WHO\\_RHR\\_14.21\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130776/WHO_RHR_14.21_eng.pdf?sequence=1) (дата доступа 10 июля 2019)

3. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара // Пособие и практические инструменты. Всемирная организация здравоохранения. — 2016. — 104 с.

4. Pattinson R. Near miss audit in obstetrics // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaec. — 2009. — Vol. 23, № 3. — P. 285-286.

5. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат.сб./Росстат. — М. — 2018. — 694 с.

6. Белокриницкая Т.Е., Иоозефсон С.А., Лига В.Ф., Анохова Л.И., Белозерцева Е.П., Хавень Т.В., Голыгин Е.В. Аудит случаев «near miss» в Забайкальском крае в 2014 году // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2015. — № 2. — С. 137-141.

7. Лебедево Е.Ю., Радзинский В.Е. Near miss. На грани материнских потерь. — М.: Изд-во журнала «StatusPraesens». — 2015. — 184 с.

8. Say L., Souza J.P., Pattinson R.C. WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss — Towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2009. — № 23. — P. 287-296.

9. Souza J.P., Gülmezoglu A.M., Lumbiganon P., Qureshi Z. and WHOMCS Research Group. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health: study methods // BMC Health Services Research. — 2011. — № 11. — P. 286.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

**ЖЕНЩИНЫ С ДЕФИЦИТОМ «ХОРОШИХ» БАКТЕРИЙ ЧАЩЕ ЗАБОЛЕВАЮТ РАКОМ**

Лактобациллы критически важны для сохранения нормальной кислотности влагалища. Исследование показало, что при наличии низкого уровня дружественных бактерий во влагалище вероятность развития рака яичников вырастает. Это еще одно исследование, которое подчеркивает всю положительную роль данных микроорганизмов.

Исследование продемонстрировало, что низкий уровень так называемых дружественных или «хороших» бактерий во влагалище является фактором риска рака яичников. Заболевшие этой опухолью женщины демонстрировали в своем организме

меньшее количество штамма лактобацилл в области гениталий. А обладательницы мутаций гена BRCA1, которые увеличивают риск рака яичников более чем в 42 раза, имели наименьший показатель данных бактерий.

Лактобациллы критически важны для сохранения нормальной кислотности влагалища, что помогает предотвращать проникновение туда «плохих» бактерий, способных вызвать инфекции. Многие женщины с семейной историей рака яичников выбирают добровольное удаление этого органа для того, чтобы снизить риск болезни, из-за чего они становятся бесплодными. Авторы исследования надеются, что на его основе будет разработан похожий на мазок тест, способный определить риск рака у женщины по уровню бактерий во влагалище. А с помощью этого теста представительницы прекрасного пола из группы риска смогут самостоятельно принимать решение о том, нужно ли им все-таки проводить операцию или нет.

Даже низкий уровень этих лактобацилл не должен стать непременным показанием к подобной операции. Теоретически можно представить, что будут разработаны особые методики для повышения количества бактерий в области влагалища, которые снизят риск опасной болезни.

Источник: [www.med2.ru](http://www.med2.ru)

УДК 618.29-07

**Н.А. ЧЕРЕПАНОВА<sup>2</sup>, Р.С. ЗАМАЛЕЕВА<sup>1</sup>, Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, А.В. ФРИЗИНА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Волжская Центральная городская больница, г. Волжск

## Противоречия сомнительных вариантов КТГ при оценке функционального состояния плода в третьем триместре беременности

**Контактная информация:****Черепанова Наталия Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующая родильным отделением**Адрес:** 425005, г. Волжск, ул. Советская, д. 46, **тел.** (83631) 6-37-73, **e-mail:** nat26@list.ru

**Цель исследования** — изучение сомнительных вариантов кардиотокограмм (КТГ) и значений сердечно-сосудистого индекса (ССИ) у женщин с осложненным и физиологическим течением беременности с выделением критериев гипоксии и удовлетворительного состояния и плода.

**Материал и методы.** Проведено сравнение течения и исходов беременности у 246 женщин в 3 триместре беременности с сомнительными вариантами КТГ и различными показателями сердечно-сосудистого индекса — отношения среднего артериального давления (АД ср.) к частоте пульса у женщины. Сомнительные варианты КТГ выставлялись одновременно по трем критериям: FIGO, Фишера и Доуза — Редмана. Запись КТГ проводилась на аппарате General Meditech.

**Результаты.** Сочетание сомнительного варианта КТГ с повышением ССИ выше 1,3 предшествовало таким осложнениям беременности, как гипоксия плода, асфиксия и заболеваемость новорожденных в 2,2 раза чаще, чем при изолированном повышении ССИ; в 4 раза чаще, чем при наличии сомнительного варианта КТГ на фоне значений ССИ менее 1,3 и в 11 раз чаще, чем в контрольной группе здоровых женщин с нормальными параметрами КТГ и ССИ.

**Выводы.** Критерием гипоксии плода является повышение ССИ индекса более 1,3 в сочетании с повышением базальной частоты сердечных сокращений плода (БЧСС) более 160 и до 180 уд/мин. или отсутствием акцелераций в течение 40 минут записи; а также снижением вариабельности менее 6 до 2/мин., повышением вариабельности более 25/мин. или понижением БЧСС от 110 до 100 уд/мин. при значениях STW 3-5 мс.

**Ключевые слова:** кардиотокография, сердечно-сосудистый индекс, сомнительный результат КТГ, среднее АД.

(Для цитирования: Черепанова Н.А., Замалеева Р.С., Мальцева Л.И., Фризина А.В. Противоречия сомнительных вариантов КТГ при оценке функционального состояния плода в третьем триместре беременности. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 37-42)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-37-42

**N.A. CHEREPANOVA<sup>2</sup>, R.S. ZAMALEEVA<sup>1</sup>, L.I. MALTSEVA<sup>1</sup>, A.V. FRIZINA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan<sup>2</sup>Volzhsk Central Municipal Hospital, Volzhsk

## Contradictions in doubtful CTG in assessment of fetus functional state in the third trimester of pregnancy

**Contact details:****Cherepanova N.A.** — PhD (medicine), Head of Delivery Ward**Address:** 46 Sovetskaya Str., Volzhsk, Russian Federation, 425005, **tel.** (83631) 6-37-73, **e-mail:** nat26@list.ru

**Objective** — to study the doubtful cardiotocograms (CTG) and values of cardiovascular index (CVI) in women with complicated and physiological course of pregnancy, to extinguish the criteria of hypoxia and satisfactory state of fetus.

**Material and methods.** Comparison was carried out of the course and outcomes of pregnancy in 246 women in the third trimester with doubtful cardiotocograms (CTG) and various values of cardiovascular index — ratio of mean arterial pressure (AP mean) to heart rate in women. Doubtful CTG was identified by three criteria at a time: FIGO, Fischer and Dowse-Redman. CTG was performed on a General Meditech device.

**Results.** Combination of a doubtful CTG with CVI increase over 1.3 preceded such complications as fetus hypoxia, asphyxia and morbidity of the newborns 2.2 times more often than with isolated increase of CVI; 4 times more often than with doubtful CTG with CVI increase less than 1.3, and 11 times more often than in the control group of healthy women with normal CTG and CVI parameters.

**Conclusions.** *The criteria of fetus hypoxia is more than 1.3 increase of CVI combined with the increase of basal heart rate of fetus over 160 and up to 180, or absence of acceleration during 40 minutes of recording; and decrease of variability from 6 to 2 per minutes, increase of variability over 25 per minute or decrease of basal heart rate of fetus from 110 to 100 at STW 3-5 ms.*

**Key words:** *cardiotocography, cardiovascular index, doubtful CTG, mean AP.*

**(For citation:** Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Maltseva L.I., Frizina A.V. Contradictions in doubtful CTG in assessment of fetus functional state in the third trimester of pregnancy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 37-42)

Гипоксия плода, являясь универсальным повреждающим фактором, оказывает значимое отрицательное влияние на внутриутробное состояние плода, обуславливает неблагоприятное последующее развитие ребенка и становление всех его жизненных функций. У детей, перенесших длительную внутриутробную гипоксию, в последующем могут формироваться нервно-психические расстройства, снижение интеллекта, нарушения полового развития [1, 2]. Возникающие на фоне гипоксии метаболические изменения способствуют развитию церебральной ишемии, внутрочерепным кровоизлияниям у новорожденных [3-5]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении многих осложнений беременности терапия гипоксии плода во время беременности неэффективна, что трактуется необходимостью немедленного родоразрешения при доношенной беременности в интересах плода [6]. Диагностика состояния внутриутробного плода возможна с использованием КТГ, доплерометрии кровотока в артерии пуповины, в маточных артериях, оценки биофизического профиля плода, функциональных проб [7-9]. Тем не менее, в 20-40% гипоксия плода своевременно не диагностируется [10, 11].

С 1970 г. кардиотокография (КТГ) плода является традиционным методом диагностики во время беременности и в родах. Она хорошо изучена, безопасна, повсеместно внедрена, проста в выполнении. Кардиотокографические сердечные ритмы подразделяются на физиологические, сопутствующие удовлетворительному состоянию плода во время беременности и в родах, патологические, отражающие его неудовлетворительное состояние и сомнительные, которые на основании одной единственной записи не могут быть однозначно отнесены ни к нормальным, ни к патологическим. Сомнительные варианты встречаются в состоянии физиологического сна плода или являются первыми признаками начавшейся гипоксии. Физиологические и патологические ритмы сердцебиений плода, как правило, легко диагностируются в III триместре беременности. При сомнительных вариантах КТГ общая частота ошибочного диагноза достигает 34-75% [12]. По данным FIGO (2010), к антенатальным сомнительным вариантам КТГ относят: тахикардию — 160-170 уд/мин., брадикардию — 100-110 уд/мин., вариабельность — меньше 5 ударов в минуту или более 25 в течение 40-60 минут, отсутствие акцелераций в течение 60 минут наблюдения. При оценке КТГ по методу Фишера сомнительной считается оценка в 5-7 баллов. При оценке по Доузу — Редману сомнительным результат КТГ является при показателе — STV 3-5 мс. Для профилактики неблагоприятных исходов беременности при сомнительных вариантах КТГ и отсутствии дополнительных клинических данных в первую очередь рассматривается вопрос о возможной гипоксии плода. Сомнительные варианты КТГ являются побудительным мотивом к динамической оценке состояния плода, повторной

кардиотокографии, доплерометрическому исследованию. В то же время эти исследования не гарантируют правильную оценку адаптационно-компенсаторных возможностей плода, прогнозирование гипоксии и выбор акушерской тактики. Методов, позволяющих прогнозировать неблагоприятные исходы беременности при сомнительных вариантах КТГ, не существует. Принято считать, что отсутствие нарушений фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии свидетельствуют об отсутствии гипоксии плода, однако на практике это положение подтверждается далеко не всегда. Известно, что адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы матери непосредственно влияют на маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток [13, 14].

С позиций теории функциональных систем, разработанной П.К. Анохиным [15], одним из показателей материнской адаптации к беременности и тяжести гемодинамических изменений при фето-плацентарной недостаточности (ФПН) является сердечно-сосудистый индекс — отношение среднего артериального давления (АД) к частоте сердечных сокращений у женщины. АД среднее, в свою очередь, отражает эффективное давление, которое прогоняет кровь через системные органы и вычисляется по формуле:  $AD_{\text{среднее}} = (AD_{\text{систолическое}} + 2AD_{\text{диастолическое}}) / 3$  [16]. Подсчет отношения АД среднего к частоте сердечных сокращений позволяет быстро и качественно определить состояние микроциркуляции в системе «мать — плацента — плод». Для нормально протекающей беременности значение ССИ находится в пределах 0,9-1,2. Повышение ССИ с большей вероятностью (порядка 86-90%) отражает снижение объема микроциркуляции, в том числе и плацентарной перфузии. При компенсированной плацентарной недостаточности (ПН) — ССИ больше 1,3, но меньше 1,5, при субкомпенсированной — ССИ больше 1,5, но меньше 1,7, при декомпенсированной — ССИ больше или равен 1,7 [17]. Таким образом, ССИ позволяет косвенно судить о состоянии плацентарной перфузии.

**Цель исследования** — изучение сомнительных вариантов КТГ и значений сердечно-сосудистого индекса у женщин с осложненным и физиологическим течением беременности с выделением критериев гипоксии и нормального состояния и плода.

#### **Материал и методы**

Проведено проспективное наблюдение за 246 беременными с 32 недель и до родов с оценкой данных КТГ. Обследование и наблюдение беременных проводили в соответствии с приказом №572н. Оценку состояния плода осуществляли с помощью аппарата КТГ General Meditech (версия G6B Plus с возможностью измерения параметров женщины и плода) в течение 40 минут на боку, один раз в 3-7 дней. При отсутствии акцелераций за 40 минут

**Таблица 1. Характеристики параметров сомнительных вариантов КТГ**  
**Table 1. Characteristics of doubtful CTG**

	Основная группа, 75 сомнительных КТГ	Вторая группа сравнения, 96 сомнительных КТГ
Отсутствие акцелераций	36 (48%)	49 (54%)
БЧСС >160	10 (14%)	15 (16%)
Вариабельность более 25	22 (29%)	19 (20%)
БЧСС 100-110	2 (3%)	2 (2%)
Вариабельность менее 5	5 (7%)	7 (8%)

записи, продолжительность КТГ исследования продолжалась до 60 минут. Особенностью данного аппарата КТГ является одновременный анализ записи по 3 системам оценки: Фишеру, Доузу — Редману и FIGO. За время наблюдения каждой женщине антенатально было проведено от 9 до 19 (в среднем 11) исследований. Всего проанализировано 2653 антенатальные кардиотокограммы, из которых к сомнительным вариантам отнесены 168 (6%). Всем беременным параллельно с записью КТГ проводили подсчет сердечно-сосудистого индекса. Кроме того, при регистрации сомнительного варианта КТГ выполняли УЗИ плода с измерением пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) маточных и пуповинной артерий, контроль шевелений плода, повторяли КТГ в динамике в течение 2-12 часов после регистрации сомнительного варианта. Значимость полученных данных оценивалась ретроспективно после завершения беременности и анализа исходов. Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, паритету.

При оценке ССИ оказалось, что из 246 пациенток неоднократное повышение показателя в пределах 1,3-1,9 отмечено у 72 женщин, из них у 41 (основная группа) были зарегистрированы сомнительные варианты КТГ, у 31 беременной все КТГ были в пределах нормы — первая группа сравнения. Во 2 группу сравнения вошли 74 беременные с сомнительными вариантами КТГ и нормальными значениями ССИ (от 0,8 до 1,2). Контрольную группу составили 100 пациенток с нормальными параметрами КТГ и ССИ.

Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность, выполненный запланированный объем обследования, информированное согласие на участие. Критерии включения в основную группу являлись: зарегистрированные сомнительные варианты КТГ, зафиксированное минимум трижды повышение ССИ 1,3 и выше; в первую группу сравнения: нормальные варианты всех КТГ при снятии не реже 1 раза в неделю, значения ССИ в пределах 1,3-1,9, зафиксированные минимум трижды; во вторую группу сравнения — зарегистрированные сомнительные варианты КТГ и нормальные значения ССИ (менее 1,3) при всех измерениях. Контрольную группу составили пациентки с наличием только нормальных вариантов КТГ и нормальных значений ССИ. Критериями исключения из всех групп явились: многоплодная беременность, патологические варианты КТГ, возраст до 18 лет, острые воспалительные заболевания на момент об-

следования, беременные с врожденными пороками развития у плода; неполный объем обследования, отказ от участия, асфиксия новорожденного, связанная с ятрогенными или интранатальными факторами (аномалии родовой деятельности, дистоция плечиков, клиническое несоответствие размеров плода и таза матери, выпадение петель пуповины).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6. Показатель риска развития осложнений беременности оценивался с помощью вычисления критерия относительного риска (ОР). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  и 95% доверительном интервале (ДИ) для ОР, не включающем «1». Сравнение средних значений выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Отличия считались статистически значимыми при вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ). При сравнении средних величин значений в группах, вычислялось стандартное отклонение (SD).

### Результаты и их обсуждение

Из 574 кардиотокограмм, выполненных за время наблюдения пациенткам основной группы, к сомнительным были отнесены 75 (13%) записей. При этом сомнительный вариант КТГ однократно за время наблюдения зарегистрирован у 10 (25%) пациенток, двукратно — у 28 (68%), трижды — у 3 (7%). Повторные сомнительные варианты диагностированы в промежутке от 3 часов до 3 суток. Анализ параметров КТГ показал, что отсутствие акцелераций в течение 40 мин. записи установлено в 36 (48%) случаях, повышение БЧСС в пределах 170-180 уд. в мин. — в 10 (14%), повышение variability более 25/мин. — в 22 (29%), снижение variability менее 5/мин. — в 5 (7%), снижение БЧСС (до 100-110) — в 2 (3%) записей кардиотокограмм (табл. 1).

Во второй группе сравнения сомнительный вариант КТГ однократно за время наблюдения зарегистрирован у 54 (72%) пациенток, двукратно — у 20 (28%). Из 908 кардиотокограмм, выполненных за время наблюдения женщин этой группы, к сомнительным были отнесены 94 (10%) записей. Отсутствие акцелераций в течение 40 мин. зарегистрировано в 48 КТГ (54%), снижение variability менее 5 мин. — в 7 (8%), более 25 — в 18 (20%), повышение БЧСС — в 15 (16%), снижение БЧСС (100-110) — в 2 (2%) случаях (табл. 1). Большин-



**Таблица 2. Значения ССИ в группах обследованных женщин****Table 2. Values of CVI in the studied groups**

Значения ССИ в группах	Диапазон значений	Средние значения (SD)
Основная группа (n=41)	1,3 до 1,9	1,39 (0,18)
Первая группа сравнения (n=31)	1,3-1,7	1,38 (0,16)
Преэклампсия	1,3-1,9	1,57 (0,08)* (p=0,041)
ЗРП	1,1-1,5	1,39 (0,41)
Нарушение МПК	1,3-1,8	1,47 (0,09)* P=0,048
Нарушение ФПК	1,3-1,7	1,46 (0,08)* P=0,048
Контрольная группа (n=100)	0,9 до 1,2	1,02 (0,22)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Note: \* —  $P < 0.05$  compared to the control group

ство сомнительных вариантов КТГ в обеих группах (62%) было зарегистрировано на сроках 37 и более недель, 38% — на сроках 32-36 недель.

Как было отмечено выше, в основной и первой группах сравнения было зафиксировано неоднократное повышение ССИ — более 1,3. Анализ значений ССИ в этих группах показал, что в основной и первой группах значения индекса на протяжении наблюдения находились в пределах от 1,3 до 1,9 (в среднем 1,39), достигая максимальных значений у пациенток с преэклампсией (1,57), ЗРП (1,39) и нарушением маточно-плацентарного кровотока (МПК) (1,47).

Среди 72 пациенток основной и первой групп сравнения дебют повышения ССИ в большинстве случаев (76%) отмечен после 36 недели беременности. У 17 (24%) повышение ССИ впервые зафиксировано на сроках 32-35 недель. Более чем у половины этих пациенток отмечены преждевременные индуцированные или оперативные роды в связи с нарастанием протеинурии и/или гипертензии. Среди 41 беременной основной группы ССИ был в пределах 1,3-1,49 — у 26 (64%) пациенток, 1,5-1,7 — у 12 (29%), более 1,7 — у 3 (7%) женщин. Из 31 беременной первой группы сравнения ССИ был в пределах 1,3-1,49 — у 23 (74%), 1,5-1,7 — у 7 (23%) пациенток, более 1,7 — у 1 (3%) беременной.

Сомнительный вариант КТГ у большинства 28 (68%) беременных основной группы зафиксирован через 6-10 дней после регистрации повышения ССИ, у 5 (12%) пациенток — через 2 недели и более. У 6 (15%) беременных отмечено одновременная регистрация сомнительного варианта КТГ с повышением ССИ, у 2 (5%) — сомнительный вариант КТГ зафиксирован за 7 дней до начала повышения ССИ.

Во второй группе сравнения значения ССИ колебались от 1,0 до 1,29, в среднем — 1,16, у здоровых женщин контрольной группы находился в пределах от 0,9 до 1,19, в среднем — 1,01.

У пациенток с повышением ССИ (основной и первой групп сравнения) статистически значимо чаще, чем в контрольной группе встречались такие осложнения, как ЗРП (ОР=8,5; 95% ДИ [3,7; 19,1] и 8,0; 95% ДИ [3,4; 18,9] соответственно), ФПН (ОР=15; 95% ДИ [6,3; 37,1] и 12,9; 95% ДИ [5,2; 31,5] соответственно), гестационная артериальная гипертензия (ОР=13,2; 95% ДИ [4,2; 44,2] и 11,2; 95% ДИ [3,5; 39,1] соответственно). Преэклампсия в обеих этих группах также отмечалась с большей частотой, чем в контрольной и второй группе сравнения, (ОР=17; 95% ДИ [2; 234] и ОР=12; 95% ДИ [1,4; 111] соответственно). Значительная ширина доверительного интервала, вызвана редкой встречаемостью заболевания, малым объемом выборки и требует накопления данных. Частота всех этих ос-

**Таблица 3. Осложнения течения беременности у женщин исследуемых групп****Table 3. Complications of pregnancy course in the studied groups**

Осложнения беременности	Основная группа, n=41	Первая группа сравнения, n=31	Вторая группа сравнения, n=74	Контрольная группа, n=100
ЗРП	21 (51%)*	15 (48%)*	6 (8%)	6 (6%)
ФПН	32 (80%)*	20 (77%)*	8 (8%)	5 (2%)
Умеренная преэклампсия	7 (15%)*	4 (9,6%)*	1	1
Гестационная артериальная гипертензия	17 (41%)*	11 (36%)*	5 (4%)	3
Протеинурия	2	2	0	0
Асфиксия новорожденных	14 (34%)*	5 (16%)	6 (8%)	3 (3%)

Примечание: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Note: \* —  $P < 0.05$  compared to the control group

ложнений во второй группе сравнения была незначительно выше, чем контроле, но эта разница оказалась статистически не значимой (ДИ включал 1) ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Родоразрешение путем операции КС проведено у 34% (15) женщин основной группы, в 1 группе сравнения — у 29% (9 пациенток), во второй группе сравнения — у 9% (12), в контроле — у 8 (8%).

Основными показаниями к оперативному родоразрешению среди двух групп пациенток с повышением ССИ были прогрессирующая гипоксия плода, нарастание артериальной гипертензии или тяжести преэклампсии. Во второй группе сравнения — аномалии родовой деятельности, в контрольной группе — признаки несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения. Частота преждевременных родов также была выше в обеих группах с повышением ССИ. Преждевременные роды произошли у 7 (17%) беременных основной группы, у 4 (13%) пациенток — первой группы сравнения, у 1 (1,5%) — из второй группы сравнения. В контрольной группе все роды были срочными.

Анализ перинатальных исходов родов показал, что оценка детей по шкале Апгар на 1 минуте в основной группе составила 7,4 (0,24) и была статистически значимо ниже ( $p = 0,00014$ ), чем у новорожденных контрольной группы (8,4 ( $\pm 0,09$ )) баллов. У детей из групп сравнения оценка по шкале Апгар составила (7,8  $\pm$  0,14) и 8,1 ( $\pm 0,24$ ) баллов соответственно и была сопоставима с оценкой в группе контроля ( $p = 0,02$  и 0,24 соответственно). Асфиксия новорожденных в основной группе отмечена у 14 (34%) детей, что в 2,2 раза выше, чем в 1 группе сравнения (5 новорожденных — 16%), в 4 раза чаще, чем во II группе сравнения (6 детей — 8%), в 11 раз выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

Масса новорожденных в контрольной группе в среднем составила 3391 (89) гр. (от 2900 до 4150 грамм). Средняя масса детей основной группы оказалась 2632 (82) гр., в первой группе сравнения — 2831 (77), что статистически значимо меньше, чем в контроле ( $p < 0,0001$ ). Во второй группе сравнения масса новорожденных колебалась 2850 до 4250, в среднем 3214 (88) гр., и была статистически значимо выше, чем в основной группе ( $p = 20,001$ ), первой группой сравнения ( $p = 20,001$ ) и не отличалась от массы новорожденных контрольной группы ( $p = 0,2$ ).

У беременных основной группы 11 (27%) новорожденных были переведены в отделения патологии новорожденных с такими диагнозами как постгипоксическая энцефалопатия, ВУИ, синдром дыхательных расстройств (СДР), морфофункциональная незрелость. Заболеваемость новорожденных от матерей с сомнительными вариантами КТГ в сочетании с повышением ССИ была статистически значимо больше ( $OR = 10$ ; 95% ДИ [2,4; 48,1]), чем в группе контроля и обеих группах сравнения. В первой группе сравнения (изолированное повышение ССИ) заболеваемость новорожденных оказалась несколько выше (16%), чем во второй группе сравнения (5%) и контроле, но была меньше, чем в основной группе.

Сопоставление значения ССИ с данными КТГ показало, что сочетание сомнительного варианта КТГ с повышением ССИ выше 1,3 предшествовало таким осложнениям беременности как преэклампсия, ЗРП, нарушение МПК и ФПК, гестационная артериальная гипертензия, низкая оценка по шкале Апгар, заболеваемость новорожденных.

У беременных с повышением ССИ выше 1,3, но нормальными параметрами всех КТГ частота ФПН, ЗРП, преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии была сопоставима с основной группой, тогда как асфиксия и заболеваемость новорожденных встречались статистически значимо реже, чем при сочетании сомнительных вариантов КТГ и повышения ССИ. Это свидетельствует о компенсированном состоянии плода, даже при наличии гестационных осложнений. При наличии сомнительных вариантов КТГ, но нормальных значениях ССИ, частота осложнений беременности и состояния новорожденных статистически значимо не отличается от здоровых женщин. Вероятно, критерием компенсированного состояния плода при сомнительном варианте кардиотокограммы может считаться нормальный показатель ССИ менее 1,3.

Таким образом, критерием гипоксии плода является повышение ССИ индекса более 1,3 в сочетании с повышением БЧСС более 160 до 180 или отсутствием акцелераций в течение 40 минут записи, или снижением вариабельности менее 6 до 2/мин., повышением вариабельности более 25 мин., или понижением БЧСС от 110 до 100 уд/мин., значениями STW от 3 до 5 мс, оценкой по Фишеру 5-7 баллов.

Очевидно, что сочетанное проведение КТГ и подсчет ССИ информативность диагностики состояния плода и матери и обосновывает необходимость мониторинга беременных с повышением ССИ и сомнительными вариантами КТГ. При повышении ССИ кратность проведения КТГ исследования должна быть пересмотрена даже при получении однократного сомнительного варианта. Включение ССИ в обследование женщин с сомнительными вариантами КТГ позволяет дифференцировать физиологическое и патологическое состояние внутриутробного плода и определить дальнейшую лечебно-диагностическую тактику, необходимость госпитализации и родоразрешения.

#### **Черепанова Н.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-8014-368X>

#### **Замалева Р.С.**

<https://orcid.org/0000-0003-3289-6019>

#### **Мальцева Л.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-0999-4374>

#### **Фризина А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-5181-0826>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Парцалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей // Новые исследования. — 2013. — №2. — С. 4-22.
2. Артымук Н.В., Тришкин А.Г., Бикметова Е.С. Перинатальные исходы и отдаленные последствия при задержке роста плода // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — №6. — С. 68-75.
3. Кузьменко Г.Н. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. — Иваново, 2016.
4. Rutherford J. N. The primate placenta as an agent of developmental and health trajectories across the life course // In Building Babies: Primate Development in Proximate and Ultimate Perspective. — New York: Springer, 2013. — P. 27-53.
5. Путилова Н.В., Нестерова Э.А., Пестряева Л.А. Оценка системы гемокоагуляции у беременных сплацинтарной недостаточностью и их новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — Т. 17, №1. — С. 9-13.
6. Longtine M.S., Nelson D.M. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition // Semin. Reprod. Med. — 2011.
7. Медведев М.В. Основы доплерометрии в акушерстве // Практическое пособие для врачей. — 4-е изд. — М: Реал Тайм, 2015. — 80 с.



8. Акушерство: учебник / Под ред. В.Е. Радзинский. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

9. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the human placenta. — Rim: Springer, 2012. — 951 p.

10. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Монография. — Самара: ООО «Офорт», 2014. — 239 с.

11. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. — 2014. — №2.

12. Мочалова М.Н., Пономарева Ю.Н. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода // Астраханский медицинский журнал. — 2015. — С. 15-26.

13. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Линде В.А. и др. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать — плацента — плод» на гемодинамические процессы в маточно-плацентарном

комплексе в зависимости от характера метаболизма в женском организме // Вестник Адыгейского государственного университета. — 2016. — №2. — С. 108-114. (Сер. «Естественно-математические и технические науки»).

14. Анчева И.А. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства (Обзор литературы) // Буковинский медицинский вісник. — 2016. — Т. 20, №1 (77). — С. 196-199.

15. Анохин П.К. ред. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 448 с.

16. Интенсивная терапия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

17. Драндров Г.Л. Функциональная плацентарная недостаточность. — Чебоксары: ГУЗ «Мед. информ.-аналитический центр» Минздравсоцразвития Чувашии, 2007. — 262 с.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### МЕДИКИ ОПРЕДЕЛИЛИ ЛУЧШИЙ ВОЗРАСТ ЖЕНЩИНЫ ДЛЯ ДЕТОРОЖДЕНИЯ

Британские ученые выяснили, что женский организм готовый к зачатию, как только начинается менструация. Однако, если обращать внимание на все факторы, то идеальным возрастом для зачатия считается с 20 до 35 лет.

Ученые отмечают, что после 35 лет существует больший риск развития разных хромосомных нарушений, а также оплодотворения нескольких яйцеклеток.

Врачи рекомендуют женщинам после 35 лет уделять своему здоровью больше внимания и приглядываться к разным сигналам

организма. Также существует вероятность того, что процесс восстановления после родов будет длительней.

Также мы писали, ученые установили, какие женские наряды больше всего привлекают мужчин. Дизайнеры собрали целую подборку одежды для девушек, которые постоянно хотят находиться в центре мужского внимания.

Источник: [www.med2.ru](http://www.med2.ru)



УДК 618.3-008

**А.В. ГАНЕЕВА, Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, С.Д. МАЯНСКАЯ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления

**Контактная информация:****Ганеева Альбина Валерьевна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-917-253-15-78, **e-mail:** a.v.ganeeva@gmail.com

**Целью исследования** явилась оценка эффективности применения низких доз аспирина для профилактики преэклампсии у женщин группы риска с высокой долгосрочной вариабельностью артериального давления.

**Материал и методы.** В основу работы положены результаты обследования 97 женщин, входивших в группу риска по развитию преэклампсии (ПЭ). Разделение участниц на группы производилось по долгосрочной вариабельности артериального давления (АД) и возможности принимать аспирин в низких дозах для профилактики развития ПЭ. В ходе наблюдения производилась оценка исходов беременности для матери и новорожденного, а также динамика вариабельности АД на фоне применения аспирина.

**Результаты.** Частота развития ПЭ у беременных с высокой вариабельностью АД составила 48%. Применение низких доз аспирина у беременных с высокой вариабельностью АД приводило к снижению частоты ПЭ в 5,8 раз: с 48% до 8,3% ( $p < 0,05$ ). При этом было отмечено снижение вариабельности АД на фоне проведения профилактики аспирином. Также выявлено ее положительное влияние на исходы беременности и родов для новорожденных.

**Выводы.** Прием аспирина в дозировке 75 мг/сут с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития и высокой долгосрочной вариабельностью АД.

**Ключевые слова:** вариабельность артериального давления, преэклампсия, аспирин.

(Для цитирования: Ганеева А.В., Габидуллина Р.И., Маянская С.Д. Эффективность низких доз аспирина в профилактике преэклампсии у беременных группы риска с высокой вариабельностью артериального давления. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 43-47)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-43-47

**A.V. GANEEVA, R.I. GABIDULLINA, S.D. MAYANSKAYA**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

## Effectiveness of low doses of aspirin in the prevention of pre-eclampsia in pregnant women at risk with high blood pressure variability

**Contact details:****Ganeeva A.V.** – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor V.S. Gruzdev**Address:** 49 Butlerov St., 420012, Kazan, **tel.** +7-917-253-15-78, **e-mail:** a.v.ganeeva@gmail.com

**The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of low doses of aspirin for the prevention of preeclampsia in women at risk with high long-term blood pressure variability.

**Material and methods.** The work is based on the results of a survey of 97 women who were at risk for the development of preeclampsia (PE). The participants were divided into groups according to long-term blood pressure variability (BP) and the ability to take low-dose aspirin to prevent the development of PE. During the observation, an assessment of pregnancy outcomes for the mother and the newborn was made, as well as the dynamics of blood pressure variability during the use of aspirin.

**Results.** The incidence of PE in pregnant women with high BP variability was 48%. The use of low doses of aspirin in pregnant women with high BP variability led to a decrease in the frequency of PE by 5.8 times: from 48 to 8.3% ( $p < 0.05$ ). At the same time, a decrease in blood pressure variability was noted against the background of aspirin prophylaxis. Also, positive impact on the outcomes of pregnancy and childbirth for newborns was revealed.

**Conclusions.** *Taking aspirin at a dosage of 75 mg/day from 14 to 36 weeks of pregnancy is an effective measure for the prevention of preeclampsia in women with a high risk of its development and high long-term variability of blood pressure.*

**Key words:** *blood pressure variability, preeclampsia, aspirin.*

**(For citation:** Ganeeva A.V., Gabidullina R.I., Mayanskaya S.D. Effectiveness of low doses of aspirin in the prevention of preeclampsia in pregnant women at risk with high blood pressure variability. *Practical medicine.* 2019. Vol. 17, № 4, P. 43-47)

Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением беременности, несущим риск материнской и перинатальной смертности [1]. Доказанной мерой профилактики ПЭ в группе высокого риска является применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Эффективность профилактики во многом обусловлена таргетностью и своевременностью ее назначения [2, 3]. В связи с этим, высока необходимость в ранних маркерах ПЭ. Известные на сегодня предикторы можно подразделить на биохимические и гемодинамические. Биохимические маркеры представлены преимущественно пептидами плаценты [4]. Гемодинамические маркеры подразделены на локальные и системные. Локальные тесты связаны с оценкой маточного кровотока в первом триместре беременности [5]. Тема системных гемодинамических изменений в качестве факторов прогнозирования в акушерстве является мало разработанной. В опубликованных ранее работах нами был предложен потенциальный гемодинамический маркер ПЭ — долгосрочная вариабельность артериального давления (АД). Вариабельность АД — это амплитуда его колебаний в единицу времени. Долгосрочная вариабельность АД — это изменчивость АД между визитами [6]. По результатам наших исследований, высокая вариабельность АД в первом и втором триместрах предшествует развитию ПЭ у беременных группы риска [7].

**Целью исследования** явилась оценка эффективности применения низких доз аспирина для профилактики преэклампсии у женщин группы риска с высокой долгосрочной вариабельностью артериального давления.

**Материал и методы.** В основу работы положены результаты обследования 97 женщин (2015 — 2017 гг.) на базе женской консультации Медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Все пациентки входили в группу риска по развитию преэклампсии в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (от 12.05.2016 года). Каждая из них имела более одного фактора риска по ее развитию, в среднем — 2,5. Ни у одной из женщин не было отмечено гипертензивных расстройств до беременности. Наблюдение проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ от 1.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и осуществлялось с 8 недель гестации до родов. Оценка параметров АД всем пациенткам проводилась каждые две недели. Измерение АД производилось офисным тонометром, совмещающим 2 методики измерения: осциллометрическую и метод тонов Короткова. Оно осуществлялось в положении сидя после пяти минут покоя. Замеры производились на обеих руках, в расчет брался больший показатель. Производилась оценка долгосрочной вариабельности систолического АД (САД) в первом и втором триместрах.

Расчет осуществлялся путем вычисления стандартного отклонения от средней арифметической величины САД по триместру. В первом триместре она определялась между визитами в 8, 10 и 12 недель гестации, во втором — между визитами в 14, 16, 18, 20, 22, 24 и 26 недель.

Разделение участниц на группы проводилось по завершении первого триместра беременности по долгосрочной вариабельности артериального давления и возможности принимать аспирин в низких дозах для профилактики развития преэклампсии, что предусмотрено клиническими рекомендациями МЗ РФ [8]. Первую группу составили 48 женщин с низкой вариабельностью САД (< 5 мм рт. ст.), не получавших аспирин. Во вторую группу вошли 25 пациенток с высокой вариабельностью САД (>5 мм рт. ст.), также не принимавшие аспирин. Третью группу составили 24 женщины с высокой вариабельностью САД (>5 мм рт. ст.), получавшие аспирин в дозировке 75 мг в сутки с 14 до 36 недель гестации. Все женщины, которым не назначался аспирин, имели противопоказания либо отказались от его применения. Группы были сопоставимы по социально-биологическим характеристикам, паритету, а также структуре экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. В ходе дальнейшего наблюдения проводилась оценка долгосрочной вариабельности АД во втором триместре, а также исходное течение беременности для матери и плода. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и было одобрено ответственным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и MedCalc v.18.11. Были использованы следующие критерии: Краскела — Уоллиса, Данна, Фридмана, Коновера, хи-квадрат с поправкой Бонферрони. В исследовании факты принятия либо отклонения статистических гипотез приводятся в форме  $p < 0,05$  либо  $p > 0,05$  соответственно, где 0,05 — выбранный в данной работе уровень значимости.

### Результаты

Применение аспирина у беременных группы риска с высокой долгосрочной вариабельностью АД на сроках 14-36 недель беременности сопровождалось развитием умеренной преэклампсии у 2 пациенток в 37 и 38 недель гестации, что составило 8,3% ( $n=24$ ). У беременных с высокой долгосрочной вариабельностью, не принимавших аспирин с целью профилактики, умеренная преэклампсия развилась у 12 (48%), причем в 1 случае наблюдалась ранняя ПЭ (табл. 1). Таким образом, применение аспирина с профилактической целью позволило достигнуть статистически значимого снижения частоты развития преэклампсии у женщин группы риска с высокой вариабельностью САД в 5,8 раз ( $p < 0,05$ ) и отсрочить ее манифестацию до доношенного сро-

Таблица 1.

## Частота развития преэклампсии в группах исследования — Me (C25-C75)

Table 1.

## Incidence of preeclampsia in the study groups — Me (C25-C75)

	Беременные с низкой ДВ, не принимавшие аспирин (1 группа, n = 48)	Беременные с высокой ДВ, не принимавшие аспирин (2 группа, n = 25)	Беременные, принимавшие аспирин на сроке 14 – 36 недель (3 группа, n = 24)
Частота развития преэклампсии, абс. (% внутри группы; % между группами)	7 (14,6; 33,3)	12 (48; 57,1)A	2 (8,3; 9,5)B

Примечание: <sup>A</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с низкой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

<sup>B</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с высокой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

Note: <sup>A</sup> – statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

<sup>B</sup> – statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

ка. Частота развития ПЭ среди беременных группы риска с низкой вариабельностью САД (1 группа), не получавших аспирин составила 14,6%. В этой группе также зарегистрирован 1 случай ранней ПЭ. Случаи тяжелой ПЭ не были зарегистрированы ни в одной из групп. Полученные данные не противоречат результатам наших предыдущих исследований и подчеркивают прогностическую ценность высокой вариабельности САД в отношении развития ПЭ [7]. Таким образом, мы наблюдали статистически значимое снижение частоты ПЭ у беременных с высокой вариабельностью САД при применении аспирина: с 48% до 8,3% ( $p < 0,05$ ). Статистически значимой разницы между показателями 1 и 3 групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Анализ долгосрочной вариабельности во втором триместре в группах исследования позволил выявить следующее. Вариабельность САД у пациенток 1 группы по-прежнему оставалась низкой и составила 3,26 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,2) мм рт. ст. по медиане ( $p > 0,05$ ). У женщин с исходно высокой

вариабельностью САД, не принимавших аспирин (2 группа), во втором триместре значимых ее изменений также не наблюдалось: она оставалась в пределах высоких значений (Me=5,75, 1stQu=5,65, 3rdQu=6,05 мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ) (табл. 2). Таким образом, у пациенток, не применявших аспирин (1 и 2 группы), статистически значимых различий между значениями вариабельности АД первого и второго триместров выявлено не было ( $p > 0,05$ ). У беременных, принимавших аспирин (3 группа), напротив, наблюдалось статистически значимое снижение долгосрочной вариабельности САД во втором триместре ( $p < 0,05$ ). Если в первом триместре медиана значений в этой группе составила 5,13 (1stQu=5,03, 3rdQu=5,29) мм рт. ст., то во втором — 3,36 (1stQu=2,85, 3rdQu=4,56) мм рт. ст. Вариабельность САД на фоне применения аспирина оказалась статистически значимо ниже, чем у пациенток 2 группы ( $p < 0,05$ ) и сопоставима с таковой в первой группе ( $p > 0,05$ ). Таким образом, применение низких доз аспирина с 14 недели гестации

Таблица 2.

## Сравнительная оценка значений долгосрочной вариабельности САД у беременных в зависимости от приема аспирина

Table 2.

## Comparative assessment of the long-term variability of systolic blood pressure in pregnant women, depending on the intake of aspirin

Медианы долгосрочной вариабельности САД, мм рт. ст.	Беременные с низкой ДВ, не принимавшие аспирин (1 группа, n = 48)	Беременные с высокой ДВ, не принимавшие аспирин (2 группа, n = 25)	Беременные, принимавшие аспирин на сроке 14 – 36 недель (3 группа, n = 24)
1 триместр	3,2 (1stQu=2,08, 3rdQu=4,04)	5,77 (1stQu=5,13, 3rdQu=6,5)A	5,13 (1stQu=5,03, 3rdQu=5,29)A
2 триместр	3,26 (1stQu=2,55, 3rdQu=4,2)	5,75 (1stQu=5,65, 3rdQu=6,05)A	3,36 (1stQu=2,85, 3rdQu=4,56)BC

Примечание: <sup>A</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с низкой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

<sup>B</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с высокой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

<sup>C</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем 1 триместра в группе

Note: <sup>A</sup> – statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

<sup>B</sup> – statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

<sup>C</sup> – statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of trimester 1 in the group

**Таблица 3.**  
**Характеристика новорожденных**  
**Table 3.**  
**Characteristics of newborns**

	Новорожденные пациентки с низкой ДВ, не принимавшие аспирин (1 группа, n = 48)	Новорожденные пациентки с высокой ДВ, не принимавшие аспирин (2 группа, n = 25)	Новорожденные пациентки, принимавшие аспирин (3 группа, n = 24)
Средняя масса тела, г	3455 (1stQu=3180, 3rdQu=3705)	3280 (1stQu=3030, 3rdQu=3650)	3215 (1stQu=3097,5, 3rdQu=3457,5)
Средняя оценка по Апгар на 1 минуте	8 (1stQu=8, 3rdQu=8)	7 (1stQu=6, 3rdQu=7)	8 (1stQu=7, 3rdQu=8) <sup>B</sup>
Средняя оценка по Апгар на 5 минуте	9 (1stQu=8, 3rdQu=9)	8 (1stQu=7, 3rdQu=8)	9 (1stQu=8, 3rdQu=9) <sup>B</sup>
СДР, абс. (% внутри группы; % между группами)	2 (4,2; 22,2)	6 (24; 66,7)	1 (4,2; 11,1)
ППЦНС, абс. (% внутри группы; % между группами)	1 (2,1; 14,3)	5 (20; 71,4)	1 (4,2; 14,3)

Примечание: <sup>A</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с низкой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

<sup>B</sup> - статистическая значимость –  $p < 0,05$  указана при сопоставлении с показателем беременных с высокой вариабельностью АД, не принимавших аспирин, в указанные сроки беременности.

Note: <sup>A</sup> - statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

<sup>B</sup> - statistical significance –  $p < 0.05$  is shown as compared with the indicator of pregnant women with low AT variability, who did not tak aspirin, in the indicated period of gestation

сопровождалось снижением долгосрочной вариабельности САД у пациенток с исходно высокими ее значениями.

Проведен анализ влияния применения низких доз аспирина у женщин с высокой вариабельностью АД на состояние новорожденных. Характеристика новорожденных в группах представлена в табл. 3.

Статистически значимых различий в весе новорожденных между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В группе пациенток, принимавших аспирин (3 группа), медианы оценок по Апгар составили 8 (1stQu=7, 3rdQu=8) и 9 (1stQu=8, 3rdQu=9) на первой и пятой минуте соответственно. Оба значения были сопоставимы с таковыми у пациенток с низкой вариабельностью САД ( $p > 0,05$ ) и значимо выше чем у женщин с высокой вариабельностью САД, не принимавших аспирин ( $p < 0,05$ ). При анализе частоты перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС) и синдрома дыхательных расстройств (СДР) у новорожденных 1 и 2 группы выяснилось, что она была выше у детей, чьи матери имели высокую вариабельность САД ( $p < 0,05$ ). В этой группе частота СДР составила 24%, ППЦНС – 20%. В третьей группе, где применялся аспирин, зафиксировано по одному случаю ППЦНС и СДР, что составило 4,2%. Однако разница с показателями 2 группы не была статистически незначима ( $p > 0,05$ ). Так, применение аспирина у матерей с высокой вариабельностью САД положительно сказывалось на состоянии детей при рождении: существенно увеличивало их оценку по Апгар и имело тенденцию к снижению частоты ППЦНС и СДР.

Таким образом, беременные с высокой долгосрочной вариабельностью САД продемонстрировали ее снижение на фоне приема низких доз аспирина. При этом частота развития ПЭ составила 8,3%

и была сопоставима с общепопуляционной. Профилактика преэклампсии с помощью низких доз аспирина также положительно повлияла на исходы беременности и родов для новорожденных.

#### Обсуждение полученных результатов

Проблема прогнозирования ПЭ остается до конца нерешенной. На сегодняшний день известно более 20 факторов риска развития преэклампсии [8]. Ориентируясь на них, мы включаем немалый процент наших пациентов в группу риска. При этом очевидна необходимость внедрения ранних доклинических методов диагностики ПЭ, которые позволили бы сузить группу риска и проводить более таргетную профилактику. В настоящее время активный интерес мировой медицины сосредоточен на вариабельности АД как предиктора жизнеугрожающих состояний, таких как инсульт и коронарные события. Диапазон колебаний АД обусловлен функционированием центральной и периферической нервной системы, а также системой автономной регуляции. Соответственно изменения вариабельности АД во многом обусловлены системными изменениями в стенках сосудов, затрагивающими хемо- и барорецепторной аппарат. Поскольку ПЭ также ассоциирована с системными изменениями в сосудистой стенке, изучение вариабельности АД у беременных группы риска является актуальным. По результатам наших исследований, высокая вариабельность АД в первом ( $> 5$  мм рт. ст.), а также во втором ( $> 5,5$  мм рт. ст.) триместрах предшествует развитию ПЭ [7]. В настоящем исследовании частота развития ПЭ у беременных с высокой вариабельностью АД составила 48% ( $p < 0,05$ ). Применение низких доз аспирина у беременных с высокой вариабельностью АД приводило к снижению частоты ПЭ в 5,8 раз: с 48% до 8,3% ( $p < 0,05$ ). При этом было



отмечено снижение вариабельности АД на фоне проведения профилактики аспирином. Механизм влияния аспирина на вариабельность АД неизвестен, однако можно предположить, что препарат оказывает ангиопротективное действие вследствие воздействия на продукцию цитокинов и снижение апоптоза [3]. На фоне его применения процент развития ПЭ (8,3%) был сопоставим с таковым в популяции, несмотря на то, что в группу входили женщины высокого риска по ее развитию (в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 12.05.2016 года). К тому же на фоне профилактики аспирином ПЭ манифестировала на доношенном сроке, позволив родоразрешить женщин в срок и улучшить исходы для новорожденных. Наше исследование в очередной раз подтвердило результативность профилактического применения данного препарата в группе высокого риска [2].

**Заключение.** Исходя из вышеизложенного, сделан вывод, что прием аспирина в дозировке 75 мг/сут с 14 до 36 недель беременности является эффективной мерой профилактики ПЭ у женщин с высоким риском ее развития и высокой вариабельностью АД.

**Ганеева А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-1971-9141>

**Габидуллина Р.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

**Маянская С.Д.**

<https://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Том 6, № 3. – С. 5-17.
2. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol. 50, №4. – P. 492-495.
3. Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F. et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia // *Am J Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 12. – P. 3217-3224.
4. Widmer M., Cuest C.B., Khan K. Accuracy of angiogenic biomarkers for predicting preeclampsia: An observational study // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 50.
5. Pedroso M., Palmer K., Hodges R.J. et al. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2018. – Vol. 40, № 5. – P. 287-293.
6. Остроумова О.Д. Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитовой вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «Вариация») // *Системные гипертензии.* – 2014. – Том 1, № 11. – С. 11-16.
7. Маянская С.Д., Ганеева А.В., Габидуллина Р.И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии // *Казанский медицинский журнал.* – 2019. – №3. – С. 426-433.
8. Адамян Л.В., Артымюк Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия // *Клинические рекомендации. Протокол лечения.* – 2016. – 72 с.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ НАЧИНАЮТ РАБОТАТЬ НЕ СРАЗУ

Как передает Yahoo News, до какого-то момента женщине следует использовать и другие методы контрацепции вроде презервативов. Момент наступления должного эффекта разнится в зависимости от типа контрацептива и от фазы цикла, в которую был начат прием.

Если женщина начинает принимать таблетки, содержащие только прогестин, в самом начале цикла, эффект будет достигнут сразу. Как только пятидневный рубеж пройден, срок "активации" увеличивается до 48 часов. Средства, содержащие разные

гормоны (прогестин и эстроген), сработают сразу, если прием начнется в пределах пяти дней с начала цикла. Но если прием начался в любое другое время, уйдет полных семь дней, прежде чем средство заработает.

Эти расчеты сделаны, исходя из того, что среднестатистический цикл длится 28 дней. Если цикл нерегулярный, стоит ждать минимум 48 часов. Также нужно помнить: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождаемые сильной диареей и рвотой, могут помешать всасыванию средств.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)



УДК 618.56-005.1-089

Г.Р. ХАЙРУЛЛИНА<sup>1</sup>, Е.Б. ДРУЖКОВА<sup>1</sup>, Л.С. ФАТКУЛЛИНА<sup>2</sup>, Ф.И. ФАТКУЛЛИН<sup>3</sup>, Ю.В. БУДЯК<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань

## Эффективность органосберегающих операций и качество жизни женщин, перенесших кровопотерю в раннем послеродовом периоде

### Контактная информация:

**Дружкова Евгения Борисовна** – ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.О. Груздева

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-937-522-93-59, **e-mail:** evgenya.druzhkova@yandex.ru

**Цель исследования** — изучить качество жизни и состояние репродуктивной функции женщин после органосохраняющих операций по поводу раннего послеродового маточного кровотечения.

**Материал и методы.** В исследование вошли 49 женщин, которым с целью остановки послеродового маточного кровотечения и сохранения органа были наложены компрессионные гемостатические швы на матку. Критериями исключения были коагулопатические акушерские кровотечения и объем кровопотери, превышающих к началу операции 30% ОЦК. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, проспективный опрос женщин, тестирование с помощью шкал постнатальной депрессии и оценка качества жизни с помощью шкалы SF-36 36.

**Результаты.** Эффективность метода компрессионных швов составила 98%, в 1 случае применение компрессионных швов оказалось неэффективным, что потребовало проведения экстирпации матки. У 14 женщин из 48 (29,1%) катamnестически были выявлены нарушения менструального цикла. У 28 (61,5%) женщин была подтверждена постнатальная депрессия. У 30 из 36 (87%) женщин было выявлено снижение качества жизни. У 8 (16,7%) женщин в течение 2 лет после наложения швов наступила повторная спонтанная беременность.

**Закключение.** Компрессионные швы остаются эффективным методом остановки послеродового маточного кровотечения, позволяющим женщинам сохранить фертильность. Однако ряд факторов, включая большой объем кровопотери, могут значительно снизить качество жизни женщин.

**Ключевые слова:** послеродовое маточное кровотечение, компрессионные швы, качество жизни.

(Для цитирования: Хайруллина Г.Р., Дружкова Е.Б., Фаткуллина Л.С., Фаткуллин Ф.И., Будяк Ю.В. Эффективность органосберегающих операций и качество жизни женщин, перенесших кровопотерю в раннем послеродовом периоде. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 48-51)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-48-51

G.R. KHAYRULLINA<sup>1</sup>, E.B. DRUZHKOVA<sup>1</sup>, L.S. FATKULLINA<sup>2</sup>, F.I. FATKULLIN<sup>3</sup>, Yu.V. BUDYAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Republic Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

<sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital №7, Kazan

## Efficiency of organ-preserving operations and quality of life of women after postpartum hemorrhage

### Contact details:

**Druzhkova E.B.** – resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-937-522-93-59, **e-mail:** evgenya.druzhkova@yandex.ru

**Objective** — to study the quality of life and condition of reproductive function of women after organ-preserving operations related to early postpartum uterine hemorrhage.

**Material and methods.** The research included 49 women who had compression hemostatic sutures put on uterine to stop the postpartum uterine hemorrhage and preserve the organ. The criteria for exclusion were coagulopathic obstetrics hemorrhage and the volume of blood loss over 30% of total blood circulation at the beginning of the operation. Retrospective analysis of medical documents was carried out, prospective questioning of women, testing with postnatal depression scales, and estimation of the quality of life with SF-36 36 scale.



**Results.** Efficiency of compression sutures was 98%, in one case they were ineffective, which required uterine extirpation. In 14 women out of 48 (29.1%), menstrual cycle distortions were revealed catamnestically. In 28 (61.5%) women, postnatal depression was confirmed. 30 out of 36 (87%) women had decreased quality of life. 8 (16.7%) women during 2 years after putting on sutures had repeated spontaneous pregnancy.

**Conclusion.** Compression sutures are an efficient method to stop postpartum uterine hemorrhage, which allows preserving fertility. However, a number of factors, including a large blood loss, may significantly decrease the life quality of the women.

**Key words:** postpartum uterine hemorrhage, compression sutures, quality of life.

**(For citation:** Khayrullina G.R., Druzhkova E.B., Fatkullina L.S., Fatkullin F.I., Budyak Yu.V. Efficiency of organ-preserving operations and quality of life of women after postpartum hemorrhage. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 48-51)

Акушерские кровотечения занимают 2-е место среди причин материнской смертности в мире и 5-е в России [1-4]. По данным литературы, лишь 62,0-65,0% родов через естественные родовые пути сопровождаются физиологической кровопотерей, 30-35% пациенток теряют от 500 до 1000 мл крови, а в 3,0-8,0% случаев объем кровопотери превышает 30% ОЦК [5, 6]. При отсутствии эффекта от выполнения консервативных мероприятий, согласно разработанным алгоритмам, необходимо переходить к хирургическим методам гемостаза. Гистерэктомия остается последним средством остановки жизнеугрожающих акушерских кровотечений, однако она влечет за собой дополнительную кровопотерю, превышающую 1000 мл, и ряд серьезных последствий с точки зрения будущей фертильности и качества жизни [7-8].

Широкое распространение получил метод наложения компрессионных швов на матку, который впервые был предложен в 1997 году Christopher B-Lynch [9]. В настоящее время они используются в разных модификациях для реализации органосохраняющей тактики при остановке маточных послеродовых кровотечений [10, 11]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными отдаленные последствия применения компрессионных гемостатических швов для репродуктивного здоровья и качества жизни женщин.

**Цель исследования** — изучить качество жизни и состояние репродуктивной функции женщин после органосохраняющих операций по поводу раннего послеродового маточного кровотечения.

#### Материал и методы

Исследование было выполнено на базе городской клинической больницы №7 г. Казани и кафедре акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета.

В исследование вошли 49 женщин, которым с целью остановки раннего послеродового маточного кровотечения была применена органосохраняющая тактика. Критерии включения: раннее послеродовое гипотоническое кровотечение, неподдающееся консервативным методам лечения, объем кровопотери к началу операции 20-25% ОЦК. В исследование не вошли 9 женщин, которым по экстренным показаниям (кровопотеря, превышающая 30% ОЦК, геморрагический шок, коагулопатия) была выполнена экстирпация матки. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных) и проспективный опрос женщин. Кровопотеря оценивалась гравиметрическим методом. Органосохраняющая тактика заключалась в наложении на матку ком-

прессионных швов в различных модификациях (после предварительной перевязки восходящих ветвей aa.uterinae). Применялся синтетический шовный материал со средним сроком рассасывания — полигликолид-колактидная нить толщиной 3 (по United States Pharmacopeias) — и колющая игла большой длины. Вся помощь, оказываемая женщинам в родах, и мероприятия, проводимые с целью профилактики и остановки послеродового акушерского кровотечения, выполнялись в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями: «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (Письмо Минздрава РФ от 26 марта 2019 г. №15-4/и 2-2535); «Кесарево сечение, показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Письмо Минздрава РФ от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190); «Преждевременные роды» (Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013 г. №15-4/10/2-9480).

Из 49 женщин первородящими были 24, повторнородящими — 25 женщин (средний возраст — 29,9±3,4 лет). Отягощенный акушерский анамнез имели 28 женщин (бесплодие и ЭКО, медицинские аборт, эктопическая беременность). Срочные роды через естественные родовые пути произошли у 20 (40,8%) женщин. Средняя кровопотеря к началу лапаротомии составила 1643±312 мл.

Роды путем операции кесарево сечение произошли у 29 женщин на сроках 34+0 — 41+2 недель беременности. Среди показаний к оперативному родоразрешению наиболее частыми были: рубец на матке — 9 случаев (18,5%), аномалии родовой деятельности — 9 (18,5%), дистресс-синдром плода — 6 (12,2%), беременность вследствие ЭКО, предлежание плаценты — 6 (12,2%), преэклампсия — 6 (12,2%), многоплодная беременность — 5 (10,2%). В большинстве случаев показания были сочетанными. Роженицам была проведена лапаротомия по Joel-Cohen и кесарево сечение по А. Гусакову. У 19 (38,7%) женщин кровотечение реализовалось интраоперационно, у 10 (20,4%) кровотечение возникло в раннем послеоперационном периоде, что потребовало релапаротомии.

У 46 женщин, вошедших в исследование, проведено тестирование с помощью «Скрининг-шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии», а у 36 — оценка качества жизни с помощью шкалы SF-36 (12 — 14). Интервал о времени родоразрешения до проведения данного этапа обследования составил от 12 до 24 месяцев.

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MS Excel v.2010 и интегрированном пакете Statistica 10, включающих

классические методы описательной статистики (вычисление средних величин, их ошибок, доверительных интервалов, относительных показателей).

### Результаты

Из 49 женщин, вошедших в исследование, у 48 органосохраняющая тактика оказалась эффективной, в 1 случае после наложения компрессионных швов на матку кровотечение продолжалось, что потребовало выполнения гистерэктомии. Послеродовой период у 46 женщин протекал без особенностей, что было подтверждено результатами лабораторных исследований и УЗИ (размеры матки соответствовали послеродовым срокам, полость матки сомкнута в виде щели). У 2 (4%) родильниц была проведена вакуум-аспирация полости матки по поводу сгустков крови выше внутреннего зева. Все пациентки были выписаны с рекомендациями в удовлетворительном состоянии на фоне постгеморрагической анемии легкой и средней степени тяжести.

У 9 (18,6%) женщин первый год после выписки из акушерского стационара протекал без особенностей. Тяжущие боли внизу живота в течение месяца сохранялись у 32 (66,7%) женщин, в течение двух месяцев — у 4 (8,3%) и у 3 (6,25%) — в течение года после операции. По данным катанеза, у 14 женщин (29,1%) из 48 были выявлены нарушения менструального цикла: у 9 (18,6%) — по типу дисменореи и гиперполименореи, у 5 (10,5%) — по типу дисменореи с олигоменореей. У 4 (8,3%) женщин на момент опроса цикл еще не восстановился, у 20 (41,6%) менструальный цикл после родов соответствовал менструальному циклу до наступления беременности. У 8 (16,7%) — наступила повторная спонтанная беременность, из них у 3 (6,2%) — через 1 год после операции и у 5 (10,4%) — спустя 2 года. У 4 (8,3%) женщин беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути без осложнений, в 1 (2%) случае беременность завершилась медицинским абортom на сроках и в 1 (2%) — беременность была неразвивающейся. 2 (4,1%) женщины имели прогрессирующую беременность. Из 40 (83,3%) женщин, у которых не наступила повторная беременность, 32 (66,7%) используют различные методы контрацепции, 2 (4,1%) — планируют повторную беременность в ближайшее время, 3 (6,2%) — имеют в анамнезе бесплодие и у 3 (6,2%) женщин, несмотря на отсутствие контрацепции и регулярную половую жизнь более 12 месяцев, повторная беременность не наступает. Следует отметить, что в этих трех случаях наблюдался максимальный объем кровопотери, который к концу операции составил 2250, 2100 и 2000 мл соответственно. Проведенное в последующем обследование не подтвердило диагноз синдрома Sheehan.

Тестирование с помощью «Скрининг-шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии», проведенное в первый год после родов, выявило у 28 (61,5%) женщин постнатальную депрессию. Тестирование 36 женщин с помощью шкалы SF-36 показало, что у 87% женщин, вошедших в исследование, имеется снижение качества жизни, преимущественно за счет низкого уровня показателей жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и ролевого функционирования (RE), обусловленного эмоциональной составляющей (RE). Уровень жизненной активности 27 (75%) пациенток находится ниже 75

перцентиля от общепопуляционных данных в соответствии с их возрастом и полом, из них у 14 (38,8%) уровень VT находится ниже 25 перцентиля [15]. Средние групповые показатели социального функционирования (SF) и ролевого функционирования (RE) этих пациенток находятся ниже 50 перцентиля от общепопуляционного уровня. Кроме того, средние групповые показатели интенсивности боли (BP), физического функционирования (PF) и ролевого функционирования, обусловленного физическим фактором (RP) также находятся ниже 75 перцентиля в сравнении с общепопуляционными среди женщин.

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что применение компрессионных швов с предварительной перевязкой восходящих ветвей маточных артерий позволяет реализовать органосохраняющую тактику при послеродовых маточных кровотечениях. Условиями их эффективности являются своевременное выполнение лапаротомии, предварительная деваскуляризация матки и адекватная инфузионно-трансфузионная терапия.

Вместе с тем, исследование позволило выявить снижение качества жизни у 87% женщин, перенесших кровопотерю, проявлениями которой являются низкие уровни показателей жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональной составляющей (RE). По полученным данным, постнатальную депрессию, подтвержденную с помощью «Скрининг-шкалы постнатальной депрессии» и «Эдинбургской шкалы постнатальной депрессии», в первый год после родов имели 61,5% обследованных, тогда как, по данным литературы, частота ее в популяции среди всех женщин, в течение первого года после родов, не превышает 28% [16, 17].

По нашему мнению, наибольшее влияние на развитие постнатальной депрессии и снижение качества жизни у этих женщин оказали несколько факторов. В первую очередь — это массивная кровопотеря и ее последствия в виде симптомов постгеморрагической анемии разной степени тяжести. Беседа с пациентками, вошедшими в исследование, показала у большинства плохое понимание сути и последствий своей патологии, несмотря на проведенное информирование пациенток в условиях родильного дома. Многие ошибочно полагали, что не смогут больше забеременеть и родить, часть женщин расценивала наличие компрессионных швов как равносильное рубцу на матке и не предполагали, что повторные роды возможны через естественные родовые пути. Кроме того, последствия постгеморрагической анемии в виде слабости, вялости, быстрой утомляемости, сонливости, раздражительности и послеоперационные тазовые боли также оказали влияние на снижение качества жизни испытуемых и развитие депрессии. В трех случаях главным фактором нарушения психо-эмоционального состояния испытуемых стало тяжелое состояние ребенка после родов и в одном случае — антенатальная гибель первого плода из двойни.

По нашим данным, осложнения были лишь в 2 (4%) случаях в виде лохиометры. В течение 2 лет после органосохраняющей операции у 8 женщин наступила спонтанная беременность. Из них у 4 (50%) произошли срочные роды через естественные родовые пути без осложнений. В 1 случае



(12,5%) беременность была прервана по желанию женщины на сроке 8-9 недель, у 1 (12,5%) пациентки была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 8-9 недель. На момент проведения исследования 2 (25%) женщины находились на различных сроках гестации.

Наше исследование подтверждает данные литературы об эффективности компрессионных швов как метода остановки послеродового маточного кровотечения, позволяющего женщинам сохранить фертильность [8, 18]. Однако такие факторы как: постгеморрагическая анемия, длительный болевой синдром и низкая осведомленность женщин могут значительно снизить качество жизни женщин. В качестве рекомендаций следует отметить необходимость подробного информирования женщин о тактике проведенного оперативного вмешательства по поводу маточного кровотечения, целесообразности консультаций гематолога и терапевта для коррекции постгеморрагической анемии. В целях улучшения качества жизни и психологического статуса женщинам, перенесшим массивную кровопотерю, следует рекомендовать консультацию психолога через 3-6 месяцев после выписки из стационара.

**Хайруллина Г.Р.**

<https://orcid.org/0000-0002-4102-8013>

**Дружкова Е.Б.**

<https://orcid.org/0000-0001-5283-1904>

**Фаткуллина Л.С.**

<https://orcid.org/0000-0003-0361-2785>

**Фаткуллин Ф.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-5806-9153>

**Будяк Ю.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-8845-5995>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Evensen A., Anderson J.M., Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment // *Am. Fam. Physician.* — 2017 Apr. — №1; 95 (7). — P. 442-449.
2. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., et al. Postpartum Hemorrhage // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* — 2017 Dec. — №20 (4). — P. 266-273.
3. Ononge S., Mirembe F., Wandabwa J., Campbell O.M. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda // *Reprod Health.* — 2016 Apr. — №14. — 13. — P. 38.
4. Van de Velde M., Diez C., Varon A.J. Obstetric hemorrhage // *Curr. Opin Anaesthesiol.* — 2015 Apr. — №28 (2). — P. 186-190.
5. Баринов С.В., Жуковский Я.Г., Долгих В.Т., и др. Комбинированное лечение послеродовых кровотечений при кесаревом сечении с применением управляемой баллонной тампонады // *Акушерство и гинекология.* — 2015. — №1. — С. 32-37
6. El-Sokkary M., Wahba K., El-Shahawy Y. Uterine salvage management for atonic postpartum hemorrhage using modified lynch suture // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2016. — №16 (1). — P. 34-40.
7. Chai V.Y., To W.W. Uterine compression sutures for management of severe postpartum haemorrhage: five-year audit // *Hong Kong Med. J.* — 2014 Apr. — №20 (2). — P. 113-20.
8. Liu S., Mathur M., Tagore S. Complications and pregnancy outcome following uterine compression suture for postpartum haemorrhage: A single centre experience // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* — 2014. — №34. — P. 383-386.
9. B-Lynch C., Cocer A., Lawal A. et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — №104. — P. 372-375.
10. Sathe N.A., Likis F.E., Young J.L., et al. Procedures and Uterine-Sparing Surgeries for Managing Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2016 Feb. — №71 (2). — P. 99-113.
11. Li G.T., Li G.R., Li X.F., Wu B.P. Funnel compression suture: a conservative procedure to control postpartum bleeding from the lower uterine segment // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 2016 Jul. — №123 (8). — P. 1380-1385.
12. Голубович В. Оценка риска и использование специализированных шкал скрининг-диагностики послеродовой депрессии. — 2003. — Регистрационный №158-1203.
13. Brazier J., Roberts J., Deverill M. The Estimation of a Preference-based Measure of Health from the SF-36 // *Journal of Health Economics.* — 2002. — №21 (2). — P. 271-292.
14. Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // *British Journal of Psychiatry.* — 1987. — №150. — P. 782-786.
15. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — №1. — С. 36-48.
16. Brummelte S., Galea LA. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care // *Horm Behav.* — 2016 Jan. — №77. — P. 153-66.
17. Линде В.А., Михельсон А.А., Михельсон А.Ф., и др. Обоснование психо-терапевтической коррекции последствий тяжелых акушерских осложнений у едва не погибших пациенток (near miss) // *Медицинский Вестник Юга России.* — 2013. — №1. — С. 101-106.
18. Михельсон А.Ф., Лебедево Е.Ю., Розенберг И.М. Исследование случаев тяжелых акушерских осложнений (near miss) — резерв снижения материнских потерь // XVI Всероссийский форум «Мать и дитя». — Москва, 2013. — С. 495-497.

**WWW.PMARCHIVE.RU**  
**САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

УДК [618.36-007.274+618.36-007.4]-089

**А.Г. ЯЦУК<sup>1</sup>, И.И. ЛУТФАРАХМАНОВ<sup>1</sup>, И.И. МУСИН<sup>1</sup>, А.А. БИРЮКОВ<sup>2</sup>, Л.Р. РЕШЕТНИКОВА<sup>2</sup>,  
Н.Н. МИНГАЗОВ<sup>3</sup>, Э.Р. ГАЛИМОВА<sup>3</sup>, А.Р. МОЛОКАНОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

<sup>2</sup>Клиника Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

<sup>3</sup>Республиканский клинический перинатальный центр МЗ РБ, г. Уфа

## Органосохраняющие операции при истинном приращении плаценты

### Контактная информация:

**Яцук Альфия Галимовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО

**Адрес:** 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.** (347) 264-96-50, **e-mail:** ag2@bashgmu.ru

**Цель работы** — анализ опыта проведения органосохраняющих операций при истинном приращении плаценты.

**Материал и методы.** В 2018 году было выполнено 6 органосохраняющих операций у беременных с диагнозом *placenta accreta*. Пациенткам было проведено полное обследование, включающее контрольное УЗИ и МРТ, каждая из них имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

**Результаты.** Все операции проводились под ингаляционной анестезией с искусственной вентиляцией легких, в статье проводится полный разбор анестезиологического обеспечения. Среднее время оперативного вмешательства составляло 110 минут, средняя кровопотеря — 3200 мл. Во время оперативного родоразрешения проводилась интраоперационная реинфузия эритроцитов в комбинации со свежезамороженной плазмой, эритроцитарной массой. В послеоперационном периоде практиковался метод ускоренного восстановления. Послеоперационный период протекал без осложнений. Женщины выписаны домой максимум на 13-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с ребенком.

**Заключение.** Таким образом, при тщательной оценке состояния беременной, адекватном выборе метода родоразрешения при аномалиях расположения плаценты исход для матери и плода вполне благоприятен.

**Ключевые слова:** органосохраняющие операции, *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta*.

(Для цитирования: Яцук А.Г., Лутфарахманов И.И., Мусин И.И., Бирюков А.А., Решетникова Л.Р., Мингазов Н.Н., Галимова Э.Р., Молоканова А.Р. Органосохраняющие операции при истинном приращении плаценты. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 52-56)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-52-56

**A.G. YASHCHUK<sup>1</sup>, I.I. LUTFARAKHMANOV<sup>1</sup>, I.I. MUSIN<sup>1</sup>, A.A. BIRYUKOV<sup>2</sup>, L.R. RESHETNIKOVA<sup>2</sup>,  
N.N. MINGAZOV<sup>3</sup>, E.R. GALIMOVA<sup>3</sup>, A.R. MOLOKANOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup>Clinic of the Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>3</sup>Republican Perinatal Clinical Center of the MH of RB, Ufa

## Organ preservation operations with placenta accreta

### Contact details:

**Yashchuk A.G.** – MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450008, **tel.** (347) 264-96-50, **e-mail:** ag2@bashgmu.ru

**Objective** — to analyze the experience of organ-preserving operations with true placenta increment.

**Material and methods.** In 2018, 6 organ-preserving operations were performed in pregnant women with a diagnosis of *placenta accreta*. The patients underwent a full examination, including a control ultrasound and MRT, each of them had a burdened obstetric-gynecological history.

**Results.** All operations were performed under inhalation anesthesia with artificial ventilation of lungs; the article provides a complete analysis of the anesthetic provision. The mean operative intervention time was 110 minutes, the average blood loss was 3200 ml. During operative delivery, intraoperative reinfusion of erythrocytes was performed in combination with fresh frozen plasma and erythrocyte mass. In the postoperative period, the method of accelerated recovery was practiced. The postoperative period was uneventful. Women were discharged maximum 13 days after surgery in a satisfactory condition with a child.



**Conclusion.** *With careful assessment of the state of the pregnant woman and an adequate choice of delivery method under placenta location anomalies, is an outcome for the mother and the fetus is quite favorable.*

**Key words:** *organ preservation operations, placenta accreta, placenta increta, placenta percreta.*

**(For citation:** Yashchuk A.G., Lutfarakhmanov I.I., Musin I.I., Biryukov A.A., Reshetnikova L.R., Mingazov N.N., Galimova E.R., Molokanova A.R. Organ preservation operations with placenta accreta. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 52-56)

Истинное приращение плаценты представляет собой прорастание ворсин хориона в стенку матки вследствие атрофических изменений в эндометрии, с возможным проникновением в толщу миометрия и за его пределы, в том числе, и сквозь серозную оболочку с поражением соседних органов [1]. По глубине поражения стенки матки приращение плаценты классифицируется следующим образом: placenta accreta, placenta increta, placenta percreta [2]. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в скандинавских странах за период с 2009 по 2012 г., показало, что частота вставания плаценты — 3,4 на 10 000 родов. А самым важным фактором риска приращения плаценты (49% всех случаев вставания) является предлежание плаценты [3]. Причинами патологического прикрепления плаценты могут быть воспалительные заболевания эндометрия, рубец на матке, самопроизвольные и искусственные аборты в анамнезе, патология расположения плаценты [4].

Garmi G. и соавторы доказали, что вставание в крупные сосуды глубоких отделов миометрия, в том числе и вблизи серозной оболочки, определяется дефектом стенки матки, а не чрезмерным ростом ворсин хориона. Они предполагают, что placenta increta и placenta percreta возникают вследствие несостоятельности (зияния) рубца, что дает доступ трофобласту к крупным сосудам миометрия. Проведенные исследования *in vitro* доказали, что индуцированное повреждение децидуальной оболочки, моделирующее процесс, происходящий *in vivo*, положительно влияет на вероятность инвазии трофобласта. При восстановлении же краев поврежденной зоны *in vitro* наблюдалось прекращение инвазии [5, 6].

Пристальное внимание врачей акушеров — гинекологов, особенно в развитых странах, к проблеме вращения плаценты обусловлено в первую очередь высоким риском осложнений этого явления. Борьба с данной патологией направлена на своевременную госпитализацию беременных с выбором органосохраняющих методик оперативного родоразрешения для сохранения репродуктивной функции.

**Цель исследования** — оценить результаты проведенных органосохраняющих операций при оперативном родоразрешении беременных с истинным приращением плаценты.

На базе Клиники БГМУ и Клинического перинатального центра в 2018 г. выполнено 6 органосохраняющих операций у беременных с диагнозом placenta accreta. Оперативное родоразрешение проводилось расширенной бригадой, в составе которой находился сосудистый хирург, врач-хирург и врач-уролог. Диагностика вставания плаценты проводилась с помощью УЗИ и МРТ. Предварительно перед операцией проводилась консультация врача-трансфузиолога и комплекс исследований на случай возможной предстоящей трансфузии кровезаменителей. Также имелась готовность аппарата и специалистов (врача анестезиолога-реаниматолога) для аппаратной реинфузии аутоэритроцитов. Перед операцией заготавливалась одногруппная свежемороженая плазма.

При анализе демографических характеристик выявлено, чтоотягощенный акушерско-гинекологический анамнез наблюдался у всех 6 пациенток: рубец на матке, два и более выскабливаний полости матки, кровотечения при предыдущих беременностях. Эти данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Акушерско-гинекологический анамнез и течение настоящей беременности**  
**Table 1. Obstetrics-gynecological analysis and the course of present pregnancy**

Пациенты	Кол-во беременностей	Кол-во родов	Прерывания беременности	Срок настоящей беременности при родоразрешении
1	4	3	2	34-35 недель. Два рубца на матке после операции кесарева сечения
2	2	2	—	35 недель. Рубец на матке после операции кесарева сечения
3	4	2	2	38 недель. Рубец на матке после операции кесарева сечения
4	3	2	1	Беременность 29-30 недель. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения
5	2	2	2	Беременность 34-35 недель. Рубец на матке после кесарева сечения
6	3	2	1	Беременность 35-36 недель. Рубец на матке после кесарева сечения

**Таблица 2. Параметры магнитно-резонансной томографии при беременности**  
**Table 2. Parameters of magnetic-resonance tomography in pregnancy**

Пациентки	МР-картина
1	Центральное предлежание плаценты. По передней стенке матки, вероятно в области послеоперационного рубца не исключается вращение плаценты.
2	Центральное предлежание плаценты. По передней стенке матки, вероятно в области послеоперационного рубца не исключается вращение плаценты.
3	Центральное предлежание плаценты. По МР-картине вращение плаценты по передней и задней стенкам матки, шейке матки, а также плацента плотно прилежит к стенке мочевого пузыря.
4	Центральное предлежание плаценты. Вращение плаценты в миометрий в нижнем сегменте, МР-картина вращающаяся в заднюю стенку мочевого пузыря. Варикоз вен миометрия.
5	Центральное предлежание плаценты. По передней стенке матки в области рубца не исключается вращение плаценты.
6	Центральное предлежание плаценты. По передней стенке матки в области послеоперационного рубца определяются признаки вращающейся плаценты.

При анализе акушерского анамнеза отмечается, что присутствует рубец на матке после оперативного родоразрешения. Как свидетельствуют повседневная практика и литературные данные, кесарево сечение в анамнезе увеличивает риск вращающейся плаценты в семь раз, а три и более кесаревых сечения — в 56 раз [7, 8]. Но также неотъемлемым фактором риска является послеродовое кровотечение в анамнезе и прерывание беременности путем выскабливания полости матки [9, 10].

При выявлении признаков вращающейся плаценты при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) всем пациенткам в 30 недель гестации выполнялось МРТ, по рекомендациям Society for Maternal-Fetal Medicine, что отражено в таблице 2.

После подтверждения диагноза вращающейся плаценты все пациентки были госпитализированы согласно приказу №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» в стационар III уровня для проведения комплексного дообследования и профилактики РДС синдрома плода. При наличии анемии в терапию добавляли препараты железа с целью стабилизации показателей крови.

Согласно литературным данным МРТ имеет высокую диагностическую значимость в определении степени инвазии плаценты. В результате проведенного исследования была показана связь между формой аномалии прикрепления плаценты и степенью ее инвазии. Множественные лакуны и «темные полосы» в плаценте являются значимыми маркерами на МРТ при диагностике placenta increta.

Дообследование в стационаре проводили согласно «утвержденным стандартам специализированной медицинской помощи при кровотечении в связи с предлежанием плаценты требующим медицинской помощи матери».

Оперативные родоразрешения при предлежании плаценты и вращении плаценты выполнялись согласно протоколам с доказательной эффективностью:

- 1) лапаротомия по нижнесрединной линии;
- 2) высокий поперечный разрез в теле матки вне зоны плацентации;
- 3) извлечение плода за ножку;
- 4) с целью профилактики послеродовых кровотечений использовали Карбетоцин 100 мкг, что приводило к снижению потребности терапевтических доз утеротонических средств;
- 5) в области крестцово-маточных связок накладываются два П-образных шва;
- 6) после отсепаровки мочевого пузыря тупым и острым путем, в область предполагаемого места вращения плаценты накладываются два сборочных шва;
- 7) перевязка маточных и яичниковых артерий с обеих сторон;
- 8) при высоком риске кровотечения, связанного с поражением соседних органов (мочевого пузыря), проводилась временная окклюзия общих подвздошных артерий путем наложения сосудистых турникетов;
- 9) резекция измененного участка миометрия проводилась единым блоком с подлежащей плацентой;
- 10) восстановление стенок матки проводилось отдельными узловыми викриловыми швами джурядно.

Во время оперативного родоразрешения проводилась интраоперационная реинфузия эритроцитов в комбинации со свежемороженой плазмой (СЗП), и только в одном случае использовали эритроцитарную массу.

#### **Анестезиологическое обеспечение родов, осложненных Placenta Accreta**

Все операции были выполнены под стандартизированной общей ингаляционной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Премедикацию в день операции проводили введением препаратов: дексаметазон 8 мг, ацилок 50 мг, кеторофен 100 мг. Индукцию анестезии осуществляли введением пропофола из расчета 2-3 мг на 1 кг идеальной массы тела и фентанила из расчета 2 мкг на 1 кг идеальной массы тела. Миорелаксацию

**Таблица 3. Восполнение объема циркулирующей крови**  
**Table 3. Reimbursement of the volume of circulating blood**

Объем кровопотери		Трансфузионная среда, мл					
Абс., мл	% ОЦК	Кристаллоиды	Коллоиды	Альбумин 10%	СЗП	Эритроцитарная масса	Тромбо-цитарный концентрат
<750	<15	1500	—	—	—	—	—
750-1500	15-30	1500-2000	600-800	—	—	—	—
1500-2000	30-40	1000-1500	800-1200	100-200	1000-1500	По показаниям	—
>2000	>40	800-1000	1200-1500	200-300	1500-2000	1-2 дозы	4-6 доз

достигали путем внутривенного введения рокурония 0,6 мг на 1 кг идеальной массы тела, а в дальнейшем поддерживали дробным введением рокурония каждые 40 минут и заканчивали за 45 минут до конца операции. После интубации трахеи поддержание анестезии осуществляли путем вдыхания ингаляционного анестетика севофлюрана 2-5 об. % под контролем биспектрального индекса между 40 и 60%; скорость введения фентанила была снижена до 3 мкг/кг/час. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Drager Fabius в режиме умеренной гипокапнии с целевым напряжением углекислого газа на выдохе (EtCO<sub>2</sub>) от 30 до 40 мм рт. ст. По окончании операции, после восполнения кровопотери, отсутствия остаточного нейромышечного блока, при стабильной гемодинамике все пациентки были пробуждены и экстубированы на операционном столе и переведены в профильное отделение.

Тактика инфузионно-трансфузионной терапии, потребность в трансфузионных средах, их количество и структура определялись клинической картиной, ориентировочно оцененным предполагаемым объемом кровопотери, ее скоростью и длительностью, а также возрастом пациентки и сопутствующими заболеваниями. При интраоперационном восполнении массивной кровопотери более 500 мл проводилась реинфузия крови системой Sell Sever. Стратегия инфузионно-трансфузионной терапии при кровопотере до 20% объема циркулирующей

крови (ОЦК) сводилась к введению коллоидных и кристаллоидных растворов в соотношении 1:1. При кровопотере от 20-40% соотношение изменялось на 2:1, к инфузионной терапии добавлялась эритроцитарная масса в объеме 500-1000 мл. При кровопотере более 40% ОЦК помимо введения кристаллоидов и коллоидов в соотношении 2:1 более половины объема кровопотери замещалось эритроцитарной массой. Данные представлены в таблицах 3 и 4.

Несмотря на большой арсенал методов хирургического гемостаза, происходит срыв адаптивно-приспособительной реакции организма, что приводит к устойчивой гемолитической анемии. Применение интраоперационной реинфузии эритроцитов у пациенток с приращением плаценты позволяет снизить количество переливаемой донорской крови, а также, учитывая в послеоперационном периоде гипопроотеинемия, применение плазмы способствует восстановлению уровня белка. Даная комбинация дает возможность отрегулировать механизм и закономерность регуляции клеточного состава периферической крови. После оперативного родоразрешения женщины наблюдались в среднем по 36 часов в отделении реанимации для контроля за состоянием жизненно важных функций и ранней коррекции.

Безусловно, для нас основной задачей является внедрения «fast-track» в клиническую практику, которая представляет собой ускоренное восстанов-

**Таблица 4. Восполнение интраоперационной кровопотери при оперативном родоразрешении (в мл)**

**Table 4. Reimbursement of the intraoperative blood loss during operative delivery (ml)**

№ п/п	Продолжительность операции, мин.	Кровопотеря	Объем аутогемотрансфузии	СЗП,	Эрит. масса
1.	99	3900	508	1250	
2.	90	2000	710		
3.	136	4200	1953	790	1482
4.	140	3700	830	910	
5.	109	3600	578	1130	
6.	96	2000	806		





ление после данных операций: назначение низкомолекулярных гепаринов в течение 7-10 дней, компрессионный трикотаж, раннее начало двигательной активности через 7-8 часов, мультимодальная аналгезия, периоперационная нутритивная поддержка, раннее удаление мочевого катетера (при целостности мочевого пузыря), профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, антибактериальная терапия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Женщины выписаны домой самое позднее на 13-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с ребенком под наблюдение женской консультации по месту жительства.

Пациентки с предлежанием и вращением плаценты представляют группу высокого риска по развитию массивного кровотечения и послеоперационных осложнений. Основными характеристиками родоразрешения таких пациенток является сохранение репродуктивной функции. Характеризуя данную методику, следует признать, что имеются свои достоинства и ограничения. Возможные неудачи связаны не с отсутствием условий, а с недооценкой ситуации в каждом конкретном случае. Вместе с тем, в сравнительно сложных ситуациях для успешного и безопасного выполнения метропластики нижнего сегмента необходимо тщательное обследование и предоперационная подготовка, которая позволяет снизить риски и улучшить результаты органосохраняющих операции при placenta accreta, placenta increta и placenta percreta. По данным многих авторов, после окклюзии магистральных сосудов матки сравнительно быстро развивается коллатеральное кровообращение. Тщательный гемостаз и сопоставление тканей обеспечивает правильное формирование рубца и отсутствие ишемии. Данные процессы способствуют образованию полноценного рубца, что определяется в дальнейшем при помощи УЗИ. Учитывая высокий риск кровотечения при родоразрешении согласно методическими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов и клиническому протоколу «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях», в восстановлении глобулярного объема при массивном акушерском кровотечении ведущую роль играет процедура аппаратной интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов. Данная процедура позволяет минимизировать применение донорских эритроцитов, а в некоторых случаях полностью их исключить, а также предупредить возможные гемотрансфузионные осложнения, и сокращение сроков пребывания в стационаре. Беременные с предлежанием и вращением плаценты должны быть направлены и родоразрешены в плановом порядке в акушерских учреждениях третьего уровня. В реализации органосохраняющих методик родоразрешения при placenta accreta, placenta increta и placenta percreta занимает своевременная

инфузионная и трансфузионная поддержка оперативного вмешательства с использованием современных сбалансированных кристаллоидных и коллоидных растворов, кровосберегающих технологий, переливания достаточных объемов качественных компонентов крови, введением ингибиторов фибринолиза и факторов коагуляции. При тщательной оценке состояния беременной, адекватном выборе метода родоразрешения при аномалиях расположения плаценты исход для матери и плода вполне благоприятен.

**Ящук А.Г.**

<https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

**Лутфарахманов И.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-9938-4726>

**Мусин И.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>

**Бирюков А.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-2480-9301>

**Решетникова Л.Р.**

<https://orcid.org/0000-0002-1914-7470>

**Мингазов Н.Н.**

<https://orcid.org/0000-0002-6334-8966>

**Галимова Э.Р.**

<https://orcid.org/0000-0001-7317-9951>

**Молоканова А.Р.**

<https://orcid.org/0000-0003-1115-6775>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов А.Ю., Гольцфарб В.М., Долгушина В.Ф. Ранняя пренатальная диагностика истинного приращения плаценты // Пренатальная диагностика. — 2011. — Т. 10, №1. — С. 79-84
2. Власова К.С. Результаты родоразрешения женщин с истинным приращением плаценты с использованием эмболизации маточных артерий или без нее // Смоленский медицинский альманах. — 2018. — №1. — С. 48-50.
3. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M. et al. Abnormally invasive placenta — prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries // BJOG. — 2016. — Vol. 123. — P. 1348-1355.
4. Krapp M., Baschat A.A., Hankeln M., Gembruch U. Gray scale and color Doppler sonography in the third stage of labor for early detection of failed placental separation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — 15 (2).
5. Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accrete // Obstet. Gynecol. Int. — 2012. — P. 873-929.
6. Heller D. Placenta accrete and placenta increta — an approach to pathogenesis based on the trophoblastic differentiation pathway // Pediatr. Dev. Pathol. — 2015.
7. Warshak C.R., Ramos G.A., Eskander R. et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accrete // Obstetrics & Gynecology. — 2010. — Vol. 115. — P. 65-69.
8. Michael A. Belfort. Placenta accreta. Society for Maternal Fetal Medicine // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2010. — Vol. 203. — P. 430-439.
9. Lax A., Prince M.R., Mennitt K.W., et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion // Magn. Reson. Imaging. — 2007. — 25 (1). — P. 87-93.
10. Salvat J., Schmidt M., Guilbert M., Martino A. Vascular ligation for severe obstetrical hemorrhage: review of the literature // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2002. — Vol. 31, №7. — P. 629-639.



УДК 618.2:575.175

**Е.П. ШАТУНОВА<sup>1,2</sup>, О.И. ЛИНЁВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>2</sup>Клиники Самарского государственного медицинского университета, г. Самара

## Роль показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в оценке степени тяжести и прогнозировании развития ДВС — синдрома у беременных с гриппом А(Н1N1)

### Контактная информация:

**Шатунова Елена Петровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования

**Адрес:** 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.:** (846) 207-19-68, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

**Цель исследования:** оценка тяжести течения гриппа А (Н1N1) у беременных и прогнозирование развития ДВС-синдрома с помощью определения маркеров дисфункции эндотелия и системы гемостаза.

**Материал и методы.** 92 беременные женщины в сроке гестации от 26 до 38 недель были разделены на 2 группы. Основная группа — 72 беременные с гриппом А (Н1N1), группа сравнения — 20 здоровых беременных женщин в этом же сроке без гриппа. Оценивали клиническую картину, показатели системы гемостаза и маркеры эндотелия: фактор Виллебранда (ФВ) и эндотелин-1 (ЭТ-1).

**Результаты:** У беременных с гриппом выявлено гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, в тяжелых случаях — гипокоагуляционное. Выявлены увеличение ФВ в 1,6 раза и ЭТ-1 в 4,2 раза в основной группе.

**Заключение.** Обнаруженные изменения системы гемостаза обследуемых с высокопатогенным гриппом характеризуют состояние гиперкоагуляции, которое характерно для нормальной беременности в третьем триместре, но эти отклонения у беременных, перенесших грипп, являются более выраженными.

**Ключевые слова:** беременность, грипп, гемостаз, эндотелин-1, фактор Виллебранда.

**(Для цитирования:** Шатунова Е.П., Линёва О.И. Роль показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в оценке степени тяжести и прогнозировании развития ДВС-синдрома у беременных с гриппом А(Н1N1). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 57-61)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-57-61

**E.P. SHATUNOVA<sup>1,2</sup>, O.I. LINEVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara

<sup>2</sup>Clinics of Samara State Medical University, Samara

## Role of indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in assessing the severity and predicting the development of DIC-syndrome in pregnant women with flu A (H1N1)

### Contact details:

**Shatunova E.P.** – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 89 Chapayevskaya Str., 443099, Samara, **tel.:** (846) 207-19-68, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

**Objective:** to assess the severity of influenza A (H1N1) in pregnant women and predict the development of DIC syndrome by identifying markers of endothelial dysfunction and hemostasis system.

**Material and methods.** 92 pregnant women in gestation from 26 to 38 weeks were divided into 2 groups. The main group consisted of 72 pregnant women with influenza A (H1N1), the comparison group – of 20 healthy pregnant women in the same period without influenza. The clinic, hemostasis system and endothelium markers (von Willebrand factor (WF) and endothelin-1 (ET-1) were investigated.

**Results.** In pregnant women with the flu, a hyper-coagulative state of the hemostasis system was detected. In severe cases there were decompensation and hypocoagulative state. The increase in WF by 1.5 times and ET-1 by 4.2 times was revealed in the main group

**Conclusion.** The detected changes in the hemostatic system of the patients with highly pathogenic influenza characterize the state of hypercoagulation, which is characteristic of normal pregnancy in the third trimester, but these deviations in pregnant women after influenza were more pronounced.

**Key words:** pregnancy, influenza, hemostasis, endothelin-1, Willebrand factor.

**(For citation:** Shatunova E.P., Lineva O.I. Role of indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in assessing the severity and predicting the development of DIC-syndrome in pregnant women with flu A (H1N1). Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 57-61)

Актуальность изучения гриппа и ОРВИ и, в первую очередь, «высоко патогенного гриппа» А (H1N1) объясняется высоким уровнем заболеваемости и смертности в период эпидемии, трудностями в оценке степени тяжести, лечения и прогнозирования акушерских осложнений. Имеются данные, что необычные свойства вируса пандемического гриппа объясняются его повышенной тропностью к эпителиальным клеткам дыхательных путей, а также к эндотелию. Воздействие различных неблагоприятных факторов приводит к дисфункции эндотелия, следствием чего могут являться нарушения сосудистого тонуса, проявление признаков провоспалительных и протромботических изменений. В настоящее время лабораторная диагностика поражений сосудистого эндотелия в основном заключается в определении в крови растворимых маркеров, специфичных для эндотелиальных клеток (фактор Виллебранда, тромбомодулин, эндотелин-1, растворимые формы молекул клеточной адгезии и др.) [1, 2].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — самый мощный вазоконстриктор кровяного русла, синтез которого резко увеличивается при активации эндотелия под действием гипоксии. Однако предикция развития нарушений системы гемостаза с последующей разработкой профилактических мер до конца не изучена [3, 4, 5].

**Цель исследования** — оценка тяжести течения гриппа А (H1N1) у беременных и прогнозирование развития ДВС синдрома с помощью определения маркеров дисфункции эндотелия и системы гемостаза.

**Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 72 беременных женщин с гриппом А (H1N1), находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении Клиник СамГМУ в сроке гестации от 26 до 38 недель (основная группа). У всех беременных диагноз «высокопатогенный грипп А (H1N1)» был подтвержден путем обнаружения РНК вируса методом ПЦР. Группу сравнения составили 20 здоровых беременных женщин в этом же сроке без гриппа, состоявших под наблюдением в женской консультации.

Комплексное обследование беременных (n=92) проведено в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. [6] и включало сбор анамнеза, изучение клинической картины, общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови, исследование гемостаза, трансабдоминальное УЗИ, ЭКГ.

Исследование системы гемостаза проводилось путем определения концентрации фибриногена в плазме крови, активированного частично тромбoplastинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени, агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и с ристомиици-

ном, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Изучение уровней эндотелина-1 (n=20) и фактора Виллебранда (ФВ) (n=10) в плазме венозной крови выполнено в лаборатории клинической иммунологии иммуноферментным методом с помощью тест-систем BIOMEDICA (BIOMEDICA GRUPPE, Германия).

Группы были сопоставимы по возрасту, паритету беременности и родов. Системные аутоиммунные заболевания матери, преэклампсия, многоплодные беременности, беременности после экстракорпорального оплодотворения были исключены из исследования.

В работе применялись общепринятые методы определения средних величин, среднеквадратичного отклонения, дисперсий. Оценку прогностической и диагностической значимости параметров проводили путем анализа четырехпольной матрицы. Кроме того, проводилось определение чувствительности, специфичности, положительной (ППЦ) и отрицательной (ОПЦ) прогностической ценности по соответствующим формулам. Методика проведения математических методов обработки результатов исследования соответствует современным требованиям доказательной медицины [7].

### Результаты исследования и обсуждение

Пациентки с клиникой «высокопатогенного гриппа» были госпитализированы в клинику в среднем на 3–5-е сутки от начала заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 39–40 С с ознобом, общую слабость, ломоту в мышцах и суставах, першение в горле, сухой кашель, заложенность носа. Тяжелое течение гриппа с осложнением в виде пневмонии отмечалось у 15 больных (20,8%). Пневмония развивалась на 5–6-е сутки от начала заболевания. Осложненное течение гриппа характеризовалось выраженными температурной реакцией и интоксикационным синдромом, аускультативной и рентгенологической картиной пневмонии (у 5 пациенток — двусторонней, у 2-х из них — тотальной, у 10 — односторонней), изменениями в общем анализе крови: лейкоцитоз до  $22 \times 10^9/\text{л}$  с палочкоядерным сдвигом влево до 15%, ускорение СОЭ до 45 мм/час, изменениями биохимических показателей (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, повышение уровней мочевины до 11 ммоль/л, креатинина до 150 мкмоль/л). У 16 пациенток выявлена лейкопения менее  $4 \times 10^9/\text{л}$ . Ускорение СОЭ является неспецифическим симптомом, тем не менее данный показатель был в 2–2,5 раза выше у пациенток с тяжелой формой инфекции (таблица 1).

Девять пациенток с осложненным течением гриппа были сразу госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где им проводился осмотр консилиумом специалистов. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (одышка до 45 в



**Таблица 1.**  
**Показатели общего анализа крови в группах (M±m)**  
**Table 1.**  
**General blood test in the groups (M±m)**

Показатель	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	3,1 (0,4)*	6,8 (0,3)
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,4 (0,3)	4,2 (0,5)
Гемоглобин (г/л)	98,0 (8,8)	104,0 (12,4)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	178,0 (10,2)*	214,6 (13,0)
Гематокрит (%)	30,0 (2,4)	32,0 (2,9)
СОЭ (мм/час)	38,0 (4,4)*	18,0 (1,2)

Примечание: \* — разница статистически значима  
Note: \* — difference is statistically significant

1 мин., акроцианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, беспокойство, снижение сатурации до 90%, гипоксемия в 65% наблюдений), они были родоразрешены путем операции «кесарево сечение» в сроки 34-37 недель. Недоношенными родились 30 (41%) детей. Ишемическое поражение ЦНС наблюдалось у 23 детей, врожденная пневмония у 3, гипербилирубинемия у 15, судорожный синдром у 4 новорожденных. После родоразрешения им проводилась искусственная вентиляция легких, продолжалась противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

Изучение состояния свертывающей системы крови показало ряд отличий в группах беременных с

гриппом от соответствующих значений у здоровых женщин. У 63 беременных с гриппом (87,5%) зарегистрировано гиперкоагуляционное состояние: укорочение АЧТВ до 25±2сек., укорочение тромбинового времени до 14±1 сек., повышение уровня фибриногена до 8,9 г/л, снижение МНО до 0,8 (таблица 2). В ряде случаев тяжелого течения гриппа у пациенток обнаружено увеличение фактора Виллебранда (до 355%), РФМК до 36,0 мг, увеличение фибриногена до 11,2 г/л.

У 9 женщин основной группы клинически мы наблюдали геморрагический синдром, который проявлялся кровохарканьем, носовыми кровотечениями, петехиальными высыпаниями на коже. Гиперкоагуляционное состояние, которое было выявлено в

**Таблица 2.**  
**Показатели гемостаза и маркеры дисфункции эндотелия, M (SD)**  
**Table 2.**  
**Hemostasis and markers of endothelium dysfunction, M (SD)**

Показатель	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=20)
ПТИ, %	103,2 (3,3)	99,9 (4,8)
Фибриноген (г/л)	8,9 (0,9)*	3,91 (0,17)
МНО	0,80 (0,09)*	1,20 (0,11)
АЧТВ (сек)	25,2 (2,2)*	38,5 (2,5)
Тромбиновое время (сек)	14,1 (1,2)	17,2 (1,6)
РФМК, мг%	16,2 (0,9)*	4,7 (0,5)
Агрегация тромбоцитов, % С АДФ с ристомицином	62,3 (4,0) 92,1 (2,6)*	53,5 (7,0) 82,1 (2,4)
Эндотелин -1(фмоль мл)	3,45 (0,24)*	0,82 (0,11)
фактор Виллебранда, %	161,4 (10,1)*	103,3 (5,4)

Примечание: \* — разница статистически значима  
Note: \* — difference is statistically significant

**Таблица 3.**  
**Информативность прогностических параметров развития ДВС синдрома у беременных с гриппом ( в %)**

**Table 3.**  
**Informativeness of prognostic parameters of DIC syndrome development in pregnant women with influenza (%)**

Показатель	Фактор Виллебранда	Эндотелин -1
Чувствительность	87,6	90,1
Специфичность	82,2	86,3
ППЦ	78,6	79,3
ОПЦ	62,3	56,1

первые дни заболевания, быстро перешло в фазу гипокоагуляции и способствовало развитию маточного кровотечения с последующим радикальным хирургическим вмешательством. Гипокоагуляционное состояние у женщин с тяжелым гриппом свидетельствовало о нарушении состояния адаптации и срыве механизмов регуляции в системе гемостаза, что подтверждалось снижением уровней фибриногена до 0,8 г/л, протромбина до 70%, увеличением МНО до 1,6, удлинением АЧТВ до 47,8 сек.

Известно, что инфекционный процесс, и, в частности, грипп меняет состояние эндотелия. Повышенные уровни ФВ при гриппе являются индикатором повреждения эндотелия и его активации и стимуляции. Мы предполагаем, что беременность у женщин, перенесших грипп, ассоциируется с повышенной реактивностью тромбоцитов, что, по видимому, обусловлено дисфункцией эндотелия. Вероятно, у беременных основной группы повреждение эндотелиальных клеток приводит к активации тромбоцитов, высвобождению большого количества АДФ, тромбосана, повышению уровня ФВ. Особенностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациенток основной группы является увеличение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов с ристоминином, что определяет повышенную готовность тромбоцитов к агрегации. При этом у пациенток риск тромбообразования, и, соответственно, нарушения микроциркуляции, определяются также и тем, что на фоне пониженного количества тромбоцитов в периферической крови повышается активность фактора Виллебранда в 1,6 раза. Важным метаболитом, обладающим мощным вазоконстрикторным действием, является ЭТ-1. Его содержание оказалось повышенным в основной группе более в 4 раза, и кроме сосудосуживающего действия, он влияет и на адгезивные свойства тромбоцитов [8]. Прокоагулянтное состояние предрасполагает к стазу, нарушению периферического кровотока, что особенно неблагоприятно при беременности, так как приводит к гипоперфузии тканей матери и плода, материнской и перинатальной заболеваемости. Обнаруженные изменения системы гемостаза у обследуемых с высокопатогенным гриппом характеризуют состояние гиперкоагуляции, которое характерно для нормальной беременности в 3 триместре, но эти отклонения у беременных, перенесших грипп, являются более выраженными (таблица 3).

### Заключение

Таким образом, кроме клинических симптомов и определения общепринятых показателей системы гемостаза наши данные убедительно доказывают необходимость использования фактора Виллебранда и эндотелина-1 для прогнозирования развития тяжелейшего ДВС синдрома у беременных с «высокопатогенным штаммом гриппа» с целью принятия решения о срочном прерывании беременности и назначения медикаментозной коррекции, основанной на клинических рекомендациях и протоколах. В настоящее время ДВС-синдром рассматривается как часть патогенеза синдрома системного воспалительного ответа, при котором характерно неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов, запускающих генерализованную активацию свертывающей системы, т. е. речь идет о так называемом воспалительном варианте ДВС-синдрома [9]. В данном случае развивается развернутый ДВС-синдром, что соответствует подострой и острой форме с глубокой декомпенсацией системы гемостаза и переходе 2-й фазы ДВС в 3-ю фазу. К основным задачам клинико-лабораторной диагностики ДВС-синдрома относят прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС. Еще раз подчеркнем, что отличительная особенность физиологического течения гестационного процесса состоит в том, что гиперкоагуляция не сопровождается патологическим внутрисосудистым свертыванием крови и тромбообразованием с нарушением микроциркуляции и коагулопатией потребления. В связи с этим целый ряд тестов, используемых для диагностики нарушений системы гемостаза вне беременности, являются в данной ситуации неинформативными, что определяет актуальность и практическую значимость проведенного нами исследования.

**Шатунова Е.П.**

<https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>

**Линёва О.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-2232-0980>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 29 с.



2. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2018. — № 68. — С. 107-116.

3. Линёва О.И., Черкасов С.Н., Соловова Л.Д. Ретрохориальная гематома: факторы риска, патогенез, прогнозирование, терапия, профилактика: монография. — Самара: ООО «Издательство АС-ГАРД», 2015. — 164 с.

4. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Занина Е.В., Шабалдин А.В. Влияние хронической артериальной гипертензии на клиническую и метаболическую адаптацию новорожденных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2017. — Т. 6, № 4. С. 50-59.

5. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях // Практическая медицина. — 2015. — Т. 1, № 86. — С.21-25.

6. Приказ МЗ РФ №572н от 1 ноября 2012г. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»

7. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2012. — 242 с.

8. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости Белгородского гос. университета. — 2017. — Т. 19, № 268. — С. 1-15.

9. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии / под ред. В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, А.Н. Стрижакова, В.А. Червенака. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2019. — 672 с.

## УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

### Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Структурированное резюме, не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть в формате .jpg, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- У авторов должен быть указан ORCID ID.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

**Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.**

УДК 618.177-02:618.14-002.2-08

Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>2</sup>, А.А. ПОЛОЗНИКОВ<sup>2</sup>, Р.И. ШАРИПОВА<sup>1</sup>, М.Е. ЖЕЛЕЗОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, г. Москва

## Эффективность терапии хронического эндометрита эпигаллокатехин-3-галлатом у женщин с нарушением репродуктивной функции

### Контактная информация:

Мальцева Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-905-314-40-51, e-mail: laramalc@mail.ru

**Цель работы** — оценка эффективности Эпигаллокатехин-3-галлата при лечении хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции.

**Материал и методы.** Обследованы 38 женщин, из них с бесплодием — 30, невынашиванием беременности — 8. Используются морфологическое, иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением CD 56, CD 16, HLA-DR II, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, уровня промоторного метилирования генов HOXA 10 и HOXA 11 методом бисульфитного секвенирования ДНК.

**Результаты.** Эпигаллокатехин-3-галлат — катехин зеленого чая в составе комплексной терапии получали 15 женщин. Установлено деметилирование генов HOXA 10 и HOXA 11, восстановление рецептивности, иммунных маркеров эндометрия у всех больных и репродуктивной функции у 10 из 15 в течение 6 месяцев после лечения в отличие от получавших традиционную терапию.

**Заключение.** Эпигенетическая терапия Эпигаллокатехином-3 галлатом является эффективным методом восстановления репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, гены HOXA 10, HOXA 11, гиперметилирование, эпигаллокатехин-3-галлат.

(Для цитирования: Мальцева Л.И., Киселев В.И., Полозников А.А., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Эффективность терапии хронического эндометрита эпигаллокатехин-3-галлатом у женщин с нарушением репродуктивной функции. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 62-67)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-62-67

L.I. MALTSEVA<sup>1</sup>, V.I. KISELEV<sup>2</sup>, A.A. POLOZNIKOV<sup>2</sup>, R.I. SHARIPOVA<sup>1</sup>, M.E. ZHELEZOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Moscow

## Effectiveness of chronic endometritis therapy with Epigallocatechin-3-gallate in women with reproductive dysfunction

### Contact details:

Maltseva L.I. — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

Address: 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. +7-905-314-40-51, e-mail: laramalc@mail.ru

**Objective** — to evaluate the effectiveness of Epigallocatechin-3-gallate for the treatment of chronic endometritis in women with reproductive dysfunction.

**Material and methods.** 38 women were examined, 30 of them with infertility, 8 — with miscarriage. The tests used were morphological and immunohistochemical study of endometrium with determination of CD 56, CD 16, HLA-DR II, estrogen and progesterone receptors, level of promoter methylation of HOXA 10 and HOXA 11 GENES by bisulfite DNA sequencing.

**Results.** 15 women received Epigallocatechin-3-gallate — green tea catechin as a part of complex therapy. Tests showed demethylation of HOXA 10 and HOXA 11 genes, restoration of receptivity, immune markers of the endometrium in all patients and reproductive function in 10 out of 15 within 6 months after treatment, in contrast to those receiving traditional therapy.



**Conclusion.** *Epigenetic therapy with Epigallocatechin-3 gallate is an effective method of restoring reproductive function in women with chronic endometritis.*

**Key words:** *chronic endometritis, HOXA 10 genes, HOXA 11 hypermethylation, epigallocatechin-3-gallate.*

**(For citation:** Maltseva L.I., Kiselev V.I., Poloznikov A.A., Sharipova R.I., Zhelezova M.E. Effectiveness of chronic endometritis therapy with Epigallocatechin-3-gallate in women with reproductive dysfunction. *Practical medicine.* 2019. Vol. 17, № 4, P. 62-67)

Хронический эндометрит остается актуальной проблемой в современном акушерстве, гинекологии и репродуктологии в связи с высокой частотой нарушения репродуктивного здоровья женщины. Определение хронического эндометрита на сегодняшний день претерпевает очевидные изменения. Так, с появлением метагеномных исследований — генетических методов определения и идентификации бактерий (секвенирование 16S рРНК гена) стало ясно, что матка, ранее считавшаяся стерильной, таковой не является. Появилось понятие «микробиом матки» и уже известно, что здоровый эндометрий содержит более 200 микробных представителей, среди которых доминируют *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, при этом *Lactobacillus* и *Bacteroidetes* преобладают в эндометрии у абсолютного большинства небеременных женщин. Более того, определенные хронические эндометрита с позиций микробиома предлагается трактовать как нарушение мирного сосуществования в эндометрии между микроорганизмами и иммунной системой хозяина, приводящее к нарушению фертильности [1]. Таким образом, концепция современных исследований воспалительных процессов очевидно сосредоточена на понимании того, каким образом различные бактериальные сообщества организма предрасполагают к развитию заболеваний либо поддерживают здоровое состояние макроорганизма [2].

Определенные сложности наблюдаются в диагностике хронического эндометрита в связи с переоценкой золотого стандарта диагностики — морфологического исследования, которое дает возможность поставить диагноз лишь в 30% случаев [3]. На сегодняшний день приоритетным является иммуногистохимический метод, позволяющий установить иммунный характер повреждения эндометрия, а также оценить концентрацию и соотношения рецепторов эстрадиола, прогестерона в разных его слоях [4, 5]. Рецептивность эндометрия — количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам играет большую роль среди многих причин нарушений фертильности у женщин [6], так как именно рецептивность определяет способность матки к имплантации [7, 8]. В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, характеризующих рецептивность эндометрия, и разделяют уровни рецептивности на генетический, протеомный и гистологический. К гистологическим характеристикам относят состояние стромы и желез эндометрия, количество и качество эндометриальных пиноподий, к молекулярным — молекулы клеточной адгезии, цитокины, некоторые плацентарные белки, экспрессию отдельных генов, отвечающих за рецептивность эндометрия, а также собственно состояние рецепторов к стероидным гормонам [4]. В основе протеомного уровня рецептивности эндометрия лежат пептиды/протеины, запускающие переход к рецептивному эндометрию на уровне цитоскелета [9, 10]. К.Г. Серебrenниковой

и соавт. (2013) при исследовании рецепторов эндометрия установлено, что у пациенток с хроническим эндометритом экспрессия активных эстрогеновых рецепторов (ЭРа) в железах и прогестероновых рецепторов (ПР) в строме статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от нормы. Количество прогестероновых рецепторов в строме было пониженным, в железах несколько повышенным, тогда как экспрессия ЭРа в железах и строме превышала нормальные показатели [6].

Одним из ключевых регуляторов рецептивности эндометрия, определяющих фертильность в целом, в настоящее время рассматриваются гены HOXA 10 и HOXA 11 и кодируемые ими белковые продукты [11, 12]. Транскрипционные факторы HOXA 10 и HOXA 11 регулируют гены маркеры рецептивности эндометрия, являются необходимыми для дифференцировки клеток эндометрия и создания имплантационного окна. Важнейшая функция генов HOXA 10 и HOXA 11 — контроль за экспрессией рецепторов прогестерона в эндометрии и обеспечение его функции. Выключение генов прогестерона, связанного с гиперметилированием регуляторной области генов, является эпигенетическим механизмом, который опосредует резистентность прогестерона [13]. HOXA 10 и HOXA 11 экспрессируются в клетках эндометрия в различных сегментах матки, данный процесс является гормонозависимым и активизируется под действием прогестерона, эстрогенов в секреторной фазе менструального цикла, достигая максимума в период «окна имплантации» [14].

В исследованиях последних лет получены данные о нарушении функции отдельных генов семейства HOX при таких заболеваниях, как эндометриоз, миома матки [12]. Гиперметилирование генов, как элемент эпигенетической регуляции их активности, приводит к резистентности — неспособности прогестероновых рецепторов отвечать на гормональные стимулы, нарушая, таким образом, репродуктивную функцию, прежде всего, в виде бесплодия [15, 16]. Гиперметилирование генов HOXA 10 и HOXA 11 оказалось важнейшим фактором в патогенезе эндометрита. Результаты исследования Г.Т. Сухих и соавт. (2015) 25 биоптатов эутопического эндометрия, полученных у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием на фоне хронического эндометрита, показали, что гиперметилирование гена HOXA 11 наблюдалось в 64%, а гена HOXA 10 — в 84% биоптатов. При этом уровень промоторного метилирования гена HOXA 10 коррелировал с длительностью периода бесплодия. Сделан вывод о том, что статус метилирования генов HOXA 10 и HOXA 11 позволяет рассматривать их как потенциальный молекулярный маркер бесплодия, ассоциированный с хроническим эндометритом [11].

В лечении хронического эндометрита ведущее значение имеют иммунная, антиоксидантная терапия и преформированные методы. Учитывая последние данные по метилированию генов, открываются новые возможности лечения путем использования



**Таблица 1. Содержание эстроген- и прогестерон-позитивных клеточных элементов в железах и строме эндометрия при хроническом воспалении до лечения (% – М (SD))**

**Table 1. Content of estrogen- and progesterone-positive cell elements in glands and stroma of endometrium under chronic inflammation before treatment (% – M (SD))**

Клеточные элементы	Женщины с хроническим эндометритом (n=38)	
	Железы	Строма
Эстроген(+)	88,2±4,22	92,3±3,75
Прогестерон(+)	70,3±4,28	86,2±3,65

препаратов эпигенетической терапии, с выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, способных деметилировать гены, что реализуется в высокий терапевтический эффект.

**Целью исследования** явилось изучение эффективности эпигенетической терапии Эпигаллокатехин-3-галлатом — катехином зеленого чая хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции.

#### Материал и методы

В исследование было включено 38 женщин в возрасте от 22 до 40 лет с диагнозом хронический эндометрит (подтвержден гистологическим и иммуногистохимическими методами) с нарушением репродукции в виде бесплодия у 30, привычного невынашивания беременности — у 8. Всем женщинам была проведена гистероскопия на 7-10 день менструального цикла с биопсией эндометрия. При иммуноморфологическом исследовании эндометрия использовали иммунопероксидазный метод с набором моноклональных антител к CD 56, CD 16, HLA-DRII фирмы-производителя Thermo Scientific, CD 138 — фирмы BioGenex, эстрогеновым и прогестероновым рецепторам — фирмы Therm. Морфометрический анализ для подсчета клеточных элементов проводили при помощи морфометрической окулярной сетки Г.Г. Автандилова [17] с количественной оценкой признаков в 20-40 полях зрения каждого гистологического препарата, при этом учитывалось 500-1000 клеток.

Оценка обнаруженных изменений трактовалась в соответствии с рекомендациями О.К. Хмельницкого [18], разработанными для патоморфологической диагностики воспалительных заболеваний эндометрия.

Биоптат эндометрия обследуемых женщин был изучен на предмет метилирования генов HOXA 10 и HOXA11 на базе Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Исследование уровня промоторного метилирования генов HOXA 10 и HOXA 11 в биоптатах эндометрия было выполнено методом бисульфитного секвенирования. После выделения ДНК из образцов эндометрия проводилась ее бисульфитная конверсия, то есть происходило изменение последовательности данной ДНК, так как действие бисульфита заключается в превращении цитозина в урацил. При наличии в ДНК метилированного цитозина, когда к его пятому атому углерода присоединена метильная группа, он не подвергается превращению в урацил. Таким образом, сравнивая измененную ДНК с ис-

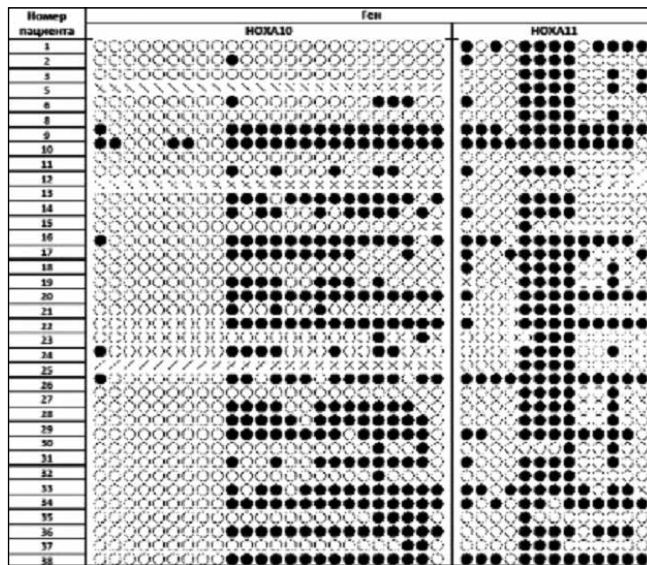
ходной, прослеживаются метилированные нуклеотиды.

После проведенного лечения биоптат эндометрия женщин был изучен повторно для оценки статуса метилирования генов HOXA 10 и HOXA 11 и иммуногистохимических параметров. Все пациентки, с учетом проведенного лечения, были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 15 женщин, получавших антибактериальную терапию в течение 14 дней совместно с препаратом Эпигаллокатехин-3 галлат — катехин зеленого чая по 2 капсулы 2 раза в день на протяжении 2 месяцев. Во вторую группу (сравнения) вошли 23 женщины, лечение которым проводили только антибактериальными и симптоматическими средствами.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы STATISTICA 6.0. Значение вероятности  $p$  равное или меньше 0,05 принималось за статистически значимое. Связь между определенным исходом и фактором риска оценивалась путем подсчета отношения шансов (OR). Критерий  $\chi^2$  применялся для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах.

#### Результаты и обсуждение

Изучение гинекологического анамнеза показало, что 17 из 38 больных длительно страдали первичным бесплодием с последующим развитием привычного невынашивания беременности — у 8, 19 — вторичным бесплодием от 2 до 11 лет (5 из них 2-3 раза безуспешно проходили процедуры ЭКО). Жалобы на боли внизу живота, перименструальные кровянистые выделения из половых путей предъявляли 15 пациенток, остальные считали себя здоровыми и имели диагноз «бесплодие или невынашивание неясного генеза». Морфологическая картина эндометрия у всех обследуемых женщин была характерной: очаговая и диффузная лимфоидно-клеточная инфильтрация с наличием плазматических клеток, гистиоцитарных элементов и небольшого количества нейтрофилов. В ряде случаев имело место образование лимфоидных фолликулов, в строме эндометрия определялись фибропластические процессы, что иногда сопровождалось атрофией желез. Стенки кровеносных сосудов часто были склерозированы. Некоторые железы вследствие отека и инфильтрации стромы были сдавлены или подвержены деструкции. В 50% всех наблюдений (у 19 женщин) выявлялась выраженная экспрессия MKAT к CD 56, CD 16 и HLA-DRII, что свидетельствует о наличии иммунофенотипа аутоиммунного эндометрита. Анализ рецепторного статуса у обследованных женщин показал высокое содержание эстроген- и прогестерон-позитивных



**Рисунок 1. Гиперметилирование генов HOXA 10 и HOXA 11 у женщин с хроническим эндометритом**

**Figure 1. Hypermethylation of HOXA 10 and HOXA 11 genes in women with chronic endometritis**

клеточных элементов как в железах, так и в строме эндометрия (табл. 1) и лишь у 5 основной группы и 2 группы сравнения наблюдалось некоторое снижение количества прогестерон-позитивных клеток в железах эндометрия (позитивная реакция на прогестероновые рецепторы в 70% клеток желез, тогда как количество эстрогенных рецепторов оставалось неизменным).

Анализ метилирования генов показал, что гиперметилирование гена HOXA 10 наблюдалось в 84% биоптатов, гена HOXA 11 — в 97% (у 32 и 37 пациенток соответственно), и в подавляющем большинстве случаев имело место сочетание гиперметилированных генов — у 76,3% (29) женщин (рис. 1).

Лишь у одной женщины из всех обследованных гиперметилирования генов не наблюдалось, в анамнезе были одни срочные роды без особенностей, затем вторичное трубноперитонеальное бесплодие. Среди больных, имевших гиперметилирование только гена HOXA 11 (6) или HOXA 10 (3),

две страдали бесплодием, 7 — невынашиванием беременности. Морфологическая картина эндометрия при этом не отличалась у женщин, имевших сочетание гиперметилирование обоих генов. При проведении иммуногистохимического анализа было выявлено меньшее количество иммунокомпетентных клеток (NK-клеток CD 56 +, CD 16 +) у женщин с заблокированным геном HOXA 11 по сравнению с женщинами, у которых были заблокированы оба гена, однако разница оказалась не статистически значимой ( $X^2=1,18, p>0,05$ ).

Для достижения деметилирующего эффекта в комплексном лечении больных применяли препарат Epigallocatechin-3-gallate — катехин зеленого чая (Эпигаллат) по 2 капсулы 2 раза в день, разработанный фирмой-производителем «МираксБио-Фарма» (Россия), содержащий 45 мг действующего вещества в одной капсуле. После проведенной терапии восстановление активности гена HOXA 10 произошло в 93,4% (14) всех случаев, гена HOXA 11 — у 83,4% (11). У женщин с традиционной терапией деметилирование генов HOXA 10 наблюдалось у 4 (17,3%) (OR — 66,5, 95% ДИ 6,68-66,16) восстановление активности гена HOXA 11 произошло в трех случаях (13%) (OR — 18,3, 95% ДИ 3,45 — 97,19), причем у двух пациенток с первичным бесплодием после курса традиционной терапии ген HOXA 11 стал замечен в большей степени, чем до лечения.

Таким образом, стало очевидно, что традиционная терапия не способна в подавляющем большинстве случаев осуществить эпигенетическую регуляцию активности генов HOXA 10 и HOXA 11. Изучению механизмов биологической активности Эпигалло-катехин-3 галлата посвящено множество исследований. Существует мнение, что в основе его действия лежит способность блокировать развитие воспалительных реакций, имеющих место при заболеваниях с пролиферативным компонентом [19]. Важная роль в развитии воспаления принадлежит цитокинам IL-1 и TNF- $\alpha$ , которые способствуют активации ядерного фактора транскрипции NF-kB (nuclearfactor — kappaB), являющегося одним из основных антиапоптотических факторов, вовлеченных в развитие воспалительных реакций и пролиферации [20]. По данным отдельных авторов, Эпигалло-катехин-3 галлат способен ингибировать активацию NF-kB [21]. Известно, что препарат бло-

**Таблица 2. Содержание клеточных элементов в эндометрии при хроническом воспалении до и после лечения Эпигаллокотехин-3 галлатом (% — M (SD))**

**Table 2. Content of cell elements in endometrium under chronic inflammation before and after treatment with Epigallocatechin-3-gallate (% — M (SD))**

Исследуемый маркер	До лечения Эпигаллокотехин-3 галлатом (n=15)	После лечения Эпигаллокотехин-3 галлатом (n=15)
HLA-DRII	33,9 (3,83)*	23,4 (5,27)
CD 138(+) Плазматические клетки	0,90 (0,48)	0
CD 56 (+) NK-клетки	43,7 (4,59)*	14,4 (2,16)
CD 16 (+) NK-клетки	33,2 (3,05)*	24,8 (3,9)

Примечание: \* — статистическая значимость различий при сравнении —  $p \leq 0,05$   
 Note: \* — statistical significance of differences —  $p \leq 0,05$

**Таблица 3. Содержание эстроген- и прогестерон-позитивных клеточных элементов в железах и строме эндометрия при хроническом воспалении после лечения Эпигаллокатехин-3 галлатом и стандартной терапии (% – М (SD))**

**Table 3. Content of estrogen- and progesterone-positive cell elements in glands and stroma of endometrium after treatment with Epigallocatechin-3-gallate and standard therapy (% – М (SD))**

Клеточные элементы	После лечения Эпигаллокатехин-3 галлатом (n=15)		После стандартной терапии (n=15)	
	Железы	Строма	Железы	Строма
Эстроген(+)	89,3 (4,29)	92,8 (4,85)	88,4 (3,76)	91,1 (4,12)
Прогестерон(+)	95,4 (5,22)*	92,3 (3,80)	85,3 (3,23)	89,9 (4,21)

Примечание: \* — статистическая значимость различий между группами  $p \leq 0,05$   
 Note: \* — statistical significance of differences between groups  $p \leq 0.05$

кирует «эффлюкс эффект» — способность микробов выводить антибиотик из клетки через эффлюксные каналы, что снижает эффективность терапии и приводит к формированию антибиотикорезистентности [22], а также обладает прямой противовирусной и антибактериальной активностью [23]. Кроме того, Эпигаллокатехин-3 галлат оказывает патогенетическое профилактическое действие в отношении развития предраковых и раковых состояний шейки матки путем регуляции аномальных эпигенетических модификаций [24]. В исследовании 2003 г. было выявлено, что Эпигаллокатехин-3 галлат подавляет аномальное метилирование, т.е. является ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы, в результате чего происходит деметилирование и реактивация метилированных «молчащих» генов [25].

После проведенной терапии существенно значимые изменения наблюдались в иммуногистохимической картине эндометрия (табл. 2).

У 12 женщин первой группы, получавших комбинированную терапию с Эпигаллокатехин-3 галлатом, и 3-х контрольной группы, применявших только антибактериальную терапию, после лечения наблюдался иммуногистохимически нормальный тип эндометрия ( $\chi^2=7,049$ ,  $p < 0,05$ ). Так, количество CD 56+ (NK-клеток) после лечения Эпигаллокатехин-3 галлатом стало в 3 раза меньше по сравнению с картиной до лечения ( $U=1$ ,  $p < 0,05$ ). То же самое наблюдалось и в распределении CD 16+ и HLA-DRII клеток — иммуногистохимически определялось статистически значимое снижение их количества ( $U=14$ ,  $p < 0,05$  и  $U=12$ ,  $p < 0,05$  соответственно), что свидетельствует об эффективности применения препарата. У остальных 20 женщин группы контроля и 3-х женщин первой группы иммуногистохимическая картина осталась прежней — признаки воспалительного процесса не регрессировали, но и не стали более выраженными, что свидетельствует о недостаточной эффективности антибактериальной терапии и, вероятно, необходимости второго курса лечения. Следует отметить, что после лечения количество прогестерон-позитивных клеток в железах эндометрия в обеих группах возросло, при этом статистически значимое увеличение рецепторов к прогестерону наблюдалось в железах эндометрия

в группе женщин, получавших Эпигаллокатехин-3 галлат ( $U=21$ ,  $p < 0,05$ ); количество эстроген-позитивных клеток статистически значимо не изменилось ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

После проведенного лечения у 7 пациенток основной группы, страдающих бесплодием, и 3 — с привычным невынашиванием беременности через 6 месяцев самостоятельно наступила беременность, закончившаяся срочными родами. В группе контроля в течение 6 месяцев наблюдения после лечения, наступления беременности зарегистрировано не было ( $\chi^2=8,82$ ,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, лечение женщин с хроническим эндометритом, страдающим бесплодием, невынашиванием, а также нарушением менструальной функции, является перспективным при использовании комбинированной терапии, включающей эпигенетический препарат, флавоноид Эпигаллокатехин-3-галлат — катехин зеленого чая, который способствует восстановлению активности генов NOXA 10 и NOXA 11, обладает противовоспалительным действием и является эффективным при лечении хронического эндометрита, что было подтверждено результатами проведенного исследования. Частота наступления беременности при использовании Эпигаллокатехин-3-галлата у женщин с бесплодием и невынашиванием существенно выше по сравнению с женщинами, получавшими традиционную терапию. Очевидно, что эпигенетическая терапия при лечении воспалительных и пролиферативных заболеваний матки имеет большие перспективы повышения эффективности программ ВРТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Verstraeln H., Vilchez Vargas R., Desimpel F., et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene // Peer J. — 2016 Jan 19. — 4. — e1602. doi: 10.7717/peerj.1602. eCollection 2016.
2. Moreno I., Codoñer F., Vilella F., et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2016. — 215 (6). — P. 684. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075



3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility // *Clin. Exp. Reprod. Med.* — 2016. — Vol. 43, №41. — P. 85-192.
4. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2017. — вып. 4. — С. 90-97.
5. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности // *Ульяновский медико-биологический журнал.* — 2017. — №2. — С. 56-61.
6. Серебренникова К.Г., Лапшихин А.А., Бессмертная В.С., Алгамова Д.А. Рецептивность эндометрия при внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием. Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Материалы XXIII международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. — Волгоград, 4-7 сентября 2013 г. — С. 30-33.
7. Казачков Е.П., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. и др. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите // *Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация».* — 2013. — №25, вып. 24. — С. 127-131.
8. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: Учебное пособие / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Задроценцева и др. — М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2014. — 32 с.
9. Boomsma С.М., Kavelaars А., Eijkemans M.J. et al. Cytokine profiling in endometrial secretions: a non-invasive window on endometrial receptivity // *Reprod. Biomed. Online.* — 2009. — Vol. 18 (1). — P. 85-94.
10. Van der Gaast M.N., Macklon N.S., Beier-Hellwig K. et al. The feasibility of a less invasive method to assess endometrial maturation-comparison of simultaneously obtained uterine secretion and tissue biopsy // *VJOG.* — 2009. — Jan. — Vol. 116 (2). — P. 304-312.
11. Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И., и др. Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом // *Акушерство и гинекология.* — 2015. — №12. — С. 69-74.
12. Князева Е.А., Калинина Е.А., Быстрицкий А.А., и др. Роль HOX-генов при заболеваниях репродуктивной системы женщины, ассоциированных с бесплодием // *Акушерство и гинекология.* — 2017. — №11. — С. 16-22.
13. Zanatta A., Rocha A.M., Carvalho F.M. The role of the HOXA 10/HOXA 10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2010. — 27. — P. 701-710.
14. Taylor H.S. The role of HOX genes in human implantation // *Human Reprod. Update.* — 2000. — Vol. 6, №1. — P. 75-79.
15. Steinmann J., Buer J., Pietschmann T., Steinmann E. Antiinfective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea // *British Journal of Pharmacology.* — 2013. — Vol. 168. — P. 1059-1073.
16. Meyer J.L., Zimbardi D., Podgaec S., et al. DNA methylation patterns of steroid receptor genes ESR1, ESR2 and PGR in deep endometriosis compromising the rectum // *Int. J. Mol. Med.* — 2014. — 33 (4). — P. 897-904.
17. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
18. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Руководство / О.К. Хмельницкий, Е.П. Калашникова, А.А. Черемных, Б.И. Глуховец. — СПб: СОТИС, 1994. — 480 с.
19. Корхов В.В., Тапильская Н.И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. — СПб: СпецЛит, 2005. — 140 с.
20. Guedez L., Stetler-Stevenson W.G., Wolff L., et al. In vitro suppression of programmed cell death of B cells by tissue inhibitor of metalloproteinases-1 // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 2002-2010.
21. Jeong W.S., Kim I.W., Hu R., Kong A.N. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappa B signaling pathway // *Pharm Res.* — 2004. — Vol. 21. — P. 661-670.
22. Davies J., Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology and molecular biology reviews. — Sept. 2010. — P. 417-433.
23. Steinmann J., Buer J., Pietschmann T., Steinmann E. Antiinfective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea // *British Journal of Pharmacology.* — 2013. — №168. — P. 1059-1073.
24. Бебнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С.И., и др. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // *Доктор.ру. Гинекология/Эндокринология.* — №3 (120). — С. 9-14.
25. Fang M.Z., Wang Y., Ai N., et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // *Cancer Res.* — 2003. — 63 (22). — P. 7563-7570.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА  
«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»  
В КАТАЛОГЕ «ПРЕССА РОССИИ»  
АГЕНСТВА «КНИГА-СЕРВИС» 37140**

УДК 616.14-006.66

**Р.И. ГАБИДУЛЛИНА<sup>1</sup>, Г.А. СМИРНОВА<sup>2</sup>, Ф.Р. НУХБАЛА<sup>1</sup>, Е.В. ВАЛЕЕВА<sup>1</sup>, Ю.И. ОРЛОВА<sup>1</sup>, А.А. ШАКИРОВ<sup>1</sup>, А.Ф. АХМЕТЗЯНОВА<sup>3</sup>, Г.Р. ФАХРУТДИНОВА<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань<sup>3</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

## Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриоидной аденокарциномы

**Контактная информация:****Габидуллина Рушанья Исмагиловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-917-28-99-310, **e-mail:** ru.gabidullina@yandex.ru

**Цель исследования** — определить частоту полиморфизма гена CYP19A1 (rs2414098) у пациенток с раком эндометрия и здоровых женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

**Материал и методы.** В исследование включены 161 жительница Республики Татарстан. Группу сравнения составили 60 пациенток с раком эндометрия (эндометриоидной аденокарциномой), контрольная группа была сформирована из 101 женщины без патологии эндометрия. Возраст обследуемых пациенток составил от 41 до 91 года. Определение SNP гена CYP19A1 (rs2414098) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Был проведен  $\chi^2$ -тест, а также был оценен показатель отношения шансов.

**Результаты.** Установлено, что шанс развития рака эндометрия оказался выше у носителей аллеля С (ОШ=1,88, 95% ДИ 1.15 – 3.06,  $p=0,01$ ) и генотипа С/С (ОШ=2,11, 95% ДИ 1.10 – 4.05,  $p=0,04$ ) SNP гена молекулы CYP19A1 (rs2414098).

**Заключение.** Наличие аллеля С и генотип С/С SNP гена молекулы CYP19A1 являются факторами риска, предрасполагающими к развитию эндометриоидной аденокарциномы у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, генетический полиморфизм, наследственная предрасположенность.

(Для цитирования: Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А., Ахметзянова А.Ф., Фахрутдинова Г.Р. Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриоидной аденокарциномы. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 68-71)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-68-71

**R.I. GABIDULLINA<sup>1</sup>, G.A. SMIRNOVA<sup>2</sup>, F.R. NUKHBALA<sup>1</sup>, E.V. VALEEVA<sup>1</sup>, Yu.I. ORLOVA<sup>1</sup>, A.A. SHAKIROV<sup>1</sup>, A.F. AKHMETZYANOVA<sup>3</sup>, G.R. FAKHRUTDINOVA<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan<sup>3</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

## Relationship of the single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 rs2414098 gene with the risk of endometrioid adenocarcinoma

**Contact details:****Gabidullina R.I.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-28-99-310, **e-mail:** ru.gabidullina@yandex.ru

**Objective** — to determine the frequency of polymorphism of the CYP19A1 gene (rs2414098) in patients with endometrial cancer and healthy women living in the Republic of Tatarstan.

**Material and methods.** The study included 161 residents of the Republic of Tatarstan. The comparison group consisted of 60 patients with endometrial cancer (endometrial adenocarcinoma), the control group was assembled from 101 women without endometrial pathology. The age of the examined patients ranged from 41 to 91 years. The SNP of the CYP19A1 gene (rs2414098) was determined by real-time polymerase chain reaction. The  $\chi^2$  test was conducted, and the odds ratio was evaluated.



**Results.** It was found that the chance of developing endometrial cancer was higher in carriers of the C allele (OR=1.88, 95% CI 1.15 – 3.06,  $p=0.01$ ) and the C/C genotype (OR=2.11, 95% CI 1.10 – 4.05,  $p=0.04$ ) of the SNP of the CYP19A1 gene molecule (rs2414098).

**Conclusion.** Presence of the C allele and the C/C SNP genotype of the CYP19A1 molecule is the risk factor predisposing to the development of endometrial adenocarcinoma in women living in the Republic of Tatarstan.

**Key words:** endometrial cancer, genetic polymorphism, genetic predisposition.

(For citation: Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nukhbala F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A., Akhmetzyanova A.F., Fakhrutdinova G.R. Relationship of the single nucleotide polymorphism of the CYP19A1 rs2414098 gene with the risk of endometrioid adenocarcinoma. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 68-71)

В России наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин [1]. Рак эндометрия является четвертым по распространенности раком у женщин в странах Европы и США и наиболее распространенным раком женской репродуктивной системы [2, 3]. Наследственный относительный риск составляет ~2 [4], но высоко проникающие зародышевые мутации в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов [5] и генах ДНК-полимеразы [6] составляют лишь небольшую долю общего риска. В 2016 году группа ученых из Исследовательского центра генетики человека (Оксфордский университет, Великобритания) опубликовала результаты работы, в которой провела полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) рака эндометрия с 7 737 случаями рака эндометрия и 37 144 случаями контроля среди людей европеоидной расы. Внедрение и метаанализ всего генома выявили семь локусов риска значимости для всего генома, среди которых полиморфизм гена CYP19A1 (rs2414098) [7,8].

**Цель исследования** — определить частоту полиморфизма гена CYP19A1 (rs2414098) у пациенток с раком эндометрия и здоровых женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

#### Материал и методы

В исследование, проводившееся в 2014-2018 гг., включены 161 жительница Республики Татарстан. Группу сравнения составили 60 пациенток с раком эндометрия (эндометриодной аденокарциномой), контрольная группа была сформирована из 101 женщины без патологии эндометрия. Возраст обследуемых пациенток составил от 41 до 91 года, средний возраст в группе сравнения — 61,3±8,8 лет, в группе контроля — 65,5±5,4 лет ( $p>0,05$ ).

Критерии включения женщин в исследование: проживание в Республике Татарстан, белая раса, выявление на момент исследования рака эндометрия (эндометриодного рака) или отсутствие патологии эндометрия. Критериями исключения пациенток из исследования были полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия и сочетанные виды рака. Набор женщин в группы был произведен по результатам гистологического исследования биопсийного и операционного материала.

Определение SNP (от англ. single nucleotide polymorfizm — полиморфизмы одиночных нуклеотидов) гена CYP19A1 (rs2414098) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов реактивов фирмы НПК «СИНОЛ» (Москва, Россия). Предварительно была выделена ДНК из лейкоцитов крови пациенток с помощью наборов реагентов «Проба Рапид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Амплификация и детекция участков исследуемых генов была выполнена на амплификаторе «ДТ-96» (Москва, Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ InStat 3 GraphPad (Instat Consulting, Inc), а также программного обеспечения Microsoft Office Excel 2013 (15) для Microsoft Windows. Для проверки гипотезы о законе распределения использовался критерий Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для определения статистической значимости различий средних величин при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента. За уровень значимости в исследовании был принят уровень  $p<0,05$ . Проводилась оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди — Вайнберга и  $\chi^2$ -тест, а также был оценен показатель отношения шансов (далее — ОШ). Для вычислений использовали программу «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях случай-контроль» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)).

**Таблица 1. Мультипликативная модель наследования CYP19A1 (rs2414098)**  
**Table 1. Multiplicative model of inheritance CYP19A1 (rs2414098)**

Аллели	РЭ	Контроль	$\chi^2$	p	ОШ	
	n=60	n=101			значение	95% ДИ
Аллель С	0.725	0.584	6.46	0.01	1.88	1.15 – 3.06
Аллель А	0.275	0.416			0.53	0.33 – 0.87

Примечание: тест  $\chi^2$ ; p — значимость различий между группами; РЭ — группа пациенток с раком эндометрия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Note:  $\chi^2$  test; p — significance of differences between the groups; EC — a group of patients with endometrium cancer; OR — odds ratio; RI — reliability interval

**Таблица 2. Общая модель наследования для CYP19A1 (rs2414098)**  
**Table 2. General model of inheritance CYP19A1 (rs2414098)**

Генотипы	Случаи	Контроли	$\chi^2$	p	ОШ	
	n=60	n=101			значение	95% ДИ
Генотип C/C	0.517	0.337	6.50	0.04	2.11	1.10 – 4.05
Генотип C/A	0.417	0.495			0.73	0.38 – 1.39
Генотип A/A	0.067	0.168			0.35	0.11 – 1.10

*Примечание: тест  $\chi^2$ ; p — значимость различий между группами; РЭ — группа пациенток с раком эндометрия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал*

*Note:  $\chi^2$  test; p — significance of differences between the groups; EC — a group of patients with endometrium cancer; OR — odds ratio; RI — reliability interval*

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе однонуклеотидных полиморфизмов гена CYP19A1 (rs2414098) было выявлено, что мутантная аллель С у жительниц Республики Татарстан, страдающих раком эндометрия, встречается в 1,88 раза статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Частота встречаемости аллели С у пациенток 2 группы сравнения и контрольной группы составила 0,725 и 0,584 соответственно ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,01$ ; табл. 1). Частота встречаемости аллели А также имела статистически значимые отличия между группами и составила у женщин с раком эндометрия 0,275, при отсутствии патологии эндометрия — 0,416 ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,01$ ).

Анализ общей модели наследования (табл. 2) показал, что гомозиготный генотип C/C с мутантным аллелем С гена CYP19A1 при раке эндометрия встречается с частотой 0,517 против 0,337 у женщин контрольной группы ( $\chi^2=6,50$ ,  $p=0,04$ ). Шанс развития рака эндометрия при генотипе C/C был статистически значимо выше (ОШ=2,11, 95% ДИ 1,10 – 4,05,  $p=0,04$ ).

Гомозиготный вариант A/A SNP гена молекулы CYP19A1 встречался статистически значимо реже у женщин 2 группы сравнения в сопоставлении с контрольной группой и составил соответственно 0,067 и 0,168 ( $\chi^2=6,50$ ,  $p=0,04$ ). Шанс развития рака эндометрия оказался статистически значимо ниже у носителей гомозиготного генотипа A/A (ОШ=0,35, 95% ДИ 0,11–1,10,  $p=0,04$ ).

Гетерозиготный генотип C/A выявлялся с частотой 0,417 у пациенток с эндометриодной аденокарциномой и 0,495 у женщин без патологии эндометрия ( $\chi^2=6,50$ ,  $p=0,04$ ). При выявлении варианта C/A гена CYP19A1 шанс развития рака эндометрия составил 0,73 (95% ДИ 0,38–1,39,  $p=0,04$ ).

Известно, что ген CYP19A1 кодирует участок ферментов цитохрома P450. Этот белок локализуется в эндоплазматической сети и катализирует последние этапы биосинтеза эстрогена, мутации в котором могут приводить к увеличению или уменьшению активности ароматазы [9]. В феврале 2019 года группа ученых из Бразилии установила, что CYP19A1 связан с дисбалансом эстрадиола в сыворотке крови, он может способствовать образованию конечного метаболита эстрадиола в фолликулярной жидкости, а также влиять на созревание ооцитов [10]. Кроме того, ген CYP19A1 способствует прогрессированию холангиокарциномы через усиление миграции и пролиферации раковых клеток [11], а у пациенток с раком молочной железы ген связан с более высокой скоростью роста и размера опухоли [12].

Также как у женщин в Европейской популяции, для жительниц Республики Татарстан был выявлен риск развития рака эндометрия при наличии мутантного аллеля гена CYP19A1. Наличие подобного полиморфизма позволяет выделить группу онкориска по развитию рака эндометрия и разработать стратегию ведения этих пациенток гинекологами для предотвращения его фенотипического проявления.

### Выводы

Шанс развития рака эндометрия оказался выше у носителей аллеля С (ОШ=1,88, 95% ДИ 1.15 – 3.06,  $p=0,01$ ) и генотипа C/C (ОШ=2,11, 95% ДИ 1.10 – 4.05,  $p=0,04$ ) SNP гена молекулы CYP19A1 (rs2414098).

Наличие аллеля С и генотип aC/C SNP гена молекулы CYP19A1 являются факторами, повышающим риск развития эндометриодной аденокарциномы у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

### Габидуллина Р.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

### Смирнова Г.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

### Нухбала Ф.Р. оглы

<https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

### Валеева Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

### Орлова Ю.И.

<https://orcid.org/0000-0002-1992-9763>

### Шакиров А.А.

<https://orcid.org/0000-0001-9883-6989>

### Ахметзянова А.Ф.

<https://orcid.org/0000-0002-3285-193X>

### Фахрутдинова Г.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-0180-7477>

### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // CA Cancer J. Clin. — 2019. — Vol. 69, №1. — P. 7-34.
- Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur. J. Cancer. — 2018. — №103. — P. 356-387.



4. Win A.K., Reece J.C., Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 125, №1. — P. 89-98.
5. Barrow E., Hill J., Evans D.G. Cancer risk in Lynch Syndrome // *Fam. Cancer.* — 2013. — Выд. 12, №2. — P. 29-40.
6. Church D.N. et al. DNA polymerase  $\epsilon$  and  $\delta$  exonuclease domain mutations in endometrial cancer // *Hum Mol Genet.* — 2013. — Vol. 22, №14. — P. 2820-2828.
7. Timothy H.T. Cheng et al. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis // *Nat. Genet.* — 2016. — Vol. 48, №6. — P. 667-674.
8. Amanda B. Spurdle et al. Genome-wide association study identifies a common variant associated with risk of endometrial cancer // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 43, №5. — P. 451-454.
9. Toda K., Shizuta Y. Molecular cloning of a cDNA showing alternative splicing of the 5'-untranslated sequence of mRNA for human aromatase P-450 // *Eur. J. Biochem.* — 1993. — Vol. 213, №1. — P. 383-389.
10. Amaro A. et al. The Impact of Variants in Genes Associated with Estradiol Synthesis on Hormone Levels and Oocyte Retrieval in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2019. — Vol. 23, №2. — P. 145-149.
11. Kaewlert W. et al. The Importance of CYP19A1 in Estrogen Receptor-Positive Cholangiocarcinoma // *Horm Cancer.* — 2018. — Vol. 9, №6. — P. 408-419.
12. Du Z.G. et al. Association of CYP19A1 gene rs7176005 single nucleotide polymorphism with breast cancer risk and clinicopathologic features of tumor // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 2018. — Vol. 52, №8. — P. 827-832.



УДК 618.173-06:618.174

**Е.А. САНДАКОВА<sup>1</sup>, И.Г. ЖУКОВСКАЯ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск

## Клинико-морфологические аспекты аномальных маточных кровотечений в периоде менопаузального перехода

### Контактная информация:

**Жуковская Инна Геннадиевна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии

**Адрес:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; **тел.** +7-922-505-61-41; **e-mail:** zhoukovskaya@mail.ru

**Цель работы.** Изучение состояния здоровья и результатов клинико-морфологических исследований у женщин в периоде менопаузального перехода (43-55 лет) с аномальными маточными кровотечениями (АМК), потребовавшими хирургического гемостаза.

**Материал и методы.** Группу наблюдения I составили 50 пациенток с АМК, у которых были показания для проведения биопсии эндометрия под контролем гистероскопии; в группу сравнения II вошли 30 женщин аналогичного возраста с нормальной менструальной функцией. Методы исследования включали анкетирование по опроснику (для оценки менструальной кровопотери группы HELP), общий и гинекологический осмотр, бактериоскопическое исследование цервикального секрета, общий анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое сканирование органов малого таза, морфологическое исследование биоптатов эндометрия, консультацию терапевта.

**Результаты.** АМК имеют выраженную коморбидность с ожирением ( $32,0 \pm 6,5\%$  и  $6,7 \pm 4,6\%$ ;  $p < 0,01$ ), гипертонической болезнью ( $52,0 \pm 6,9\%$  и  $13,3 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о важной роли метаболических расстройств в формировании этой патологии. Большое значение в генезе АМК имеют особенности репродуктивного поведения женщин — раннее начало половой жизни ( $50,0 \pm 7,1\%$  и  $16,6 \pm 6,8\%$ ;  $p < 0,001$ ), наличие хирургических абортов, приверженность к инертным внутриматочным контрацептивам ( $48,0 \pm 7,1\%$  и  $20,0 \pm 7,3\%$ ;  $p < 0,05$ ), а также курение (у  $32,0 \pm 6,6\%$  и  $13,6 \pm 6,1\%$ ;  $p < 0,05$ ). Основными причинами АМК являются как овуляторные и эндометриальные дисфункции (30,0%), так и структурные поражения матки (70,0%).

**Заключение.** Проблема АМК требует междисциплинарного взаимодействия акушеров-гинекологов, специалистов ультразвуковой диагностики, морфологов, терапевтов, эндокринологов для идентификации этиологических факторов и разработки персонализированных лечебно-профилактических программ.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, менопаузальный переход.

(Для цитирования: Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Клинико-морфологические аспекты аномальных маточных кровотечений в периоде менопаузального перехода. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 72-76)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-72-76

**Е.А. SANDAKOVA<sup>1</sup>, I.G. ZHUKOVSKAYA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm

<sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk

## Clinical-morphological aspects of abnormal uterine bleeding in menopausal period

### Contact details:

**Zhukovskaya I.G.** – MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 281 Kommunarov Str., 426034, Izhevsk, Udmurt Republic, **tel.:** +7-922-505-61-41, **e-mail:** zhoukovskaya@mail.ru

**Research objective:** to study the state of health results of clinical-morphologic examination in women during menopausal period (43-55 y.o.), diagnosed with abnormal uterine bleeding (AUB) and requiring surgical haemostasis.

**Material and methods.** The control group I included 50 female patients with AUB who had indications for endometrial biopsy within hysteroscopic procedure; the comparison group II consisted of 30 female patients of the same age having normal menstrual cycle. The research methods included questioning (HELP assessment of menstrual blood loss), standard clinic check-ups and pelvic

examinations, cervical secretion bacterioscopy, general blood test and urine analysis, pelvic ultrasound scanning, morphological study of endometrium biopsy samples, and consultation of a physician.

**Results.** AUB is obviously co-morbid with obesity ( $32.0 \pm 6.5\%$  and  $6.7 \pm 4.6\%$ ;  $p < 0.01$ ) and hypertension ( $52.0 \pm 6.9\%$  and  $13.3 \pm 3.1\%$ ;  $p < 0.001$ ) that indicates a huge contribution of metabolic disorders into the development of the condition discussed. Individual peculiarities in women's reproductive behavior are risk factors of AUB, such as early start of sex life ( $50.0 \pm 7.1\%$  and  $16.6 \pm 6.8\%$ ;  $p < 0.001$ ), surgical abortions, active use of inert intrauterine contraceptives ( $48.0 \pm 7.1\%$  and  $20.0 \pm 7.3\%$ ;  $p < 0.05$ ), and smoking ( $32.0 \pm 6.6\%$  and  $13.6 \pm 6.1\%$ ;  $p < 0.05$ ). The main causes of AUB are ovulatory and endometrial dysfunctions (30.0%) and uterine structural changes (70.0%).

**Conclusion.** The problem of AUB demands interdisciplinary approach and close collaboration of obstetricians-gynaecologists, ultrasound diagnostic specialists, morphologists, physicians, and endocrinologists. It will contribute to the proper identification of AUB cause factors and development of individualized medical and preventive treatment courses.

**Key words:** abnormal uterine bleeding, menopausal period.

(For citation: Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Clinical-morphological aspects of abnormal uterine bleeding in menopausal period. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 72-76)

**Введение.** В период угасания репродуктивной функции одной из самых частых причин обращения пациенток к гинекологу становятся аномальные маточные кровотечения (АМК), нередко требующие urgentной помощи [1, 2]. Хотя бы один эпизод такого кровотечения в этот период жизни отмечают не менее 50% женщин [3]. Причинами АМК служат структурные нарушения в матке и овulatoryная и/или эндометриальная дисфункция [4]. Органические причины АМК — миома матки, аденомиоз, реже рак, регистрируются в 30% [5]. В значительной части случаев АМК обусловлены ановуляцией и дефицитом прогестерона, приводящих к гиперпластическим процессам эндометрия, законотерно возникающим в периоде менопаузального перехода [6]. Ряд авторов отмечает, что соматические заболевания и метаболические расстройства также вносят значимый вклад в формирование данной патологии [7, 8]. Несмотря на успешное применение методов хирургического и медикаментозного гемостаза с целью остановки маточных кровотечений, медико-социальная проблема АМК в периоде менопаузального перехода остается нерешенной, поскольку данные заболевания у две трети пациенток рецидивируют, в 60% наблюдений приводят к железодефицитной анемии, снижению работоспособности и качества жизни [9, 10]. При этом важнейшее значение приобретает противорецидивное лечение [11]. Выяснение причин формирования АМК, осложняющих течение периода менопаузального перехода, с целью поиска путей их устранения — важнейший этап в работе с такими пациентками

**Целью работы** явилось изучение состояния здоровья и результатов клинко-морфологических исследований у женщин периода менопаузального перехода с АМК, потребовавшими хирургического гемостаза.

**Материал и методы.** Обследовано 80 женщин в периоде менопаузального перехода от 43 до 55 лет. Из них группу наблюдения (группу I) составили 50 пациенток (средний возраст —  $47,4 \pm 2,9$  лет) с АМК, у которых были показания для проведения биопсии эндометрия под контролем гистероскопии, в частности, эхографические признаки патологии эндометрия, наличие факторов риска по атипической гиперплазии и раку эндометрия [12]. В группу сравнения (группу II) вошли 30 женщин аналогичного возраста (средний возраст  $48,1 \pm 2,3$  лет) с нормальной менструальной функцией. Группы были сопоставимы по месту проживания, количеству по-

ловых партнеров в течение жизни (3-4), семейному положению. Методы исследования включали анкетирование по опроснику, конкретизирующему характер менструальных кровотечений (10 вопросов адаптированного углубленного опросника для объективизации менструальной кровопотери, разработанного международной группой экспертов HELP (HMB: Evidence-based Learning for Best Practice: обучение, основанное на доказательных данных, для получения лучших результатов — [13]), общий и гинекологический осмотр, бактериоскопическое исследование цервикального секрета, общий анализ крови, общий анализ мочи, морфологическое исследование биоптатов эндометрия. Все женщины проконсультированы терапевтом. Ультразвуковое сканирование органов малого таза осуществлялось по общепринятой методике (Mindray 5 с применением конвексного 3,5–5 МГц и трансвагинального 3,5–5 МГц датчиков).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Statistica 6,0. При оценке статистической значимости различий ( $p$ ) применялись: для двух количественных признаков при нормальном распределении — сравнение средних в % (M) и ошибки средней (m) с помощью параметрического критерия (парный t-критерий Стьюдента); для двух качественных признаков — сравнение распределений с помощью непараметрического критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия (для любого из примененных критериев) считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Экстрагенитальная патология у пациенток с АМК встречалась статистически значимо чаще, чем у женщин группы сравнения. Ожирение было зарегистрировано у  $32,0 \pm 6,6\%$  и  $6,7 \pm 4,6\%$  обследованных ( $p < 0,01$ ), артериальная гипертензия — у  $52,0 \pm 6,9\%$  и  $13,3 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,001$ ). Заболевания щитовидной железы, манифестирующие гипотиреозом, диагностированы только у женщин I группы и составили  $4,0 \pm 2,8\%$ . На каждую женщину I группы приходилось, в среднем, по 2,8 экстрагенитальных заболеваний, тогда как в группе II — только 1,7. Частота курения у женщин с АМК была статистически значима выше, чем в контрольной группе —  $32,0 \pm 6,6\%$  и  $13,0 \pm 6,1\%$  соответственно,  $p < 0,05$ . Отягощенная наследственность по ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету была

Таблица 1.

**Характеристика менструальных кровотечений по данным адаптированного углубленного опросника для оценки менструальной кровопотери группы международных экспертов HELP (M+m)**

Table 1.

**Characteristic of menstrual bleeding by the data of adapted in-depth questionnaire to menstrual blood loss assessment by HELP international expert group (M+m)**

Вопросы анкеты	Группа I (%)	Группа II (%)	p
1. Могли ли Вы сказать про свою менструацию словами «льет как из ведра (крана)»?	73,0±6,2	10,0±5,5	p<0,001
2. Продолжительность вашей менструации неделя и больше?	27,0±6,3	7,0±4,7	p<0,05
3. Вынуждены ли Вы в период менструации менять свой образ жизни (ограничивать себя в спорте, развлечениях)?	54,0±7,0	40,0±3,6	p>0,05
4. Необходимо ли у Вас менять гигиенические средства ночью?	30,0±6,5	3,0±3,1	p<0,001
5. Испытываете ли Вы боль или спазмы во время менструации?	64,0±6,8	33,0±8,6	p<0,01
6. Во время «обильных» дней приходилось ли Вам когда-нибудь менять гигиенические средства чаще чем каждые 4 часа?	27,0±6,3	7,0±4,7	p<0,05
7. Бывают ли у Вас сгустки крови во время менструации?	82,0±5,4	69,0±8,4	p>0,05
8. Переживаете ли Вы по поводу неприятных ситуаций, которые могут возникнуть во время менструации?	73,0±6,3	36,0±8,8	p<0,001
9. Стараетесь ли Вы носить более темные цвета в одежде, когда выходите из дома в период менструации?	91,0±4,8	50,0±9,1	p<0,001
10. Вы испытывали слабость, снижение работоспособности в этот период?	55,0±7,0	23,0±7,7	p<0,01

выявлена у 64,0±6,8% женщин I группы, во II — у 30,0±8,4% (p<0,01).

Субъективно считали свои менструации как обильные только 50,0±7,1% женщин I группы, однако результаты анкетирования с использованием адаптированного опросника для оценки менструальной кровопотери группы международных экспертов HELP и оценка уровня гемоглобина показали, что все женщины этой группы имели гиперменструальный синдром (табл. 1).

В группе II, которая была представлена женщинами с нормальными менструациями и неизменными параметрами гемоглобина и эритроцитарных индексов, значительная часть давала положительные ответы на вопросы анкеты: вынуждены ли Вы в период менструации менять свой образ жизни (ограничивать себя в спорте, развлечениях?); бывают ли у Вас сгустки крови во время менструации?, отражающие наличие обильных менструальных кровотечений. При изучении динамики изменений менструальной функции было отмечено, что в группе с АМК у 24,0±6,0% пациенток проблема регистрировалась в течение пяти лет, а у 76,0% гиперменструальный синдром существовал еще в течение более длительного времени (у 20,0% с менархе).

О роли репродуктивного поведения в формировании АМК свидетельствовали данные анамнеза пациенток. Так, сексуальный дебют до 18 лет реги-

стрировался у 50,0±7,1% женщин с АМК, в группе II только у 16,6±6,8 (p<0,001), что еще раз подтверждает известный факт неблагоприятного влияния ранней половой жизни даже на течение периода менопаузального перехода. Репродуктивная функция женщин I группы характеризовалась трехкратным превышением числа хирургических абортов. Частота родов по сравнению со II группой у обследованных обеих групп была одинаковой, составив в среднем 2,0. Среди методов контрацепции (по данным анамнеза в течение жизни) женщины с АМК отдавали предпочтение инертным внутриматочным контрацептивам в 2,5 раза чаще, чем пациентки с нормальной менструальной функцией (48,0±7,1% и 20,0±7,3% пациенток; p<0,05), а гормональную контрацепцию использовали в 4,5 раза реже (5,0±3,1% и 23,3±7,7% опрошенных соответственно; p<0,05). Очевидна связь репродуктивного поведения с формированием органических заболеваний матки, так сочетанную гинекологическую патологию, включавшую воспалительные заболевания органов малого таза, шейки матки, миому матки, аденомиоз имели 63,0±6,6% женщин с АМК и 36,0±8,7% % женщин группы сравнения (p<0,05).

Ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин I группы выявило такие структурные изменения матки, как миома — 40,0±6,9%, ги-



Таблица 2.

**Данные гистологического исследования биоптатов эндометрия у женщин с АМК в периоде менопаузального перехода**

Table 2.

**Data of histological examination of endometrial biopsy samples in women with AUB during menopausal period**

Морфологическая характеристика	Частота (M+m)
Нормальный эндометрий фазы пролиферации	20,0±5,7%
Нормальный эндометрий фазы секреции	10,0±4,2%
Железисто-фиброзный полип эндометрия	20,0±5,7%
Железистый полип эндометрия	16,0±5,2%
Хронический эндометрит	4,0±2,5%
Гиперплазия эндометрия без атипии	26,0±6,2%
Атипическая гиперплазия эндометрия	4,0±2,5%

перплазия эндометрия — 28,0±6,3%, аденомиоз — 20,0±5,7%, полипы эндометрия — 18,0±5,4%.

При анализе «anamnesis morbi» отмечалось, что значительная часть женщин обращалась за помощью лишь в ситуациях, требующих экстренного гемостаза, и часто с уже развившейся железодефицитной анемией (средний показатель уровня гемоглобина — 89,5±2,5 г/л; в группе II — 121,0±2,7 г/л  $p < 0,001$ ). Позднее обращение за медицинской помощью и вышеуказанные особенности репродуктивного поведения, курение, свидетельствуют о возможной роли социального фактора — уровня культуры, гигиенической грамотности женщин, недостаточной информированности пациенток об опасностях безответственного репродуктивного поведения.

При оценке результатов морфологического исследования значительные трудности вызывало отсутствие единых подходов морфологов к гистологической оценке эндометрия, использование устаревших классификаций гиперпластических процессов эндометрия. Так в заключениях присутствовали такие дефиниции, как «железисто-кистозная гиперплазия эндометрия», «активная форма железисто-кистозной гиперплазии эндометрия», а иногда непонятные термины, например «фрагменты ультраменструального распада эндометрия». В то время как ВОЗ с 2014 года рекомендует придерживаться бинарной классификации гиперпластических процессов: гиперплазия эндометрия без атипии и с атипией. Имеющиеся результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия у женщин с АМК удалось систематизировать следующим образом (табл. 2)

Как видно из таблицы 2, в генезе АМК, по данным гистологического исследования, почти у половины пациенток имел место хронический воспалительный процесс, который у 4,0% был квалифицирован как хронический эндометрит и у 36,0% он реализовался в формировании железисто-фиброзных и железистых полипов эндометрия, что вполне логично, поскольку в анамнезе этих женщин были неоднократные хирургические аборты и негормональная внутриматочная контрацепция. Второе ме-

сто в структуре морфологического исследования занимали гиперпластические процессы эндометрия (26,0% без атипии и 4,0% с атипией), которые связаны с метаболическими нарушениями. Частота ожирения по сравнению с нормальной массой тела была существенно выше среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и составила 61,8±6,8% ( $n=1$ ;  $\chi^2=13,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Почти у каждой третьей женщины гистологическое исследование эндометрия было малоинформативным в плане выявления причин кровотечения, поскольку эндометрий при этом интерпретировался как нормальный, соответствующий пролиферативной или секреторной фазе, а хронический эндометрит был диагностирован в 4,0% случаев при клинических данных, указывающих на наличие такового. Возможно, такие результаты обусловлены невысоким качеством морфологического исследования. Проведенное исследование показывает также, что к морфологическим заключениям не следует относиться как к истине в последней инстанции, поскольку врачи-гистологи не дают детального описания состояния эндометрия, нередко ограничиваясь заключениями, выходящими за рамки современной гистологической классификации. Обращает на себя внимание отсутствие эхографически-морфологических параллелей: так по результатам ультразвукового сканирования патология эндометрия была выявлена только у 46,0% пациенток, а по данным морфологического исследования — у 70,0% женщин. Чувствительность эхографии для выявления структурных изменений эндометрия в нашем исследовании составила 65,7%, что ниже показателей, приведенных Доброхотовой Ю.Э., 2018, — 89,0% [14] и, скорее всего, свидетельствует об уровне эхографической аппаратуры и квалификации врачей ультразвуковой диагностики в условиях обычной городской больницы.

**Заключение.** АМК являются одной из самых частых причин обращения к гинекологу женщин периода менопаузального перехода. Причинами АМК являются как овуляторные и эндометриальные дисфункции (30,0%), так и структурные поражения матки (70,0%). В генезе АМК про-



слеживается немаловажное значение репродуктивного поведения женщин — раннее начало половой жизни ( $50,0 \pm 7,1\%$ ), наличие хирургических аборт, использование инертной внутриматочной ( $48,0 \pm 7,1\%$ ) или рутинной контрацепции ( $47,0 \pm 7,0\%$ ). Возможно, имеют значение и личностные особенности пациенток, а именно, приверженность к курению ( $32,0 \pm 6,6\%$ ), позднее обращение к врачу, ожирение, что свидетельствует о безответственном отношении женщин к своему здоровью. Вышесказанное диктует необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на устранение модифицируемых факторов риска развития АМК, повышение информированности женщин о связи репродуктивного поведения с течением периода менопаузального перехода, предопределенного сформированными в течение жизни вредными привычками, гинекологическими заболеваниями, наличием соматической патологии и отношением к своему здоровью.

Пациентки с АМК имеют выраженную коморбидность по соматической патологии: ожирению ( $32,0 \pm 6,6\%$ ), гипертонической болезнью ( $52,0 \pm 5,9\%$ ), а также отягощенную наследственность по сахарному диабету ( $64,0 \pm 6,8\%$ ), что свидетельствует о важной роли метаболических расстройств в формировании АМК в периоде менопаузального перехода. Можно предположить, что обменные нарушения являются не только причиной, но и в определенной степени последствиями гипоксических расстройств, вызванных хронической железодефицитной анемией вследствие кровотечений.

Основными причинами АМК, по данным морфологического исследования, являются длительные хронические воспалительные процессы в матке с формированием полипов ( $40,0 \pm 6,9\%$ ), собственно гиперпластические процессы, обусловленные нарушением процессов овуляции и системными метаболическими расстройствами ( $30,0 \pm 6,4\%$ ). В одной трети случаев гистологическое исследование не определило генез кровотечения, поскольку причиной оказалась патология миометрия (миома и аденомиоз —  $30,0 \pm 6,4\%$ ), а эндометрий при этом интерпретировался как нормальный, соответствующий пролиферативной или секреторной фазе.

Ценность эхографических и морфологических исследований при АМК бесспорна, однако их информативность существенно зависит от качества оборудования и квалификации врачей. Клинико-анамнестические данные при выборе тактики ведения пациенток имеют более важное значение, особенно, когда нет корреляции клинических данных с результатами дополнительных методов исследования — ультразвукового и гистологического. Полученные результаты (информативность результатов эхографии в сопоставлении с морфологическим исследованием —  $65,7\%$ ) свидетельствуют о необхо-

димости повышения уровня выполнения дополнительных методов исследования.

Постановка диагноза, оказание помощи женщинам с АМК в периоде менопаузального перехода предполагает тесное взаимодействие акушеров-гинекологов с врачами ультразвуковой диагностики, морфологами, терапевтами, эндокринологами для объективной оценки, максимально точной идентификации патологии, формирования единого клинического диагноза и разработки долгосрочных персонализированных лечебно-профилактических программ. Первым этапом оказания медицинской помощи женщинам с АМК в периоде менопаузального перехода является остановка кровотечения, за которым должна следовать противорецидивная терапия с учетом фоновых гинекологических заболеваний, соматической патологии, метаболических расстройств.

**Жуковская И.Г.**

<https://orcid.org/0000-0002-7943-1115>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зайдиева А.Я. Дисфункциональные маточные кровотечения в возрастном аспекте // Медицинский Совет. – 2012. – № 3. – С. 78–82.
2. Осмоналиева А.Т. Ультразвуковые показатели эндометрия при маточных кровотечениях у женщин в климактерическом периоде // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. – № 4. – С. 101–103.
3. Singh S. et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women // J. Obstet. Gynaecol Canada. – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 473–475.
4. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельева и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
5. Чернышенко Т.А. Возможности внутриматочной хирургии в лечении больных с аномальными маточными кровотечениями в пременопаузальном периоде // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 2, №4 (2). – С.26–33.
6. Кузнецова И.В. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями // Доктор Ру. – 2016. – № 3(120). – С. 25–29.
7. Жуковская И.Г., Ширева Ю.В., Сандакова Е.А. Причинно-следственные взаимосвязи хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин с сопутствующей патологией // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3 (68). – С. 70–73.
8. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А. Состояние соматического здоровья пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 5. – С. 18–25.
9. Тен А.Р. Особенности ведения женщин различных возрастных групп с аномальными маточными кровотечениями // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXXIII, № 5. – С. 32–37.
10. Юлдашева Д.Ю., Усмонова А.Б., Каюмова Д.Т. Сравнительная характеристика причин рецидивирующих дисфункциональных маточных кровотечений в пременопаузальном периоде // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 80–89.
11. Talukdar B., Mahela S. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens // Midlife Health. – 2016. – Vol. 7, № 2 – P. 73–77.
12. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – 48 с.
13. Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 47–55.
14. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 112 с.

УДК 615.256.5:618.15

**Р.И. ГАБИДУЛЛИНА<sup>1</sup>, Р.Р. БАГИРЛИ<sup>1</sup>, А.М. ШАРАПОВА<sup>2</sup>, Э.И. ГАЛИМЬЯНОВА<sup>1</sup>, Э.Р. МИНГАЛЕВА<sup>1</sup>, Д.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Поволжский центр онкодиагностики, г. Казань

## Влияние пролонгированного режима КОК на состояние вагинальной среды женщин

**Контактная информация:****Габидуллина Рушанья Исмагиловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева  
**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-917-28-99-310, **e-mail:** ru.gabidullina@yandex.ru

**Цель исследования** — изучить влияние гибкого пролонгированного режима комбинированной оральной контрацепции (КОК) на состояние вагинальной среды и уровень половых стероидов у женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 54 женщины, нуждающиеся в контрацепции, в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст ( $M \pm m$ ) составил  $27,5 \pm 6,8$  лет. До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли состояние влагалища по степени чистоты вагинального мазка, увлажненности и кислотности (pH), состоянию микрофлоры влагалища, а также уровень половых гормонов в крови.

**Результаты.** Через 6 месяцев применения КОК в гибком пролонгированном режиме во влагалище определялась нормофлора с преобладанием лактобактерий, произошло статистически значимое повышение кислотности влагалища без изменения увлажненности. На фоне применения КОК выявлено статистически значимое снижение уровня эстрадиола, свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов, повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСГС). Выявлена статистически значимая корреляция кислотности влагалища с уровнем эстрадиола, свободного тестостерона и индексом свободных андрогенов, отрицательная корреляция с уровнем ГСГС. На увлажненность влагалища значимое влияние оказывал уровень эстрадиола.

**Заключение.** Использование гибкого пролонгированного режима КОК в течение 6 месяцев способствует доминированию в ваготипе лактобацилл, повышению кислотности влагалища на фоне снижения уровня эстрадиола и свободного тестостерона.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, вагинальная среда, микрофлора влагалища, лактобактерии.

(Для цитирования: Габидуллина Р.И., Багирли Р.Р., Шарапова А.М., Галимьянова Э.И., Мингалеева Э.Р., Алиева Д.М. Влияние пролонгированного режима КОК на состояние вагинальной среды женщин. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 77-80)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-77-80

**R.I. GABIDULLINA<sup>1</sup>, R.R. BAGIRLI<sup>1</sup>, A.M. SHARAPOVA<sup>2</sup>, E.I. GALIMYANOVA<sup>1</sup>, E.R. MINGALEVA<sup>1</sup>, D.M. ALIEVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Volga region Center for Oncodiagnosics, Kazan

## Impact of prolonged regime of combined oral contraceptives on vaginal medium

**Contact details:****Gabidullina R.I.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-28-99-310, **e-mail:** ru.gabidullina@yandex.ru

**Objective** — to study the impact of the flexible prolonged regime of combined oral contraception (COC) on the vaginal medium and the level of sex hormones in women of reproductive age.

**Material and methods.** The study involved 54 women needing contraception, aged from 18 to 45 years. The average age was  $27.5 \pm 6.8$  years. Before and after 6 months of using COC, the state of vagina was determined by the purity of vaginal smear, moisture level, acidity (pH), and the condition of the vaginal microbiota, as well as the level of sex hormones in blood.

**Results.** After 6 months of using COC in flexible prolonged regime, normal flora with predominance of lactobacilli was determined; there was a significant increase in vaginal acidity without change of moisture level. Against the background of COC using, a significant

decrease in the level of estradiol, free testosterone and the index of free androgens, and an increase in the level of sex hormone-binding globulin (SHBG) were revealed. A statistically significant correlation between vaginal acidity, the level of estradiol, free testosterone and the index of free androgens, and a negative correlation with the level of SHBG were revealed. The level of estradiol significantly influenced the moisture level of vagina.

**Conclusion.** Using the flexible prolonged regime of COC during 6 months contributes to the dominance of lactobacilli in the vagotype, increasing the acidity of vagina against the background of a decrease in the levels of estradiol and free testosterone.

**Key words:** combined oral contraceptives, vaginal medium, vaginal microbiota, lactobacilli.

(For citation: Gabidullina R.I., Bagirli R.R., Sharapova A.M., Galimyanova E.I., Mingaleva E.R., Alieva D.M. Impact of prolonged regime of combined oral contraceptives on vaginal medium. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 77-80)

Менструальный цикл характеризуется циклическими колебаниями эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Изменения уровня гормонов в предменструальной фазе со снижением прогестерона вызывает физиологическую реакцию, которая заканчивается менструацией, что у многих женщин сопровождается различными симптомами, такими как боль в области таза, головная боль, расстройство настроения и желудочно-кишечный дискомфорт [1]. Сегодня менструацию рассматривают как воспалительное явление, при котором местные и системные эффекты могут вызывать негативные симптомы. У женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), менструальные кровотечения не являются биологически необходимыми и, возможно, поддержка стабильного уровня эстрогенов, прогестерона и андрогенов на протяжении всего цикла более благоприятна [2]. Снижение безгормонального интервала приема КОК, уменьшая частоту запланированных кровотечений, оказывает положительное влияние на повседневную деятельность женщин, включая сексуальную активность, занятия физкультурой и спортом, а также позволяют снизить расходы и уменьшить неудобства, связанные с необходимостью использования средств гигиены [3, 4]. Помимо предоставления женщинам возможности избежать менструации, пролонгированный режим приема КОК стал применяться для лечения эндометриоза, дисменореи, предменструального синдрома [5, 6].

Одним из препаратов, разрешенных к применению в гибком пролонгированном режиме, является КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дросперина (ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг). Гибкий режим с контролем кровотечений во время цикла не только обеспечивает эффективную контрацепцию, характеризуется лучшим профилем кровотечений или мажущих выделений из половых путей, но и приемлемым профилем безопасности, сопоставимым с таковым стандартного и фиксированного пролонгированного режима приема ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг [7]. Изучение всех аспектов влияния гибкого пролонгированного режима на здоровье женщин представляется актуальным.

**Цель исследования** — изучить влияние гибкого пролонгированного режима комбинированной оральной контрацепции на состояние вагинальной среды и уровень половых стероидов у женщин репродуктивного возраста.

#### Материал и методы исследования

Работа выполнена по результатам исследования 54 женщин, нуждающихся в контрацепции, на базе женских консультаций №1 и №3 ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани в период с 2015 по 2019 гг. В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст (M+m) составил

27,5±6,8 лет. Критериями включения в исследование явились репродуктивный возраст пациенток (18-45 лет), ИМТ не более 30, не курящие, либо курящие не более 5 сигарет в сутки, имеющие овуляторный менструальный цикл, желание использовать гормональную контрацепцию в течение 6 месяцев. Критерии исключения: возраст менее 18 и старше 45 лет, беременность, лактационный период, общие противопоказания для приема КОК.

В течение 6 месяцев женщины получали комбинированный оральные контрацептив (КОК), содержащий 20 мкг этинилэстрадиола/3 мг дросперина (ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг) в гибком пролонгированном режиме в соответствии с инструкцией к препарату. Гибкий пролонгированный режим приема ЭЭ 20 мкг/ДРСП 3 мг включал различную длительность получения активных таблеток — от 24 дней (минимально) до 120 дней (максимально) с 4-дневным перерывом. Во время «гибкой фазы» (25–120-й дни цикла) в случае возникновения кровотечений или мажущих выделений из половых путей в течение 3-х дней подряд женщины могли воздерживаться от приема таблеток на протяжении последующих 4-х дней. После 4-дневного интервала без приема таблеток (безгормональная фаза) пациентки начинали новый цикл от 24 до 120 дней.

Дизайн настоящего исследования — неинтервенционное наблюдательное исследование. У всех женщин было получено добровольное информированное согласие. До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли состояние влагалища по степени чистоты вагинального мазка, увлажненности и кислотности (pH), состоянию микрофлоры влагалища, а также уровень половых гормонов в крови.

Увлажнение влагалища определяли с помощью фильтровальной бумаги марки «Ф» (Россия) согласно ГОСТ 12026-76 в виде полосок 100x10 мм, которые подносили к нижнему краю вульварного кольца, сантиметровой лентой измеряли длину увлажненной части. Определение pH (кислотности) вагинальной среды производили с помощью индикаторной бумаги pHSCAN 2.7-10.0 (Россия) со шкалой шагом 0.2-0.4.

Оценку микрофлоры влагалища проводили методами посева на микрофлору содержимого влагалища и теста «Фемофлор» (Россия) методом ПЦР в лаборатории KDL (Казань). Для идентификации вида полученной микрофлоры использовали метод автоматической масс-спектрометрии. Наличие роста условно-патогенных микроорганизмов в титре более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл оценивали как этиологически значимое. Результат оценивался с учетом клинической картины. Тест «Фемофлор» проводился методом ПЦР. Включал в себя определение следующих микроорганизмов и их соотношения с лактобациллами: *Lactobacillus spp*, *Gardnerella vaginalis* ± *Prevotella bivia* ± *Porphyromonas spp.*,

**Таблица 1. Значения уровней гормонов у женщин до начала и через 6 месяцев применения КОК в пролонгированном режиме (M±m)****Table 1. Levels of hormones in women before and after 6 months of using combined oral contraceptives in prolonged regime (M±m)**

Гормоны	До начала приема КОК	Через 6 мес. приема КОК
Эстрадиол, пг/мл	138±53,8	36,4±7,6*
Общий тестостерон, нмоль/л	0,62±0,3	0,5±0,3
Свободный тестостерон, нг/мл	0,76±0,4	0,07±0,04*
ДГЭА-С, мкг/дл	262,7±122,2	237,7±77,8
ГСПС, нмоль/л	73,6±31,2	324,8±78,8*
ИСА	1,9±0,9	0,24±0,1*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  значений до и через 6 месяцев применения КОК в пролонгированном режиме  
 Note: \* —  $p < 0,05$  values before and after 6 months of using combined oral contraceptives in prolonged regime

*Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus (CMV)*, Herpes Simplex Type1, Herpes Simplex Type2.

Исследование уровня гормонов у женщин проводилось на 2-4 сутки менструального цикла. В лаборатории KDL (Казань) методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ИХЛА) на микрочастицах с использованием моноклональных антител в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (Э), общего тестостерона (То), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), надпочечникового андрогена дегидроэпианстерона сульфата (ДГЭА-С), расчетным методом определяли свободный тестостерон (Тсв) и индекс свободных андрогенов (ИСА).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и InStat 3 GraphPad (InStat Consulting, Inc). Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова — Смирнова. Для сравнения двух групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения применяли t-критерий Стьюдента. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся непараметрический метод с использованием критерия Манна — Уитни. За уровень значимости в исследовании принято  $p < 0,05$ . Наличие связи как между количественными показателями, так и между явлениями, оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента.

### Результаты исследования

По результатам гинекологического осмотра, микроскопического исследования отделяемого влагалища у 9 (16,7%) женщин до назначения КОК была выявлена вульвовагинальный кандидоз (ВВК). При бактериологическом исследовании содержимого влагалища была выявлена *k. albicans* в титре более 104 КОЕ/мл. Необходимо отметить, что пациентки до обследования за медицинской помощью не обращались. Всем пациенткам проведена этиопатогенетическая терапия с контролем эффективности

лечения до назначения препаратов КОК. Нормофлора с преобладанием лактобактерий выявлена у 45 (83,3%) женщин. Через 6 месяцев применения КОК по результатам клинического исследования и микроскопии отделяемого влагалища воспалительных заболеваний влагалища не было выявлено. При бактериологическом исследовании микрофлора не высевалась. По результатам исследования (Фемофлор) в ваготипе определялась нормофлора с преобладанием лактобактерий.

Исследование pH вагинального содержимого до и через 6 месяцев применения КОК в пролонгированном режиме показало, что произошло статистически значимое повышение кислотности влагалища. Так, до назначения КОК pH влагалища составило  $4,20 \pm 0,2$  через 6 месяцев —  $4,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ).

Увлажненность влагалища до начала использования КОК составила в основной группе  $1,18 \pm 0,6$  см. Через 6 месяцев использования гибкого пролонгированного режима контрацептива увлажненность незначительно увеличилась до  $1,3 \pm 0,5$  см, однако статистической значимости она не имела ( $p > 0,05$ ).

Анализ уровня гормонов показал, что в целом наблюдались изменения, характерные для действия гормональной контрацепции. Применение КОК в пролонгированном режиме в течение 6 месяцев приводило к статистически значимому падению уровня эстрадиола в крови у женщин в 3,8 раза. Так, до начала приема уровень эстрадиола составлял  $138 \pm 53,8$  пг/мл, через 6 месяцев —  $36,4 \pm 7,8$  пг/мл (табл. 1).

Уровень ГСПС статистически значимо увеличился в 4,4 раза. В конечной точке наблюдения через 6 месяцев применения у женщин, принимавших КОК в гибком пролонгированном режиме, уровень ГСПС в крови составил  $324,8,2 \pm 78,8$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). На фоне применения КОК в пролонгированном режиме выявлено статистически значимое снижение уровня свободного тестостерона в обеих группах и индекса свободных андрогенов (ИСА). Так, через 6 месяцев значение свободного тестостерона (Тсв) составило  $0,07 \pm 0,04$  нг/мл, ИСА —  $0,24 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ). Отмечена тенденция снижения уровня общего тестостерона и надпочечникового андрогена дегидроэпианстерона сульфата (ДГЭА-С) ( $p > 0,05$ ).



Применение метода парных корреляций позволило выявить наличие статистически значимой корреляции pH влагалища с уровнем эстрадиола ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ), свободного тестостерона ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) и индексом свободных андрогенов ( $r=0,4$ ;  $p<0,001$ ). Обнаружена отрицательная корреляция с уровнем ГСПС ( $r=0,35$ ;  $p<0,001$ ). Увлажненность влагалища значимо связана с уровнем эстрадиола ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ).

### Дискуссия

Стимуляция размножения клеток эпителия влагалища и накопление гликогена, способствующие развитию лактобактерий и созданию защитной кислой среды, происходит под воздействием половых гормонов [8]. Комбинированные оральные контрацептивы являются экзогенными гормонами и могут оказывать влияние на влагалище. Так, установлено, что у женщин, использующих КОК, наблюдается снижение частоты бактериального вагиноза (БВ) [9]. По другим данным использование КОК способствует колонизации дрожжей во влагалище у здоровых женщин за счет влияния эстрогенов и повышения кислотности, что может быть predisposing условием для развития кандидозного вульвовагинита [10]. В нашем исследовании 16,7% женщин до назначения КОК имели стертую клиническую картину ВВК, подтвержденную бактериоскопическим и бактериологическим методами исследования. Гормональная контрацепция была назначена после полного излечения. Через 6 месяцев применения КОК в гибком пролонгированном режиме микрофлора из влагалища не высеивалась, в ваготипе доминировали лактобактерии, кислотность статистически значимо повышалась. Это согласуется с результатами фундаментального исследования D.A. Eschenbach и соавт., в котором изменения количества и спектра влагалищных бактерий среди пользовательниц КОК оказалось незначительным. Кроме того, авторы не выявили влияния КОК на кольпоскопическую и гистологическую картины эпителия влагалища, количество вагинальных и цервикальных выделений. Мы также не обнаружили изменения увлажненности влагалища [11].

Выявленная в настоящем исследовании нормофлора с преобладанием лактобактерий через 6 месяцев применения КОК в гибком пролонгированном режиме, согласуется с результатами многочисленных исследований, опубликованных в последнее время [12, 13]. Brooks и соавт. не только подтвердили положительное влияние КОК на лактобациллы, но и показали, что колонизация осуществлялась перекись продуцирующими видами лактобацилл, такими как *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*. Кроме того, только среди пользовательниц КОК бактерии, ассоциированные с баквагинозом, встречались наиболее редко [13].

Известно, что влагалищный эпителий имеет рецепторы к половым гормонам. Несмотря на выраженное статистически значимое падение уровня эстрадиола и андрогенов в крови, нами не были выявлены ожидаемые отрицательные эффекты в виде снижения увлажненности и кислотности влагалища, хотя нами была выявлена связь этих параметров с уровнем гормонов. Возможно указанные эффекты связаны с отсутствием выраженных циклических колебаний в уровне гормонов при пролонгированном режиме. Исследования в этом направлении необходимо продолжить.

### Выводы

1. Через 6 месяцев применения КОК в гибком пролонгированном режиме определялась нормофлора с преобладанием лактобактерий, произошло статистически значимое повышение кислотности влагалища без изменения увлажненности.
2. На фоне применения КОК выявлено статистически значимое снижение уровня эстрадиола, свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов, повышение ГСПС.
3. Выявлена статистически значимая корреляция кислотности влагалища с уровнем эстрадиола, свободного тестостерона и индексом свободных андрогенов, отрицательная корреляция с уровнем ГСПС. На увлажненность влагалища значимое влияние оказывал уровень эстрадиола.

### Габидуллина Р.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

### Багирли Р.Р. оглы

<https://orcid.org/0000-0002-0211-3872>

### Шарапова А.М

<https://orcid.org/0000-0002-8782-7574>

### Галимьянова Э.И.

<https://orcid.org/0000-0001-5356-641X>

### Мингалева Э.Р.

<https://orcid.org/0000-0002-6711-9079>

### Алиева Д. М. кызы

<https://orcid.org/0000-0003-3637-2941>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nappi R.E., Kaunitz A.M., Bitzer J. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians // *The european journal of contraception and reproductive health care.* — 2016. — Vol. 21, №2. — P. 106-115.
2. Graziottin A., Zanello P.P. Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health // *Minerva Ginecologica.* — 2015. — Vol. 67, №1. — P. 21-34.
3. Edelman A., Micks E., Gallo M.F., et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2014. — 7:CD004695.
4. Ferrero S., Abbamonte L.H., Giordano M., et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? // *Contraception.* — 2006. — Vol. 73. — P. 537-541.
5. Dmitrovic R., Kunselman A.R., Legro R.S. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 1143-1150.
6. Cheewadhanaraks S., Choksuchat C., Dhanaworavibul K., et al. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis associated pain: a randomized comparative trial // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2012. — Vol. 74. — P. 151-156.
7. Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P. et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* — 2012. — Vol. 38. — P. 73-83.
8. Levin R.J. Measuring female genital functions—A research essential but still a clinical luxury? // *Sex Relationship Ther.* — 2004. — №19. — P. 191-200.
9. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M. et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8, №9. — e 73055.
10. Fosch S., Yones C., Trossero M. et al. Influence of contraception on basic vaginal states: A prospective study // *Health.* — 2015. — №7. — P. 238-244.
11. Eschenbach D.A., Patton D.L., Meier A., et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium // *Contraception.* — 2000. — №62. — P. 107-112.
12. Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L. et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome // *Contraception.* — 2017. — Vol. 95, №4. — P. 405-413.
13. Fosch S.E., Ficoresco C.A., Marchesi A. et al. Contraception: Influence on Vaginal Microbiota and Identification of Vaginal Lactobacilli Using MALDI-TOF MS and 16S rDNA Sequencing // *Open Microbiol. J.* — 2018. — №12. — P. 218-229.



УДК 616.97 (470.41)

**Д.Р. АГЛИУЛЛИН<sup>1</sup>, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА<sup>1,2</sup>, Р.З. ИБРАГИМОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

## Эпидемический процесс при инфекциях, передаваемых половым путем

### Контактная информация:

**Аглиуллин Дамир Ришатович** — ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-927-244-41-12, **e-mail:** agliullin.damir85@yandex.ru

**Цель работы** — характеристика эпидемического процесса при инфекциях, передаваемых половым путем, в Республике Татарстан.

**Материал и методы.** С использованием программы Microsoft Excel 2010 и статистического пакета R–Studio проанализированы данные заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Статистическая значимость тенденции многолетней динамики инцидентности определена с помощью 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и критерия Стьюдента *t*.

**Результаты.** Установлена статистически значимая тенденция к снижению заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации, Республике Татарстан и г. Казани. В нозологической структуре инфекций, передаваемых половым путем, в 2018 году по сравнению с 2014 годом доля заболеваемости сифилисом не изменилась (6%), а гонореей (5,4%) — снизилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ). За пятилетний период (2014–2018 гг.) в республике в структуре инфекций, передаваемых половым путем, по-прежнему, преобладает доля аногенитальных бородавок (41%) и хламидиоз (22%).

**Заключение.** Инфекции, передаваемые половым путем, по-прежнему остаются важной проблемой в здравоохранении. На фоне снижения заболеваемости профилактические и противоэпидемические мероприятия не теряют свою актуальность.

**Ключевые слова:** инфекции, передаваемые половым путем, заболеваемость, эпидемический процесс.

(Для цитирования: Аглиуллин Д.Р., Еремеева Ж.Г., Ибрагимова Р.З. Эпидемический процесс при инфекциях, передаваемых половым путем. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 81–84)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-81-84

**D.R. AGLIULLIN<sup>1</sup>, Zh.G. EREMEEVA<sup>1,2</sup>, R.Z. IBRAGIMOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan,

<sup>2</sup>Republican Clinical Dermatology and Venereology Dispensary, Kazan

## Epidemic process in sexually transmitted infections

### Contact details:

**Agliullin D.R.** — Assistant of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-927-244-41-12, **e-mail:** agliullin.damir85@yandex.ru

*The work objective is to characterize the epidemic process in sexually transmitted infections in the Republic of Tatarstan.*

**Materials and methods.** Using Microsoft Excel 2010 and R–Studio statistical package, the data on the incidence of sexually transmitted infections were analyzed. Statistical significance of the long-term dynamics of the incidence of sexually transmitted infections was shown with 95% confidence intervals and Student *t*-test.

**Results.** A reliable trend towards a decrease in the incidence of sexually transmitted infections has been established in the Russian Federation, the Republic of Tatarstan and the city of Kazan. In the nosological structure of sexually transmitted infections, in 2018 compared with 2014, the incidence of syphilis did not change (6%), and gonorrhea (5.4%) decreased by 2 times ( $p < 0.05$ ). In the five-year period (2014–2018) in the Republic of Tatarstan, anogenital warts (41%) and chlamydia (22%) continue to dominate in the structure of sexually transmitted infections.

**Conclusion.** Sexually transmitted infections remain an important problem in healthcare. While their incidence decreases, preventive and anti-epidemic measures do not lose their topicality.

**Key words:** sexually transmitted infections, morbidity, epidemic process.

(For citation: Agliullin D.R., Ereemeeva Zh.G., Ibragimova R.Z. Epidemic process in sexually transmitted infections. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 81-84)

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), включены в группу социально-значимых заболеваний, которые представляют угрозу для здоровья общества, в т.ч. репродуктивного [1]. Острое, в некоторых случаях затяжное течение, а также отдаленные исходы ИППП: поражение других органов и систем организма, бесплодие, онкологические заболевания, инфицирование женщин и детей, летальные исходы остаются нерешенной медико-социальной проблемой для практического здравоохранения [2, 3].

Проблема ИППП актуальна не только в работе врача-дерматовенеролога, но представляет интерес для врачей других узких специальностей: эпидемиологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, урологов, неонатологов и педиатров, врачей лабораторной диагностики, офтальмологов, невропатологов, терапевтов.

**Цель исследования** — характеристика эпидемического процесса при ИППП в Республике Татарстан (РТ).

#### Материал и методы

В ходе исследования проанализированы истории болезни и амбулаторные карты пациентов с установленным диагнозом ИППП на основе клинико-эпидемиологического и лабораторного обследования. Данные статистической отчетности кожно-венерологического диспансера были проанализированы с использованием методов описательной эпидемиологии в программе Microsoft Excel 2010 и статистического пакета R-Studio. Нормальность распределения количественного признака в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Качественные данные представлены в виде относительного показателя (доли, %).

Изучена тенденция и структура заболеваемости ИППП в Российской Федерации (РФ) и РТ за период 2014-2018 гг., г. Казани — за 2009-2018 гг. Для оценки наличия (отсутствия) тенденции заболеваемости использовался уровень статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ). Статистическая значимость тенденции многолетней динамики определена с помощью 95% доверительных интервалов (95% ДИ), т.е.  $I \pm 2m$  [4]. Если ДИ теоретических показателей заболеваемости (I теор) первого и последнего года изучаемого периода не перекрывали друг друга, значит, отмечалась статистически значимая тенденция. В случае перекрытия ДИ друг друга рассчитывался критерий t Стьюдента, при значении которого  $\geq 1,96$  тенденция считалась статистически значимой. Значение t-критерия Стьюдента рассчитывался по следующей формуле:

$$t = \frac{I_1 - I_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где:  $I_1$  и  $I_2$  — сравниваемые показатели инцидентности,  $m_1$  и  $m_2$  — средние ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями, указанными в соответствующих справоч-

ных таблицах. Различия показателей считались статистически значимыми при вероятности  $>95\%$ ,  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В группу ИППП включены инфекции, вызываемые [5]:

- бактериями (сифилис, гонорея, бактериальный вагиноз, мягкий шанкр);
- вирусами (гепатит, ВИЧ, герпес, вирус папилломы человека, мононуклеоз, контагиозный моллюск, остроконечная кондилома, цитомегаловирус);
- грибами (кандидоз, опоясывающий лишай);
- паразитами (лобковые вши, чесотка);
- простейшими (трихомониаз, хламидиоз).

По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ИППП заболевают ежегодно 340 млн человек, а число уже инфицированных превышает 1 миллиард. В РТ уровень заболеваемости ИППП составил в 2018 г. 204,6 случая на 100 000 населения [6, 7].

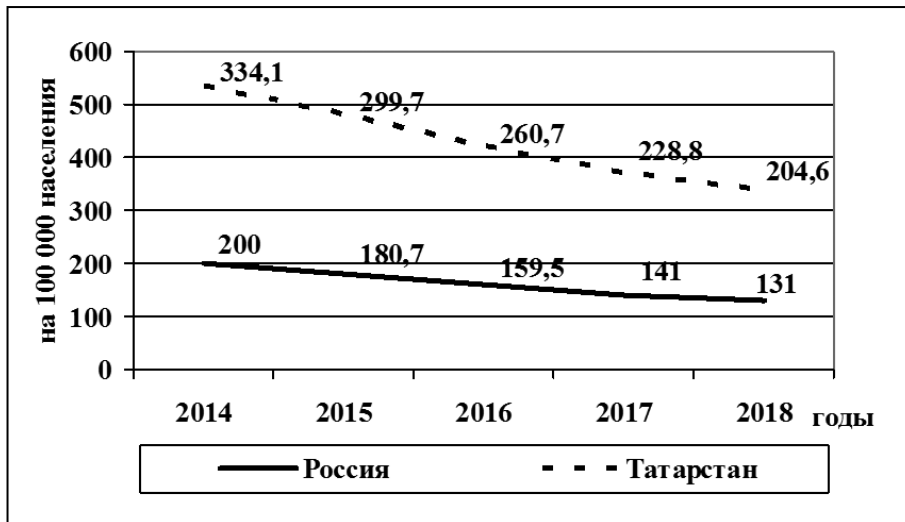
При сравнении 95% доверительных границ теоретических показателей заболеваемости (I теор) за 2014 год (197,24-198,72 на 100 000 населения) и I теор за 2018 год (126,3-127,47 на 100 000 населения) было выявлено, что для динамики годовых показателей заболеваемости ИППП в РФ характерна статистически значимая тенденция к снижению ( $p < 0,05$ ) с  $Tr=88,2\%$ ,  $Tpr=-11,8\%$  (рис. 1).

При сравнении 95% ДИ I теор за 2014 год (325,76-337,36 на 100 000 населения) и I теор за 2018 год (195,08-204,2 на 100 000 населения) для динамики годовых показателей заболеваемости ИППП в РТ установлена статистически значимая тенденция к снижению ( $p < 0,05$ ) с показателями  $Tr=88\%$ ,  $Tpr=-12\%$  (рис. 1).

За 2009-2018 гг. заболеваемость ИППП по г. Казани снизилась в 2,2 раза (рис. 2). При сравнении 95% ДИ I теор за 2009 год (797,29-815,69 на 100 000 населения) и I теор за 2018 год (320,31-331,94 на 100 000 населения) выявлена статистически значимая тенденция к снижению годовых показателей заболеваемости ИППП в Казани ( $p < 0,05$ ) с показателями  $Tr=90\%$ ,  $Tpr=-10\%$ .

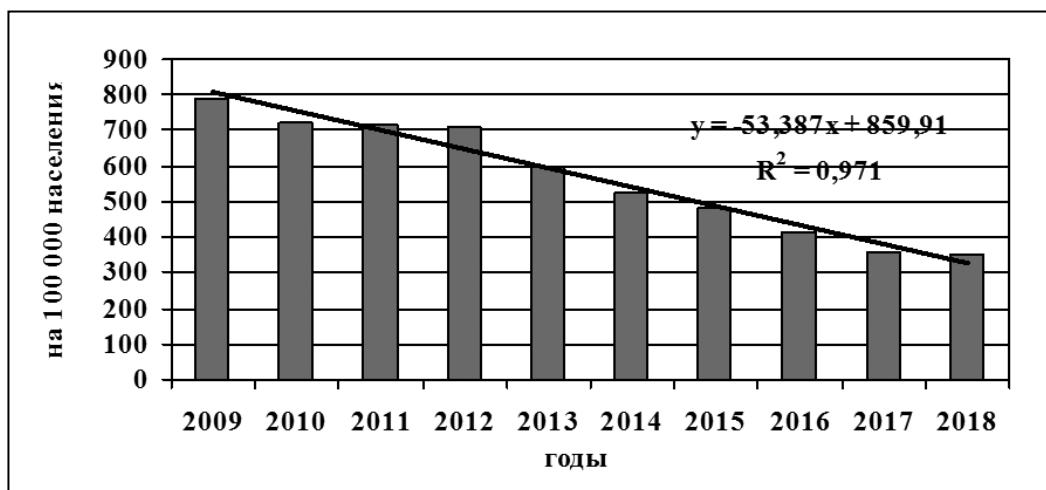
Снижение и стабилизацию показателей инцидентности ИППП некоторые авторы связывают с их неполной регистрацией: из-за отсутствия жалоб, клинических проявлений и доступности лекарственных препаратов для самолечения [8]. На фоне динамического снижения показателей заболеваемости ИППП профилактические и противоэпидемические мероприятия не теряют своей актуальности. Источником инфекции при ИППП является больной человек. В организм человека возбудители ИППП, как правило, попадают половым путем, однако не теряют своей актуальности бытовой путь при тесном контакте с больным человеком, трансплацентарный путь от матери к плоду, трансфузионный — при переливании крови от инфицированного донора [9-12].

Основными факторами риска возникновения и распространения ИППП являются: социально дезадаптированное поведение, в т.ч. беспорядочные половые связи, вредные привычки, частая смена полового партнера, поздняя обращаемость в медицинские учреждения по поводу ИППП или беременности, самолечение в домашних условиях, недоста-



**Рисунок 1. Динамика заболеваемости ИППП в России и Татарстане за 2014-2018 гг. (на 100 000 населения)**

**Figure 1. Dynamics of incidence of sexually transmitted diseases in Russia and Tatarstan in 2014-2018 (per 100 000 population)**



**Рисунок 2. Многолетняя динамика заболеваемости ИППП в г. Казани за 2009-2018 гг. (на 100 000 населения)**

**Figure 2. Long-term dynamics of incidence of sexually transmitted diseases in Kazan in 2009-2018 (per 100 000 population)**

точный уровень первичной профилактики. ИППП встречаются не только в уязвимых группах, но и в социально-благополучных слоях общества, независимо от пола и возраста. В связи с этим предупреждающие мероприятия должны быть направлены на активную пропаганду здорового образа жизни, повышение половой грамотности среди населения в целом, выявление факторов и групп риска для ранней диагностики и своевременного лечения пациентов, в т.ч. превентивного среди контактных.

Структура заболеваемости ИППП среди населения РТ представлена на рисунке 3. В 2018 году по сравнению с 2014 годом доля заболеваемости сифилисом в общей структуре ИППП не изменилась (6%), гонореей (5,4%) — снизилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и значительное место теперь занимают ИППП нового поколения (аногенитальные бородавки (39,6%) и хламидиоз (20,2%)), доля урогенитального герпеса возросла с 6 до 9%, на долю трихомониаза приходится 19,7%. Это связано с планомерно про-

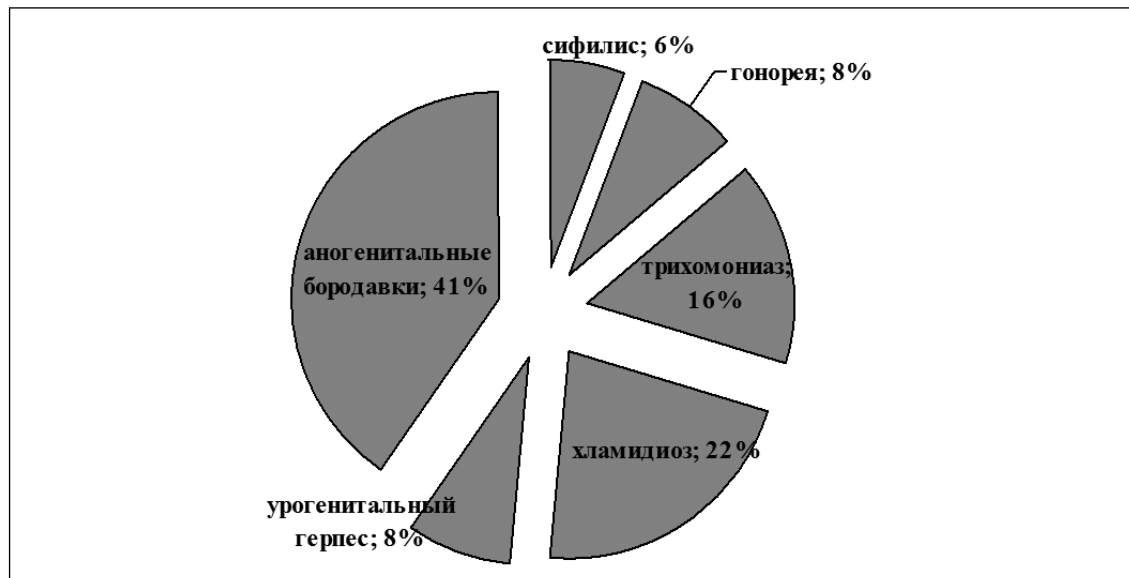
водимыми профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями, направленными на все звенья эпидемического процесса, в том числе появлением новых методов диагностики и улучшением регистрации ИППП нового поколения, увеличением числа обследуемых групп [13].

**Выводы**

1. За 2014-2018 гг. отмечается статистически значимая ( $p < 0,05$ ) тенденция к снижению заболеваемости ИППП в РФ с показателями  $Tp = 90\%$ ,  $Tpr = -10\%$ ;

2. Для динамики годовых показателей заболеваемости ИППП в РТ за 2014-2018 гг. установлена статистически значимая тенденция к снижению с показателями  $Tp = 88\%$ ,  $Tpr = -12\%$ .

3. В г. Казани за 2009-2018 гг. выявлена статистически значимая тенденция к снижению годовых показателей заболеваемости ИППП в Казани ( $p < 0,05$ ) с показателями  $Tp = 90\%$ ,  $Tpr = -10\%$ .



**Рисунок 3. Структура ИППП в РТ за 2014-2018 гг. (доли, %)**

**Figure 3. Structure of sexually transmitted diseases in Tatarstan in 2014-2018 (shares, %)**

4. В РТ в структуре ИППП в 2018 году по сравнению с 2014 годом доля заболеваемости сифилисом не изменилась (6%), а гонореей (5,4%) — снизилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

5. За пятилетний период (2014-2018 гг.) в РТ в структуре ИППП преобладает доля аногенитальных бородавок (41%) и хламидиоз (22%).

#### **Аглиуллин Д.Р.**

<https://orcid.org/0000-0001-7474-609X>

#### **Еремеева Ж.Г.**

<https://orcid.org/0000-0003-2711-0624>

#### **Ибрагимов Р.З.**

<https://orcid.org/0000-0002-3749-9963>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. №715 «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих (с изменениями и дополнениями). URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_50559/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_50559/) (дата обращения 13.02.2019).

2. Баринаева А.Н., Плавинский С.Л., Ерошина К.М., Кубасова К.А. Группы риска как основной источник заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, №4. — С. 97-102.

3. Бохонович Д.А., Лосева О.К., Юдакова В.М., Максимова И.В. Результаты обследования пациентов с сифилисом в анамнезе // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2015. — №6. — С. 59-62.

4. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданов, Е.А. Заруднев. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.

5. Сергеев В.И. Контактный механизм передачи возбудителя инфекционных болезней. Классические и рутинные представления // Медицинский алфавит. — 2016. — №32 (295). — Т. №2. — С. 5-6.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2018 году: Государственный доклад. — Казань: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 361 с.

8. Чекушин Р.Х., Медведева Н.Л. О современных проблемах выявления, регистрации и учета инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) в России // Успехи современного естествознания. — 2005. — №4. — С. 79-80.

9. Иванова М.А., Малыгина Н.С. Механизмы профилактики врожденного и приобретенного сифилиса у детского населения // Социальные аспекты здоровья населения. — 2010. — №2 (14). — С. 17.

10. Шулаева И.В., Воронина Л.Г., Попова Л.Ю. Поведенческие и социальные аспекты серопозитивных по сифилису беременных женщин // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2014. — №2. — С. 196-196.

11. Шамитова Е.Н., Виноградова А.А., Мурзаева А.А. Ретроспективный эпидемиологический анализ динамики заболеваемости микроспории в советском районе Республики Марий Эл за 2015-2017 года // European Student Scientific Journal. — 2018. — №2. — С. 171-175.

12. Кудряшова О.Б., Евстегнеева В.А. Особенности брака крови у доноров Тульского региона // Вестник гематологии. — 2018. — Т. XIV, №4. — С. 37-38.

13. Инфекции, передаваемые половым путем: методические рекомендации / авт.-сост. А.Д. Николаева, Е.А. Гревцова; Ряз. гос. ун-т им. С.А. Есенина. — Рязань, 2011. — 40 с.



УДК 616-007.17:618.214

**Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА, В.И. ЖУРАВЛЕВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Казань

## Пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом при сопутствующей дисплазии соединительной ткани

### Контактная информация:

**Гарифуллова Юлия Владимировна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 236-08-73, **e-mail:** gamil.garifullov@yandex.ru

*В статье представлены результаты модифицированной методики пластики несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом при диагностированной дисплазии соединительной ткани. Являясь фактором риска развития осложненной беременности и родов, дисплазия соединительной ткани может также явиться причиной повторного формирования несостоятельного рубца на матке после выполненной метропластики. Выполнение пластики рубца без иссечения рубцовой ткани в таких случаях позволяет добиться положительного эффекта в виде образования состоятельного рубца на матке при планировании следующей беременности.*

**Ключевые слова:** несостоятельный рубец на матке, пластика, дисплазия соединительной ткани.

**(Для цитирования:** Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом при сопутствующей дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 85-87)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-85-87

**Yu.V. GARIFULLOVA, V.I. ZHURAVLEVA**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Kazan

## Vaginal access repair of uterine scar dehiscence with concomitant connective tissue dysplasia

### Contact details:

**Garifullova Yu.V.** – Assistant Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev

**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, **tel.:** (843) 236-08-73, **e-mail:** gamil.garifullov@yandex.ru

*The article presents the results of a modified repair technique of the uterine scar dehiscence with vaginal access in a patient with connective tissue dysplasia. As a risk factor for pregnancy and parturition complications, connective tissue dysplasia may also cause re-formation of the uterine scar dehiscence after metroplasty. Performing the scar plasty without excision of the scar tissue in such cases allows achieving a positive effect in the form of an adequate uterine scar for planning of the next pregnancy.*

**Key words:** inadequate uterine scar, plasty, connective tissue dysplasia.

**(For citation:** Garifullova Yu.V., Zhuravleva V.I. Vaginal access repair of uterine scar dehiscence with concomitant connective tissue dysplasia. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 85-87)

В настоящее время огромное внимание в современном акушерстве уделяется проблеме «рубца на матке». Это связано, в первую очередь, с прогнозируемой высокой вероятностью возможных осложнений для матери и плода при последующих беременностях и формировании несостоятельного рубца на матке и, особенно, после кесарева сечения. К этим осложнениям относят локализацию плодного яйца в области рубца, что сопряжено с высоким риском кровотечения и разрыва матки уже на малом сроке беременности, аномалий прикрепления плаценты, угрозы разрыва матки по рубцу на поздних сроках, формирования фетоплацентар-

ной недостаточности и хронической гипоксии плода. При отсутствии репродуктивных планов несостоятельный рубец на матке ассоциирован с риском развития эндометриоза рубца, проявляющегося выраженным нарушением менструальной функции. К основным доказанным причинам формирования несостоятельного рубца на матке относят воспалительные заболевания матки (послеродовый эндометрит) и дисплазию соединительной ткани (ДСТ).

ДСТ представляет собой генетически детерминированное нарушение строения соединительной ткани, имеющее генерализованный характер, в котором выделяют 2 большие группы: дифферен-

цированные нарушения соединительной ткани (наиболее частая форма — синдром Марфана) и недифференцированные синдромы ДСТ. Клиническая картина ДСТ включает широкий спектр соматической патологии и специфических состояний: гастроэнтерологические синдромы (птоз органов, приобретенный дивертикулез кишечника, долихосигма и др.), костная патология (плоскостопие, сколиоз позвоночника), сердечно-сосудистые синдромы (пролапсы клапанов, аритмии, варикозное расширение вен, аневризмы сосудов и др.), изменения в легких [1, 2, 3, 4]. В исследовании Денисова А.С. и Загорак Д.П. выделены 5 наиболее значимых диагностических факторов ДСТ, позволяющих выявить ее в амбулаторных условиях: гипермобильность суставов, гиперэластичность кожных покровов, наличие кожных стрий, варикозное расширение вен и (или) геморроидальные узлы, склонность к легкому образованию кровоподтеков [5].

В последнее время все большее внимание клиницистов привлекает влияние ДСТ на течение беременности и родов. Показано, что ДСТ сопряжена с такими осложнениями течения беременности как угроза прерывания, ранние токсикозы, плацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов, развитие преэклампсии и эклампсии, в родах ДСТ является фактором риска развития аномалий родовой деятельности, гипотонических кровотечений, расхождения лонного сочленения, а также рождения детей с низкой массой тела [6, 7, 8, 9]. Предложенная методика оценки уровня N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP) на сроках 22-36 недель позволяет своевременно диагностировать ДСТ и проводить профилактику возможных осложнений беременности и родов [10]. Известные методики пластики несостоятельного рубца влагалищным, лапароскопическим или лапаротомным доступом подразумевают иссечение рубцовой ткани с повторным наложением швов [11, 12, 13]. Однако в случаях дисплазии соединительной ткани данная техника может оказывать неэффективной ввиду невозможности формирования полноценного рубца при исходном дефекте коллагена. Таким образом, актуальным является совершенствование методики пластики несостоятельного рубца на матке в условиях дисплазии соединительной ткани.

#### Материал и методы.

Проведен анализ эффективности пластики несостоятельного рубца на матке у 46 пациенток с диагнозом «несостоятельный рубец на матке» при планировании беременности. Всем пациенткам в предоперационном периоде проведена контрастная соногистерография. Критериями несостоятельного шва явились толщина миометрия в проекции рубца менее 3 мм с формированием ниш различной глубины и протяженности, неоднородность тканей в области рубца, сниженный кровоток. 44 пациенткам выполнена стандартная пластика влагалищным доступом с иссечением рубца на матке. У 2 пациенток с сопутствующим диагнозом «дисплазия соединительной ткани» пластика рубца влагалищным доступом выполнена без иссечения рубца с наложением двухрядного шва. Изменение стандартной методики выполнения операции было обусловлено наличием большого дефекта в области перешейка матки — не менее 1,5 см в высоту и 2 см в ширину, область перешейка представляла собой в обоих случаях объемную нишу из тонкой рубцовой ткани

толщиной не более 1,5 мм. Ушивание области рубца произведено Z-образными швами в два ряда, в результате чего произошло сопоставление мышечных краев дефекта в области перешейка.

Обработку полученных результатов проводили в статистической среде R в программе RStudio с применением критерия Фишера. За уровень значимости в исследовании принято  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Контрольное исследование рубца на матке после пластики влагалищным доступом проведено 46 пациенткам через 12 месяцев после операции. У 41 (89,1%) женщины зафиксировано формирование состоятельного рубца, у 5 (10,9%) пациенток — несостоятельный рубец. Анализ соматического статуса 5 пациенток с формированием несостоятельного рубца на матке выявил следующие клинические маркеры дисплазии соединительной ткани: варикозное расширение вен нижних конечностей и вульвы (100%), кожные стрии (100%), пролапс митрального клапана (80%), плоскостопие (60%), дискинезию желчевыводящих путей (80%). У 2 пациенток с ДСТ и пластикой рубца без иссечения рубцовой ткани через 12 месяцев диагностировано формирование состоятельного рубца с толщиной миометрия в области перешейка не менее 7 мм, без ниш и анэхогенных включений с высоким уровнем кровотока. Через год после операции у одной пациентки наступила беременность, закончившаяся плановой операцией кесарево сечение на сроке 39 недель и 4 дня. Весь период беременности протекал без осложнений, дородовой госпитализации связанной с угрозой прерывания, формированием фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода не было. Динамическое наблюдение за рубцом в течение беременности доказало высокую состоятельность рубца: на сроке 12 недель беременности при проведении первичного скрининга толщина рубца — 8 мм, вторичный скрининг на сроке 22 недели — 6,5 мм, в 36 недель беременности толщина рубца составила 4,2 мм, 39 недель и 1 день — 3,7 мм толщиной. Беременность завершилась плановой операцией кесарево сечение, масса плода — 3600 гр. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка выписана на 5 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Таким образом, пациентки с исходной дисплазией соединительной ткани (7 женщин) характеризуются высокой частотой — 71,4% повторного формирования несостоятельного рубца на матке по сравнению с лицами, не имеющими ДСТ, у которых в 100% случаев через 12 месяцев диагностирован состоятельный рубец (критерий Фишера — 0,00002,  $p < 0,05$ ).

#### Обсуждение

Как показали исследования С.Н. Стяжиной и соавт., наличие ДСТ можно рассматривать как маркер возможных послеоперационных осложнений у хирургических больных [14]. Проведенное нами исследование подтверждает высокую значимость ДСТ в формировании послеоперационных осложнений у гинекологических больных. Несмотря на широкий спектр клинических проявлений ДСТ, подавляющее большинство из них доступно для скрининговой диагностики на догоспитальном этапе. Тенденции современного акушерства не позволяют надеяться на уменьшение частоты кесарева сечения в ближайшем будущем, что неизбежно будет приводить



к увеличению числа пациенток с наличием несостоятельного рубца на матке. Существующие на сегодня методики метропластики с использованием различных доступов к области рубца позволяют максимально минимизировать операционные риски этой сложной высокотехнологичной операции. Модификация методики метропластики без иссечения рубцовой ткани в условиях диагностированной ДСТ открывает новые возможности в решении проблем оперированной матки, что определяет необходимость дальнейшей оценки эффективности предложенного метода.

### Заключение

Пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом является высокоэффективным и доступным методом лечения. Однако не менее чем у 10,9% женщин через год после операции вновь диагностируется несостоятельный рубец на матке. Одной из причин неэффективности проведенного хирургического лечения является наличие сопутствующей дисплазии соединительной ткани. В связи с этим оценка клинических маркеров ДСТ является обязательным этапом прогнозирования повторного формирования несостоятельного рубца на матке после реконструктивной операции. При наличии дисплазии соединительной ткани пластика несостоятельного рубца на матке может быть произведена путем наложения двухрядных швов без иссечения тканей в области рубца, что позволяет закрыть дефект тканей в области перешейка и добиться сохранения созданной толщины рубца в течение последующей беременности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Рожкова М.Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №6. — С. 66-69.
2. Голошубина В.В., Московский С.Н., Березников А.В., Колев В.П. Новые подходы к диагностике и контролю лечения

дисплазии соединительной ткани // Омский научный вестник. — 2010. — №1(94). — С. 30-32

3. Вершинина М.В., Скрипкин Д.А., Нечаева Г.И. и соавт. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани // Пульмонология. — 2013. — №2. — С. 46-51.

4. Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Лазоренко Т.В., Яковенко Н.В. Медико-биологические факторы риска развития дисплазии соединительной ткани у студенческой молодежи Ивановских вузов // Экология человека. — 2017. — №11. — С. 51-55.

5. Денисов А.С., Загорак Д.П. Экспресс-диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы // Пермский медицинский журнал. — 2018. — Т. 35, №5. — С. 36-41.

6. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани // Акушерство и гинекология. — 2012. — №3. — С.4-8.

7. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Виноходова Е.М. и соавт. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве // Успехи современного естествознания. — 2014. — №9-1. — С. 21-23.

8. Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткий А.Л. Дисплазия соединительной ткани и беременность // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76, №11. — С. 80-83.

9. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и соавт. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. — 2003. — Т.81, №8. — С.42-47.

10. Парейшвили В.В., Ситникова О.Г., Вахромеев А.П., Кузьменко Г.Н. и соавт. Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин // Патент на изобретение, №2639820. — 2017. — номер заявки 2016125177, 24.06.2017

11. Попов А.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С. и соавт. Эндоскопические методы диагностики и хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология. — Санкт-Петербург. — 2017. — №31. — С. 54-57.

12. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С. и соавт. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т.17, №4. — С. 51-59.

13. Еремкина В.И., Гарифуллова Ю.В. Реконструктивно-восстановительная пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом вне беременности // Практическая медицина. — 2014. — Т. 1, № 4(80). — С.46-48.

14. Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Черненко М.Л. и соавт. Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений в хирургии, гинекологии, проктологии // Медицинский альманах. — 2013. — №5 (28). — С. 145-147.



УДК 616.62-008.222-055.2-089

**И.И. МУСИН, И.Б. ФАТКУЛЛИНА, Г.Х. ГАЗИЗОВА, Е.М. ПОПОВА, А.Р. МОЛОКАНОВА**  
Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

## Применение лазерной доплеровской флоуметрии и биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза

### Контактная информация:

**Мусин Ильнур Ирекович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО

**Адрес:** 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.** +7-917-467-10-64, **e-mail:** ilnur-musin@yandex.ru

**Цель работы** — оценка состояния микроциркуляции влагалища и применение комплекса упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ послеоперационных осложнений по данным 198 историй болезни пациенток с недержанием мочи. На втором этапе обследовали 65 пациенток, которые в дальнейшем были разделены на две группы: 35 пациенток репродуктивного возраста, 30 пациенток в менопаузе. В дальнейшем пациенткам была проведена лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) для оценки микроциркуляции во влагалище. Для оценки состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия).

**Результаты.** На первом этапе было установлено, что неблагоприятные явления в виде эрозии сетчатого протеза были выявлены у 12 пациенток, при этом все пациентки находились в менопаузе. В связи с этим, было решено сравнить показатели микроциркуляции у женщин репродуктивного возраста (35 пациенток — 1 группа) и пациенток в менопаузе (30 пациенток — 2 группа). При регистрации ЛДФ в первой группе установлено, что  $M = 19,56 \pm 0,58$  пф. ед.,  $\sigma = 3,32 \pm 0,32$  пф. ед.,  $Kv = 16,98\%$ . Во второй группе  $M = 10,89 \pm 0,6$  пф. ед.,  $\sigma = 3,51 \pm 0,56$  пф. ед.,  $Kv = 15,48\%$ . Из этого следует, что у пациенток в менопаузе ЛДФ ниже, чем у женщин репродуктивного возраста. В дальнейшем был предложен комплекс упражнений для укрепления мышц тазового дна с биологической обратной связью, который привел к улучшению показателей ЛДФ во влагалище —  $M = 12,68 \pm 0,4$  пф. ед.,  $\sigma = 3,53 \pm 0,56$  пф. ед.,  $Kv = 15,44\%$ .

**Выводы.** Перед установкой сетчатого протеза всем пациенткам рекомендовано проводить измерение ЛДФ крови с передней стенки влагалища. При регистрации низких показателей ЛДФ крови рекомендовано проведение комплекса упражнений с использованием метода биологической обратной связи с последующей установкой сетчатого протеза и применением комплекса упражнений с использованием метода биологической обратной связи через три месяца после оперативного лечения, с целью профилактики возникновения эрозий сетчатого протеза.

**Ключевые слова:** сетчатые протезы, лазерная доплеровская флоуметрия, биологическая обратная связь.

(Для цитирования: Мусин И.И., Фаткуллина И.Б., Газизова Г.Х., Попова Е.М., Молоканова А.Р. Применение лазерной доплеровской флоуметрии и биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 88-91)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-88-91

**I.I. MUSIN, I.B. FATKULLINA, G.Kh. GAZIZOVA, E.M. POPOVA, A.R. MOLOKANOVA**  
Bashkir State Medical University, Ufa

## Using laser Doppler flowmetry and biofeedback to prevent erosion of mesh prostheses

### Contact details:

**Musin I.I.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

**Address:** 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450008, **tel.** +7-917-467-10-64, **e-mail:** ilnur-musin@yandex.ru

**Objective** — to assess the microcirculation status of anterior vaginal wall and the exercise complex to strengthen the pelvic floor muscles using biofeedback to prevent erosion after mesh implants setting.

**Material and methods.** Research was carried out in two stages. At the first stage, retrospective analysis of post-operative complications were studied in 198 cases of patients with incontinence. At the second stage, 65 patients were divided into two groups: 35



patients of reproductive age and 30 patients in menopause. The patients underwent laser Doppler flowmetry to assess microcirculation in vagina. To assess the microcirculation channel, we used laser analyzer of blood microcirculation LAKK-01 («Lazma» research and production company, Russia).

**Results.** At the first stage, mesh prosthesis erosion was found in 12 patients, all in menopause. That is why, it was decided to compare microcirculation in women of reproductive age (35 patients, group 1) and patients in menopause (30 patients, group 2). When registering LDF in the first group, it was found that  $M = 19.56 \pm 0.58$  pf. units,  $\sigma = 3.32 \pm 0.32$  pf. units,  $Kv = 16.98\%$ . In the second group  $M = 10.89 \pm 0.6$  pf. units,  $\sigma = 3.51 \pm 0.56$  pf. units,  $Kv = 15.48\%$ . From this it follows that in patients in menopause LDF is lower than in women of reproductive age. We proposed a set of exercises to strengthen the pelvic floor muscles with biofeedback, which led to an improvement of microcirculation in vagina —  $M = 12.68 \pm 0.4$  pf. units,  $\sigma = 3.53 \pm 0.56$  pf. units,  $Kv = 15.44\%$ .

**Conclusions.** Before installing mesh implants, we offer all patients to measure LDF on the anterior wall of vagina. If indices are below normal, we recommend a set of exercises based on biological feedback to prevent mesh prosthesis erosion. After three months after operative treatment, LDF on the anterior wall of the vagina is measured.

**Key words:** mesh prostheses, laser Doppler flowmetry, biofeedback.

(For citation: Musin I.I., Fatkullina I.B., Gazizova G.Kh., Popova E.M., Molokanova A.R. Using laser Doppler flowmetry and biofeedback to prevent erosion of mesh prostheses. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 88-91)

В настоящее время самым распространенным хирургическим способом лечения стрессовой инконтиненции является установка уретральных слингов по системеTVT-O. Этот метод наименее инвазивен, не имеет сложностей с точки зрения оперативной техники и показал наиболее продуктивные результаты [1-4]. Тем не менее, при использовании синтетических сетчатых протезов остается большой процент имплант-ассоциированных осложнений, самым распространенным из которых является эрозия слизистой оболочки влагалища с обнажением фрагмента протеза [5, 6].

**Цель работы** — оценка состояния микроциркуляции влагалища и применение комплекса упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза.

#### Материал и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ послеоперационных осложнений по данным 98 историй болезни пациенток с недержанием мочи. На втором этапе обследованы 65 пациенток, которые были разделены на две группы: в первую группу вошли пациентки репродуктивного возраста, имеющие в анамнезе роды через естественные половые пути. Во вторую группу вошли пациентки в менопаузе. В дальнейшем всем пациенткам была проведена лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Методика ЛДФ заключалась в оценке микроциркуляции в течении 30 секунд с передней стенки влагалища — использовали лазерный анализатор микроциркуляции крови LAKK-01 (НПП «Лазма», Россия). Метод основывается на определении перфузии ткани кровью путем измерения доплеровского сдвига частот, возникающего при отражении от подвижных компонентов ткани с последующей регистрацией излучения. Получаемый сигнал характеризует кровоток в объеме до 1,5 мм<sup>3</sup> ткани. Регистрацию данных выполняли с помощью зонда из точки, расположенной посередине условной линии, соединяющей наружное отверстие уретры и цервикальный канал. Фиксация зонда осуществлялась с помощью лабораторного штатива Бунзена. Полученные параметры обрабатывали с использованием программного обеспечения LAKK2\_20, при

этом оценивались следующие показатели:  $M$  — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах. Изменение  $M$  характеризует соответственно повышение или снижение перфузии и измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.).  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения  $M$ . Характеризует временную изменчивость перфузии, отражая изменчивость кровотока во всех частотных диапазонах. Параметр измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.).  $Kv$  — коэффициент вариации, представляющий собой соотношение между изменчивостью перфузии ткани ( $\sigma$ ) и показателем микроциркуляции ( $M$ ).  $Kv = \sigma / M \times 100\%$ . Чем выше показатель  $Kv$ , тем выше вазомоторная активность микрососудов [7, 8].

Статистическую обработку результатов проводили в операционной среде Windows 7 с использованием статистических программ «Statistica 6.0» и «IBMSPSS Statistics 20». Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовали выборочное среднее и выборочное стандартное отклонение. Характер распределения количественных значений в группах рассчитывали с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Для показателей с нормальным распределением использовали методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка — критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна — Уитни, а относительных показателей по  $\chi^2$  — критерию Пирсона.

Все пациентки, у которых были выявлены низкие показатели ЛДФ крови с передней стенки влагалища, прошли курс упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием метода биологической обратной связи.

#### Результаты и обсуждение

На первом этапе средний возраст женщин, включенных в исследование, составил  $55,46 \pm 9,6$  лет. При этом самой молодой пациентке было 29 лет. 135 пациенток находились в менопаузе, а 63 пациентки в репродуктивном возрасте. Исследование

социально-бытовых факторов показало, что в городе проживают 43% пациенток, а 52% проживают в сельской местности, при этом 87% женщин в повседневной жизни испытывают тяжелые физические нагрузки.

При изучении соматического анамнеза было установлено, что заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертоническая болезнь, встречались у 48 (24%) пациенток. Стенокардия в анамнезе выявлена у 5 (2,5%) женщин, ИБС — у 10 (5%) женщин. При этом хроническая сердечная недостаточность выявлена у 10 (5%) женщин. Железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести наблюдалась у 25 (12,5%) пациенток. Сахарный диабет встречался у 11 (5,5%) пациенток. Варикозная болезнь диагностирована у 11 (5,5%) женщин. В нашем исследовании у одной пациентки выявлена избыточная масса тела, ожирение 1 степени выявлено у 1 женщины, ожирением 2 степени страдали 5 женщин, ожирение 3 степени выявлено у 2 пациенток. Хроническая обструктивная болезнь легких диагностирована у одной женщины. Заболевания почек выявлены у двух пациенток.

Возраст менархе составил  $13,4 \pm 1,99$  лет, первой дебют исследуемых пациенток пришелся на  $17,8 \pm 2,6$  лет. Количество беременностей варьировало от 0 до 21 и в среднем составило  $5,41 \pm 3,33$ , при этом в среднем у каждой пациентки было  $2,24 \pm 0,8$  родов. Срочными родами через естественные родовые пути закончилось 34,1% беременностей, родоразрешены путем операции кесарева сечения — 4,6%, проведен медицинский аборт — 56,7%, самопроизвольный выкидыш — 4,6%. В исследование были также включены пациентки, у которых в анамнезе не было беременностей и родов.

У пациенток, включенных в исследование, был подробно изучен гинекологический анамнез. Обращает на себя внимание, что у четверти пациенток диагностирована миома матки, аденомиоз выявлен у 11 пациенток, лейкоплакия вульвы наблюдалась у двух женщин. У 5 пациенток на момент осмотра была установлена внутриматочная спираль. Киста яичников наблюдалась у 12 пациенток. По данным анамнеза, 19 женщинам была проведена экстирпация матки, консервативная миомэктомия — у двух женщин, пластика влагалища — двум пациенткам, резекция яичника (лапароскопия) — 3 женщинам.

Основными жалобами при поступлении были недержание мочи при чихании, физической нагрузке, чувство инородного тела в области влагалища и промежности. При этом пролапс гениталий наблюдался практически у всех пациенток. POP-Q II выявлен у 168 пациенток, POP-Q III — у 8 женщин, POP-Q IV — у 4 пациенток. Однако следует отметить, что у 20 пациенток пролапс гениталий отсутствует. Средняя продолжительность жалоб на недержание мочи  $5,58 \pm 4,07$  лет. Несмотря на широкое распространение этого заболевания, за медицинской помощью в нашей стране обращаются лишь 4–6,2% женщин, по сравнению с 30% в развитых странах.

Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение TVT-O. Однако имели место и комбинированные операции, такие как: трансвагинальная экстирпация матки (1 пациентка), фиксация культи к апоневрозу (2 пациентки), фиксация культи шейки матки к промоториуму (3 пациентки), пластика влагалища с реконструкцией мышц тазового дна (174 пациентки), манчестерская операция (4 пациентки), срединная кольпоррафия (2 пациентки). Так как были пациентки, не имеющие в анамнезе

беременностей и родов, стоит отметить, что мы использовали сетчатые протезы только в случае, если женщины не планировали беременность в дальнейшем: так как имелся опыт применения сетчатых протезов у трех женщин, которые в дальнейшем имели роды, после чего отмечалось подтекание мочи.

Средняя кровопотеря во время операции составила  $89,1 \pm 40,5$  мл. Средняя продолжительность операции —  $51,2 \pm 15,6$  мин. Средняя продолжительность госпитализации —  $6,1 \pm 1$  дней. В послеоперационном периоде изменений со стороны клинико-лабораторных исследований не было, кроме повышения уровня СОЭ. Средний уровень СОЭ составил  $21 \pm 8,9$  мм/ч.

Отдаленные результаты показали, что неблагоприятные явления в виде эрозии сетчатого протеза были выявлены у 12 пациенток, при этом все пациентки находились в менопаузе. Целью дальнейшего исследования стало изучение микроциркуляции влагалища у женщин в менопаузе, так как основной причиной развития эрозий сетчатых протезов может быть местная реакция в области установки сетчатого протеза. В связи с этим, мы решили сравнить микроциркуляцию у женщин репродуктивного возраста (35 пациенток — 1 группа) и пациенток в менопаузе (30 пациенток — 2 группа).

Средний возраст женщин, включенных в первую группу, составил  $30,47 \pm 3,1$  лет, во второй группе  $55,46 \pm 9,6$  лет. При регистрации ЛДФ в первой группе установлено, что  $M = 19,56 \pm 0,58$  пф. ед.,  $\sigma = 3,32 \pm 0,32$  пф. ед.,  $Kv = 16,98\%$ . Во второй группе  $M = 10,89 \pm 0,6$  пф. ед.,  $\sigma = 3,51 \pm 0,56$  пф. ед.,  $Kv = 15,48\%$ . Из этого следует, что у пациенток в менопаузе ЛДФ ниже, чем у женщин репродуктивного возраста. Таким образом, уменьшение показателей ЛДФ крови с передней стенки влагалища является фактором риска возникновения эрозий сетчатых протезов. В дальнейшем пациенткам второй группы было предложено применение комплекса упражнений по укреплению мышц тазового дна с использованием биологической обратной связи. Для оценки сокращения мышц тазового дна использован Vagiton pneumo [9]. После выполнения данного комплекса через три месяца была проведена повторная регистрация ЛДФ с передней стенки влагалища. Было установлено увеличение показателей ЛДФ крови с передней стенки влагалища у пациенток в менопаузе — группе  $M = 12,68 \pm 0,4$  пф. ед.,  $\sigma = 3,53 \pm 0,56$  пф. ед.,  $Kv = 15,44\%$ . Затем данным пациенткам были установлены сетчатые протезы. В дальнейшем через 3 месяца после установки сетчатого протеза планируется применение комплекса упражнений с использованием биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза.

### Выводы

В исследовании было выявлено, что у пациенток в менопаузе показатели ЛДФ крови с передней стенки влагалища значительно ниже, чем у пациенток в репродуктивном возрасте, что является фактором риска возникновения эрозий сетчатого протеза. Целесообразно пациенткам перед установкой сетчатого протеза измерение ЛДФ с передней стенки влагалища. При регистрации показателей ниже условной нормы, следует провести комплекс упражнений основанных на биологической обратной связи для улучшения микроциркуляции. Через три месяца рекомендовано проводить контроль-



ное измерение ЛДФ по передней стенке влагалища. При улучшении показателей микроциркуляции рекомендовано установление сетчатого протеза с дальнейшим применением комплекса упражнений, основанных на биологической обратной связи, через три месяца после установки сетчатого протеза с целью профилактики возникновения эрозий сетчатого протеза.

**Мусин И.Н.**

<https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>.

**Фаткуллина И.Б.**

<https://orcid.org/0000-0001-5723-206>

**Газизова Г.Х.**

<https://orcid.org/0000-0001-9529-3747>

**Попова Е.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-7298-3489>

**Молоканова А.Р.**

<https://orcid.org/0000-0003-1115-677>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ящук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., и др. Сравнительная эффективность некоторых видов биологических материалов при различных дефектах тазового дна // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — С. 82-88.

2. Павлов В.Н., Загитов А.А., Измайлов А.А., и др. Реабилитация урологических больных // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — С. 153-156.

3. Нечипоренко А.Н., Строцкий А.В. Имплант-ассоциированные осложнения после хирургической коррекции генитального пролапса и недержания мочи при напряжении синтетическими протезами // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2018. — С. 65-73.

4. Ящук А.Г., Мусин И.И., Попова Е.М., и др. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с применением коллагенового материала // Экспериментальная и клиническая урология. — 2015. — С. 124-126.

5. Буянова С.Н., Попов А.А., Щукина Н.А., и др. Отдаленные результаты срединной кольпорафии и mesh-вагинопексии // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — С. 78-82.

6. Нечипоренко А.С. Методы лучевой диагностики имплант-ассоциированных осложнений хирургического лечения генитального пролапса и стрессового недержания мочи у женщин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2018. — С. 567-570.

7. Shepherd A.P., Öberg P.Å. (Eds.). Laser-Doppler blood flowmetry (Vol. 107). — Springer Science & Business Media, 2013.

8. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. — 2014. — 95 (1). — С. 63-9.

9. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Камалова К.А., Ящук К.Н. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов // Медицинский вестник Башкортостана. — 2018. — 13 (4). — С. 17-22.

УДК 618.14-006.36-031-089.819:611.161-07

**Э.Т. НУРМУХАМЕТОВА, М.Е. ШЛЯПНИКОВ**

Медицинский университет «Реавиз», г. Самара

## Исследование капиллярного кровотока в раннем послеэмболизационном периоде при лечении миомы матки

### Контактная информация:

**Нурмухаметова Эльмира Тимеровна** – доцент кафедры акушерства и гинекологии

**Адрес:** 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227, **тел.** +7-927-651-03-74, **e-mail:** nurelm@yandex.ru

**Шляпников Михаил Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

**Адрес:** 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227, **тел.** +7-917-142-85-71, **e-mail:** shme@samtel.ru

**Цель исследования.** Методом капилляроскопии в настоящем исследовании изучены изменения капиллярного кровотока у женщин с миомой матки в раннем послеэмболизационном периоде.

**Материал и методы.** Была проведена компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа 3-го пальца правой руки у 81 женщины с миомой матки, поступивших в гинекологическое отделение на лечение малоинвазивным эндоваскулярным методом — эмболизации маточных артерий (ЭМА). В зависимости от выраженности течения постэмболизационного периода (ПС) пациентки распределены на 3 группы: с легкой степенью тяжести — I группа (n=36); средней степени — II группа (n=30); тяжелой степени — III группа (n=15). Исследование микроциркуляторного русла ногтевого ложа мы использовали в качестве модели для исследования микроциркуляторного кровотока организма в целом у пациенток в раннем послеоперационном периоде. Изучение микроциркуляции проводили в динамике до эмболии маточных артерий и после.

**Результаты.** По данным капилляроскопии установлено изменение показателей микроциркуляции в динамике в зависимости от степени выраженности ПС. Площадная плотность капиллярной сети уменьшилась во всех трех группах исследуемых. Компенсаторной реакцией служат сужение диаметров артериального отдела капилляров в ответ на развивающийся венозный застой во II и III группах. Увеличение перикапиллярной зоны во всех трех группах сопряжено с увеличением степени тяжести постэмболизационного синдрома: в I группе — на 18,1%; во II группе — на 24,8% и в III — на 56,3%.

**Заключение.** Благодаря прижизненному изучению капиллярного кровотока в раннем послеоперационном периоде у пациенток после эмболизации маточных артерий, появляется возможность своевременно вносить коррекцию в схемы лечения, тем самым снизить вероятность развития тяжелых проявлений ПС.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, эмболизация маточных артерий, постэмболизационный синдром, компьютерная капилляроскопия.

(Для цитирования: Нурмухаметова Э.Т., Шляпников М.Е. Исследование капиллярного кровотока в раннем послеэмболизационном периоде при лечении миомы матки. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 92-96)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-92-96

**E.T. NURMUKHAMEDOVA, M.E. SHLYAPNIKOV**

Medical University «Reaviz», Samara

## Study of capillary blood flow in early post-embolizing period during treatment of uterine myoma

### Contact details:

**Nurmukhametova E.T.** – Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 227 Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443001, **tel.** +7-927-651-03-74, **e-mail:** nurelm@yandex.ru

**Shlyapnikov M.E.** – MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology,

**Address:** 227 Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443001, **tel.** +7-917-142-85-71, **e-mail:** shme@samtel.ru

**Objective.** In this study, changes in capillary blood flow in women with uterine myoma in the early post-embolization period were studied.

**Material and methods.** A computer capillaroscopy of the nail bed of the 3rd finger of the right hand was performed in 81 women with uterine myoma who were admitted to the gynecology department for treatment with minimally invasive endovascular method —



uterine artery embolization (UAE). Based on the degree of the postembolization syndrome (PS), the patients were divided into three groups: mild severity — group I (n=36); medium severity — group II (n=30); heavy severity — group III (n=15). The study of the microvasculature of the nail bed was used as a model for the study of the microcirculatory blood flow of the body as a whole in patients in the early postoperative period. The study of microcirculation was performed in dynamics before and after uterine arteries embolism.

**Results.** According to capillaroscopy, the change in microcirculation indices in dynamics was determined depending on the severity of PS. The areal density of the capillary network decreased in all three groups of studied women. The compensatory reaction was the narrowing of the diameters of the arterial capillaries in response to the developing venous stagnation in groups II and III. The increase in the pericapillary zone in all three groups was associated with an increase in the severity of post-embolization syndrome: group I — by 18.1%; group II — by 24.8%, and group III — by 56.3%.

**Conclusion.** Due to the *in vivo* study of capillary blood flow in the early postoperative period in patients after uterine artery embolization, it was possible to make timely correction in the treatment regimens, thereby reducing the likelihood of severe manifestations of PS.

**Key words:** microcirculation, uterine artery embolization, postembolization syndrome, computer capillaroscopy.

(For citation: Nurmukhametova E.T., Shlyapnikov M.E. Study of capillary blood flow in early post-embolizing period during treatment of uterine myoma. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 92-96)

По разным источникам, миома матки диагностируется от 20 до 50% у женщин репродуктивного возраста и до 70% увеличивается к 50 летнему возрасту [1, 2]. Несмотря на результаты и накопленный опыт по различным методам лечения миомы матки, до сих пор в выборе метода лечения много вопросов и разногласий. По различным данным, ежегодно в США производится 600 тыс. гистерэктомий, из них 30% — лечение миомы матки; в России миома матки приводит к гистерэктомии в 50-70% случаев [3]. Пациентки, даже имеющие детей, не готовы психологически на хирургическое удаление матки и наркоз, отсутствие в будущем менструации и, возможно, нарушении женской привлекательности. В связи с этим, все большую популярность приобретают органосохраняющие методы лечения миомы матки. Одним из них является ЭМА — малоинвазивный, эндоваскулярный метод, без наркоза, с сохранением органа. С момента появления в практике ЭМА процедура постоянно совершенствуется, стали использовать микроэмболы и микрокатетеры, чтобы пройти участки спазма артерий и выполнять более селективную эмболизацию [4]. Суперселективная ЭМА позволяет прекратить кровоток в сосудах, кровоснабжающих миоматозный узел, не затрагивая артерии интактных структур матки [5].

После облитерации эмболами маточных сосудов в раннем послеоперационном периоде у пациенток развивается постэмболизационный синдром (ПС), продолжительность и выраженность которого варьирует от легкой до тяжелой степени тяжести [5, 6]. ПС характеризуется болями различной интенсивности, повышением температурой тела, увеличением лейкоцитов крови, фибриногена и СОЭ, тошнотой и рвотой, вздутием живота, нарушением мочеиспускания, кровянистыми выделениями из половых путей. Известно, что искусственное нарушение микроциркуляции в области миоматозных узлов как рефлекторно, так и опосредованно через медиаторы может вызвать изменения микроциркуляции в других органах и тканях, усугубляя клиническую симптоматику ПС.

Микроциркуляторное русло кожи можно использовать в качестве модели для исследования микроциркуляторного кровотока не только регионарно в определенной области, но и в организме в целом при различных состояниях и заболеваниях, например, артериальной гипертонии, сахарном диабете, сердечной и почечной недостаточности, хрониче-

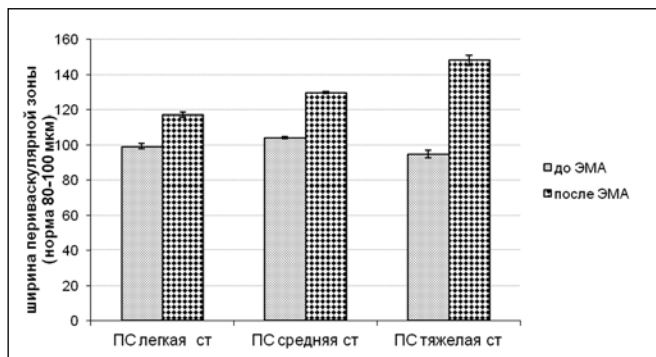
ской венозной недостаточности нижних конечностей и других [7]. Представляет интерес изменения в микроциркуляции при различных вариантах течения ПС. Для оценки капиллярного кровообращения, тонуса сосудов и происходящих изменений используется компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа [7]. Компьютерная капилляроскопия зарекомендовала себя как информативный, неинвазивный метод исследования и функциональной оценки микроциркуляторного русла, с помощью которого можно прицельно изучить и визуализировать состояние и форму капилляров, плотность капиллярной сети, диаметры капилляров, линейную и объемную скорости кровотока [5, 7, 8].

**Цель исследования** — изучить реактивные изменения капиллярного кровотока кожи у женщин с миомой матки в зависимости от степени тяжести течения постэмболизационного синдрома.

#### Материал и методы

Обследованы 81 пациентка с миомой матки. Все женщины были распределены на 3 группы по степени тяжести течения ПС, развивающегося в раннем послеоперационном периоде в течение 1-2 суток: легкой степени (I группа) — 36 пациенток (44,44%), умеренной степени (II группа) — 30 (37,04%), выраженной степени (III группа) — 15 женщин (18,52%). В связи с наличием показаний всем поступившим женщинам выполнено лечение методом эмболизации маточных артерий. Средний возраст наблюдаемых составил 39±6 лет. У всех пациенток миома матки была растущей симптомной, размеры матки варьировали от 7 до 17 недель, размеры узлов от 21 до 115 мм. Группу исключения составили пациентки, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями тяжелой степени, сахарным диабетом, атеросклеротическими изменениями тяжелой степени, хронической венозной недостаточностью, облитерирующим эндартериитом, болезнью Рейно, травмами, деформацией и инфекционными поражениями ногтевых фаланг.

Компьютерная капилляроскопия выполнялась дважды: до ЭМА на 1-2 сутки после хирургического вмешательства. Исследование выполнялось в положении сидя после 15-минутного отдыха. При выполнении капилляроскопии соблюдались условия, рекомендованные в Руководстве по эксплуатации используемого оборудования. Исследование про-



**Рисунок 1. Изменения ширины периваскулярной зоны до и после ЭМА**

**Figure 1. Changes in the width of the perivascular zone before and after UAE**

водилось при наличии добровольного информированного согласия пациента на исследование, с соблюдением необходимых этических требований, предъявляемых к исследованиям с участием человека.

Капиллярный кровоток изучался в области эпонихия 3-го пальца правой руки, который помещался в специальное устройство для его мягкой фиксации. При этом рука находилась на уровне сердца. Источником освещения объекта служила галогеновая лампа мощностью 50 W. Видеозапись капиллярного кровотока проводилась по шести различным капиллярам продолжительностью 10 секунд для каждого. Информация, полученная при исследовании, обрабатывалась с помощью программного обеспечения, входящего в комплект к используемому оборудованию — компьютерному капилляроскопу КК4-01-«ЦАВ» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/06980 от 01 марта 2010 года) ЗАО Центр «Анализ веществ», г. Москва) [9].

Протокол исследования капилляроскопии включал определение следующих параметров (см. табл.): плотность капилляров (1/N) — площадь, занятая микрососудами, 1 на мм<sup>2</sup>; ширина периваскулярной зоны, мкм; диаметр капилляра (артериальная часть), мкм; диаметр капилляра (средняя часть), мкм; диаметр капилляра (венозная часть), мкм; скорость эритроцитов (артериальная часть), мкм/с; скорость эритроцитов (венозная часть), мкм/с.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы SPSS 21 (лицензия №20130626-3). Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО). Межгрупповые сравнения независимых групп выполняли по критерию Манна — Уитни — Вилкоксона. Статистическая значимость изменений в пределах каждой группы до и после лечения оценена по парному критерию Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пик клинических проявлений развития ПС происходит на первые — вторые сутки (12–36 ч.) после ЭМА. Изменения капиллярного кровотока мы изучили в этот период (после ЭМА), до ЭМА и на 5 сутки. Было выявлено, что к 5 суткам происходит восстановление нормальной микроциркуляции у 98% пациенток. При исследовании микроцирку-

ляторного русла у пациенток с миомой матки до и после лечения были получены данные, представленные в таблице.

До ЭМА во всех трех группах плотность капиллярной сети находилась в пределах физиологической нормы. У пациенток с легким и умеренным течением ПС отмечалось снижение плотности капиллярной сети, причем до и после ЭМА статистически значимо уменьшилась краевая плотность в I группе ( $p < 0,001$ ) и во II группе ( $p < 0,001$ ). У женщин III группы мы наблюдали увеличение плотности капиллярной сети за счет краевых капилляров (т.е. начала функционирования ранее «спящих» капилляров), хотя площадь плотности имела тенденцию к уменьшению. При возникновении увеличенных метаболических потребностей организма (стресс, повышение температуры тела, интоксикация продуктами ишемии и некроза) эти капилляры открываются и тем самым приводят к увеличению интенсивности кровотока и обмена [7], что мы наблюдаем в группе с тяжелым течением ПС.

Увеличение ширины периваскулярной зоны находилось в прямой зависимости от тяжести ПС: до и после ЭМА во всех группах статистически значимо наблюдалось увеличение ( $p < 0,001$ ). Чем тяжелее ПС, тем более выражен отек, по-видимому, связанный с всасыванием продуктов некроза узлов в сосудистое русло [8]. А также выраженный болевой симптом ведет к выбросу гистамина, кинина, которые вызывают вазодилатацию, повышая проницаемость сосудов (см. рис.). Отек интерстиция развивается вследствие нарушения механизма поддержания гидростатического давления в капиллярах [7].

Уменьшение диаметров сосудов после ЭМА в артериальном и переходном отделе мы отмечали во всех трех группах, что указывало на спазм (см. табл.). Сужение артериального колена капиллярной сети во II и III группах служит компенсаторной реакцией на развивающийся венозный застой [7]. Статистически значимо уменьшение диаметра капилляров замечено у пациенток с легким течением ПС в артериальном ( $p < 0,001$ ) и переходном ( $p < 0,001$ ); венозном ( $p = 0,02$ ) отделах. У пациенток с умеренным и тяжелым течением ПС после ЭМА отмечается дилатация капилляров венозного отдела.

Во II и III группах наблюдаемых женщин при повышении температуры тела, увеличении степени интоксикации происходит увеличение скорости кровотока в венозном отделе ( $p < 0,001$ ). Повышение температуры тела более 38°C у пациенток III группы увеличивает пульсовую волну, скорость кровотока артериальной крови. Все эти патофизиологические механизмы нарушения микроциркуляции приводят в дальнейшем к изменениям энергетического метаболизма в клетках, развивается ацидоз интерстициального и клеточного компартментов.

### Заключение

Ранний послеоперационный период после ЭМА характеризуется различной тяжестью течения ПС. Чаще всего имеет место повышение температуры тела, боли внизу живота, лейкоцитоз. Данная клиническая картина характерна для интоксикации, развивающейся вследствие ишемии, вызванной окклюзией сосудов матки. Чем выше степень интоксикации, тем более выражен постэмболизационный синдром, сопровождающийся изменениями в микроциркуляторном капиллярном русле. Таким образом, компьютерная капилляроскопия позво-

**Таблица. Показатели микроциркуляции кожи по данным компьютерной капилляроскопии**  
**Table. Indicators of skin microcirculation according to the data of computer capillaroscopy**

Показатели микроциркуляции	Группы по степени тяжести постэмболизационного синдрома		I группа		II группа		III группа		
	до ЭМА	2 сут. после ЭМА	изменения показателей, %	до ЭМА	2 сут. после ЭМА	изменения показателей, %	до ЭМА	2 сут. после ЭМА	
Плотность капиллярной сети (1 на мм <sup>2</sup> )	9,25±0,25	7,98±1,05*	-13,8	8,7±0,83	6,8±1,23* <sup>^1-2</sup>	-22,3	7,77±1,69	8,63±2,03 <sup>^1-3</sup> <sup>^2-3</sup>	+11,2
	Краевые капилляры (норма 7-11)								
Ширина периваскулярной зоны (норма 80-100 мкм)	46,5±0,96	46±5,42	-1,1	45±6,01	44,4±7,7	- 1,2	53,23±12,91	39±15* <sup>^1-3</sup> <sup>^2-3</sup>	- 26,7
	Площадная плотность (30-50)								
Диаметр капилляра (мкм)	99,3±9,14	117,3±8,52*	+18,1	104,2±3,12	129,8±3,31* <sup>^1-2</sup>	+24,8	94,97±7,83	148,43±11,43*	+56,3
	Артериальный отдел (норма 8-10)								
Скорость эритроцитов (мкм/с)	9,08±2,12	6,88±1,86*	- 24,2	8,8±1,68	8,5±0,84	- 3,2	7,27±1,13	6,87±0,85 <sup>^1-3</sup> <sup>^2-3</sup>	-5,5
	Переходный отдел (норма 11-15)								
Скорость эритроцитов (мкм/с)	15,88±3,65	9,33±1,46*	- 41,3	15,2±4,07	13,3±1,07*	- 12,9	13,73±2,8	13,4±4,89 <sup>^1-3</sup>	-2,4
	Венозный отдел (норма 11-14)								
Скорость эритроцитов (мкм/с)	14±4,22	10,55±4,86*	- 24,6	12,2±1,39	14,4±1,89* <sup>^1-2</sup>	+14,3	11±0,2	11,7±0,44* <sup>^1-3</sup> <sup>^2-3</sup>	+ 6,4
	Артериальный отдел (норма 500-700)								
Скорость эритроцитов (мкм/с)	512±95,08	427,75±68,01*	- 16,5	618,8±74,6	605,9±84,3 <sup>^1-2</sup>	- 2,1	482,9±104,78	487,4±82,2 <sup>^2-3</sup>	+ 0,9
	Венозный отдел (норма 400-600)								
Скорость эритроцитов (мкм/с)	423,75±102,9	354,28±104,8*	- 16,4	366,1±45,88	442,3±22,9* <sup>^1-2</sup>	+20,9	333,6±72,72	441,9±41,94* <sup>^1-3</sup>	+32,5

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО); \* — статистически значимы в одной группе до и после ЭМА p<0,05; ^ — статистически значимы между группами до и после ЭМА p<0,05  
 Note: Data are given as a mean value (M) and standard deviation (СКО); \* — statistically significant in one group before and after UAE, p<0.05;  
 ^ — statistically significant between the groups before and after UAE, p<0.05



ляет объективно зарегистрировать ранние признаки нарушения состояния микроциркуляторного русла – спазм артериолярных сосудов, застойные явления в венах, снижение интенсивности кровотока в нутритивном звене микроциркуляторного русла. Биомикроскопия в естественных условиях заполнения микрососудов кровью позволяет получить объективную оценку структурных параметров сосудистого русла и характер их изменений [7]. По данным капилляроскопии можно прогнозировать и оценивать степень выраженности ПС и своевременно вносить коррекцию в схему его лечения, что приводит к снижению вероятности развития тяжелых клинических проявлений ПС.

**Нурмухаметова Э.Т.**

<https://orcid.org/0000-0002-4529-6920>

**Шляпников М.Е.**

<https://orcid.org/0000-0002-4725-4310>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филлипов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология // Проблемы репродукции. Спец. вып. — 2017. — Т. 23, №6.
2. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.Y., Leyland N. The management of uterine leiomyomas // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2015 Feb. — 37 (2). — P. 157-178.
3. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность // Гинекология. — 2016. — Т. 18, №3. — С. 54-60.
4. Abramowitz S.D., Israel G.M., McCarthy S.M., et al. Comparison of four embolic materials at uterine artery embolization by using postprocedural MR imaging enhancement // Radiology. — 2009. — 250 (2). — P. 482-487.
5. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога. — М., 2011. — 96 с.
6. Spencer E.B., Stratil P., Mizones H. Clinical and Periprocedural Pain Management for Uterine Artery Embolization // Semin. Intervent. Radiol. — 2013 Dec. — 30 (4). — P. 354-63.
7. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике: монография / В.И. Козлов. — М.: Практическая медицина, 2015. — 232 с.
8. Завалко А.Ф., Нурмухаметова Э.Т., Антипов Е.В., Оценка состояния микроциркуляторного кровотока при эмболизации маточных артерий методом капилляроскопии // Морфологические ведомости. — 2018. — Т. 26, №3. — С. 14-17.
9. Гурфинкель Ю.И., Воейков В.Л., Кондаков С.Э., Король О.А., Куфаль Г.А. Устройство для автоматической регистрации динамических характеристик протекания процесса (компьютерный капилляроскоп). Патент РФ на изобретение №2129266 от 15.05.98.



УДК 618.146-007-089

**О.В. ЯКОВЛЕВА, А.Г. ЯЩУК, А.А. ТЮРИНА, А.В. МАСЛЕННИКОВ, А.В. ТЮРИН**  
Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа

## Опыт хирургической коррекции анатомической недостаточности шейки матки вне беременности

### Контактная информация:

**Яковлева Ольга Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО  
**Адрес:** 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, **тел.** +7-927-637-75-00, **e-mail:** olga-ginecologufa@mail.ru

**Цель работы** — установить диагностические критерии при анатомической недостаточности шейки матки вне беременности, оценить роль пластики шейки матки методом Lash в предупреждении преждевременных родов.

**Материал и методы.** Исследование проведено у 33 женщин с анатомической недостаточностью шейки матки. Всем пациенткам выполнена пластика шейки матки методом Lash, оценены ближайшие и отдаленные результаты хирургической коррекции.

**Результаты.** Основными диагностическими критериями выявления недостаточности шейки матки вне беременности стали: потеря беременности в анамнезе на сроке от 14 до 25 недель, проходимость цервикального канала и истончение стенки шейки матки в виде «перепонки» при бимануальном исследовании, признаки воспаления и изменение структуры шейки матки при УЗИ. У 8 человек в позднем послеоперационном периоде наступила беременность, 7 из них доносили эту беременность до срока. Во время беременности одной пациентке потребовалось наложение шва по методу Широдкар на 17 неделе, родоразрешение у данной пациентки произошло на 36 неделе беременности по акушерским показаниям.

**Выводы.** Одним из наиболее значимых методов выявления анатомических изменений шейки матки остается тщательное бимануальное исследование. УЗИ может подтвердить наличие изменений в ткани шейки матки. Пластика шейки матки методом Lash является эффективным методом хирургической коррекции недостаточности шейки матки вне беременности, что подтверждают удачные случаи завершения последующей беременности.

**Ключевые слова:** недостаточность шейки матки, преждевременные роды, операция Lash.

(Для цитирования: Яковлева О.В., Ящук А.Г., Тюрина А.А., Масленников А.В., Тюрин А.В. Опыт хирургической коррекции анатомической недостаточности шейки матки вне беременности. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 97-101)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-97-101

**O.V. YAKOVLEVA, A.G. YASCHUK, A.A. TYURINA, A.V. MASLENNIKOV, A.V. TYURIN**  
Bashkir State Medical University, Ufa

## Surgical correction of anatomic insufficiency of the uterine cervix outside pregnancy

### Contact details:

**Yakovleva O.V.** – post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of advanced training  
**Address:** 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450000, **tel.:** +7-927-637-75-00, **e-mail:** olgayakov-leva@mail.ru

**Objective** — to identify the diagnostic criteria for cervix anatomical insufficiency outside pregnancy, to evaluate the role of cervical plastics using Lash method in the prevention of preterm delivery.

**Material and methods.** The study was conducted in 33 patients with cervix anatomical insufficiency. All patients underwent cervical plasty with the Lash method, and the immediate and long-term results of surgical correction were evaluated.

**Results.** The main diagnostic criteria for detecting cervical insufficiency outside pregnancy were: pregnancy loss in history at 14 to 25 weeks, patency of the cervical canal and thinning of the uterine wall in the form of a «membrane» in a bimanual study, signs of inflammation and changes in the cervix uterus structure in ultrasound. In 8 people in the late postoperative period pregnancy occurred, 7 of them bore that pregnancy full-term. During pregnancy, one patient required suturing by Shirodkar method at week 17, delivery to this patient occurred at 36 weeks according to obstetric indications.

**Conclusions.** One of the most significant methods for detecting anatomical changes in the cervix remains a thorough bimanual examination. Ultrasound can confirm changes in the cervical tissue. Cervical plastics using Lash method is an effective method of surgical correction of cervical insufficiency outside pregnancy, which is confirmed by successful cases of completion of a subsequent pregnancy.

**Key words:** cervical insufficiency, preterm labor, Lash operation.

(For citation: Yakovleva O.V., Yaschuk A.G., Tyurina A.A., Maslennikov A.V., Tyurin A.V. Surgical correction of anatomic insufficiency of the uterine cervix outside pregnancy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 97-101)

Выявление прогностических факторов развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) остается важным направлением современных исследований, так как поздние выкидыши и преждевременные роды, сопровождающие данную патологию, остаются ведущей причиной невынашивания (в части случаев – привычного) и недонашивания беременности, неонатальной заболеваемости и смертности [1-3]. Современные рекомендации по ведению пациенток с указанной патологией, включающие консервативное ведение и хирургические методы коррекции, касаются только гестационного периода, но результат их применения не всегда гарантирует благоприятный исход [1].

Анатомическая несостоятельность шейки матки представляет собой нарушение ее целостности, изменение формы, а также характеризуется нарушением запирающей способности цервикального канала, что во время беременности проявляется истмико-цервикальной недостаточностью. Наиболее часто данная патология наблюдается у женщин репродуктивного возраста после инструментальных методов диагностики и лечения шейки матки, у пациенток с потерями беременности в анамнезе, а также травмой шейки матки в родах. По данным литературы, травма шейки матки происходит чаще уже во время первых родов [4]. Единственным методом лечения анатомической несостоятельности шейки матки вне беременности является хирургический метод [4, 5]. Однако многие вопросы, связанные с диагностическими критериями данной патологии и выбором тактики остаются не до конца решенными,

особенно наглядно это доказывают пациентки, имеющие повторные эпизоды поздних выкидышей или преждевременных родов, обусловленных ИЦН, на фоне проводимого в полном соответствии с клиническими рекомендациями лечения, в том числе хирургического, заключающегося в выполнении циркулярной шейки матки в различных модификациях [1]. В то же время анализ литературы по ведению пациенток с несостоятельностью шейки матки в анамнезе демонстрирует возможность коррекции ИЦН в случае выявления анатомического дефекта еще на этапе планирования беременности [6-8]. Подобный подход обеспечивает благоприятный исход беременности в дальнейшем, но небольшое количество исследований, посвященных данному вопросу, как в нашей стране, так и за рубежом, диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе гинекологических отделений ГКБ №8 и клиники БГМУ и было посвящено изучению ближайших и отдаленных результатов хирургической коррекции анатомической несостоятельности шейки матки, выявленной вне беременности, методом Lash. В исследование включались пациентки, обратившиеся на кафедру акушерства и гинекологии с курсом ИДПО БГМУ, по поводу неблагоприятного исхода беременности. Критериями включения явились: потеря беременности в анамнезе на сроке от 14 до 25 недель, проходимость цервикального канала и истончение стенки шейки матки в виде «перепонки» при бимануальном исследовании, рубцовая деформация шейки матки, признаки воспаления и

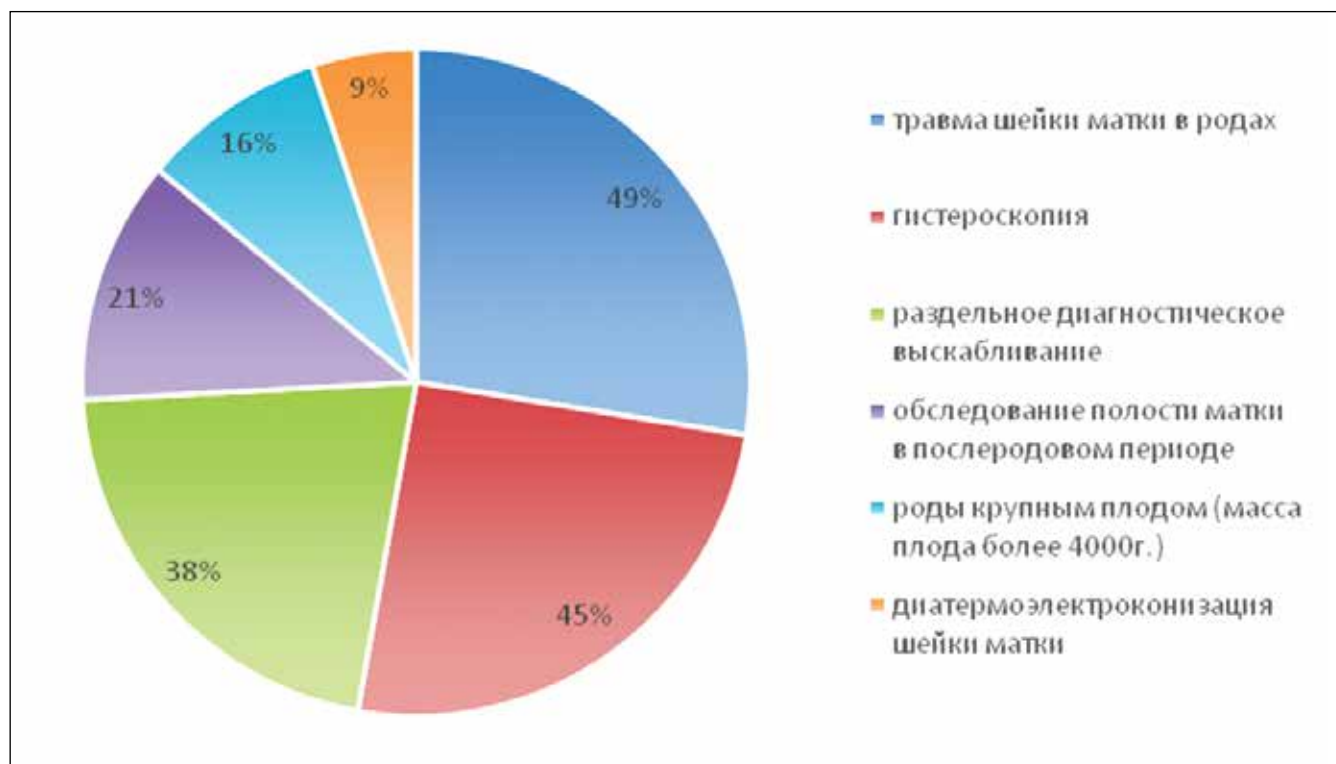


Рисунок 1. Соотношение травмирующих шейку матки факторов (по данным анамнеза пациенток)

Figure 1. Ration of cervix traumatizing factors (by the patients' history)



**Рисунок 2. Пациентка Г. На УЗ-снимке при трансвагинальном исследовании структура средней трети передней стенки шейки матки представлена неоднородной гиперэхогенной тканью диаметром 4,47x3,55x4 мм с гипоэхогенными включениями (указано стрелкой), без кровотока в режиме ЦДК**

**Figure 2. Patient G. Transvaginal ultrasound shows that the structure of the middle third of the cervix front wall consists of non-homogeneous hyperechoic tissue with diameter of 4.47x3.55x4 mm with hypoechoic inclusions (indicated by an arrow), without blood flow in CDi regime**

изменение структуры шейки матки при УЗИ, критерием исключения – патология шейки матки (предраковые и злокачественные заболевания). За период с 2015 по 2019 г. количество женщин, вошедших в исследование, составило 33 человека. Для выявления анатомической недостаточности шейки матки проведен сбор анамнеза у пациенток по поводу проводимых инструментальных вмешательств на шейке матки, течения и исхода предыдущих беременностей и родов. Проведено бимануальное и ультразвуковое исследование шейки матки. Проведена предоперационная подготовка, включающая клинико-лабораторное обследование, санацию влагалища и шейки матки, если это было необходимо. Всем пациенткам выполнена пластика шейки матки методом Lash. В послеоперационном периоде оценены ближайшие и отдаленные результаты хирургической коррекции. Пациенткам проводились цитологическое и микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, бимануальное и ультразвуковое исследование шейки матки через 4, 6 и 12 месяцев после проведения хирургической коррекции. 8 человек, у которых в позднем послеоперационном периоде наступила беременность, находились под нашим наблюдением до момента родов.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и программного пакета Statistica for Windows 6,0. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Me), которая позволяет исключить статистические ошибки, связанные с отсутствием нормального (Гауссова) распределения в выборке, а для выражения меры вариабельности по той же

причине использовались квартили (25 и 75). Для оценки различий между исследуемыми группами использовались методы непараметрической статистики (Критерий Манна–Уитни), наличие связи как между количественными показателями, так и между явлениями, оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона. Критерием статистической значимости выбран  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Анализ анамнестических данных показал, что срок потери беременности колебался в пределах от 14 до 25 недель, а, по данным литературы, хотя бы один выкидыш в анамнезе увеличивает риск развития ИЦН во время беременности в 1,7 раз [1].

Пациентки предъявляли жалобы на рецидивирующие патологические выделения из половых путей – 64%, реже – дискомфорт во влагалище – 25%. Воспалительные заболевания органов малого таза встречались у каждой третьей пациентки – 31%. Важным является тот факт, что у всех исследуемых имелось хотя бы однократное воздействие на шейку матки травмирующего фактора (рис. 1).

Определенное значение имеет неправильная методика восстановления целостности шейки матки после разрывов в родах, что приводит к последующей несостоятельности швов и рубцовой деформации шейки матки [2, 9, 10].

По данным проведенных исследований, одной из причин несостоятельности шейки матки может быть дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [11-13]. Пациентки в нашем исследовании прошли анкетирование по шкале Т.И. Кадуриной в модификации А.В. Тюрина на наличие признаков ДСТ [14, 15]. У 42% пациенток выявлены не менее 4-х признаков ДСТ. Наиболее частыми из них являются астенический тип конституции (дефицит массы тела с ИМТ менее 15 у 31% пациентки), миопия (18%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (24%), гипертоничность суставов (13%).

Представляют интерес данные осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального исследования. У части пациенток, имеющих в анамнезе ИЦН и несколько потерь беременности, не было ярко выраженных признаков несостоятельности шейки матки. При пальпаторном исследовании у большинства пациенток наружный зев пропускал кончик пальца, либо палец проходил до внутреннего зева. У 14 пациенток, не имеющих визуальных признаков несостоятельности шейки матки, выявлялось выраженное истончение стенки шейки матки в виде «перепонки» различной локализации, но чаще – по передней и боковым стенкам шейки матки в ее средней трети, что в дальнейшем определило выбор способа хирургического лечения.

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на данные анамнеза, признаки анатомической недостаточности шейки матки для пациенток были «неожиданной находкой» во время осмотра, так как ни одной женщине до этого об имеющейся патологии врачами не сообщалось, хотя они неоднократно посещали женскую консультацию. Это указывает на низкую мотивированность врачей акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинического звена на поиск анатомических дефектов шейки матки.

Роль развития воспаления органов малого таза при несостоятельности шейки матки доказана в предыдущих исследованиях [1, 16, 17]. При бактериоскопическом исследовании у большинства



**Рисунок 3. Пациентка Г. Шейка матки обнажена зеркалами, фиксирована пулевыми щипцами и низведена. Стрелкой указан участок средней трети шейки на двенадцати часах в виде тонкой «перепонки» размерами 4×5 мм. Произведено иссечение данного участка с последующим формированием шейки матки узловатыми швами викрилом**

**Figure 3. Patient G. Cervix is uncovered with mirrors, fixed with bullet forceps and brought down. The arrow indicates the section of the middle third of the cervix at 12 o'clock in the form of a thin «membrane» of 4×5 mm. This section was excised, then cervix was formed with Vicryl nodulous suture**

пациенток выявлено нарушение степени чистоты влагалища с лейкоцитарной реакцией в мазках соответствующее II–III степени чистоты (57%), все они получили соответствующее лечение. Пациентки с признаками диспластических процессов в эпителии шейки матки отправлены на дообследование и исключены из исследования.

В предоперационный период выполнено ультразвуковое исследование шейки матки. У большинства исследуемых (58%) выявлены признаки эндоцервикита, а именно, эндоцервикс неоднородной структуры пониженной/повышенной эхогенности, гиперэхогенные включения и множественные кисты в эндоцервиксе, гиперэхогенные включения малых размеров с акустическим феноменом, характерным для пузырьков газа. Структура шейки матки у пациенток с пальпаторным истончением в виде «перепонки» была представлена неоднородной гиперэхогенной тканью диаметром от 4 до 7 мм с гипозоногенными включениями (рис. 2). У большинства пациенток цервикальный канал имел линейную форму (86%), и, несмотря на то, что пальпаторно зев пропускал кончик пальца или палец исследующего, при УЗИ единственным признаком расширения ц/к было наличие в нем анэхогенного содержимого вне перивульварной фазы.

Всем пациенткам выполнена хирургическая коррекция шейки матки методом Lash (рис. 3). Пациентки находились под наблюдением в послеоперационном периоде и в течение года и более после операции. Через 4–6 и 12 месяцев после проведения пластики шейки всем пациенткам выполнялось цитологическое и микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, бимануаль-

ное исследование и УЗИ исследование шейки матки, если пациентки были не беременны. Признаки недостаточности шейки матки выявлены не были. У 8 человек в позднем послеоперационном периоде наступила беременность, 7 из них доносили эту беременность до доношенного срока и были родоразрешены путем операции кесарева сечения, при этом признаки ИЦН во время беременности у них не выявлялись. Во время беременности одной пациентке потребовалось наложить шов по методу Широкар, так как имелось укорочение шейки матки на 17 неделе гестации, что было расценено как проявление функциональной ИЦН, родоразрешение у данной пациентки произошло на 36 неделе беременности по акушерским показаниям.

### **Заключение**

Таким образом, наиболее значимыми диагностическими критериями выявления анатомической недостаточности шейки матки являются выкидыш в анамнезе на сроке более 14 недель беременности, обусловленный ИЦН, осложненное течение предыдущих родов, травматические методы лечения и обследования шейки матки в анамнезе, признаки ДСТ, рецидивирующие патологические выделения из половых путей. Одним из наиболее значимых методов выявления анатомических изменений шейки матки остается тщательное бимануальное исследование, с помощью которого можно выявить изменения «казалось бы, идеальной» шейки матки при других методах исследования. Метод визуализации шейки матки с помощью ультразвука может подтвердить наличие измененной ткани шейки матки, истончения и признаки воспаления, которые часто сопровождают данную патологию. Пластика шейки матки методом Lash является эффективным методом хирургической коррекции несостоятельности шейки матки вне беременности, что подтверждают удачные случаи завершения последующей беременности.

**Яковлева О.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0429-236>

**Яцук А.Г.**

<https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

**Тюрина А.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

**Масленников А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-1349-747X>

**Тюрин А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Кох Л.И., Сатышева И.В. Диагностика и результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности // Акушерство и гинекология. — 2011. — №7-2. — С. 29-32.
2. Taghavi K., Gasparri M.L., Bolla D., Surbek D. Predictors of cerclage failure in patients with singleton pregnancy undergoing prophylactic cervical cerclage // Arch Gynecol Obstet. — 2018. — Vol. 2, №297. — P. 347-352.
3. Bolla D., Gasparri M.L., Badir S. et al. Cervical length after cerclage: comparison between laparoscopic and vaginal approach // Arch. Gynecol. Obstet. — 2017. — №295. — P. 885-890.
4. Ячменев Н.П. Состояние шейки матки после ее разрыва в родах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2008. — С. 1-26.
5. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П. Отдаленные результаты хирургического лечения родовых травм // Вестник Российского университета дружбы народов. — 2001. — №1. — С. 90-93.
6. Сергеева Ю.А., Густоварова Т.А., Кузьминых В.В. Рубцовая деформация шейки матки : факторы риска, отдаленные резуль-



таты пластической операции в раннем послеродовом периоде // Смоленский медицинский альманах. — 2017. — № 4. — С. 42-46.

7. Kanninen T.T., Sisti G., Di Tommaso M., Berghella V.J. The role of predictive vaginal biomarkers in women with cervical cerclage // *Matern. Fetal. Neonatal Med.* — 2018. — Vol. 13, №31. — P. 1792-1797.

8. Насырова С.Ф., Зиганшин А.М., Вдовина Т.Р. О методах диагностики состояния шейки матки у больных с посттравматическими нарушениями // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №6. — С. 237.

9. Сергеева Ю.А., Иванян А.Н., Густоварова Т.А., и др. Возможности хирургической коррекции при рубцовой деформации шейки матки у беременных // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* — 2017. — Т. 16, №1. — С. 77-82.

10. Бельская Г.Д., Кузьминых В.В., Бадретдинова Ф.Ф., и др. Некоторые аспекты профилактики и лечения последствий акушерской травмы шейки матки // *Лечение и профилактика.* — 2014. — Т. 10, №2. — С. 5-10.

11. Кох Л.И., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2009. — Т. 8, №4-2. — С. 74-76.

12. Фролов А.Л., Кулавский В.А., Никифорова М.В. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности // *Мать и дитя в Кузбассе.* — 2014. — №3 (58). — С. 54-56.

13. Ковалев В.В., Забродина Е.С. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности // *Уральский медицинский журнал.* — 2011. — №12 (90). — С. 77-79.

14. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Муратова Р.М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии // *Казанский медицинский журнал.* — 2014. — Т. 95, №4. — С. 501-505.

15. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб: ЭЛБИ, 2008. — С. 11-21.

16. Ландековский Ю.Д., Подзолкова Н.М., Кижяев Ю.Е., Львова А.Г. Комплексное обследование и лечение больных рубцовой деформацией шейки матки // *Проблемы репродукции.* — 2009. — Т. 15, №1. — С. 39-45.

17. Monsanto S.P., Daher S., Ono E., et al. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 4, №217. — P. 455.e1-455.e8.

УДК 616.1/9-018.2-007.17-008.9

**М.Ю. СМЕТАНИН<sup>1</sup>, С.Ю. НУРГАЛИЕВА<sup>1</sup>, Н.Ю. КОНОНОВА<sup>2</sup>, Л.Т. ПИМЕНОВ<sup>3</sup>, Т.Е. ЧЕРНЫШОВА<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР, г. Ижевск

<sup>2</sup>Акционерное общество санаторий «Металлург», г. Ижевск

<sup>3</sup>Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск

## Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани

### Контактная информация:

**Сметанин Михаил Юрьевич** – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики

**Адрес:** 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 87Б, **тел.:** +7-912-856-03-33, **e-mail:** Migele1977@rambler.ru

*Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани (СТ) полигенно-мультифакториальной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Причины и клинические проявления последних разнообразны. ДСТ морфологически характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов, в основе которых лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним.*

**Цель исследования** – оценить маркеры костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

**Материал и методы.** Изучение костного обмена проводилось по показателям минерального гомеостаза с определением маркеров костного ремоделирования. Обследовано 70 пациенток в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст составил 25,0±6,5 года), преимущественно с висцеральными, кожными и костно-суставными проявлениями НДСТ.

**Результаты.** Установлено, что костный обмен, метаболизм соединительной ткани и МПК у пациенток с НДСТ подвергаются изменениям, выраженность которых зависит от клинических вариантов заболевания — наличия/отсутствия висцеральной патологии, вовлечения той или иной системы.

**Заключение.** Наиболее существенные изменения маркеров костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани наблюдаются у пациенток с преобладанием кожных и костно-суставных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которые входят в группу риска по развитию патологии костной системы и, в первую очередь, остеопороза.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани, денситометрия.

(Для цитирования: Сметанин М.Ю., Нурғалиева С.Ю., Кононова Н.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 102-106)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-102-106

**M.Yu. SMETANIN<sup>1</sup>, S.Yu. NURGALIEVA<sup>1</sup>, N.Yu. KONONOVA<sup>2</sup>, L.T. PIMENOV<sup>3</sup>, T.E. CHERNYSHOVA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

<sup>2</sup>Joint-stock company Sanatorium “Metallurg”, Izhevsk

<sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk

## Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia

### Contact details:

**Smetanin M.Yu.** – PhD (medicine), Doctor of ultrasound diagnostics

**Address:** 87B Lenina St., Izhevsk, Russian Federation, 426009, **tel.:** + 7-912-856-03-33; **e-mail:** Migele1977@rambler.ru

*Connective tissue dysplasia (CTD) is a heterogeneous group of connective tissue diseases (CT) of a polygenic-multifactorial nature, combined into phenotypes based on common external and/or visceral traits. The causes and clinical manifestations of the latter are varied. CTD is morphologically characterized by changes in collagen, elastic fibrils, glycoproteins, proteoglycans and fibroblasts, which*



are based on inherited mutations of the genes encoding the synthesis and spatial organization of collagen, structural proteins and protein-carbohydrate complexes, as well as mutations of the genes of enzymes and cofactors thereto.

The aim of the study is to evaluate markers of bone metabolism and bone mineral density (BMD) in women with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

**Material and methods.** The study of bone metabolism was carried out on indicators of mineral homeostasis with the definition of markers of bone remodeling. 70 patients from 19 to 37 years old were examined (mean age was  $25.0 \pm 6.5$  years), mainly with visceral, skin and bone-articular manifestations of UCTD.

**Results.** It has been established that bone metabolism, metabolism of connective tissue and bone mineral density in patients with UCTD undergo changes, the severity of which depends on the clinical variants of the disease - presence/absence of visceral pathology, involvement of a particular system.

**Conclusion.** The most significant changes in bone metabolism markers and bone mineral density are observed in patients with prevalence of skin and bone and articular manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, which are in the risk group of development of the pathology of the skeletal system and, first of all, osteoporosis.

**Key words:** connective tissue dysplasia, bone metabolism, bone mineral density, densitometry.

(For citation: Smetanin M.Yu., Nurgalieva S.Yu., Kononova N.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 102-106)

**Введение.** Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) характеризуется дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани (СТ). Эти изменения, обусловленные генетически, сопровождаются прогрессирующими нарушениями структуры и функции практически всех органов и систем, имеющими прогрессирующее течение. Последнее определяет особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. Принято считать, что показатели распространенности ДСТ сопоставимы с распространенностью основных социально значимых неинфекционных заболеваний [1]. Условно выделяют дифференцированные формы ДСТ, когда установлен тип наследования и клиническая симптоматика четко определена (синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез) и недифференцированные формы ДСТ (НДСТ), когда набор диспластических фенотипов не укладывается ни в одно из известных заболеваний [2].

ДСТ считают нарушение ее развития, характеризующееся дефектами основного вещества и волокон. Костная ткань, по существу, является специализированной соединительной тканью (СТ) и, как и хрящевая ткань, фасции, апоневрозы, сухожилия, относится к оформленной СТ и включает до 50 % общего коллагена, а кожа и подкожная клетчатка, которые относятся к рыхлой СТ — до 40 % последнего. Учитывая, что коллагеновые волокна являются матрицей для процессов минерализации, при нарушениях процессов их созревания и формообразования нарушается не только прочность кости, но и структура кожи и подкожно-жировой клетчатки [3]. Нарушения метаболизма костной ткани — актуальная проблема врачей практически всех специальностей, а остеопороз, согласно экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения, предложено включить в число десяти наиболее важных заболеваний [1, 2].

Нарушения метаболизма костной ткани являются актуальной проблемой во многих областях медицины, поскольку находятся в ведении врачей различных специальностей. Согласно экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения, глобальное распространение остеопороза позволяет включить его в число десяти наиболее важных заболеваний [1].

Остеопороз, который проявляется в зрелом и пожилом возрасте переломами, закладывается еще в

раннем детском возрасте, а особенная подверженность костной ткани влияниям извне отмечается в так называемые «критические периоды» ремоделирования костной ткани, когда наиболее целесообразно осуществление стратегии первичной профилактики.

Как считают некоторые авторы, наиболее значимым является период набора костной массы именно в молодом возрасте, [8, 9].

СТ принимает участие в формировании стромы органов, прослоек между другими тканями, а также дермы кожи и скелета. Последний в организме человека представляет собой, по существу, депо солей кальция и фосфора. Костные коллагеновые волокна являются матрицей для процесса минерализации. При изменении их структуры процесс нарушается, и прочность кости снижается. Считается, что СТ выполняет в организме опорную, защитную, морфогенетическую и пластическую функции [3].

В последние годы, в связи с введением в общеклиническую практику новых методов диагностики, особенно, денситометрии, расширились возможности для изучения формирования костной массы у женщин с ДСТ. Наиболее важными определителями пиковой костной массы принято считать генетические и средовые факторы (достаточное поступление кальция, витамина D и белков, достаточная физическая нагрузка, состояние гормонального фона, наличие сопутствующей патологии, а также влияние курения и наркотических препаратов) [4].

Представляют интерес выявленные при ДСТ в последние годы множественные дефекты минерального обмена, прежде всего, обмена магния [5]. Некоторые авторы указывают на наличие нарушения минерального обмена при ДСТ, однако данная проблема требует дальнейшего изучения [5, 6]. Несмотря на то, что сегодня имеется единое мнение о механизмах образования и разрушения костной ткани, до сих пор не изучены частные вопросы костного метаболизма при различных клинических вариантах НДСТ. Учитывая высокую распространенность НДСТ, сопоставимую с распространенностью основных социально-значимых инфекционных заболеваний, актуальны исследования в этом направлении [1, 2].

**Материал и метод исследования.** С целью выявления НДСТ у обследованных пациенток использовались критерии, представленные в клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению



**Таблица 1.**

**Показатели минерального обмена и костного ремоделирования в сыворотке крови пациенток с НДСТ (М (SD))**

**Table 1.**

**Indicators of mineral metabolism and bone remodeling in the blood serum of patients with UCTD (M (SD))**

Показатели	Контрольная группа, n=25	I группа, n=40	II группа, n=40
Общий кальций, ммоль/л	2,63 (0,04)	2,59 (0,03)	2,6 (0,03)
Фосфор, ммоль/л	1,45 (0,06)	1,63 (0,05)***	1,87 (0,06)*
ЩФ общая, Ед/л	112,64 (5,98)	129,84 (4,92)*	124,75 (5,22)
КИЩФ, Ед/л	84,32 (4,46)	89,22 (3,92)	99,78 (4,53)*
ТКРФ, нмоль/(с*л)	12,75 (0,38)	23,52 (0,64)***	28,7 (0,71)*

*Примечание: \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой, II и III групп; \*\* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями лиц II группы*

*Note: \* — differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to the control group, groups II and III; \*\* — differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to group II*

и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) [1].

Для оценки маркеров костного метаболизма и МПКТ обследовали 80 пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст составил  $29,5 \pm 6,5$  года).

Все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 женщин с преобладающими висцеральными проявлениями НДСТ. Вторую группу составили 40 женщин с преобладающими костно-суставными и кожными проявлениями НДСТ. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин соответствующего возраста без признаков ДСТ.

Выявление фенотипов ДСТ проведено согласно предложениям, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с ДСТ [1]. Оценивались данные анамнеза, антропометрии, результаты общеклинического физикального обследования с оценкой частоты и степени выраженности фенотипических признаков ДСТ, показателей лабораторно-инструментальной верификации висцеральных, костно-мышечных и кожных диспластикозависимых маркеров. Условием включения пациентов в группы наблюдения являлось выявление 6 и более стигм дисэмбриогенеза [7].

Состояние метаболизма СТ у обследованных пациенток оценивалось биохимическим методом с определением уровня ГАГ-сульфатов крови и оксипролина в моче, характеризующих деструкцию коллагена [8,9].

Метаболизм костной ткани оценивался по уровню общего кальция и фосфора в сыворотке крови, активности маркера костного формирования (щелочной фосфатазы — ЩФ и ее костного изофермента — КИЩФ и маркера костной резорбции — тетрарезистентной кислотной фосфатазы — ТКРФ). Прочность костной ткани определялась с помощью ультразвукового денситометра OMNISENSETM 7000 (Израиль)

по скорости прохождения ультразвуковой волны вдоль кортикального слоя кости — SOS (м/с). Анализировался индекс прочности костной ткани (ИП) и интегральный показатель Z-score (величина стандартного отклонения SOS обследуемого по отношению к соответствующему средневозрастному показателю SOS); T-критерий (отклонение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) данного пациента от среднего значения этого показателя у здоровых женщин). Данные денситометрии оценивались согласно рекомендациям ВОЗ для критериев диагностики остеопороза.

#### **Статистические методы обработки результатов**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0 (Statsoft Russia). Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. С целью сравнения двух групп обследованных с подтвержденным нормальным законом распределения применяли значения  $M+O$  (среднее значение и стандартное отклонение) и t-критерий Стьюдента-Фишера. За уровень статистической значимости в исследовании принимали  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

По результатам проведенных исследований установлено, что в обеих группах пациенток наблюдался референсный уровень кальция в сыворотке крови в сочетании с гиперфосфатемией (таблица 1). Показатели сывороточного фосфора были статистически значимо выше у пациенток, не имевших патологии со стороны системы органов пищеварения (на 29,2% против 12,5% у пациенток I группы,  $p < 0,05$ ).

Показатели общей ЩФ были статистически значимо выше в I группе пациенток (на 15,3% в сравнении с контрольной группой). Одновременно с этим активность КИЩФ оказалась выше в 1,2 раза в

**Таблица 2.**

**Показатели уровней ГАГ сульфатов крови и оксипролина мочи у пациенток с НДСТ (М (SD))**

**Table 2.**

**Indicators of levels of GAGs in the form of compounds with blood sulfate and hydroxyproline of urine in patients with UCTD (M (SD))**

Показатели	I группа, n=40	II группа, n=40	Контроль, n=25
ГАГ сульфаты крови, Ед/л	15,77 (1,41)***	19,93 (1,22)*	11,08 (1,1)
Оксипролин мочи, мг/сут	30,26 (2,12)***	37,38 (2,21)*	18,4 (1,93)

*Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой, II и III групп; \*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями лиц II группы*

*Note: \* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to the control group, groups II and III; \*\* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to group II*

группе пациенток с НДСТ без патологий со стороны ЖКТ; активность ТКРФ во II группе была повышена в 2,2 раза, тогда как в I группе — в 1,9 раза.

Таким образом, у пациенток с НДСТ без диспластической стигматизации со стороны ЖКТ установлено разделение процессов костного ремоделирования, а именно, усиление резорбции костной ткани в условиях умеренного повышения формирования костной ткани.

С целью оценки степени распада и выведения коллагена определялась концентрация оксипролина в моче. О распаде внеклеточного матрикса (промежуточного вещества) СТ судили по уровню экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) в виде соединений с сульфатами в суточной моче. Оксипролин является одной из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Таким образом, отклонение количества свободного оксипролина от нормы может свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена. Значительная оксипролинурия указывает на увеличение скорости распада оксипролина в организме [3].

В таблице 2 приведены уровни ГАГ сульфатов крови и оксипролина мочи, характеризующие метаболизм СТ у пациенток с НДСТ. Так, отмечалось повышение экскреции оксипролина и увеличение концентрации ГАГ сульфатов в сыворотке крови, что свидетельствовало о повышенном распаде СТ. Отмечалось повышение уровня ГАГ сульфатов в 1,4 и 1,8 раза, а экскреции оксипролина с мочой в 1,6 и 2 раза в I и II группах пациенток соответственно по сравнению с группой контроля.

При оценке функционального состояния костной ткани у пациенток с НДСТ было выявлено снижение МПКТ и нарушение структуры кости. Показатели плотности костной ткани у пациенток с НДСТ представлены в таблице 3. У обследованных пациенток как в I, так и во II группах была выявлена остеопения 1 степени. При анализе показателей прочности костной ткани на ультразвуковом денситометре была установлена статистически значимая разница в скорости прохождения ультразвуковой волны (SOS) вдоль кортикального слоя кости; снижение показателя SOS во II группе пациенток составило около 3%, в то же время как в I группе — 1% в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, особый интерес к проблеме снижения показателей плотности костной ткани у женщин с НДСТ продиктован тем, что у них в общей популяции, как правило, имеются худшие показатели МПКТ и более высокий риск развития остеопороза, чем у мужчин. Это связано с особенностями их гормонального статуса, меньшими размерами костей и меньшей общей костной массой, а также большими темпами ее возраст-ассоциированных потерь. По мнению Г.А. Санеевой и А.В. Ягоды, для лиц молодого возраста снижение остеоденситометрических параметров не является физиологическим. Нормальная костная ткань в возрасте 20-30 лет характеризуется строгой сбалансированностью процессов ремоделирования [10].

Кожные проявления ДСТ остаются вне пристального внимания терапевтов, т. к. не относятся к угрожающим жизни состояниям. Лишь в единичных исследованиях анализируется их роль в снижении качества жизни [11, 12].

**Таблица 3.**

**Показатели плотности костной ткани у пациенток с НДСТ (М (SD))**

**Table 3.**

**Indicators of bone density in patients with UCTD (M (SD))**

Показатели	I группа, n=40	II группа, n=40	Контроль, n=25
T-критерий, SD	-1,25 (0,09)*	-1,37 (0,12)*	0,65 (0,05)
Z-критерий, SD	-0,74 (0,09)*	-0,92 (0,08)*	0,37 (0,09)
ИП, %	85,6 (3,1)*	81,7 (2,8)*	96,4 (4,3)
SOS, м/с	1570,1 (10,4)**	1542,3 (9,2)*	1589,7 (14,7)

*Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой, II и III групп; \*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями лиц II группы*

*Note: \* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to the control group, groups II and III; \*\* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to group II*



### Выводы

Выраженность изменений маркеров костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани зависит от клинических вариантов заболевания – наличия или/отсутствия висцеральных патологий, а также степени вовлечения той или иной системы органов. Диспластическая стигматизация со стороны системы органов пищеварения не является прогностически неблагоприятным показателем, отражающим степень нарушения соединительно-тканного и костного метаболизма, минеральной плотности костной ткани.

Наиболее существенные изменения маркеров костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани наблюдаются у пациенток без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, но с преобладанием кожных и костно-суставных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

### Сметанин М.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-7943-8982>

### Нурғалиева С.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-7371-5152>

### Кононова Н.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-9253-2113>

### Пименов Л.Т.

<https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>

### Чернышова Т.Е.

<https://orcid.org/0000-0001-5176-5730>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Том 13, №1-2. – С. 137-209.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. – СПб.: ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
4. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., Земцовский Э.В., Ольховик А.Ю. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфанойдной внешностью // Педиатр. – 2017. – Т.8, № 6. – С. 42-49.
5. Лебедькова С.Е., Суменко В.В., Черкасова Е.В., Трусова О.Ю., Климова А.Р. Показатели минерального обмена у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани // Лечение и профилактика. – 2015. – № 1(13). – С. 34-37.
6. Черкасова Е.В., Лебедькова С.Е. Состояние костной прочности у здоровых подростков Оренбурга по данным ультразвуковой денситометрии // Вестник ОГУ. – 2013. – № 6(155). – С. 13-17.
7. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Мартынов А.И., Логинова Е.Н., Друк И.В., Лялюкова Е.А., Вершинина М.В. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 29-36.
8. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 283-285.
9. Трисветова Е.Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – №2. – С. 80-92.
10. Санеева Г.А., Ягода А.В. Состояние минеральной плотности костной ткани при синдроме гипермобильности суставов // Архивь внутренней медицины. – 2014. – №5(19). – С. 62-65.
11. Кононова Н.Ю., Иванова И.Л., Чернышова Т.Е. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Архивь внутренней медицины. – 2015. – № 3(23). – С. 23-25.
12. Стяжкина С.Н. Дисплазия соединительной ткани у больных хирургического профиля // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т 19, № 12. – С. 281-284.



## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 612.63.02:618.233-07

**О.А.ТОКТАРОВА<sup>1</sup>, Р.С. ЗАМАЛЕЕВА<sup>2</sup>, Е.Ю. ЮПАТОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

### Near miss: клинический случай благополучного исхода родов у беременной с Vasa Previa

#### Контактная информация:

**Токтарова Ольга Александровна** – врач-эксперт ультразвуковой диагностики.

**Адрес:** 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138, **тел.** +7-927-415-93-20, **e-mail:** takt\_olga@mail.ru

*В статье представлено описание редкого клинического наблюдения своевременной ультразвуковой диагностики предлежания сосудов – Vasa previa с успешным родоразрешением на сроке 34 недели гестации. Приведены данные о встречаемости данного состояния во время беременности, особенности диагностической тактики и рекомендуемые подходы к наблюдению и родоразрешению. Интерес клинического наблюдения заключается в своевременной диагностике редкой патологии предлежания сосудов при беременности, завершившейся рождением живого ребенка.*

**Ключевые слова:** предлежание сосудов, редкая акушерская патология, ультразвуковая диагностика осложнений беременности.

**(Для цитирования:** Токтарова О.А., Замалева Р.С., Юпатов Е.Ю. Near miss: клинический случай благополучного исхода родов у беременной с Vasa Previa. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 107-110)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-107-110

**O.A.TOKTAROVA<sup>1</sup>, R.S. ZAMALEEVA<sup>2</sup>, E.Yu.YUPATOV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Republic Clinical Hospital, Kazan

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

### Near miss: a clinical case of a successful childbirth in a pregnant woman with Vasa Previa

#### Contact details:

**Toktarova O.A.** – doctor of ultrasound diagnostics

**Address:** 138 Orenburgskiy trakt, 420064, Kazan, **tel.:** +7-927-415-93-20, **e-mail:** takt\_olga@mail.ru

*The article presents a description of a rare clinical observation of early ultrasound diagnosis of Vasa praevia with successful delivery at 34 weeks of gestation. The data on the occurrence of this state during pregnancy, the diagnostic tactics, and the recommended approaches to observation and delivery are presented.*

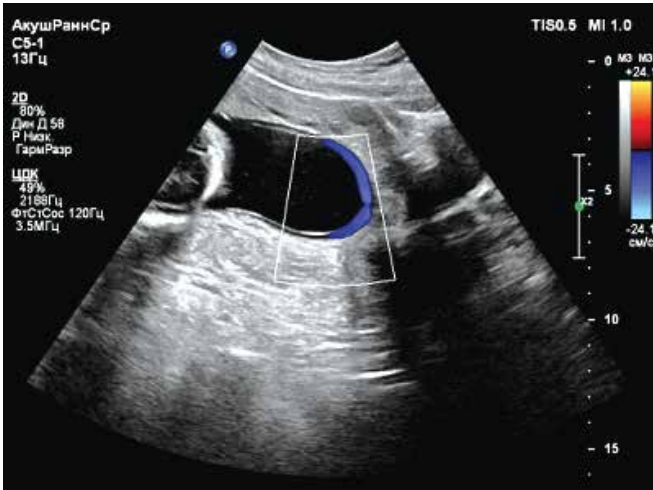
*The interest of clinical observation lies in the timely diagnosis of a rare vascular pathology during pregnancy, which resulted in the birth of a live child.*

**Key words:** Vasa Previa, rare obstetric pathology, ultrasound diagnosis of pregnancy complications.

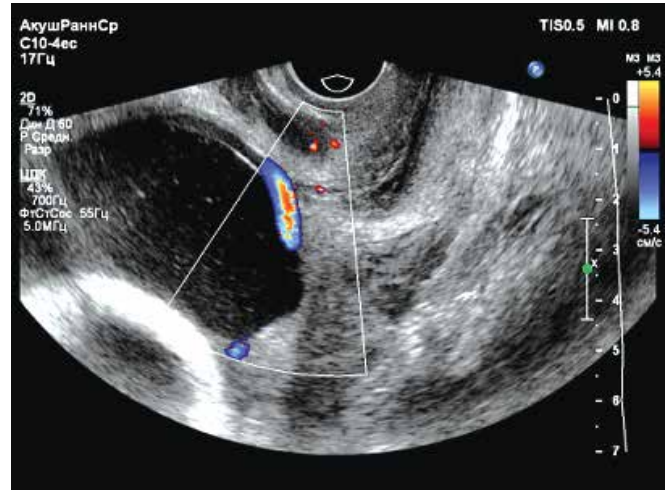
**(For citation:** Toktarova O.A., Zamaleeva R.S., Yupatov E.Yu. Near miss: a clinical case of a successful childbirth in a pregnant woman with Vasa Previa. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 107-110)

Vasa Previa (предлежание сосудов) – патологическое состояние, при котором сосуды, имеющие связь с плодово-плацентарным кровотоком, проходят свободно во внеплацентарных оболочках и располагаются между предлежащей частью плода и шейкой матки. Сосуды не защищены ни Вартоновым студнем, ни тканью плаценты, в результате чего легко травмируются на любом этапе беременности и в родах [1, 2, 3, 4 и др.]. Vasa Previa встречается

от 1 на 700 до 1 на 1200-10000 родов [2, 4, 5, 7, 8], чаще среди пациенток, беременность которых наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ [7]. Причинами предлежания сосудов (ПС) могут быть: низкая плацентация, краевое или оболочечное отхождение сосудов, наличие двудольной плаценты, беременность двойней [6, 10]. Вероятность неблагоприятного исхода для плода при ПС высока, единственным способом пре-



**Рисунок 1.**  
**ТА УЗ исследование. ЦДК. Предлежащая**  
**вена. 22 недели**  
**Figure 1.**  
**Trans-abdominal ultrasound examination.**  
**Doppler mapping. Previus vein. 22 weeks**



**Рисунок 2.**  
**ТВ УЗ исследование. ЦДК. Предлежащая**  
**вена. 22 недели**  
**Figure 2.**  
**Trans-vaginal ultrasound examination. Dop-**  
**pler mapping. Previus vein. 22 weeks**

дотвратить его является своевременная УЗ диагностика [1, 2, 8, 10].

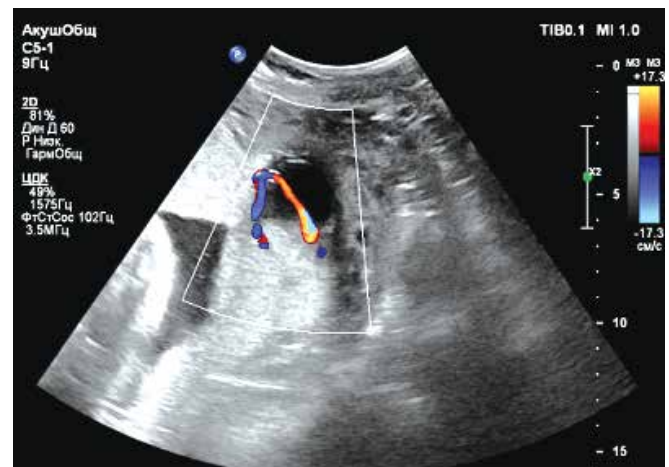
Первым предлежание сосудов (ПС) описал Н.А. Wrisberg в 1773 году. В 1801 J.F. Lobstein высказал предположение, что разрыв предлежащих сосудов может приводить к смерти плода. Только в 1987 году Gianopoulos с соавторами диагностировал ПС при ультразвуковом исследовании (УЗИ). В 1990 году L.H. Nelson впервые применил доплеровское картирование (ЦДК) для диагностики ПС. Достаточно долго (до 2005 года) проблема Vasa Previa оставалась мало освещенной, за исключением редких научных статей. В 2005 году после очередной трагедии, произошедшей в Великобритании в результате не диагностированного ПС, начато исследование на предмет Vasa Previa во время скрининга второго и третьего триместров при УЗИ, Rebarber A. с соавторами доложили, что с 2005 по 2012 год были обследованы 27 573 беременных группы риска по предлежанию сосудов. На основании полученных результатов был сделан вывод, что использование стандартизированного УЗ скрининга ПС является эффективным методом диагностики, благодаря которому достигается 100% выживаемость новорожденных. В случае недиагностированного ПС при УЗИ, смерть плода наступает в 44 %, перинатальная смертность составляет 55-75% [1, 3, 7]. Кровотечение из ПС требует немедленного родоразрешения путем операции кесарева сечения (КС), так как потеря даже 100 мл плодной крови может привести к развитию геморрагического шока и к смерти плода, состояние матери при этом может оставаться стабильным [5, 4].

#### Клинический случай

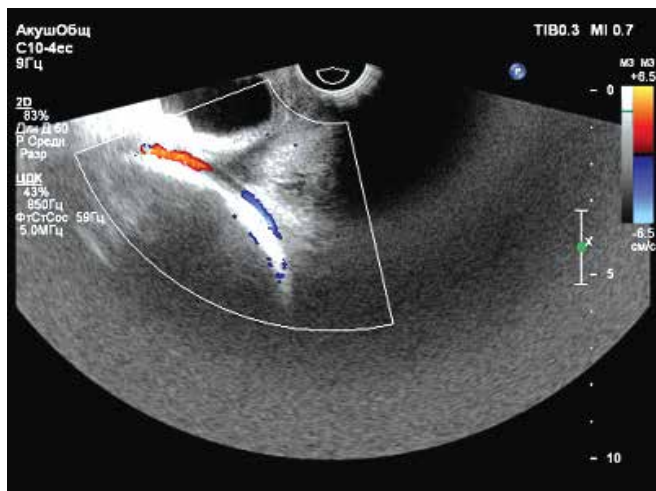
Беременная И., 30 лет встала на учет в женскую консультацию (ЖК) в первом триместре беременности, беременностью вторая, желанная. В анамнезе одна неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель. На 13-14 недели беременности обратилась в клинику «Здоровье Семьи» для прохождения первого УЗИ. Исследования проводились на аппарате экспертного класса Philips Epiq. При УЗИ определялся один живой плод, соответствующий 14 не-

делям беременности. Размеры, анатомия плода без особенностей, маркеры ХА – отрицательны. Воды – норма. Локализация хориона по задней стенке с переходом на переднюю через левое ребро, нижний край – у внутреннего зева. Заключение: Беременность 14 недель. Низкое расположение хориона.

При УЗИ на 22-23 недели установлено, что плод соответствует сроку гестации, анатомия без особенностей, воды в норме. Плацента расположена по задней стенке с переходом через левое ребро на переднюю стенку, двудольная, толщина ее нормальная – 20 мм, степень зрелости «0». Край плаценты расположен на расстоянии 3,5 см от внутреннего зева. На поверхности листка по задней стенке визуализируются сосуды: две артерии и одна вена, канатик не образуют и тянутся к нижнему сегменту. В области внутреннего зева визуализируется венозный сосуд диаметром 3 мм трансабдоминально (ТА) (рис. 1). Исследование продолжено трансваги-



**Рисунок 3.**  
**ТА УЗ исследование. ЦДК. Артерии соединя-**  
**ющие доли плаценты**  
**Figure 3.**  
**Trans-abdominal ultrasound examination.**  
**Doppler mapping. Arteries connecting the pla-**  
**centa lobes**



**Рисунок 4.**  
ТВ УЗ исследование. ЦДК. Предлежащий сосуд над внутренним зевом и предлежащая часть плода – голова. 32 недели

**Figure. 4. Trans-vaginal ultrasound examination. Doppler mapping. Previus vein above the interior fauces and previus part of fetus – head. 32 weeks**

нально (ТВ) и наличие ПС подтверждено в режиме цветового доплера (ЦДК) (рис. 2). Артерии определяются на расстоянии 1 см друг от друга и в 2-х см от внутреннего зева (рис. 3). Далее все три сосуда идут на левую стенку матки, где формируют пупочный канатик на втором листке плаценты. Заключение: Беременность 22 – 23 недели. Vasa previa. Двудольная плацента. Даны рекомендации подтвердить или исключить диагноз Vasa previa при третьем УЗИ на 32 недели беременности.

На сроке 32 недели размеры и анатомия плода соответствуют сроку гестации, воды в норме. Плацента локализована по задней, левой и передней стенке. Детально визуализировать плаценту и соответственно ход пупочных сосудов на данном сроке беременности не удалось из-за размеров плода. Нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока нет. Только при ТВ УЗ-исследовании в области внутреннего зева визуализировалась вена, при ЦДК определялся венозный поток (рис. 4). Шейка – 34 мм, внутренний зев закрыт.

Женщина была проконсультирована врачом акушером-гинекологом, учитывая наличие Vasa Previa, рекомендована плановая госпитализация на сроке 34 недели. На 33-34 недели у беременной дома произошло преждевременное излитие околоплодных вод. При поступлении в роддом началось кровотечение из родовых путей, в связи с чем, женщина была родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарева сечения, родился мальчик весом 2400 г, ростом 43 см, по шкале Апгар на 8 баллов, переведен на второй этап выхаживания на 4 день в удовлетворительном состоянии. Ультразвуковой пренатальный диагноз «предлежание сосудов» подтвержден врачом акушером – гинекологом при операции кесарева сечения.

Сложно ли было поставить диагноз Vasa Previa беременной И.?

На наш взгляд, сложно. При первом ультразвуковом исследовании в 13-14 недель было отмечено, что край хориона расположен низко и площадь фор-

мирующей плаценты достаточно большая. Подозрение о предлежании сосудов не возникло, так как положение хориона в полости матки на этом сроке неокончательное, формирование плаценты не завершено, а диаметр плацентарных сосудов слишком мал. По данным литературы, 15-16 недель – самый ранний срок беременности, при котором реально выявить ПС [9]. В 22- 23 недели определение положения плаценты, ее двудольности, визуализация корня пупочного канатика, исследование области внутреннего зева при ТА доступе – выполнимая задача, которая определена Российским протоколом УЗИ второго триместра. В случае наличия двудольной плаценты, как у пациентки И., исследование лишь корня пуповины было явно недостаточным, так как возникло подозрение, что сосуды между долями плаценты могут проходить в области внутреннего зева. УЗИ было продолжено трансвагинально с применением ЦДК и убедило в правильности диагноза ПС. По данным литературы, именно во втором триместре беременности чаще всего удается поставить диагноз ПС [2, 9]. Этот гестационный срок позволяет определить не только точность отхождения корня пуповины, локализацию плаценты, но и дополнительные доли, двудольность: толщина плаценты становится легко дифференцируемой от оболочек. При обнаружении такой плаценты нельзя ограничиться визуализацией корня пуповины, необходимо проследить сосуды между долями, именно над внутренним зевом с помощью ЦДК [2, 9].

В третьем триместре визуализация корня пуповины, края плаценты и внутреннего зева ТА доступом, как правило, затруднена из-за размеров плода, как и случилось при проведении УЗИ у пациентки И. Поэтому было использовано ЦДК при ТВ доступе, что позволило быстро подтвердить диагноз ПС. Наши данные совпадают с данными литературы, третий триместр, по мнению большинства исследователей, ограничивает врачей в визуализации плаценты и корня пуповины в связи с набирающим вес плодом, нарастающей оксификацией его костей. Кроме того, необходимо отметить, что в 20-40% случаев к третьему триместру сосуды могут сместиться вверх, соответственно ПС не будет [3, 9, 10, 12].

В заключение необходимо отметить, что Vasa Previa, по-прежнему, считается редким и опасным осложнением беременности, проявляющимся в виде внезапно начавшегося кровотечения в результате разрыва сосудов. Диагностика ПС сложна, требует осторожности врачей в отношении данного состояния. Однако группы риска пациенток с возможным ПС до настоящего времени не сформированы. Существуют рекомендации проводить тщательный мониторинг данного состояния при наличии: низкого положения плаценты, краевого или оболочечно-го отхождения пуповины, ПС при предыдущих беременностях, наличия добавочной доли плаценты и двудольной (билобарной) плаценты, а также при беременности двойней [10].

На наш взгляд, формирование групп риска по ПС может проводиться уже в первом триместре беременности, не забывая о хориальных тяжах и кольцевидном хорионе. Во втором триместре беременности поиск ПС в группах риска должен быть продолжен с участием врача-эксперта в УЗ-диагностике беременных и применении УЗ-аппаратов экспертного уровня. В этот период для исследования доступны все стенки матки, плод более подвижен, чем в третьем триместре и не создает помех для исследователя. Применение ТВ доступа во II и III триместрах

беременности и ЦДК обязательны у всех женщин с подозрением на ПС, так как только правильно и своевременно поставленный диагноз при УЗИ может спасти жизнь новорожденному. Когда предложение сосудов диагностируется антенатально, кесарево сечение должно быть предложено до начала родов. Большинство акушеров в Англии предлагают плановое кесарево сечение при Vasa previa в 37-38 недель беременности [11], в действительности роды происходят в широком диапазоне – от 31 до 37 недель [6]. Последние клинические рекомендации королевского медицинского колледжа от 2018 года при ПС – кесарево сечение в 34 -36 недель [12].

В нашей стране, сроки для родоразрешения пациенток с Vasa previa не определены, считаем, что плановое родоразрешение должно осуществляться антенатальной гибелью плода в третьем триместре беременности.

Интерес приведенного клинического наблюдения заключается в достаточно ранней диагностике предложения сосудов с помощью экспертного ультразвукового исследования с соблюдением мировых клинических рекомендаций – применение цветового доплера и трансвагинального доступа. Это позволило обеспечить постоянное клиническое наблюдение за беременной женщиной и выполнить безотлагательное кесарево сечение при отхождении околоплодных вод – в итоге успешное родоразрешение живым плодом.

**Токтарова О.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-9376-0337>

**Замалева Р.С.**

<https://orcid.org/0000-0001-9579-4277>

**Юпатов Е.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ville.Y. Editorial From obstetric ultrasound to ultrasonographic obstetrics // *Ultrasound Obstet Gynecol* . — 2006. — № 27. — P. 1-5
2. Gagnon R., Morin L., Bly S. et al. Guidelines for the management of vasa previa // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. — 2009. — № 31(8). — P. 748-760.
3. Oyelese Y., Catanzarite V., Prefumo F. et al. Vasa previa: The impact of prenatal diagnosis on outcomes // *Obstetrics and Gynecology*. — 2004. — № 103(5). — P. 937-942.
4. Fung T.Y., Lau T.K. Poor perinatal outcome associated with vasa previa: is it preventable? A report of three cases and review of the literature // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. —1998. —№ 12(6). — P. 430-433.
5. Catanzarite V., Maida C., Thomas W., Mendoza A. et al. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases // *Ultrasound Obstet Gynecol* —2001. — №1. — P. 109-115
6. Derbala Y., Grochal F., Jeanty P. Vasa previa // *Journal of Prenatal Medicine*. — 2007. — Vol. 1 (1).
7. Kajimoto E., Matsuzaki Sh., Matsuzaki S. Challenges in Diagnosis of Pseudo Vasa Previa // *Case Rep Obstet Gynecol*. —2014. — 903920.
8. Gagnon R. et al. S.O.G.C. Clinical Practice Guideline: guidelines for the management of vasa previa // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. — 2010. — № 108 (1). — P. 85-89.
9. Lee W., Lee V.L., Kirk J.S., Sloan C.T., Smith R.S., Comstock C.H. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome // *Obstet Gynecol*. —2000. № 95(4). — P. 572-6.
10. Rebarber A., Dolin C., Fox N.S., Klauser Ch. K., Saltzman D.K., MD, Roman A.S., MD Natural History of Vasa Previa Across Gestation Using a Screening Protocol. American Institute of Ultrasound in Medicine // *J Ultrasound Med*. —2014. —№ 33. — P. 141-147
11. Ioannou C., Wayne C. Diagnosis and management of vasa previa: a questionnaire survey. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 2010. — № 35(2). — P. 205-9.
12. Alfrevic Z., Bhide A.G., Burton G.J., Collins S.L., Silver R. Vasa praevia: diagnosis and management // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Green-top Guideline*. —2018. —№ 27. — P. 1-13.



## ИСТОРИЯ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

УДК 616.14-006.6:615.849(470.41-25)

**Л.А. КОЗЛОВ, Н.В. ЯКОВЛЕВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

### Истоки рентген- и радиотерапии рака матки в Казани

**Контактная информация:**

**Козлов Лев Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-906-115-16-56, **e-mail:** klev1930@yandex.ru

*На грани XIX-XX веков в мире, и в России в том числе, сложилось мнение о необходимости использования лучистой энергии для лечения рака матки. В Казани проф. В.С. Груздев, имея 10-летний опыт лечения рака матки, установил, что только в 17,1% наблюдений можно было применить оперативное лечение. В остальных случаях приходилось использовать симптоматическое лечение (остановка кровотечения, снятие болей). Естественно, он приложил много усилий к внедрению и детальному изучению лучевой терапии. В 1914 году приобрел терапевтическую установку, а в 1916 году — 100 мг р. радия. За последующие 20 лет, вплоть до последних дней своей жизни, он интенсивно применял эти способы лечения, широко освещая результаты в выступлениях и печати. Ученики продолжали его дело до 60-х годов XX столетия. Настоящая статья посвящена изложению интереснейшего пути истоков внедрения и развития лечения рака матки лучами рентгена и радия в Казани.*

**Ключевые слова:** рак матки, рентген-терапия, радий-терапия, профессор В.С. Груздев, Казань.

**(Для цитирования:** Козлов Л.А., Яковлев Н.В. Истоки рентген- и радиотерапии рака матки в Казани. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 111-117)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-111-117

**L.A. KOZLOV, N.V. YAKOVLEV**

Kazan State Medical University, Kazan

### Development of roentgen and radiation therapy of uterine cancer in Kazan

**Contact details:**

**Kozlov L.A.** – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev

**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-906-115-16-56, **e-mail:** klev1930@yandex.ru

*At the verge of the 19th and 20th centuries, in the world and Russian science it was stated that radiation should be used for uterine cancer treatment. In Kazan, after 10 years of experience of uterine cancer treatment, Prof. V.S. Gruzdev found that only 17.1% of cases could be treated operatively. In other cases symptomatic treatment was to be applied (hemostasis, pain control). Quire logically, he made a lot of effort to introduce and thoroughly research radiation therapy. In 194 he purchased a therapeutic device, and in 1916 – 100 mg of radium. In the following 20 years, up to the last days of his life, he actively applied these means of treatment, broadly publishing his results in reports and in press. His disciples continued his research up to the 1960-s. This article is devoted to the development of roentgen and radiation treatment of uterine cancer in Kazan.*

**Key words:** uterine cancer, roentgen therapy, radiation therapy, Prof. V.S. Gruzdev, Kazan.

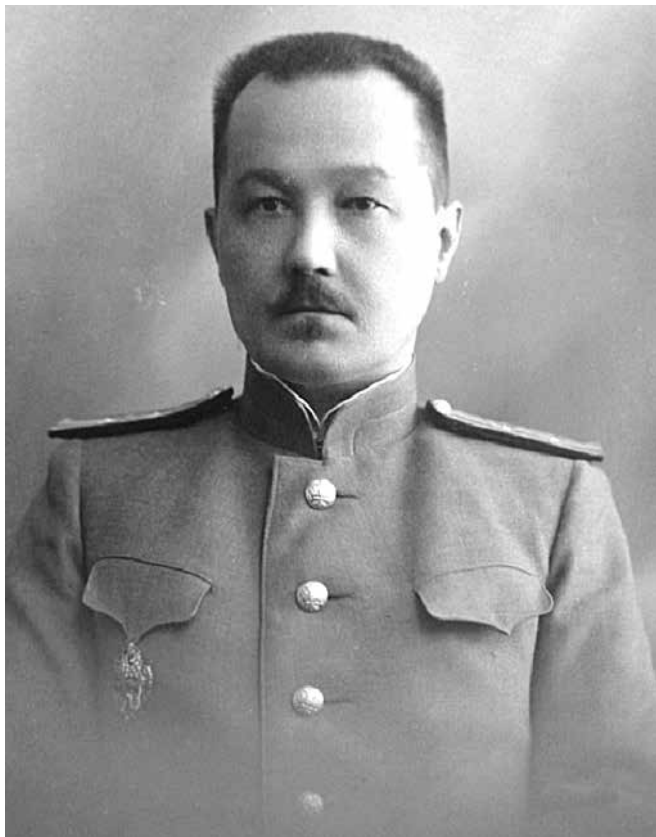
**(For citation:** Kozlov L.A., Yakovlev N.V. Development of roentgen and radiation therapy of uterine cancer in Kazan. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 111-117 )

*«Искание новых путей является основой человеческой мысли и создает прогресс в сфере научных знаний»  
А.А. Редлих*

Интенсивное изучение рака матки в Казани началось лишь с приходом на кафедру проф. В.С. Груздева в 1900 году. К 1911 году, накопился большой клинический материал, анализ которого был представлен им в публикации монографического

характера [1]. В ней, он, с полной уверенностью (и сожалением), пишет, что из 596 наблюдаемых им больных раком матки, только в 17,1% процесс ограничивался стенками половых органов. В результате В.С. Груздев, убедившись в равноценно-





**Рисунок 1. В.В. Дьяконов, 1916 г.**  
**Figure 1. V.V. Dyakonov, 1916**

Естественно представляет интерес, когда же начали использовать лучевую терапию в Казанской клинике? Среди научных работ, вышедших из акушерско-гинекологической клиники медфака КИУ за первые 15 лет заведования ею проф. В.С. Груздевым, не было ни одной, непосредственно посвященной лучевой терапии рака матки. Тем не менее, просматривая имеющиеся публикации, мы обнаружили следующее.

Присутствовавший на съезде ученик проф. В.С. Груздева — В.В. Дьяконов (рис. 1), в том же 1914 году, защитил докторскую диссертацию [3], содержащую около 700 страниц текста с подробным изложением состояния вопроса на тот момент и анализом 983 случаев рака матки.

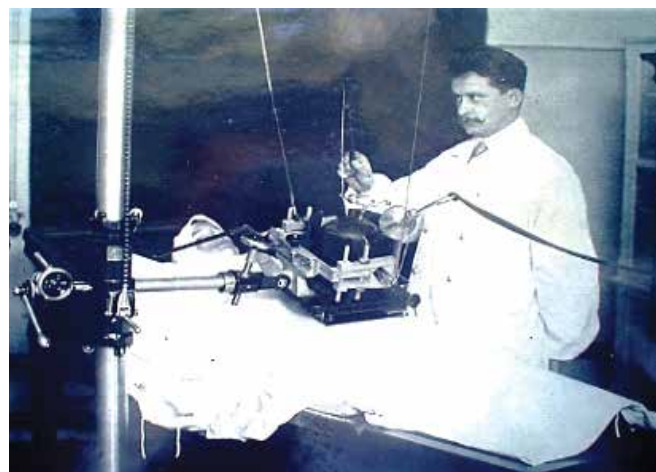
В самом конце главы «Лечение раков матки» читаем: «В заключение добавлю, что с весеннего семестра 1913/14 уч. года (выделено нами) в Клинике проф. В.С. Груздева установлен Röntgen`овский аппарат для глубокой терапии (модель «Арех» фирмы Reiniger, Gebbert и Schall). Описание наблюдений над действием глубокой рентгенизации при раке матки не входит в мою задачу, а потому я ограничиваюсь здесь лишь указанием, что из числа больных, вошедших в материал моей работы, были подвергнуты такому лечению три: одна больная (сл. 16 А), с рецидивом рака в рубце после удаления матки...получила около 5000 X путем влажной рентгенизацией; ...другая с рецидивом рака шейки в рукавной стенке...получила около 1500 X путем рукавной и многополюсной абдоминально-сакральной рентгенизации; третья, перенесшая расширенную абдоминальную экстирпацию...получила 420 X путем многополюсной абдоминально-сакральной рентгенизации профилактически». И так, найдено первое упоминание в печати о внедрении рентгенотерапии рака матки в Казани.

В юбилейном сборнике А.И. Тимофеев [4], подробно описав результаты оперативного лечения рака матки, в конце статьи сообщает: «Несомненно на первом плане среди методов неоперативной терапии рака матки должно считать лечение лучистой энергией в виде радио- или рентгенотерапии, или, правильнее, — в форме сочетания обоих методов. ...В конце 1913-1914 уч. года у нас произведено оборудование кабинета для глубокой рентгенотерапии фирмой Reiniger, Gebbert и Schall ее аппаратом

сти влажной и брюшностеночной путей удаления матки, пришел к выводу, что: «Очевидно, не в повышении радикальности оперативного вмешательства — истинный путь борьбы с раком, а в тех мерах, благодаря которым больные более своевременно обращались бы к оперативной помощи». Он естественно задумывался и о других способах лечения. В приведенной выше публикации вопрос о лучевой терапии рака матки им не поднимался. Однако он, несомненно, был с ней ознакомлен, держал во внимании и пришел к выводу о необходимости ее внедрения в Казани. Ему особенно импонировала деятельность проф. Кренига (Krönig) во Фрейбурге, который первоначально был большим сторонником оперативных методов лечения рака матки. Внедрив глубокую рентген- и радиотерапию, он получил хорошие результаты и в начале XX века полностью перешел на лучевую терапию рака матки. Кроме того, наряду с клиническим применением лучевой терапии, развернул экспериментальное изучение ее действия на животных.

В 1914 году на Первом Всероссийском съезде по борьбе с раковыми заболеваниями [2], лейтмотивом выступлений было то, что все виды оперативного лечения рака матки не дают достаточного излечения болезни. Поэтому, председатель заседания И.К. Спизарный, в заключение сказал: «Может быть, на помощь хирургии придет и лечение лучистой энергией и хемотерапия; но изучение этих средств находится в начальном периоде».

В начальном периоде! Съезд начал работу в последний день марта 1914 года. И хотя проф. В.С. Груздев не числится среди его делегатов, мы полностью уверены, что он изучал материалы и хорошо был знаком с постановкой вопроса.



**Рисунок 2. А.И. Тимофеев у рентгенаппарата, 1915 г.**  
**Figure 2. A.I. Timofeev at the roentgen device, 1915**

«Арех» с индуктором в 25 сантиметров» (рис. 2). Далее приводит детальное описание 6 наблюдений с рисунками гистологических препаратов до и после лечения, подтверждающими разрушительное действие X-лучей на раковые клетки.

Это — второе упоминание о внедрении рентгенотерапии рака матки в клинике с небольшим уточнением «в конце 1913-1914 уч. года» (выделено нами).

Нашлось и третье упоминание. Авторы [5], подробно описав деятельность клиники почти за сто лет, сочли необходимым сообщить: «В 1914 г. в клинике было начато лечение амбулаторных больных Röntgen`овскими лучами. Лечение подверглись 11 больных, страдавших раком матки, у которых, в общей сложности, было произведено 136 сеансов рентгенизации. С началом войны и этот вид лечения амбулаторных больных пришлось временно прекратить вследствие невозможности получения Röntgen`овских трубок». Так как конец учебного года приходится на июнь каждого года, то следует считать, что с июня до августа 1914 года (1 августа Германия объявила войну России) в клинике было проведено 136 сеансов лечения рентгеном 11 больных раком матки.

Чтобы подробнее познакомиться с рентген- и радиотерапией в германских клиниках, еще 8 января 1914 года, по представлению В.С. Груздева и распоряжению МЗ Народного Просвещения, ассистент Н.И. Горизонтов был командирован во Фрейбург, куда и прибыл 9 марта. Пробыв там почти 5 месяцев, он 2 августа вернулся в Казань. Из его подробного отчета [6] узнаем, что «Рентген- и радиотерапия во Фрейбургской клинике поставлена на широких началах. Она не только применяется к больным, как лечебный метод, но и широко разрабатывается экспериментальным путем на животных». Тщательно изложены методы, дозы, длительность сеансов и курсов лечения. Сообщаются ближайшие и отдаленные результаты лечения. Подводя итог, пишет: «Случаи иноперабельных раков с метастазами...при рентгено- и радиотерапии дают только временное улучшение ...очень хорошие результаты при операбельных случаях рака ... хорошие результаты, в смысле сокращения числа рецидивов, дает профилактическое лечение рентгеновскими лучами, проводимое после радикального оперативного лечения рака матки» и подчеркивает: «Опыт Фрейбургской клиники показал, что общей дозы рентгеновских лучей и количества радия (resp. Мезотория), потребных для излечения рака в каждом данном случае, заранее определить нельзя».

Итак, первый шаг к внедрению лучевой терапии рака матки в Казани сделан. Более того, В.С. Груздев, по примеру проф. Крениг`а, развернул изучение действия лучевой терапии в эксперименте на животных.

Одинатор И.Ф. Козлов (рис. 3) приступил в 1915 году к экспериментальному изучению действия лучей рентгена на матку взрослых крольчих. В статье [7] он сообщил, «...что стойкие и резко выраженные изменения наступают в матке лишь тогда, когда доза x-лучей превышает 50-55 x при однократном применении». В 1920 году им защищена докторская диссертация «О влиянии рентгеновских лучей на матку животных».

Следующим, вторым, не менее важным, шагом было приобретение в 1916 году радия для лечебных целей. Он делает правительству запрос на приобретение радия.



Рисунок 3. И.Ф. Козлов, 1916 г.  
Figure 3. I.F. Kozlov, 1916

В Национальном Архиве РТ есть интересный документ [8], в котором В.С. Груздев пишет: «1. Радий желательно иметь, для гинекологических целей, в 2 серебряных трубочках, в 2-3 миллим. в диаметре каждая, по 50 миллигр. радия в каждой трубочке. 2. Для каждой трубочки желательно иметь соответствующей величины фильтры из золота, латуни, алюминия и свинца разной толщины (1-2 милл.). Кроме того, желательно иметь коробку для контроля целости серебряных капсул. 3. Желательно, чтобы содержимое радия и сила его в каждой трубочке были проверены и удостоверены каким-либо компетентным учреждением».

Тщательность подготовки В.С. Груздева отражает следующий документ [9]: «Для каждой трубочки желательно иметь по 2 фильтра из разного материала: 1) 2 из алюминия — один в 3, другой в 4 миллиметра толщиной, 2) 2 из латуни — один в 1, другой в 1,5 миллиметра толщиной, 3) 2 из свинца — один в 0,8, другой в 1 миллиметр толщиной, 4) 2 из золота — один в 0,6 милл., другой — в 0,8 миллим. толщиной. Так как трубочек будет две, то фильтров должно быть двойное число, — всего 16».

Естественно потребовались деньги, помог частный капитал. Из его Речи-доклада [10] в годичном заседании Общества Врачей при Казанском Университете 22 января 1922 года узнаем: «...радий в количестве 100 mgr. бромистой соли, помещенных в 8 платиновых гильзах (по 5-20 mgr. в каждой), был приобретен во Франции, летом 1916 года, на средства, пожертвованные К.М. Сапожниковым».

Краткая справка. Константин Михайлович Сапожников — адвокат по профессии, после смерти отца, крупнейшего купца Михаила Федоровича Сапожникова, возглавил дело. О прямых связях его с

проф. В.С. Груздевым мы не знаем. Но вот интересная деталь. Трое его детей: Вера, 1904 г.р., Мария, 1906 г.р. и Георгий, 1910 г.р., как видим, родились в первые годы работы акушерско-гинекологической клиники в новом, только что выстроенном и, несомненно, комфортном, здании. Вполне естественно, что горожане, зная о молодом, опытным и энергичном профессоре В.С. Груздеве, возглавлявшем клинику, стремились в ней получить квалифицированную помощь. Конкретных сведений нет, но напрашивается предположение, что пожертвование могло быть реальным знаком благодарности. Мы не знаем действительную стоимость радия, но сумму пожертвования в 20 000 рублей озвучила Попечительница Казанской Общины Красного Креста Елизавета Николаевна Боярская в приглашении на открытие кабинета радия [11].

В мае 1916 года радий из Парижа был доставлен в Петроград. Губернатор Казани [12] направляет за радием в Петроград Надворного Советника Анатолия Георгиевича Малова в сопровождении околоточного надзирателя Казанской городской полиции Якова Виноградова и просит Господина Директора Второго Департамента Министерства Иностранных дел «...сделать распоряжение о вручении радия и всех необходимых свидетельств и удостоверений». Как явствует из документа [13], радий прибыл в Казань 6 июня 1916 года и прямо с вокзала доставлен для временного хранения в кладовую Казанского Отделения Государственного Банка в присутствии свидетелей профессоров Н.А. Геркена, В.Л. Боголюбова, А.Г. Агабабова и жертвователя К.М. Спожникова.

Через месяц 6 июля 1916 года особая комиссия в составе профессоров А.Г. Агабабова, В.Л. Боголюбова, старшей сестры Казанской Общины княжны М.А. Крапоткиной, заведующего хозяйством Общины А.Г. Малова, Казанского полицмейстера А.С. Илевского, пристава 2-й части г. Казани Сторожева и околоточного надзирателя Виноградова составила Акт освидетельствования наличия и передачи радия Казанской Общине сестер милосердия, а «...ключ ... в двух экземплярах и билет на право пользования безопасным ящиком вручены в присутствии комиссии старшей сестре Общины сестер милосердия Княжне М.А. Крапоткиной» [14].

В Казанской Общине сестер милосердия Красногостского Креста 28 августа 1916 года был открыт радиотерапевтический кабинет [15], где В.С. Груздев лечил раковых больных «...до конца августа 1918 года, когда при частичной эвакуации Общины, радий без (его) ведома был увезен из Казани». Как оказалось впоследствии — в Самару, а оттуда был перевезен в Москву в Физический Институт. С большим трудом, с помощью наркома здравоохранения Н.А. Семашко и его заместителя З.П. Соловьева часть радия удалось вернуть в Казань (6 капсул с 60 мгр. радия), теперь уже в возглавляемую В.С. Груздевым клинику, где с июня 1920 года было возобновлено лечение больных.

В указанной выше публикации [10] проф. В.С. Груздев, тщательно излагая итог многолетней целенаправленной работы по лечению радием больных раком матки, пришел к выводу, что «...на радий при раке матки отнюдь не надо смотреть, как на панацею, в каждом случае данной болезни приносящую пользу: нет сомнений, бывают такие случаи рака матки, где радиотерапия не только не дает больным полного излечения, но и приносит прямой вред. Другими словами говоря, подобно

всем прочим методам гинекологической терапии и этот метод должен иметь свой определенный круг применения, ограниченный определенными показаниями. ...С этой точки зрения вполне прав Витт, заявивший, ... что «радий оправдал возлагавшиеся на него надежды лишь наполовину»».

Наметив долгосрочную программу изучения применения радия, он успешно выполнял ее до самой смерти в 1938 году. Прежде всего, были четко определены условия для успешного проведения лечения.

Первое: «Для лечения рака вообще и рака матки в особенности нам важно располагать таким средством, которое бы разрушало глубоко лежащие раковые очаги, не повреждая притом тканей, в которых они рассеяны. Этому условию удовлетворяют гамма-лучи и жесткие бета-лучи радия, которые, с одной стороны, обладают значительной пенетрирующей способностью, с другой, при известной густоте, оказывают убивающее действие на раковые элементы, причем действие это присуще не только бета-лучам, но и лучам-гамма». Для отфильтровывания «вредных» лучей, он использовал латунные и серебряные фильтры.

Второе: «...для успешной радиотерапии надо брать случаи неособенно далеко распространившегося рака, пользуясь при этом неособенно малыми количествами радия. С другой стороны, и применение слишком больших количеств последнего является невыгодным, ибо чересчур большое количество радиевых лучей действует разрушающим образом не только на раковые элементы, но и на клетки здоровых тканей». Он установил, что оптимальным для лечения количеством является от 50 до 100 мгр. радия, а распространенность рака не более 4,5-5 см. от первичного очага.

Третье: поддержание общедоступными методами удовлетворительного общего состояния пациентов во время лечения, так как образующиеся под действием лучей радия продукты распада раковых клеток могут обуславливать интоксикацию организма.

Утвердившись в знании предмета, он с 1916 по 1921 гг. довольно успешно провел лечение рака матки радием 147 женщинам. В этой группе В.С. Груздев наблюдал «...случай операбельного рака шейки, легко поддавшийся радиотерапии ... подтверждая то положение ... чем раньше применена при раке радиотерапия, тем лучше результаты она дает — как и оперативные способы лечения». Эта мысль о получении хорошего излечения лучевой терапией начальных форм рака матки без операции, будет преследовать В.С. Груздева всю жизнь и, как мы увидим дальше, ему и его ученикам удастся преуспеть в этом направлении. В завершение он говорил, что если оперативная техника «...уже достигла, повидимому, своего *plus ultra*, радиотерапия же — метод сравнительно еще новый, разработка которого в дальнейшем обещает значительное улучшение достигаемых при нем лечебных результатов».

В этом убеждении большую роль сыграли результаты гистологического исследования клинического материала. Ученик проф. В.С. Груздева — А.К. Софотеров исследуя действия радия на раковые клетки, пораженной раком матки, установил, что «Действие радия на раковые клетки...сказывается резким и глубоким жировым перерождением как протоплазмы клеток, так и ядра с ядрышками; перерождение это, являющееся доминирующим над



**Рисунок 4. Проф. В.С. Груздев с сотрудниками, 1927 г.**

**Figure 4. Prof. V.S. Gruzdev with colleagues, 1927**

остальными и ведущее к гибели раковой клетки, и лежит, по-видимому, в основе терапевтического действия радия при лечении им злокачественных новообразований».

И еще «Малые и средние дозы, — до 4800 mgr.-часов, — действуют элективно на раковые клетки в том смысле, что раковая ткань к этим дозам наиболее чувствительна по сравнению с другими тканями за исключением, может быть, грануляционной. Доза радия свыше 4800 mgr.-часов оказывает одинаковое действие как на раковую ткань, так и на мышечную, эпителиальную и сосуды, особенно на стенки вен и капилляров».

Проф. В.С. Груздев горел желанием вынести свои знания из тесного круга посвященных лиц в широкие врачебные круги и осуществил это желание.

1922 год. В учебнике [16], предназначенном как для студентов, так и для молодых врачей, он изложил технику и суть рентген- и радийтерапии рака матки с рисунками гистологических микропрепаратов.

1923 год. В.С. Груздев на Первом Поволжском съезде врачей [17] утверждал: «...вряд ли подлежит сомнению, что из всех, доселе известных, нам способов неоперативного лечения рака матки, радиотерапия, наряду, может быть, с рентгенотерапией, а еще правильнее будет сказать, — в сочетании с последней, является наиболее действительны. ... И эта действительность данного способа, как и оперативного вмешательства, тем выше, чем более своевременно применяется радиотерапия... ..желательно, чтобы в каждой губернии Р.С.Ф.С.Р. был хотя один пункт (гинекологическая клиника местного университета, гинекологическое отделение губ. больницы), где бы имелось 50 mgr. бромистого радия, и где бы раковые больные могли лечиться этим средством».

1924 год. Чтобы довести до широкой врачебной аудитории результаты своего труда, В.С. Груздев публикует подробный текст доклада «К радиотерапии рака матки» [18].

1926 год. На объединенном заседании 7-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов со съездом Рентгенологов, он в программном докладе [19] подробно остановился на радийтерапии, указав, что «...у западно-европейских гинекологов замечается за последнее время решительный переход от боль-

ших доз радия к малым, притом с большими промежутками между отдельными сеансами». Поэтому на данный момент необходимо «...снабдить хотя бы один пункт в губернии 50-100 mgr радия мы все же в состоянии, — тем более, что в нашем отечестве есть и немало радиевых руд, и имеется, судя по газетам, специальный завод для выработки радия — Бондюжский. А то теперь дело с радиотерапией рака матки обстоит так, что, напр., в Казань с ее несчастными 60 mgr радия стекаются раковые больные и из Сибири и со всего Поволжья и Покамья».

В содокладах, посвященных обстоятельному освещению рентген- и радиотерапии рака матки [20-22], сообщалось, что комбинированное лечение рентгеновыми лучами и радием является «...мощным орудием для борьбы с раком женской половой сферы. В случаях операбельных лечение лучистой энергией в общем не уступает хирургическому». В прениях 35 ведущих специалистов, подробно обсудив и оперативный и лучевой методы лечения рака матки, поддержали положения, высказанные В.С. Груздевым в программном докладе.

1928 год. Итог результатов многолетних наблюдений подвел Д.З. Елин в монографии «Радиотерапия рака матки» [23].

В архиве кафедры хранится фотография 1927 года (рис. 4).

Автором подробно изложены физические и биологические свойства радиации, техника лечения, дозы энергии и результаты лечения 309 больных раком матки. Глубина знаний поразительна, научно-популярный стиль повествования хорошо воспринимается, доступен любому читателю. Был сделан обоснованный вывод, что средние дозы от 5000 до 8000 mgr.-часов RaBr дают наиболее благоприятные результаты в лечении первичного неоперабельного рака шейки матки. Оптимистично выглядит лечение радием больных с операбельной формой рака шейки матки, клиническое выздоровление в 73,3% наблюдений. В результате логичное заключение: «Опыт радиотерапии операбельного рака шейки матки ставит перед нами вопрос о замене ею оперативных методов лечения. Ряд клиницистов уже и теперь лечит раки этой стадии исключительно лучистой энергией (радием). Проблема эта получит окончательное разрешение с накоплением достаточного количества соответствующих наблюдений». Через 7 лет в 1935 году к успешному реше-



**Рисунок 5. В.С. Груздев с сотрудниками, 1936 г.**

**Figure 5. V.S. Gruzdev with colleagues, 1936**

нию этой проблемы приступит асс. М.В. Монасыпова (см. дальше).

В заключение Д.З. Елин пророчески говорит о необходимости «...дальнейшего изучения этого величайшего из лечебных факторов нашего века, — фактора, которому, быть может, суждено занять первенствующее место в борьбе с жесточайшем бичем женщин — раком матки».

А дальше что?

Профессор В.С. Груздев был горячим сторонником высшего женского образования. В разные годы у него в кинике работали: Н.И. Кедрова, М.П. Бушмакина, А.Г. Сутюшева, М. Иванова, А.В. Алимбек, М.А. Турдакова.

На фотографии 1936 года, сделанной по случаю 70-летия В.С. Груздева (рис. 5), мы видим асс. М.В. Монасыпову, облокотившуюся на стол. Она была в числе врачей первого выпуска КГМИ в 1931 году. Прошла ординатуру, аспирантуру и в 1935 году в должности ассистента кафедры, возглавила, пополненный новой аппаратурой, кабинет рентген- и радиотерапии рака матки. Теперь выполнение сочетанной лучевой терапии было сосредоточено в руках одного человека под руководством проф. В.С. Груздева и при консультативной поддержке заведующего кафедрой рентгенологии КГМИ проф. М.И. Гольдштейна. Лечение и наблюдение за больными раком матки будет продолжаться ею до 1966 года.

В публикации [24] М.В. Монасыпова уверенно отмечает: «При лечении лучистой энергией рака шейки матки необходимо подвергать больную облучению лучами  $Ra$ , в количестве около 9000 мг час.  $RaBr$  плюс  $R\delta$ , в виде длительной насыщенной фракционной дозировке из 4-х серий, по 18 или 24 ежедневных сеанса за серию, с промежутками от 2-х до 12-ти месяцев, дав в общей сложности на глубину 810% HED (4860r) или 1080% HED (6480r). Профилактическая лучистая терапия после оперативного вмешательства по поводу рака шейки матки должна состоять *minimim* из 2856,96 мг час.  $RaBr$  плюс 810% HED (4860r) на глубину  $R\delta$ ».

Проф. П.В. Маненков [25] указывал, что большое значение имела «централизация всех раковых больных, являющихся в клинику, и наблюдение за ними в руках одного лица ... при клинике обозначился онкологический пункт со стационаром ... клиника, получив хорошие результаты при лечении лучистой энергией операбельного рака шейки, подвергает теперь операции только больных раком тела матки и начальными формами рака шейки, передавая макроскопически выраженные формы операбельного рака шейки матки и иноперабельные раки шейки на радио-рентгенотерапию. ... Радикально оперированные больные, как правило, лечатся нами радием и рентгеном, чего раньше не было. ...Проделав длительную и трудную эволюцию в деле хирургического лечения рака матки и изучив результаты этой работы, клиника теперь постепенно осваивает и внедряет в свою практику лучевую терапию и видит в ней наилучший способ лечения рака».

Наступившая в 1941 году война, ввергла клинику в бездну трудностей. Из «Отчетов» проф. П.В. Маненкова [26] узнаем, что амбулаторный прием больных, рентген- и радиотерапевтический кабинеты функционировали полностью и бесперебойно. Сегодня, даже невозможно себе представить, как выполнялась эта работа. Тем не менее в 1943 году «Радий-рентгено терапевтический ка-



**Рисунок 6. М.В. Монасыпова (крайняя справа) в рентгенотерапевтическом кабинете клиники. Рядом доц. Л.А. Козлов, рентген-техник Ася, асс. Б.Г. Садыков**

**Figure 6. M.V. Monasylova (rightmost) in a roentgen therapy room of the clinic. Near — Associate professor L.A. Kozlov, X-Ray technician Asya, assistant B.G. Sadykov**

бинет в тяжелейших условиях (холод, сырость) не прекращал своей работы и пропустил за отчетный год через рентген-терапию 196 больных с злокачественными опухолями, из них 122 первичных и 74 повторных, дав им 2124 лечебных сеансов. Через радиотерапию проведено 147 больных».

В октябре 1942 года, клиника получила отечественный препарат радий-мезоторий и М.В. Монасыпова провела им лечение 171 больную раком женских половых органов. Результаты, доказывающие его положительное влияние, опубликованы в «Трудах» КГМИ [27]. По автору лечебное действие отечественного препарата радий-мезотория (RaBrSO) не уступает импортному (RaBr), минимальная раковая доза равна 6631,2 мг/час RaEi, ранних осложнений клиника не наблюдала. Это дало основание ей в 1948 г. на межобластной конференции онкологов в г. Горьком отвергнуть отрицательную оценку лечебных свойств отечественного радия-мезотория и позволило рекомендовать его в лечебную практику. С учетом экономических трудностей военного и послевоенного времени это был неоценимый вклад в отечественное здравоохранение.

В 1958 году на Первой Всероссийской конференции акушеров и гинекологов по итогам сравнительного изучения лечебного действия лучевой терапии при раке шейки матки у 856 больных М.В. Монасыпова [28] подтвердила, что разницы в лечебном эффекте от применения импортной бромистой соли радия и отечественного радий-мезотория нет. У больных с первой и второй стадией рака шейки матки наблюдалось первичное местное клиническое выздоровление в 100%. Здоровыми спустя 5 лет оказались при 1-й стадии рака — 53,2% наблюдаемых больных, при 2-й — 39,5%. В дальнейшем она еще несколько раз выступила с итогами своей научной работы [29-32]. Изложив детальный анализ результатов лечения и длительного наблюдения (до 10 лет) за больными раком шейки матки, она утверждала, что «своевременное лечение рака шейки матки полной раковой дозой радия и рентгена с концентрацией лучистой энергии в начале лечения (в первые полгода) дает наилучшие бли-



жайшие и отдаленные результаты». Полученные результаты легли в основу ее кандидатской диссертации, которая была оформлена, но, к сожалению, по ряду обстоятельств не защищена.

В послевоенное время М.В. Монасыпова продолжала интенсивно работать. Рентгенотерапевтический кабинет был оснащен новой аппаратурой (рис. 6).

В 1953 году акушерско-гинекологическая клиника им. проф. В.С. Груздева получила статус акушерско-гинекологического отделения РКБ МЗ ТАССР. Все виды работы, в том числе и научная работа, продолжались. С анализом результатов лечения 242 больных раком шейки матки комбинированным методом (операция + облучение) и сочетанной лучевой терапией выступила Д.Л. Сатановская [33]. При раке шейки матки 1-й стадии клиническое выздоровление наблюдалось у всех больных, леченных как лучевым, так и комбинированным методом. При 2-й стадия рака при сочетанной лучевой терапии в 88,8% получено первичное излечение. При комбинированном методе лечения лучший результат был при маточном и влагалищном вариантах.

В завершении очерка необходимо упомянуть о докторской диссертации Х.Х. Мещеров — «Проблемы радиотерапии рака женской половой сферы в гематологическом освещении» (1952). В ней подтвердилось сомнению значение лейкопении как противопоказания к лучевой терапии.

В дальнейшем лечение больных раком матки в клинике было прекращено из-за вступившего в силу и набравшего темп работы городского онкологического диспансера.

Оглядываясь на все литературное наследство, оставленное В.С. Груздевым и его учениками по вопросам борьбы с раком матки, нужно еще раз сказать, что В.С. Груздев являлся крупным русским ученым, внесшим огромный вклад как в научную разработку, так и в практическое осуществление рациональных мер по диагностике, лечению и профилактике рака матки [34]. Наблюдением на протяжении многих лет более чем за 3000 больных раком матки, было подчеркнута значение организационных мер, ранней диагностики и своевременного радикального лечения этого заболевания. Кроме того, наряду с хирургическим лечением рака матки, применена и обоснована рентген- и радиотерапия, разработаны для них показания, методика и техника. Можно смело сказать, что полученные сотрудниками клиники результаты при изучении рака матки, легли в основу современных успехов в борьбе с этим заболеванием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Груздев В.С. К патологии и терапии рака матки. — Казань, 1911.
2. Труды Первого Всероссийского Съезда по борьбе с раковыми заболеваниями. — Петроград, 1915.
3. Дьяконов В.В. Материалы к учению о раке матки. — Казань, 1914.
4. Тимофеев А.И. Деятельность Казанской акушерско-гинекологической клиники по борьбе с раком матки за пятнадцать лет. Сборник работ по акушерству и гинекологии, посвященный профессору Викторину Сергеевичу Груздеву его учениками в 25-летие его врачебно-ученой деятельности. — Петроград, 1917-1923.
5. Горизонтов Н.И., Тимофеев А.И., Малиновский М.С. Казанская акушерско-гинекологическая клиника в ее прошлом и на-

стоящем. Сборник работ по акушерству и гинекологии, посвященный профессору Викторину Сергеевичу Груздеву его учениками в 25-летие его врачебно-ученой деятельности. — Петроград, 1917-1923.

6. Горизонтов Н.И. Фрейбургская клиника перед великой европейской войной. Сборник работ по акушерству и гинекологии, посвященный профессору Викторину Сергеевичу Груздеву его учениками в 25-летие его врачебно-ученой деятельности. — Петроград, 1917-1923.

7. Козлов И.Ф. О влиянии рентгеновских лучей на матку у животных. Сборник работ по акушерству и гинекологии, посвященный профессору Викторину Сергеевичу Груздеву его учениками в 25-летие его врачебно-ученой деятельности. — Петроград, 1917-1923.

8. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 22.
9. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 21.
10. Груздев В.С. Радиотерапия рака матки // Казанский медицинский журнал. — 1922. — №1. — С. 103-128.
11. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 106.
12. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 66.
13. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 69 оборот.
14. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 79 оборот.
15. Н.А. Р.Т., Ф. 1, оп. 4, д. 6616, л. 92, 102.
16. Груздев В.С. Гинекология. — Казань, 1922.
17. Груздев В.С. К радиотерапии рака матки // Труды 1 Поволжского съезда врачей в г. Казани. — Казань, 1923.
18. Груздев В.С. К радиотерапии рака матки // Казанский медицинский журнал. — 1924. — №1.
19. Груздев В.С. Борьба с раком матки в условиях современной нашей действительности // Труды Седьмого Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Ленинград, 1927.
20. Неменов М.Н., Арнштам О.И., Новотельнова Е.Р. Рентген- и радиотерапия женской половой сферы // Труды Седьмого Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Ленинград, 1927.
21. Полубинский В.А. Радий и мезоторий при лечении рака матки // Труды Седьмого Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Ленинград, 1927.
22. Покровский В.А. О роли соединительной ткани при лечении рака шейки матки радием // Труды Седьмого Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Ленинград, 1927.
23. Елин Д.З. Радиотерапия рака матки. — Казань, 1928.
24. Монасыпова М.В. Деятельность акушерско-гинекологической клиники КГМИ по борьбе с раком женских половых органов // Труды к 125-летию КГМИ. — Казань, 1940. — выпуск II-III. — С. 251-260.
25. Маненков П.В. Итоги работы акушерско-гинекологической клиники КГМИ по борьбе с раком матки // Труды к 125-летию КГМИ. — Казань, 1940. — выпуск II-III. — С. 244-250.
26. Козлов Л.А., Хабибуллина К.М., Халимова Р.Ф. 1418 дней из жизни акушерско-гинекологической кафедры и клиники КГМИ. В кн.: «Победу приближали, как могли...». — Казань: КГМУ, 2016. — С. 129-140.
27. Монасыпова М.В. Наш первый опыт применения отечественного препарата радия для лечения рака женских половых органов // Труды КГМИ к 10-летию со дня смерти проф. В.С. Груздева. — Казань, 1948. — вып. 2.
28. Монасыпова М.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения рака шейки матки радием и рентгеновыми лучами // Труды Первой Всероссийской конференции акушеров и гинекологов. — Москва, 1958.
29. Монасыпова М.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения рака шейки матки лучами радия и рентгена за 1936-1950 гг. // Труды научн. конф. к 100-летию со дня рождения проф. В.С. Груздева. — Казань, 1966. — С. 44-50.
30. Монасыпова М.В. Рецидивы рака шейки матки после лечения лучами радия и рентгена // Труды научн. конф. к 100-летию со дня рождения проф. В.С. Груздева. — Казань, 1966. — С. 58-63.
31. Монасыпова М.В. Несколько наблюдений по поводу влияния ионизирующих излучений на зачатие, течение беременности и развитие ребенка // Труды научн. конф. к 100-летию со дня рождения проф. В.С. Груздева. — Казань, 1966. — С. 144-147.
32. Монасыпова М.В. Ожоги при лечении радием // Акушерство и гинекология. — 1946. — №4 и Тр. КГМИ. Казань, 1948, в. 2.
33. Сатановская Д.Л. Ближайшие и отдаленные результаты лечения рака шейки матки по материалам акушерско-гинекологического отделения Республиканской клинической больницы за 1960-1964 гг // Труды научн. конф. к 100-летию со дня рождения проф. В.С. Груздева. — Казань, 1966. — С. 52-57.
34. Опокин А.А. Проф. В.С. Груздев как представитель русской онкологии // Казанский медицинский журнал. — 1926. — № 5-6. — С. 486.

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УДК 618.173-085.357(035.3)

**И.В. МАДЯНОВ<sup>1</sup>, Т.С. МАДЯНОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт усовершенствования врачей МЗ ЧР, г. Чебоксары

<sup>2</sup>Медицинский центр «Айболит М», г. Чебоксары

## Менопаузальная гормональная терапия при основных эндокринных заболеваниях

### Контактная информация:

**Мадянов Игорь Вячеславович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом эндокринологии

**Адрес:** 428018, г. Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27 **тел.** +7-906-382-19-71, **e-mail:** igo-madyanov@yandex.ru

**Цель работы.** Анализ современных публикаций о менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете, ожирении.

**Материал и методы.** Обзор основных публикаций в современной, периодической, научной литературе на тему применения менопаузальной гормональной терапии при заболеваниях щитовидной железы, диабете и ожирении.

**Результаты.** В обзоре представлены современные принципы рациональной менопаузальной гормональной терапии при основных эндокринных заболеваниях.

**Выводы.** Менопаузальная гормональная терапия может успешно использоваться при заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете и ожирении при учете специфики патологии и выборе рациональной тактики лечения.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение.

(Для цитирования: Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Менопаузальная гормональная терапия при основных эндокринных заболеваниях. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 118-122)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-118-122

**I.V. MADYANOV<sup>1</sup>, T.S. MADYANOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Postgraduate Doctors' Training Institute of Healthcare Ministry of Chuvash Republic, Cheboksary

<sup>2</sup>Aybolit M Medical Center, Cheboksary

## Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases

### Contact details:

**Madyanov I.V.** — MD, Professor, Head of the Endocrinology Department

**Address:** 27 Mikhail Sespel Str., 428018, Cheboksary, **tel.:** +7 906-382-19-71, **e-mail:** igo-madyanov@yandex.ru

**Objective:** to analyze the current publications on menopausal hormonal therapy (MHT) for thyroid diseases, diabetes, and obesity.

**Material and methods.** A review of the main publications in the modern periodic scientific literature on the topic of the use of MHT for thyroid diseases, diabetes mellitus, and obesity.

**Results.** The review presents the modern principles of rational MHT for major endocrine diseases.

**Conclusions.** Menopausal hormone therapy can be successfully used for thyroid diseases, diabetes mellitus and obesity, taking into account the specific pathology and the choice of rational treatment tactics.

**Key words:** menopausal hormone therapy, thyroid disease, diabetes mellitus, obesity.

(For citation: Madyanov I.V., Madyanova T.S. Menopausal hormonal therapy in major endocrine diseases. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 118-122)



Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является действенной мерой сохранения здоровья женщин зрелого возраста [1, 2]. Решение о проведении МГТ должно приниматься хорошо информированной женщиной при участии гинеколога и других специалистов, в том числе эндокринологов или терапевтов, курирующих пациентов этого профиля [3].

К моменту начала перименопаузы женщина может иметь эндокринные заболевания, и возрастная гормональная перестройка способна отразиться на их течении, а также спровоцировать манифестацию новых патологий. Сведения относительно влияния МГТ на течение эндокринных заболеваний носят разрозненный характер и не всегда доступны эндокринологам и интернистам общей лечебной сети, тогда как частота этих заболеваний имеет устойчивый рост. Для того, чтобы в какой-то мере восполнить этот пробел, мы сочли целесообразным осветить данные литературы, касательно применения МГТ при основных (самых распространенных) эндокринных заболеваниях, к которым, безусловно, принадлежат заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и ожирение.

**МГТ и патология щитовидной железы.** Общеизвестно, что женщины в большей мере, чем мужчины подвержены патологии щитовидной железы. После 45 лет частота поражений щитовидной железы возрастает, особенно, в регионах с недостаточным потреблением йода, которые занимают значительную территорию России.

У женщин в климактерии нередко отмечается маскировка симптомов менопаузы и нарушений функции щитовидной железы, и создаются предпосылки для гипердиагностики тиреоидной патологии [4]. Симптомы, характерные для гипотиреоза, встречаются у 90-100% женщин в перименопаузе. С другой стороны, если женщина перименопаузального возраста жалуется на приливы, потливость, сердцебиение, эмоциональную лабильность, врач, скорее всего, отнесет это состояние к вазомоторным проявлениям климактерического синдрома (КС), тогда как эти же симптомы отмечаются при тиреотоксикозе [5]. О схожести клинических проявлений патологического климакса с симптомами, свойственными отклонениям функции щитовидной железы, свидетельствует включение в расчет широко используемого для оценки тяжести КС модифицированного менопаузального индекса Купермана признаков, характерных как для гипотиреоза (отечность, сонливость, снижение памяти), так и тиреотоксикоза (тахикардия в покое, экзофтальм, блеск в глазах, возбудимость, слезливость, бессонница и др.) [3].

Именно поэтому при обращении женщины с климактерическими жалобами в обязательном порядке необходимо исключить нарушение функции щитовидной железы, для чего в большинстве случаев достаточно ограничиться определением в крови базального уровня в крови тиреотропного гормона.

Чаще всего у женщин в постменопаузе диагностируется гипотиреоз [6, 7, 8], наличие которого ассоциировано с клинически менее благоприятным течением климакса [9, 10]. Гипотиреоз встречается примерно у каждой 4-5 женщины после естественной менопаузы (у 23,9% по данным [7]) и его доминирующей причиной является аутоиммунный тиреоидит. Сочетание гипотиреоза с эстрогенным дефицитом способно значительно усилить атерогенные сдвиги в обмене веществ, увеличивая риск

сердечно-сосудистых поражений, что важно учитывать врачу при ведении этой категории женщин.

Тиреотоксикоз в перименопаузе встречается хоть и на порядок реже, чем гипотиреоз (2,3%) [7], но в силу схожести клинических жалоб с нейровегетативными проявлениями климакса таит опасность поздней диагностики и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений и возросшего риска остеопороза [4, 5]. Причиной тиреотоксикоза примерно в равной степени являются диффузный токсический зоб и функциональная автономия щитовидной железы. Вероятность последней увеличивается с возрастом и особенно характерна для женщин йододефицитных регионов. Обычно йододефицит сначала способствует формированию диффузного зоба, который со временем трансформируется в узловой (многоузловой) коллоидный зоб, на фоне которого и формируются функциональные автономии, продуцирующие избыточное количество тиреоидных гормонов [11].

Ни имеющиеся нарушения функции щитовидной железы, ни наличие узлов не являются противопоказанием к назначению МГТ.

Основные особенности назначения МГТ женщинам в зависимости от характера нарушения функции щитовидной железы:

— при гипотиреозе необходимо учитывать, что терапия эстрогенами способствует увеличению содержания тироксинсвязывающего глобулина и уменьшению концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов, а потому МГТ может привести к декомпенсации гипотиреоза и потребовать коррекции дозы L-тироксина в сторону увеличения;

— при тиреотоксикозе МГТ может проводиться при легкой и средней тяжести заболевания после достижения компенсации функции щитовидной железы; при хирургическом лечении тиреотоксических зобов МГТ может назначаться после операции [5].

Нередко в качестве аргумента против проведения МГТ рассматривается обнаружение у женщины узлов в щитовидной железе, что существенно ограничивает круг потенциальных пользователей МГТ. Выявление, особенно посредством УЗИ, узловых изменений в щитовидной железе у женщины после 45 лет, и, тем более проживающей в регионе легкого или умеренного йодного дефицита, это скорее правило, чем исключение. В подавляющем числе случаев в этих условиях выявляется коллоидный пролиферирующий зоб, который, строго говоря, к опухолевым образованиям не относится и нуждается лишь в динамическом наблюдении. Клиническую настороженность должны вызывать только пальпируемые образования щитовидной железы и узлы более 1 см, которые требуют обязательной пункционной биопсии, и которые, как правило, тоже оказываются коллоидными узлами.

Имеющиеся данные литературы подтверждают, что у женщин с эутиреоидным узловым зобом на монотерапии эстрогенами [12], ни комбинированная МГТ (эстрадиол 17β 1 мг + дроспиренон 2 мг) [5] не оказывают отрицательного влияния на щитовидную железу. Вместе с тем, МГТ в этих случаях может способствовать повышению минеральной плотности костной ткани [13, 17], что весьма актуально для женщин с патологией щитовидной железы.

**МГТ и сахарный диабет.** До недавнего времени считалось, что СД предрасполагает к более раннему началу климактерического периода и бо-





лее раннему наступлению менопаузы, в среднем на 2,5 года раньше, чем у женщин без СД [1]. Указывалось также на положительную корреляцию между возрастом, в котором возникает СД, и временем наступления менопаузы. Для СД 2-го типа средний срок наступления менопаузы составлял 49-50 лет, при СД 1-го типа — 45-47 лет, при дебюте СД в детском возрасте — 40-41 год [5]. Благодаря успехам в диабетологии в настоящее время столь очевидных закономерностей между СД и менопаузой может и не наблюдаться, и у женщины, страдающей СД, при надлежащем контроле течения заболевания сроки вступления в менопаузальный период могут совпадать со среднепопуляционными.

Важное значение имеет тяжесть СД, которая определяется комплексом клинических (поздние осложнения) и метаболических (дислипидемия, гипергликемия и др.) проявлений: чем тяжелее протекает СД, тем более тяжелым ожидается климакс. При прочих равных условиях женщины с СД больше подвержены генитоуринарным расстройствам, чему могут способствовать глюкозурия, нарушение нервной регуляции тонуса мочевого пузыря, снижение защитных свойств слизистых мочеполювых путей и т. д. В то же время вазомоторные проявления КС у женщин с СД выражены слабо и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера [14]. Важно иметь в виду, что гипогликемии могут восприниматься женщиной как приливы [5], что таит в себе известную опасность. Именно поэтому женщина должна уметь различать у себя эти состояния и в случае необходимости чаще прибегать к самоконтролю гликемии.

В настоящее время СД не является противопоказанием к МГТ, а общие рекомендации к использованию МГТ у данной категории женщин не отличаются от таковых для здоровых сверстниц [14]. По многочисленным литературным данным МГТ способна оказывать многоплановое позитивное влияние на организм женщины как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа, в том числе способствовать улучшению углеводного обмена, снижать инсулинорезистентность. Важно каждый раз при принятии решения о МГТ у конкретной пациентки тщательно оценивать потенциальные пользу и риски этой терапии с учетом индивидуальных характеристик больной СД (приверженность к самоконтролю и лечению, компенсация СД, наличие осложнений и др.). Что в свою очередь диктует необходимость взвешенного подхода к выбору режима, способов ведения и фармакологических особенностей препаратов для МГТ.

Перед началом МГТ необходимо добиваться достижения компенсации СД, в противном случае можно нивелировать положительное влияние этой терапии, в том числе, эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [15].

При СД чаще, чем обычно появляется необходимость прибегать вместо перорального к трансдермальному способу доставки эстрогенов, а также к более активному использованию местных (интравагинальных) форм эстрогенов [5].

Преимуществом трансдермальных эстрогенов перед принимаемыми внутрь заключается в том, что они лишены нежелательных эффектов, связанных с первичным прохождением пероральных форм через печень, в частности, таких как повышение в крови триглицеридов и тромботических факторов. У больных СД 2-го типа эти показатели нередко исходно повышены и трансдермальные эстрогены эти от-

клонения не усугубляют [16]. По этой же причине трансдермальные эстрогены предпочтительно использовать у больных СД, имеющих патологию печени и желчевыводящих путей.

Целесообразность более частого использования интравагинальных форм эстрогенов при СД объясняется повышенной склонностью этой категории пациенток к урогенитальным расстройствам. Показано, что интравагинальное введение эстриола (препарат «Овестин») в течение 6 месяцев у женщин с СД 2-го типа, имеющих в постменопаузе проявления генитоуринарного синдрома, приводило к существенному регрессу симптоматики урогенитальных расстройств. Пациентки отмечали исчезновение или снижение сухости во влагалище, диспареунии, зуд вульвы и недержание мочи при психоэмоциональном перенапряжении [5].

Следует подчеркнуть, что интравагинальное введение эстриола не оказывает системного действия на организм, а потому не может рассматриваться в качестве альтернативы пероральным или трансдермальным формам эстрогенов. В некоторых случаях имеет смысл сочетать системную МГТ с применением местного лечения эстрогенами.

Другая особенность МГТ у больных СД — необходимость тщательного выбора прогестагенного компонента комбинированной терапии. Работами последних лет убедительно доказано, что при СД следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным прогестагенам — микронизированному прогестерону, дидрогестерону, дроспиренону, тогда как другие прогестагены, обладая остаточными андрогенными и/или глюкокортикоидными эффектами, могут противодействовать повышению холестерина липопротеидов высокой плотности и усугублять инсулинорезистентность [1].

**МГТ и ожирение.** По данным отдельных авторов у женщин с ожирением повышение уровня фолликулостимулирующего гормона и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше. Именно поэтому у женщин с ожирением в 40-44 года «приливы» отмечаются чаще по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела, и лишь к 50-55 годам эти различия стираются [17]. Не все это мнение разделяют. По данным О.Р. Григорян, Е.Н. Андреевой [15], скорее, наоборот, ожирение предрасполагает к более позднему наступлению менопаузы и менее выраженным проявлениям КС вазомоторного характера. Так, например, у женщин с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> степень выраженности нейровегетативных проявлений КС минимальна (до пяти приливов в сутки), что обусловлено, как полагают авторы, внегонадным синтезом при ожирении эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, создающих дополнительное депо эстрогенов.

Одним из важнейших достижений последних лет явилось получение доказательства того, что МГТ не только не провоцирует дополнительный набор массы тела, но даже способен его предотвращать и препятствовать абдоминальному перераспределению жира [18]. Накопление абдоминальной жировой массы в постменопаузе ослабляется на фоне терапии эстрогенами, при этом уменьшается общая жировая масса, улучшается чувствительность к инсулину и снижается частота развития СД 2-го типа [2].

Ожирение и СД 2-го типа имеют множество общих патогенетических черт, а потому и подходы к



проведению МГТ при ожирении во многом схожи с таковыми при СД 2-го типа.

Как и у больных СД 2-го типа при ожирении предпочтение отдается трансдермальным формам эстрогенов. Этот способ введения эстрогенов предотвращает повышение в крови уровней триглицеридов и С-реактивного белка, а также способствует снижению инсулинорезистентности [19]. При планировании МГТ у женщин с избыточной массой тела и ожирением трансдермальные эстрогены рекомендуются рассматриваться в качестве препаратов первой линии [20].

Парентеральная МГТ (трансдермальное применение эстрогенов) у женщин с ожирением, как правило, показана в следующих случаях [15]:

- курение;
- калькулезный холецистит;
- гиперхолестеринемия;
- гипертриглицеридемия;
- гиперкоагуляция;
- варикозное расширение вен нижних конечностей;
- жировой гепатоз.

Подход к выбору прогестагена при ожирении должен быть такой же взвешенный, как и при СД 2-го типа.

При ожирении тоже нежелательно назначать препараты с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью [14], предпочтение отдается метаболитическим нейтральным прогестагенам — дидрогестерону, микронизированному прогестерону и дроспиренону [14, 15]. Включение последнего в комбинированную МГТ при ожирении выглядит особенно привлекательным из-за наличия у дроспирена четкого антиминералкортикоидного эффекта [1], способствующего снижению артериального давления и выраженности абдоминального ожирения [16]. Длительное (от 4,8 до 5,7 лет) включение этого прогестагена в непрерывную комбинированную (эстрадиол 17β 1 мг + дроспиренон 2 мг) МГТ у женщин с ранней постменопаузой наряду с уменьшением выраженности абдоминального ожирения способствовало улучшению углеводного обмена, снижению инсулинорезистентности и вероятности новых случаев СД 2-го типа [22].

МГТ пациенткам с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> противопоказана и не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной [14].

Однако, как показывает наш клинический опыт, эта категория женщин далеко не всегда проявляет достаточно усилий по соблюдению диеты и других рекомендаций врача и в большей части относится к категории так называемых «едоков-демагогов» [14], что существенным образом ограничивает применение у них МГТ. Следует настороженно относиться к этой категории пациенток, так как, в избытке массы тела они не склонны усматривать издержки своего пищевого поведения, а находят причины, от них никак не зависящие. В случае с МГТ виной ожирения могут оказаться гормоны, что способно сказаться не лучшим образом на репутации этого вида лечения, и без того не безупречной [3].

В целом, подход к МГТ при ожирении должен быть так же строго индивидуализирован, как и при других соматических состояниях.

Таким образом, на основании вышеприведенных данных литературы можно заключить, что при рациональном подборе МГТ она может успешно использоваться при всех основных эндокринных

заболеваниях. При этом важно придерживаться международных [2] и отечественных [1] ключевых документов, регламентирующих проведение МГТ у женщин зрелого возраста.

**Мадянов И.В.**

<http://orcid.org/0000-0001-8750-2799>

**Мадянова Т.С.**

<http://orcid.org/0000-0003-0333-9029>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения) // Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. №15-4/10/2-5804.
2. Baber R.J, Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. — 2016. — Vol. 19, № 2. — P. 109-150.
3. Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 160 с.
4. Беркетова Т.Ю., Рагозин А.К. Особенности пери- и постменопаузы у женщин с заболеваниями щитовидной железы // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2009. — №2. — С. 26-31.
5. Кахтуря Ю.Б., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А. Особенности заместительной гормональной терапии у женщин с эндокринными заболеваниями // *Гинекология*. — 2002. — № 1. — С. 35-39.
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ячинская Т.В. Ковалева Т.Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор // *Гинекология*. — 2015. — № 3. — С. 34-39.
7. Дерябина Е.Г., Башмакова Н.В. Распространенность и структура тиреопатий после естественной и хирургической менопаузы у женщин 45-55 лет в регионе с легким дефицитом йода // *Уральский медицинский журнал*. — 2008. — № 12. — С. 24-27.
8. Schindler A.E. Thyroid function and postmenopause // *Gynecological Endocrinology*. — 2003. — Vol. 17, № 1. — P. 79-85.
9. Коберник М.Ю., Сандакова Е.А., Елькин В.Д. Патологический климакс и гипотиреоз как факторы менопаузального старения кожи // *Практическая медицина*. 2013 — Т.7, № 76. — С. 140-143.
10. Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В. Применение низкодозированных форм эстроген-гестагенных препаратов у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2015. — Т.7, №4. — С. 40-45.
11. Мадянов И.В., Мадянова Т.С., Кичигин В.А. и др. Результаты эпидемиологического поперечного исследования по изучению распространенности патологии щитовидной железы у взрослых жителей Чувашии // *Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных заболеваний: сб. научных трудов / под общ. ред. Л.Г. Стронгина — Н. Новгород: НГМА, 2007. — С.78-80.*
12. Ceresini G., Milli B, Morganti S. et al. Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in post-menopausal women // *Menopause*. — 2008. — Vol.15, №2. — P. 326-331
13. Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В. Влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 38-43.
14. Григорян О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 3. — С. 103-108.
15. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и менопауза // Е.А.Трошина, В.Н.Покусаева, Е.Н.Андреева и др. Ожирение у женщин / под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. — М.: Медицинское информационное агентство, 2017. — С.233-268.
16. Schifren J.L., Gass M.L.S. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women // *Menopause*. — 2014. — Vol. 21, №10. P1038-1062.
17. Rachoń D., Teede H. Ovarian function and obesity — interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options // *Mol. Cell Endocrinol*. — 2010. — Vol. 316, №2. — P. 172-179.
18. Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Способствует ли менопаузальная гормональная терапия набору массы тела? (по рекомендациям IMS 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии) // *Здравоохранение Чувашии*. — 2017. — №2. — С. 89-95.
19. Harman S.M., Black D.M., Naftolin F., Brinton E.A., Budoff M.J., Cedars M.I. et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk

factors in recently menopausal women: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 161, № 4. — P. 249-260.

20. Tremollieres F., Brincat M., Erel C.T. et al. European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE // *Maturitas.* — 2011. — Vol. 69, № 2. — P. 195-198.

21. Баранова Е.И., Большакова О.О., Зазерская И.Е., Юсипова Т.Х. Влияние заместительной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе // *Артериальная гипертензия.* — 2015. — № 4. — С. 372-377.

22. Толстов С.И., Салов И.А., Ребров А.П. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений // *Фарматека.* — 2017. — № 3. — С. 36-40.

23. Мадянов И.В. Поведенческие типы у больных с экзогенно-конституциональным ожирением и метаболическим синдромом // *Здравоохранение Чувашии.* — 2016. — № 3. — С. 10-14.

23. Мадянов И.В. Поведенческие типы у больных с экзогенно-конституциональным ожирением и метаболическим синдромом // *Здравоохранение Чувашии.* — 2016. — № 3. — С. 10-14.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА МОГУТ ВДВОЕ УВЕЛИЧИВАТЬ РИСК ДИАБЕТА

Пациенты, принимающие препараты для снижения холестерина (статины) дольше 24 месяцев, могут иметь двойной риск возникновения диабета, показало исследование.

Препараты для нормализации уровня холестерина, относящиеся к группе статинов, врачи рекомендуют использовать повсеместно. Эти лекарства снижают синтез холестерина в печени и уменьшают его концентрацию в крови. Исследование ученых из Университета Огайо показало: люди, которые длительно принимают статины, подвержены риску «заработать» диабет. Полу-

ченные ими данные опубликовало издание *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*.

Исследование было начато в 2015 году. Его авторы проанализировали более семи тысяч медицинских документов пациентов, которым бы назначен прием препаратов против холестерина и не болевших сахарным диабетом. Они отобрали почти пять тысяч участников, которые в прошлом (до 2015 года) никогда не принимали статины. Две трети из них были женщины возрастом (в среднем) 46 лет.

Затем последовал четырехлетний период наблюдений. Исследователи установили, что у принимавших статины пациентов имелся повышенный уровень гликированного гемоглобина, что означало повышенный риск развития диабета

«Те, кто принимал статины менее двух лет, не был подвержен риску приобрести диабет, но пациенты, лечившие высокий уровень холестерина дольше 24 месяцев, имели вдвое больший риск возникновения этого расстройства. Доза препарата особого влияния на развитие диабета не оказывала», — констатировали в итоге авторы проекта.

В тоже время, отмечают они, делать однозначные выводы пока рано, исследование в этом направлении еще продолжится.

Источник: <https://www.medikforum.ru>



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.33/.34+616.37-006.699-07-08

М.В. ЛЫСАНЮК<sup>1</sup>, П.Н. РОМАЩЕНКО<sup>1</sup>, Н.А. МАЙСТРЕНКО<sup>1</sup>, Р.В. ОРЛОВА<sup>2</sup>, А.К. ИВАНОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

## Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей

**Контактная информация:****Лысанюк Максим Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова.**Адрес:** 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж, **тел.** +7-911-121-52-45, **e-mail:** lysanjuk-maksim@rambler.ru

**Цель исследования** — оценить возможности диагностики и определить пути улучшения результатов лечения больных гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

**Материал и методы.** Изучены результаты лечения 283 больных нейроэндокринными (НЭО) опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ).

**Результаты.** НЭО ЖКТ выявлены у 165 (58,3%) пациентов, ПЖ — у 108 (38,2%), локализация первичной НЭО не установлена — у 10 (3,8%). НЭО протекали бессимптомно в 24% наблюдений, характеризовались неспецифическими симптомами — в 58,4%, проявлялись карциноидным синдромом — в 10,2%. Чувствительность хромогранина-А в диагностике локализованных НЭО составила 23,4%, местно-распространенных — 33,4%, генерализованных — 62,8%. Чувствительность серотонина и 5-ГИУК в выявлении НЭО с карциноидным синдромом составляет 91,3% и 79% соответственно. В диагностике нефункционирующих НЭО ПЖ наибольшей чувствительностью обладают СКТ (88,0%) и МРТ (87,5%), инсулином — эндо-УЗИ (100%). Достоверным лучевым признаком НЭО тонкой кишки является опухолевый конгломерат брыжейки, в выявлении которого наибольшей чувствительностью обладает СКТ (96,4%). Хирургическое лечение проведено 233 (82,3%) больным. Комплексное лечение обеспечило увеличение медианы выживаемости больных генерализованными НЭО в 2 раза (с 29,9 до 60 мес.), НЭК — в 2,9 раза (с 10,1 до 28,5 мес.).

**Заключение.** Диагностика НЭО затруднена в связи с особенностями клинических проявлений заболевания. Чувствительность опухолевых нейроэндокринных маркеров зависит от распространенности, локализации, клинических проявлений НЭО. Современные инструментальные методы диагностики в большинстве случаев позволяют определить локализацию НЭО и оценить распространенность опухолевого процесса. Хирургический метод является основным в лечении НЭО, комплексное лечение обладает достоверным преимуществом в лечении больных генерализованными формами опухолей.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, карциноидный синдром, лабораторная диагностика, хромогранин-А, инструментальная диагностика, хирургическая тактика, комплексное лечение.

(Для цитирования: Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Иванова А.К. Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 123-132)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-123-132

M.V. LYSANYUK<sup>1</sup>, P.N. ROMASHCHENKO<sup>1</sup>, N.A. MAISTRENKO<sup>1</sup>, R.V. ORLOVA<sup>2</sup>, A.K. IVANOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg<sup>2</sup>City Clinical Oncology Center, Saint-Petersburg

## Results of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

**Contact details:****Lysanyuk M.V.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov**Address:** 6G Acad. Lebedev Str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044, **tel.** +7-911-121-52-45, **e-mail:** lysanjuk-maksim@rambler.ru

**Objective** — to assess the possibility of diagnosis and to determine the ways to improve the results of treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

**Material and methods.** The results of treatment of 283 patients with neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal tract and pancreas were studied.

**Results.** NET of the digestive tract were detected in 165 (58.3%) patients, of the pancreas — in 108 (38.2%) patients, the localization of the primary NET was not defined in 10 (3.8%) patients. NET was asymptomatic in 24% cases, characterized by nonspecific symptoms — in 58.4%, manifested by carcinoid syndrome — in 10.2% cases. The sensitivity of chromogranin-A in the diagnosis of localized NET was 23.4%, locally distributed — 33.4%, generalized — 62.8%. The sensitivity of serotonin and 5-HIAA in the detection of NET with carcinoid syndrome was 91.3% and 79%, respectively. In the diagnosis of non-functioning pancreatic NET, the greatest sensitivity was shown by CT (88.0%) and MRI (87.5%), insulinomas — EUS (100%). A reliable radiation sign of the small intestine NET is a tumor conglomerate of the mesentery, in the detection of which CT has the greatest sensitivity (96.4%). Surgical treatment was performed in 233 (82.3%) patients. Complex treatment provided an increase in the median survival rate of patients with generalized NET by 2 times (from 29.9 months up to 60 months), NEC — 2.9 times (from 10.1 months up to 28.5 months).

**Conclusion.** Diagnosis of NET is difficult due to the peculiarities of clinical manifestations of the disease. The sensitivity of tumor neuroendocrine markers depends on the degree, localization, and clinical manifestations of NET. Modern instrumental methods of diagnosis in most cases allow determining the location of NET and assessing the degree of neoplastic process. The surgical method is the main in the treatment of NET, while complex treatment has a significant advantage in the treatment of patients with generalized tumors.

**Key words:** neuroendocrine tumor, carcinoid syndrome, laboratory diagnostics, chromogranin-A, instrumental diagnostics, surgical tactics, complex treatment.

(For citation: Lysanyuk M.V., Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Orlova R.V., Ivanova A.K. Results of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 123-132)

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) считаются относительно редкими и составляют 2% в структуре злокачественных новообразований человека [1]. Вместе с тем, совершенствование методов лабораторно-инструментальной и морфологической диагностики привело к увеличению частоты их выявления за последние четыре десятилетия в 6,4 раза [2]. НЭО могут развиваться в различных органах, однако в 70% случаев локализуются в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе [3]. Ранняя диагностика НЭО по-прежнему затруднена в связи с отсутствием характерных клинических проявлений заболевания у больных нефункционирующими опухолями, а также схожестью развивающихся эндокринных синдромов у больных функционирующими НЭО с рядом других патологических состояний [4]. По этим причинам от момента возникновения опухоли до ее выявления в среднем проходит 5-7 лет, что приводит к диагностике заболевания у 50-70% больных на стадии генерализации онкологического процесса [5]. У больных генерализованными НЭО современные методы топической диагностики не позволяют определить локализацию первичной опухоли в 10-15% случаев, что затрудняет выбор тактики лечения и ухудшает прогноз заболевания [3]. В отличие от других злокачественных новообразований, НЭО характеризуются более благоприятным течением заболевания, что оправдывает активную тактику лечения таких пациентов [6]. Несмотря на расширение возможностей хирургического и лекарственного лечения, выбор лечебной тактики у больных НЭО, особенно генерализованными формами заболевания, по-прежнему представляет значительные трудности [7]. Отсутствуют статистически значимые критерии прогноза течения заболевания, позволяющие определить рациональную программу лечения пациентов [4]. В связи с этим выбор рациональной программы обследования и обоснованной тактики лечения больных НЭО является актуальной проблемой практического здравоохранения.

**Цель исследования** — оценить возможности диагностики и определить пути улучшения результатов лечения больных гастроэнтеропанкреатиче-

скими нейроэндокринными опухолями.

#### Материал и методы

Проведен анализ результатов обследования и лечения 283 пациентов НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ). Женщин было 178 (62,9%), мужчин — 105 (57,1%). Средний возраст пациентов на момент выявления заболевания составил 55,1±13,8 лет.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов морфологически верифицированной НЭО, либо подтверждение нейроэндокринной природы опухолевого процесса в брюшной полости по данным биопсии метастазов печени у больных генерализованными формами заболевания без установленной локализации первичной опухоли.

Диагностика НЭО включала изучение клинических проявлений заболевания, лабораторное подтверждение клинического эндокринного синдрома в случаях функционирующих НЭО, топическую диагностику первичной опухоли и оценку распространенности онкологического процесса [8]. Лабораторные исследования были направлены на оценку общих (хромогранин-А, нейронспецифическая енолаза) и специфических (инсулин, про-инсулин, С-пептид, гастрин, серотонин, 5-ГИУК) опухолевых маркеров. Выявление НЭО ЖКТ осуществлялось в ходе эндоскопических (ФГС, ФКС) исследований [5]. НЭО ПЖ диагностировали в результате ультразвукового (трансабдоминального, эндоскопического) либо томографических (СКТ, МРТ) исследований. Радиоизотопные методы диагностики (совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с <sup>68</sup>Ga-DOTATOC и <sup>18</sup>-фтордезоксиглюкозой) применяли у ряда больных с целью уточнения распространенности опухолевого процесса, а также у пациентов генерализованными формами заболевания без установленного первичного очага (НЭО БПО), у которых стандартные методы инструментальной диагностики были неинформативны в определении локализации первичной опухоли. Морфологическая верификация заключалась в проведении световой микроскопии с окраской микропрепаратов гематоксилин и эозином, а также иммуногистохимического (ИГХ) исследования с оценкой

экспрессии в опухолевых клетках основных нейроэндокринных маркеров (хромогранин-А, синаптофизин) и определением степени злокачественности НЭО на основании оценки индекса пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67) [9]. Отдаленные результаты лечения изучены в сроки до 10 лет у 87,3% больных. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Различия средних величин, оцененные по параметрическому критерию Стьюдента, считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди 283 обследованных НЭО ЖКТ диагностированы у 165 (58,3%) пациентов. Наиболее часто НЭО ЖКТ локализовались в желудке и тонкой кишке у 66 (23,3%) и 56 (19,8%) пациентов соответственно, что согласуется с результатами других исследователей и обусловлено преимущественным скоплением нейроэндокринных клеток в данных органах [10]. Значительно реже НЭО выявлялись в других отделах ЖКТ: двенадцатиперстной кишке (ДПК) — у 11 (3,9%), толстой и прямой кишке — у 21 (7,4%) соответственно. НЭО ПЖ были диагностированы у 108 (38,2%) пациентов: функционирующие опухоли — у 60 (инсулинома — у 45, гастринома — у 9, опухоли с карциноидным синдромом — у 3, ВИП-ома — у 2, глюкагонома — у 1), нефункционирующие — у 48. Преобладание функционирующих опухолей в структуре обследованных пациентов НЭО ПЖ обусловлено традиционной специализацией клиники в вопросах лечения больных с хирургической патологией органов эндокринной системы. Вместе с тем, результаты исследований последних лет свидетельствуют об увеличении до 70-90% числа нефункционирующих новообразований в структуре НЭО ПЖ [11]. Применение доступного арсенала методов инструментальной диагностики не позволило установить локализацию первичной НЭО у 10 (3,8%) обследованных (табл. 1).

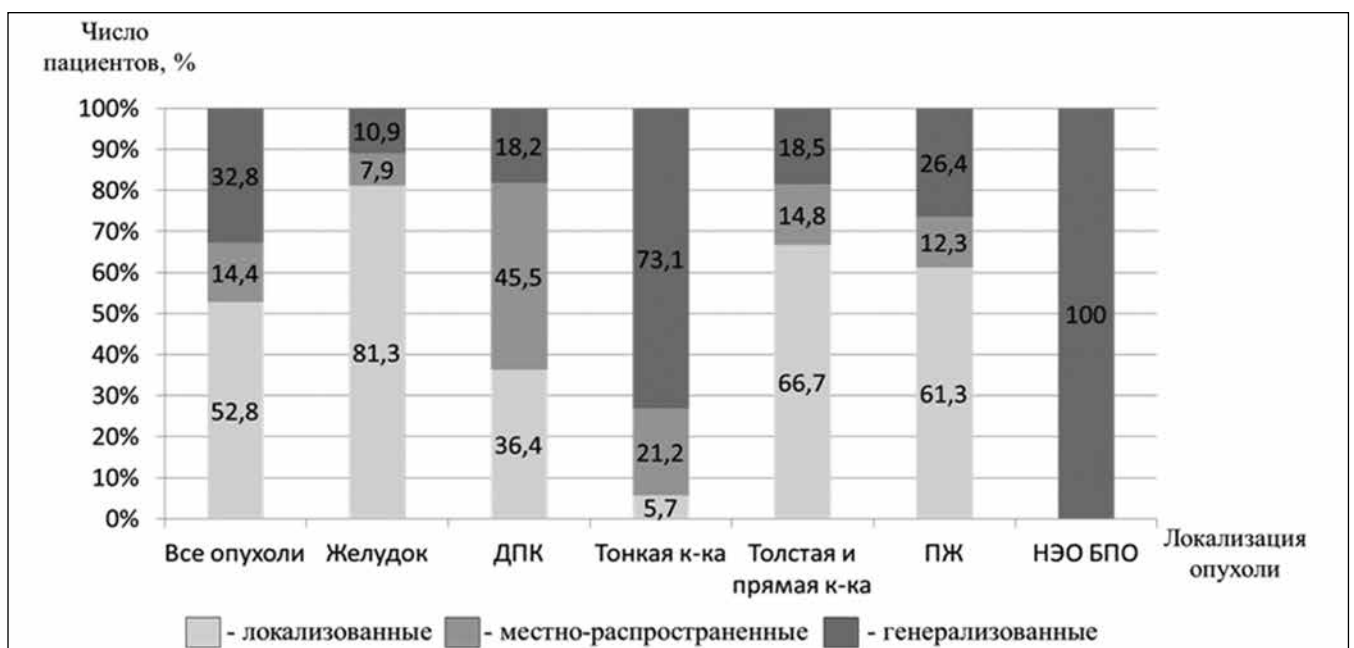
**Таблица 1. Структура обследованных больных НЭО (n=283)**

**Table 1. Structure of the examined NET patients (n=283)**

Локализация опухоли	Число больных, абс./%
Желудочно-кишечный тракт:	
— желудок	165/58,3
— двенадцатиперстная кишка	66/23,3
— тонкая кишка	11/3,9
— червеобразный отросток	56/19,8
— толстая и прямая кишка	11/3,9
— толстая и прямая кишка	21/7,4
Поджелудочная железа	108/38,2
НЭО без выявленного первичного очага	10/3,8

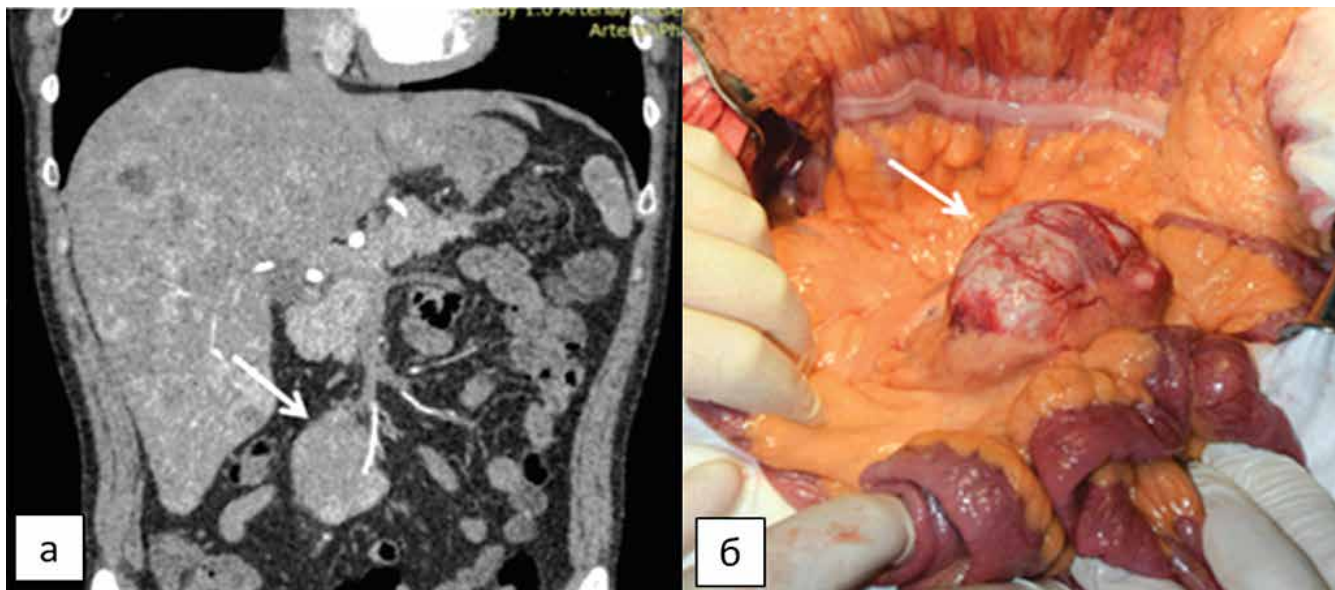
Локализованный опухолевый процесс диагностирован в 52,8% наблюдений, местно-распространенный — в 14,4%, генерализованный — в 32,8% соответственно. Полученные данные свидетельствуют, что на момент первичной диагностики генерализованное опухолевое поражение выявлено у трети больных НЭО, что согласуется с данными других исследователей и превышает в 2,5 раза число первично выявленных генерализованных форм опухолей при аденокарциномах ЖКТ [12]. Признаки генерализации онкологического процесса наиболее часто выявляли при локализации НЭО в тонкой кишке и ПЖ, что установлено в 73,1% и 26,4% наблюдений соответственно (рис. 1).

Изучение клинических проявлений НЭО ЖКТ и ПЖ позволило установить, что заболевание протекало бессимптомно у 24% обследованных, опухоли у которых явились «случайной» находкой в ходе диспансеризации либо обследования сопутствующей



**Рисунок 1. Результаты оценки распространенности опухолевого процесса в зависимости от локализации НЭО**

**Figure 1. Results of estimating the degree of neoplastic process depending on the NET localization**



**Рисунок 2. Узловая форма опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки (указан стрелкой) у больного Т., 44 года: а — компьютерная томограмма; б — операционная фотография**  
**Figure 2. Nodal form of the tumor conglomerate of the mesentery of small intestine (indicated by the arrow) in patient T., 44 y.o.: a — computed tomogram; b — operational photo**

щей патологии. На момент выявления заболевания признаки генерализации онкологического процесса установлены у трети «бессимптомных» пациентов. НЭО ЖКТ и нефункционирующие НЭО ПЖ проявлялись неспецифическими симптомами (диспепсические проявления, абдоминальные боли различного характера) в 58,4% наблюдений. Карциноидный синдром выявлен у 10,2% больных НЭО, среди которых в большинстве случаев (82,4%) определены признаки генерализованного онкологического процесса. Ошибочная интерпретация клинических проявлений на догоспитальном этапе обследования среди пациентов функционирующими НЭО ПЖ установлена у 75% обследованных инсулиномой, а также у всех пациентов с гастриномой. Выявлено, что средняя продолжительность времени от возникновения клинических проявлений заболевания до установления окончательного диагноза у больных НЭО составила  $27,3 \pm 4,9$  мес., была наименьшей у пациентов НЭО прямой кишки ( $3,3 \pm 1,5$  мес.) и желудка ( $7,4 \pm 5,9$  мес.), наибольшей — у больных с гастриномой ( $105,5 \pm 18,9$  мес.). Установленные сроки выявления заболевания у больных НЭО согласуются с данными других авторов и обусловлены ран-

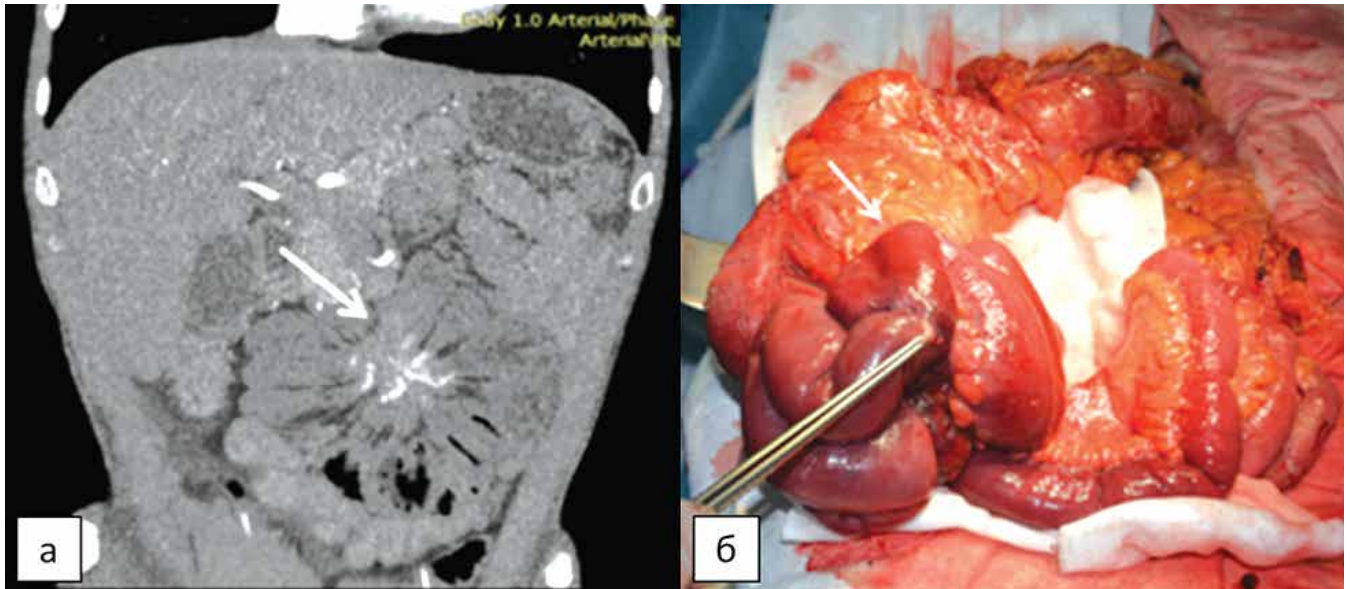
ним обращением, а также доступностью современных методов эндоскопической диагностики (ФГС, ФКС) для обследования пациентов с симптомами дисфункции верхних и нижних отделов ЖКТ [13].

Хромогранин-А (ХГ-А) является общепризнанным маркером НЭО [14]. Вместе с тем, недавними исследованиями показано, что для ХГ-А характерен широкий диапазон чувствительности (43-100%) и специфичности (10-96%), затрудняющий интерпретацию полученных результатов [15]. Оценка лабораторных методов диагностики позволила определить, что чувствительность опухолевых нейроэндокринных маркеров зависит от локализации, распространенности, клинических проявлений НЭО. Установлено, что в диагностике локализованных и местно-распространенных НЭО чувствительность ХГ-А статистически значимо не различалась и была достаточной низкой, составив 23,4% и 33,4% соответственно ( $p > 0,05$ ). Чувствительность данного маркера у пациентов генерализованными опухолями была статистически значимо выше и составила 62,8%. Диагностическая информативность ХГ-А различалась при локализации НЭО в желудке, тонкой кишке и ПЖ, составив 46,6%, 52% и

**Таблица 2. Результаты применения лучевых методов диагностики у больных НЭО тонкой кишки**

**Table 2. Results of using radiological diagnostics methods in patients with small intestine NET**

Метод лучевой диагностики	Чувствительность метода в выявлении (%)	
	опухоли тонкой кишки	опухолевого конгломерата брыжейки
УЗИ	2,9	16,7
МРТ	0	42,9
СКТ	6,5	96,4



**Рисунок 3. Инфильтративная форма опухолевого конгломерата брыжейки тонкой кишки (указан стрелкой) у больного П., 57 лет: а – компьютерная томограмма; б – операционна фотография**

**Figure 3. Infiltrative form of the tumor conglomerate of the mesentery of small intestine (indicated by the arrow) in patient P., 57 y.o.: a – computed tomogram; b – operational photo**

20% соответственно. Серотонин и 5-ГИУК обладают высокой специфичностью (до 100%) в выявлении НЭО тонкой кишки, однако их диагностическое значение при НЭО других локализаций не уточнено [16]. Проведенный анализ результатов применения данных опухолевых маркеров позволил выявить статистически значимые различия чувствительности серотонина и 5-ГИУК в диагностике НЭО ЖКТ без карциноидного синдрома – 48,2% и 19,3%, с его клиническими проявлениями – 91,3% и 79% соответственно. Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов о значительной вариабельности чувствительности и специфичности опухолевых нейроэндокринных маркеров в диагностике НЭО, что свидетельствует и необходимости тщательного анализа факторов, влияющих на их уровень у обследуемых пациентов.

Изучение информативности инструментальных методов диагностики позволило установить, что в выявлении НЭО верхних (желудок, двенадцатиперстная кишка) и нижних (толстая и прямая кишка) отделов ЖКТ применение современных эндоскопических методов исследований (ФГС, ФКС)

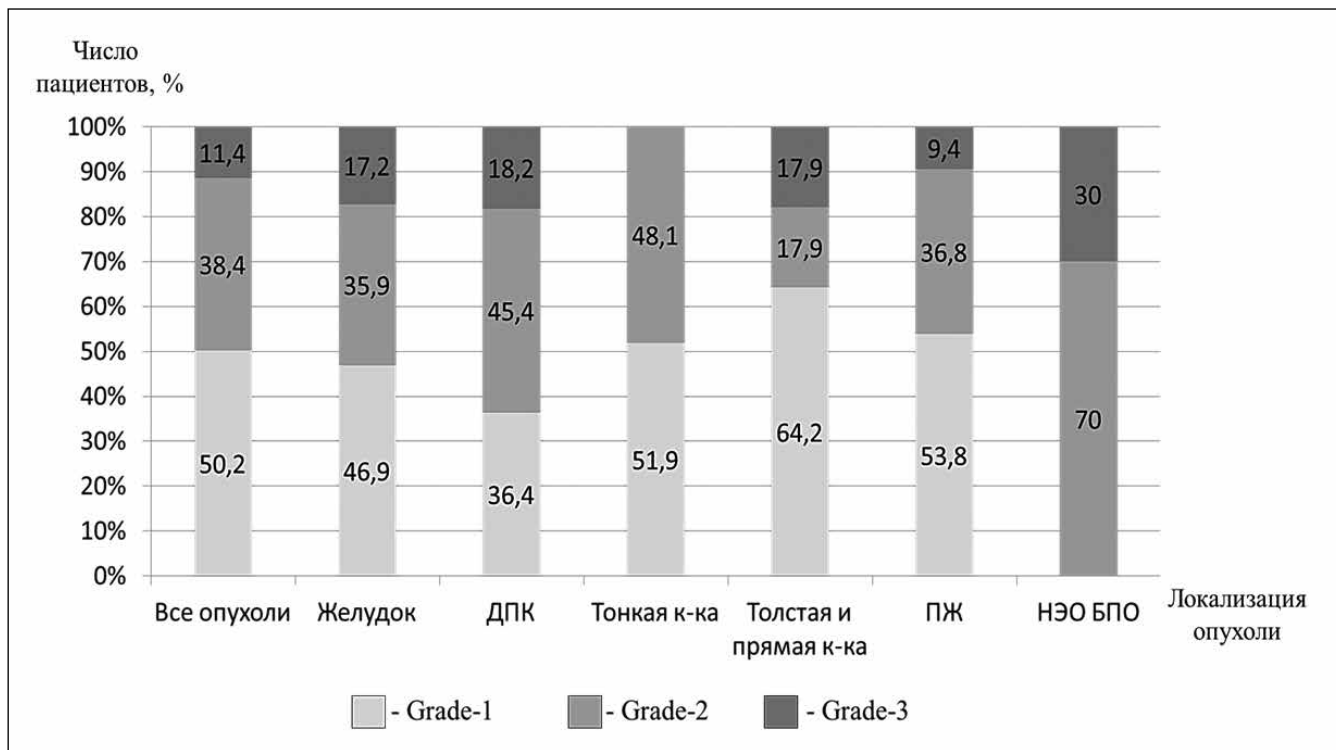
позволило определить локализацию опухоли во всех случаях. Наибольшие трудности представляла диагностика НЭО тонкой кишки, что отчасти обусловлено ограниченной доступностью современных методов ее эндоскопической оценки (капсульная и баллонная энтероскопия), но в большей степени связано с небольшим размером опухоли, которая по нашим данным составила  $15,4 \pm 2,7$  мм. Чувствительность лучевых методов исследований (УЗИ, СКТ, МРТ) в выявлении опухоли тонкой кишки по нашим данным не превышает 6,5%, что несколько ниже результатов, приводимых другими авторами [17]. Вместе с тем определен статистически значимый лучевой признак, свидетельствующий о локализации НЭО в тонкой кишке, которым является метастатический опухолевый конгломерат брыжейки, представленный четко ограниченным опухолевым узлом (узловой вариант) (рис. 2), либо инфильтративными изменениями в брыжейке (инфильтративный вариант) (рис. 3) [18].

Среди лучевых методов диагностики наибольшей чувствительностью в выявлении опухолевого конгломерата брыжейки у больных НЭО тонкой кишки

**Таблица 3. Результаты применения лучевых методов диагностики у больных НЭО ПЖ**  
**Table 3. Results of using radiological diagnostics methods in patients with pancreatic NET**

Метод лучевой диагностики	Чувствительность метода (%)		
	Нефункционирующие опухоли	Инсулинома	Данные литературы [20, 21]
УЗИ	81,8	59,3	17 - 76
СКТ	88,0	71,4	67 - 96
МРТ	87,5	83,3	54 - 100
Эндо-УЗИ	---	100	75 - 97





**Рисунок 4. Результаты морфологической диагностики в зависимости от локализации НЭО**  
**Figure 4. Results of morphological diagnostics depending on the NET localization**

обладает СКТ — 96,4%, наименьшей — УЗИ (16,7%) и МРТ (42,9%) (табл. 2). Характерные изменения в брыжейке у больных НЭО тонкой кишки установлены при местно-распространенном опухолевом процессе в 80% наблюдений, генерализованном — в 96%.

Диагностическая информативность лучевых методов исследований в выявлении НЭО ПЖ зависит от размера опухоли и ее локализации в панкреасе [15]. Наибольшие трудности представляет диагностика инсулином, размер которых в 83,6% наблюдений не превышает 2,0 см [19]. Результаты применения лучевых методов диагностики свидетельствуют, что в выявлении нефункционирующих НЭО ПЖ наибольшей информативностью характеризуются СКТ и МРТ, чувствительность которых статистически значимо не различалась, составив 88,0% и 87,5% соответственно ( $p > 0,05$ ). В топической диагностике инсулином наибольшая чувствительность установлена для МРТ (83,3%) и эндо-УЗИ (100%), что согласуется с результатами других исследователей [20, 21] (табл. 3).

Проведенное изучение возможности ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE ( $n=29$ ) в диагностике НЭО позволило установить, что чувствительность метода в определении локализации первичной опухоли у больных НЭО БПО составила 60%, что согласуется с результатами других авторов [22]. Кроме того, использование данного метода диагностики способствовало уточнению распространенности опухолевого процесса в 30% наблюдений вследствие выявления дополнительных метастатических очагов, не установленных другими лучевыми методами исследований.

По-прежнему, актуальной проблемой диагностики является выявление первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов у больных НЭО БПО. Несмотря на совершенствование методов топиче-

ской диагностики, частота встречаемости НЭО БПО достигает 13% и значительно превышает аналогичные случаи при других морфологических видах злокачественных опухолей [23]. По мнению исследователей, основной причиной данного феномена является преобладание скорости роста метастатических очагов над первичной опухолью, а также небольшие размеры НЭО некоторых органов, прежде всего тонкой кишки [24]. В установлении локализации НЭО наряду с применением лучевых и эндоскопических методов исследований важное место принадлежит иммуногистохимическому определению экспрессии в метастатических очагах специфических тканевых маркеров, позволяющих установить органную принадлежность опухоли [25]. Среди обследованных пациентов до поступления в клинику локализация первичной НЭО не была установлена у 35 (12,4%) больных. Вместе с тем применение СКТ и эндоскопических методов диагностики (ФГС, ФКС), дополненных в случае недостаточной информативности ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE в сочетании с исчерпывающей морфологической оценкой биопсийного материала, привело к уменьшению числа случаев НЭО БПО в 3,5 раза, определив локализацию опухоли в тонкой кишке — у 23 пациентов, в ПЖ — у 2.

Дооперационное гистологическое изучение позволило верифицировать диагноз НЭО только в 73,4% наблюдений. Полученные результаты подтверждают данные других авторов о недостаточной информативности дооперационной гистологической оценки НЭО, исчерпывающая верификация которых возможна только на основании послеоперационного морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования [9]. Проведенный анализ результатов морфологической диагностики позволил установить, что НЭО Grade-1 были выявлены в 50,2% наблюдений, НЭО Grade-2 — в 38,4%,

**Таблица 4. Характеристика методов лечения больных генерализованными НЭО (n=95)**  
**Table 4. Characteristics of treatment methods of patients with generalized NET (n=95)**

Метод лечения	Число больных, n
Комплексное лечение: — Хирургия + ЛТ*	44
— Хирургия + ЛТ + ХЭПА*/РЧА*	22
Лекарственное лечение: — БТ*	44
— БТ + ХТ*/ТТ*	18
— ХТ	13
Симптоматическое лечение	7

*Примечание: \*ЛТ — лекарственная терапия; БТ — биотерапия; ХТ — химиотерапия; ТТ — таргетная терапия*

*Note: \*MT — medication therapy; BT — biotherapy; CT — chemotherapy; TT — target therapy*

НЭК Grade-3 — в 11,4% соответственно. Наибольшим потенциалом злокачественности характеризовались НЭО БПО, тогда как при опухолях тонкой кишки НЭК не выявлено (рис. 4).

Среднее значение индекса пролиферативной активности (Ki-67), являющегося основным критерием злокачественности данных новообразований, составило для НЭО желудка —  $3,02 \pm 0,69\%$ , ДПК —  $3,2 \pm 1,6\%$ , тонкой кишки —  $4,9 \pm 1,2\%$ , толстой и прямой кишки —  $3,8 \pm 2,1\%$ , ПЖ —  $6,4 \pm 1,95\%$  соответственно. На основании результатов нашего исследования, так и сведений других авторов, НЭК наиболее часто локализуется в органах ЖКТ (желудок, ДПК, толстая и прямая кишка), а также НЭО БПО, при которых карциномы составили треть всех наблюдений. Установлено, что среднее значение индекса пролиферации НЭК желудка составило  $66,1 \pm 4,7\%$ , ПЖ —  $54,8 \pm 6,2\%$ , ДПК —  $24,0 \pm 1,9\%$ , толстой и прямой кишки —  $60,0 \pm 7,1\%$ , НЭК БПО —  $60,0 \pm 9,6\%$  соответственно. Среди обследованных больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки НЭК выявлено не было. По сведениям других исследователей НЭО данной локализации характеризуются высоким потенциалом злокачественности не более чем в 3-5% наблюдений [26].

Установленные результаты изучения морфологических характеристик НЭО свидетельствуют, во-первых, о преобладании опухолей с низким и умеренным потенциалом злокачественности, что объясняет более благоприятный прогноз заболевания у таких пациентов по сравнению с аденокарциномами аналогичной локализации. Во-вторых, морфологическое исследование биоптатов метастатических очагов у больных НЭО БПО по величине числового значения индекса пролиферации (Ki-67) позволяет предположить локализацию первичного очага с учетом средних его показателей для опухолей различной органной принадлежности.

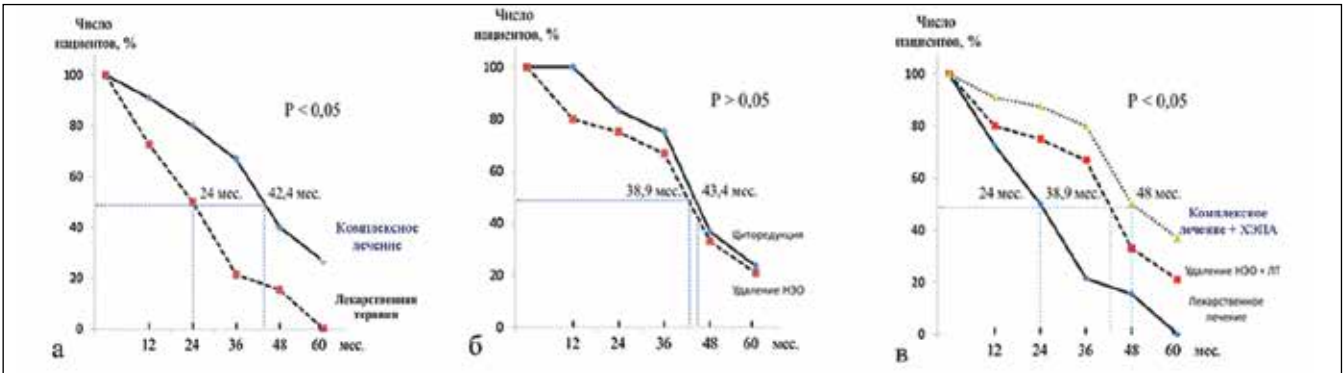
Хирургическое лечение проведено 233 (82,3%) из 283 обследованных больных. Проведенный анализ литературы и накопленный собственный опыт лечения больных позволили определить основные критерии, определяющие выбор объема оперативного вмешательства при НЭО ЖКТ и ПЖ: 1) локализация опухоли; 2) размер новообразования; 3) глубина инвазии опухоли в стенку органа (НЭО

ЖКТ); 4) связь новообразования с главным панкреатическим протоком и магистральными сосудами (НЭО ПЖ); 5) признаки распространения опухоли за пределы органа; 6) морфологическая степень злокачественности опухоли.

Оценка указанных критериев у больных локализованными НЭО ЖКТ (n=82) позволило выполнить их эндоскопическое удаление в 56,7% случаев, резекцию органов ЖКТ различного объема — в 43,3%. При местно-распространенных формах НЭО ЖКТ (n=26) хирургическое лечение проведено во всех случаях в объеме резекции органа (расширенной либо комбинированной) с опухолью. Послеоперационные осложнения при локализованных НЭО ЖКТ развились у 8,1% больных, местно-распространенных — у 9,5% ( $p < 0,05$ ). Летальных исходов в указанных группах пациентов не установлено.

Изучение представленных критериев выбора варианта оперативного вмешательства у больных локализованным НЭО ПЖ (n=66) позволило установить показания к энуклеации опухоли у 54,7% больных, дистальной резекции ПЖ — у 26,5%, срединной резекции — у 3,1%, резекции головки ПЖ — у 3,1%, панкреатодуоденальной резекции (ПДР) — у 10,9%. При местно-распространенных НЭО ПЖ (n=14) хирургическое лечение проведено у 11 пациентов в объеме дистальной резекции ПЖ у 7 (58,3%) больных, ПДР — у 4 (28,6%). Оперативное лечение не проводилось у 3 лиц данной группы в связи с наличием нерезектабельной опухоли. Послеоперационные осложнения в изучаемых группах больных НЭО ПЖ статистически не различались, составив при локализованных опухолях 37,9%, местно-распространенных — 41,7% ( $p > 0,05$ ). Послеоперационная летальность у больных локализованными НЭО ПЖ составила 3,4%, у пациентов местно-распространенными опухолями летальных исходов не было. Полученные нами данные и результаты других авторов свидетельствуют о достаточно высокой частоте послеоперационных осложнений у больных НЭО ПЖ, превышающей аналогичные показатели хирургических вмешательств по поводу хронического панкреатита и аденокарциномы панкреас [27, 28]. Вместе с тем анализ структуры осложнений позволил установить, что доля тяжелых осложнений (по классификации Clavien — Dindo  $\geq$  IIIb) не превышает 8,7%. Наличие двух летальных исходов в группе оперированных больных локализованными НЭО ПЖ связано с развитием панкреонекроза и кровотечения в раннем послеоперационном периоде после энуклеации опухолей головки ПЖ. В связи с этим, на сегодняшний день, определяя показания к энуклеации мы используем строгие критерии (поверхностное расположение опухоли в ПЖ, расстояние до главного панкреатического протока по данным операционного УЗИ не менее 2-3 мм, отсутствие связи новообразования с магистральными сосудами панкреас) и некоторые технические приемы (удаление опухоли гармоническим скальпелем), позволяющие статистически значимо снизить частоту подобных осложнений [29].

Наибольшие трудности в выборе тактики лечения представляли 95 пациентов генерализованными НЭО. Комплексное лечение, сочетающее различные варианты хирургического пособия и лекарственной терапии, проведено 44 (46,3%) пациентам данной группы. Циторедукция, включающая удаление первичной опухоли с резекцией метастатически пораженной печени (гемигепатэктомия — у 3, сегмен-



**Рисунок 5. Выживаемость больных генерализованными НЭО: а — после комплексного лечения и проведения лекарственной терапии; б — после циторедукции и удаления первичной опухоли; в — после дополнения лечения ХЭПА**

**Figure 5. Survival of patients with generalized NET: a — after complex treatment and drug therapy; b — after cytoreduction and removal of the primary tumor; c — after supplementing treatment with HACE**

тарная резекция — у 5, атипичная резекции — у 5), выполнена у 13 (13,7%) пациентов. Удаление только первичной опухоли произведено у 31 (32,6%) больных. Хирургическое лечение сочеталось с лекарственной терапией у 22 больных, применением ХЭПА/РЧА и лекарственным уючением — у 22.

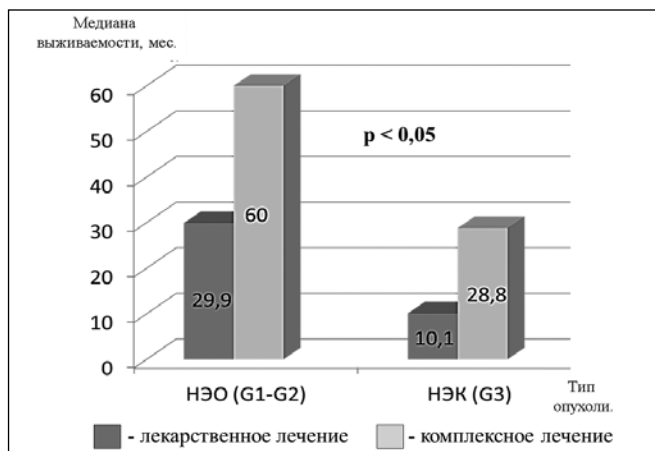
Лекарственную терапию (системную, регионарную) применяли в качестве единственного метода лечения у 44 (46,3%) пациентов генерализованными НЭО. Только симптоматическое лечение, обусловленное тяжестью соматического состояния (ECOG  $\geq 3$ ), проведено у 7 (7,4%) больных (табл. 4).

Изучение непосредственных результатов хирургического лечения больных генерализованными НЭО позволило установить, что частота осложнений после удаления первичной опухоли по сравнению циторедуктивными вмешательствами статистически значимо не различалась, составив 16% и 15,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). После удаления первичной опухоли летальность составила 4%, после циторедукции летальных исходов не выявлено.

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов генерализованными НЭО показал, что медиана выживаемости в группе больных комплексного лечения составила 42,4 мес., при проведении только лекарственной терапии — 24 мес. ( $p > 0,05$ ) (рис. 5а). Изучение результатов хирургического лечения позволило установить, что проведение циторедукции позволило увеличить медиану выживаемости больных по сравнению с удалением только первичной НЭО на 4,5 мес. (с 38,9 до 43,4 мес.), однако полученные различия были не достоверны ( $p > 0,05$ ), что обусловлено ограниченной выборкой пациентов (рис. 5б). В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие результаты циторедукции и других методов лечения больных генерализованными НЭО. Вместе с тем, большинство исследователей поддерживают необходимость циторедуктивного хирургического лечения с удалением не менее 70% опухолевой массы у данной категории пациентов, позволяющей статистически значимо увеличить выживаемость, уменьшить выраженность эндокринных синдромов и улучшить качество жизни больных НЭО [30, 31]. Учитывая, что больные генерализованными НЭО в 75-80% наблюдений не подлежат циторедуктивному хирургическому лечению в связи с распространенным метастатическим поражением печени либо нерезектабельными отдаленными метастазами других локализаций, актуальным является вопрос

выбора оптимальной тактики лечения таких пациентов [32]. Обсуждаемым остается вопрос целесообразности удаления первичной НЭО при наличии нерезектабельных отдаленных метастазов. Ряд исследователей не выявили статистически значимого влияния удаления первичной опухоли на увеличение продолжительности жизни больных НЭО [33, 34]. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что удаление первичной опухоли в отличие от проведения лекарственной терапии в изолированном виде позволило увеличить медиану выживаемости пациентов в 1,6 раза (с 24 до 38,9 мес.) ( $p < 0,05$ ). Схожие результаты положительного влияния удаления первичной НЭО на выживаемость больных генерализованными формами заболевания получены другими исследователями [35, 36]. В связи с существующими противоречиями в отношении хирургической тактики лечения таких пациентов, представляется целесообразным индивидуализированный подход к определению показаний к хирургическому лечению с учетом локализации НЭО, риска развития местных осложнений опухолевого процесса, возможности последующего комплексного лечения с применением системной лекарственной терапии и рентгенэндоваскулярных методов лечения печеночных метастазов. Рентгенохирургические методы лечения печеночных метастазов получают все большее признание среди онкологов в качестве эффективной составляющей комплексного лечения больных генерализованными НЭО [37, 38]. Прежде всего, это обусловлено недостаточной эффективностью имеющихся противоопухолевых лекарственных препаратов в контроле опухолевой прогрессии и гиперсекреторных эндокринных синдромов у больных с печеночными метастазами НЭО [39]. Вместе с тем, многие отечественные клинические онкологи, по-прежнему, скептически относятся к применению эндоваскулярных методов лечения у больных генерализованными НЭО, тогда как в существующих клинических рекомендациях показания к их применению четко не определены [40, 41]. Проведенный нами анализ применения в комплексном лечении больных НЭО с метастатическим поражением печени ХЭПА позволил установить увеличение медианы выживаемости пациентов на 8,1 мес. (с 38,9 до 48 мес.) ( $p < 0,05$ ) (рис. 5в).

Результаты собственных наблюдений и данные других исследователей свидетельствуют, что рентгенохирургические методы лечения печеночных



**Рисунок 6. Выживаемость больных НЭО и НЭК в зависимости от вида лечения**  
**Figure 6. Survival of patients with NET and NEC depending on the type of treatment**

метастазов являются важной составляющей комплексной терапии у больных генерализованными НЭО [42, 43]. Показанием к их применению, по нашему мнению, являются: 1) рост печеночных метастазов у больных НЭО G-1 и G-2 на фоне терапии синтетическими аналогами соматостатина, системная химиотерапия у которых неэффективна и сопровождается значительным числом негативных явлений; 2) неэффективность лекарственного контроля гиперсекреторных гормональных синдромов у больных функционирующими НЭО с печеночными метастазами. Проведение в среднем  $3,9 \pm 1,6$  циклов ХЭПА с периодичностью 1 раз месяц на фоне сохранения исходной системной лекарственной терапии позволило стабилизировать рост печеночных метастазов, статистически значимо уменьшить выраженность клинических проявлений гиперсекреторных эндокринных синдромов и снизить уровень гормонов крови на  $36,3 \pm 12,5\%$  у больных функционирующими генерализованными НЭО.

Исследование влияния степени морфологической злокачественности опухоли на исход заболевания при комплексном лечении генерализованных НЭО выявило статистически значимое различие медианы выживаемости больных НЭО G1-G2 и НЭК G3, которая составила 60 мес. и 28,5 мес. соответственно ( $p < 0,05$ ). Аналогичные различия выявлены у пациентов группы лекарственного лечения, медиана выживаемости которых составила для НЭО G1-G2 — 29,9 мес., НЭК G3 — 10,1 мес. (рис. 6).

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов генерализованными НЭО комплексное лечение по сравнению с лекарственной терапией обеспечило увеличение медианы выживаемости больных НЭО G1-G2 в 2 раза (с 29,9 до 60 мес.) и НЭК G3 в 2,9 раза (с 10,1 до 28,5 мес.) соответственно [44].

В существующих зарубежных и отечественных клинических рекомендациях пациентам генерализованными НЭК предлагается проведение только химиотерапевтического лечения [45]. На сегодняшний день имеются единичные научные публикации, свидетельствующие о целесообразности комплексного подхода к лечению у таких пациентов [46]. Результаты нашего исследования также подтверждают, что у больных генерализованными НЭК с резектабельным опухолевым поражением проведение циторедуктивного хирургического лечения с по-

следующей системной химиотерапией позволяет статистически значимо увеличить их выживаемость [47, 48].

Оценка исходов заболевания позволила установить, что общая выживаемость больных в течение 5 лет при локализованных формах НЭО составила 81,9%, местно-распространенных — 57,1%, генерализованных — 27,6% соответственно. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости установлены у больных НЭО желудка и тонкой кишки, которые составили 81,8% и 70% соответственно. Выживаемость в течение 5 лет у больных НЭО ПЖ составила 73,2%, толстой и прямой кишки — 50%.

### Выводы

Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и ПЖ остаются проблемным разделом клинической онкоэндокринологии, что обусловлено трудностями их диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. Ранняя диагностика НЭО затруднена в связи с длительным бессимптомным течением заболевания у 24% больных, неспецифическими клиническими проявлениями — у 58,4%. Карциноидный синдром является поздним симптомом заболевания в связи с генерализацией онкологического процесса у 82,4% обследованных. Информативность опухолевых маркеров в диагностике НЭО отличается значительной вариабельностью и зависит от распространенности, клинических проявлений заболевания. Чувствительность хромогранина-А наибольшая у больных генерализованными НЭО (62,8%), серотонина и 5-ГИУК — у пациентов с карциноидным синдромом (91,3% и 79% соответственно). В топической диагностике нефункционирующих НЭО ПЖ наибольшей чувствительностью обладают СКТ (88,0%) и МРТ (87,5%), инсулином — эндо-УЗИ (100%), опухолей тонкой кишки на основании выявления опухолевого конгломерата брыжейки — СКТ (96,4%). Хирургический метод является основным в лечении больных НЭО. Комплексное лечение генерализованных форм заболевания позволяет увеличить медиану выживаемости пациентов НЭО G1-G2 в 2 раза, НЭК G3 — в 2,9 раза.

### Лысанюк М.В.

<http://orcid.org/0000-0003-3673-5562>

### Ромашенко П.Н.

<http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

### Майстренко Н.А.

<http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature // *Endocrine-Related Cancer*. — 2014. — Vol. 21 (3). — P. 153-163. — doi: 10.1530/ERC-13-0125.
2. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol*. — 2017. — Vol. 3 (10). — P. 1335-1342. — doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
3. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1-18. — doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005.
4. Niederle B., Pape U.F., Costa F., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinology*. — 2016. — Vol. 103 (2). — P. 125-138. — doi: 10.1159/000443170.
5. Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A., et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38 (8). — P. 876-889. — doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
6. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., et al. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 171 (4). — P. 153-162. — doi: 10.1530/EJE-14-0173.



7. Puscaddu S., De Braud F., Festinese F., et al. Evolution in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, focus on systemic therapeutic options: a systematic review // *Future Oncol.* — 2015. — Vol. 11 (13). — P. 1947-1959. — doi: 10.2217/fon.15.86.
8. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностику и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2016. — Т. 2 (1). — С. 13-20. — doi: org/10.16931/1995-5464.2016113-20.
9. Klimstra D.S. Pathologic Classification of Neuroendocrine Neoplasms // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 2016. — Vol. 30 (1). — P. 1-19. — doi: 10.1016/j.hoc.2015.08.005.
10. Mocellin S., Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n=25 531) // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24 (12). — P. 3040-3044. — doi: 10.1093/annonc/mdt377.
11. Kasumova G.G., Tabatabaie O., Eskander M.F., et al. National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *J. Am. Coll. Surg.* — 2017. — Vol. 224 (6). — P. 1057-1064. — doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.11.014.
12. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* — 2018. — Vol. 68 (1). — P. 7-30. — doi: 10.3322/caac.21442.
13. Singh S., Granberg D., Wolin E., et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs // *J. Glob. Oncol.* — 2016. — Vol. 3 (1). — P. 43-53. — doi: 10.1200/JGO.2015.002980.
14. Marotta V., Zatelli M.C., Sciammarella C., et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2018. — Vol. 25 (1). — P. 11-29. — doi: 10.1530/ERC-17-0269.
15. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W., et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease // *Lancet Oncol.* — 2015. — Vol. 16 (9). — P. 435-446. — doi: 10.1016/S1473-2045(15)00186-2.
16. Zandee W.T., Kamp K., van Adrichem R.C., et al. Limited value for urinary 5-HIAA excretion as prognostic marker in gastrointestinal neuroendocrine tumours // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 175 (5). — P. 361-366. — doi: 10.1530/EJE-16-0392.
17. Bodei L., Sundin A., Kidd M., et al. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? // *Neuroendocrinology.* — 2015. — Vol. 101 (1). — P. 1-17. — doi: 10.1159/000367850.
18. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова П.В., Лысанюк М.В. Обоснование лечебно-диагностической тактики у больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* — 2018. — Т. 177 (4). — С. 28-37.
19. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M., et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43 (5). — P. 675-686. — doi: 10.1097/MPA.0000000000000110.
20. Öberg K., Sundin A. Imaging of Neuroendocrine Tumors // *Front. Horm. Res.* — 2016. — Vol. 45. — P. 142-151. — doi: 10.1159/000442331.
21. Lee L., Ito T., Jensen R.T. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2018. — Vol. 18 (9). — P. 837-860. — doi: 10.1080/14737140.2018.1496822.
22. Ito T., Jensen R.T. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2017. — Vol. 24 (1). — P. 15-24. — doi: 10.1097/MED.0000000000000300.
23. Yang Z., Klimstra D.S., Hruban R.H., Tang L.H. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2017. — Vol. 41 (7). — P. 915-922. — doi: 10.1097/PAS.0000000000000876.
24. Maxwell J.E., Sherman S.K., Stashek K.M., et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors // *Surgery.* — 2014. — Vol. 156 (6). — P. 1359-1365. — doi: 10.1016/j.surg.2014.08.008.
25. Kyriakopoulos G., Mavroei V., Chatzellis E., et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms // *Ann. Transl. Med.* — 2018. — Vol. 6 (12). — P. 252. — doi: 10.21037/atm.2018.06.27.
26. Eriksson J., Garmo J.E.H., Ihre-Lundgren C., Hellman P. Prognostic factors for death after surgery for small intestinal neuroendocrine tumours // *BJS Open.* — 2018. — Vol. 2 (5). — P. 345-352. — doi: 10.1002/bjs5.76.
27. Smith J.K., Ng S.C., Hill J.S., et al. Complications after pancreatotomy for neuroendocrine tumors: a national study // *J. Surg. Res.* — 2010. — Vol. 163 (1). — P. 63-68. — doi: 10.1016/j.jss.2010.04.017.
28. Jilesen A.P., van Eijck C.H., in't Hof K.H., et al. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review // *World J. Surg.* — 2016. — Vol. 40 (3). — P. 729-748. — doi: 10.1007/s00268-015-3328-6.
29. Лысанюк М.В., Ромащенко П.Н., Орлова П.В. Выбор тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2018. — Т. 21 (1). — С. 84-97.
30. Maxwell J.E., Sherman S.K., O'Doriso T.M., et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? // *Surgery.* — 2016. — Vol. 159 (1). — P. 320-333. — doi: 10.1016/j.surg.2015.05.040.
31. Morgan R.E., Pommier S.J., Pommier R.F. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors // *Surgery.* — 2018. — Vol. 163 (1). — P. 218-225. — doi: 10.1016/j.surg.2017.05.030.
32. Ejaz A., Reames B.N., Maithel S., et al. The impact of extrahepatic disease among patients undergoing liver-directed therapy for neuroendocrine liver metastasis // *J. Surg. Oncol.* — 2017. — Vol. 116 (7). — P. 841-847. — doi: 10.1002/jso.24727.
33. Daskalakis K., Karakatsanis A., Hessman O., et al. Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival // *JAMA Oncol.* — 2018. — Vol. 4 (2). — P. 183-189. — doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3326.
34. Zhou B., Zhan C., Ding Y., et al. Role of palliative resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Oncol. Targets Ther.* — 2018. — Vol. 11. — P. 975-982. — doi: 10.2147/OTT.S158171.
35. Citterio D., Puscaddu S., Facciorusso A., et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2017. — Vol. 43 (2). — P. 380-387. — doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.031.
36. Kaçmaz E., Heidsma C.M., Besselink M.G.H., et al. Treatment of Liver Metastases from Midgut Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* — 2019. — Vol. 8 (3). — P. 403. — doi: 10.3390/jcm8030403.
37. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2013. — Vol. 30 (1). — P. 28-38. — doi: 10.1055/s-0033-1333651.
38. Cavalcoli F., Rausa E., Conte D., et al. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23 (15). — P. 2640-2650. — doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2640.
39. Kennedy A.S. Hepatic-directed Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2016. — Vol. 30 (1). — P. 193-207. — doi: 10.1016/j.hoc.2015.09.010.
40. Pavel M., O'Toole D., Costa F., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site // *Neuroendocrinology.* — 2016. — Vol. 103 (2). — P. 172-185. — doi: 10.1159/000443167.
41. Singh S., Asa S.L., Dey C., et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus // *Cancer Treat. Rev.* — 2016. — Vol. 47. — P. 32-45. — doi: 10.1016/j.ctrv.2016.05.003.
42. Kolbeck K.J., Farsad K. Catheter-based treatments for hepatic metastases from neuroendocrine tumors // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2014. — Vol. 203 (4). — P. 717-724. — doi: 10.2214/AJR.14.12983.
43. Shamimi-Noori S., Gonsalves C.F., Shaw C.M. Metastatic Liver Disease: Indications for Locoregional Therapy and Supporting Data // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2017. — Vol. 34 (2). — P. 145-166. — doi: 10.1055/s-0037-1602712.
44. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Орлова П.В., Лысанюк М.В. Возможности лечения больных с генерализованными нейроэндокринными опухолями // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2018. — Т. 7 (2). — С. 16-25. — doi: 10.17116/onkolog20187216-25.
45. Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E., et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas // *Neuroendocrinology.* — 2016. — Vol. 103 (2). — P. 186-194. — doi: 10.1159/000443172.
46. Haugvik S.P., Janson E.T., Österlund P., et al. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 23 (5). — P. 1721-1728. — doi: 10.1245/s10434-015-5013-2.
47. Du S., Ni J., Weng L., et al. Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases from Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — Vol. 94 (34). — P. 1429. — doi: 10.1097/MD.0000000000001429.
48. Galleberg R.B., Knigge U., Tiensuu Janson E., et al. Results after surgical treatment of liver metastases in patients with high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2017. — Vol. 43 (9). — P. 1682-1689. — doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.010.



УДК 616.447-089.87

**Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, А.М. СИРОТКИНА, А.Л. ХОХЛОВ, С.Н. ПАМПУТИС, А.Д. ДЯКИВ**

Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль

## Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе

**Контактная информация:****Александров Юрий Константинович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней**Адрес:** 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, **тел.** (4852) 30-56-41, **e-mail:** yka2000@mail.ru

**Цель работы.** Работа посвящена вопросу реабилитации, оценке особенностей ведения послеоперационного периода и профилактике реабилитационных рисков у пациентов после операций на щитовидной железе.

**Материал и методы.** На основе изучения реабилитационного периода у 208 пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы, дается оценка заместительной и супрессивной терапии тиреоидными гормонами.

**Результаты.** После органосохраняющих операций на щитовидной железе изменения со стороны внутренних органов минимальные. Чаще всего они не нуждаются в коррекции. После радикальных и части органосохраняющих операций возникает необходимость в терапии тиреоидными гормонами из-за развития гипотиреоза. Изучение особенностей реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и изменения психологического статуса у пациентов при проведении терапии L-тироксина показало, что возникающие побочные эффекты, негативные реакции и осложнения не имеют четкой прямой корреляции с дозой назначенного препарата. Также они не связаны с морфологическими изменениями, явившимися основанием для операции на щитовидной железе. Подбор дозы L-тироксина в каждом случае индивидуален и требует учета возраста пациентов, наличия коморбидной патологии и ее выраженности, переносимости. Индивидуальность ответа определяется многими факторами, в том числе генетическим полиморфизмом пациентов, что влияет на фармакокинетику препарата, его метаболизм и реакции организма.

**Заключение.** В настоящее время фармакогенетическое тестирование является важным и необходимым компонентом обследования пациентов перед операциями на щитовидной железе и при планировании терапии L-тироксина.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, послеоперационный период, реабилитация, фармакогенетическое тестирование.

**(For citation:** Александров Ю.К., Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Пампутис С.Н., Дякив А.Д. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 133-136)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136

**Yu.K. ALEKSANDROV, A.M. SIROTKINA, A.L. KHOKHLOV, S.N. PAMPUTIS, A.D. DYAKIV**

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

## Risk reduction and rehabilitation after operations on the thyroid gland

**Contact details:****Aleksandrov Yu.K.** – MD, Head of the Department of Surgical Diseases**Address:** 5 Revolyutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000, **tel.** (4852) 30-56-41, **e-mail:** yka2000@mail.ru

**Objective.** The work is devoted to rehabilitation, evaluation of postoperative management and prevention of rehabilitation risks in patients after thyroid surgery.

**Material and methods.** Based on the study of rehabilitation period in 208 patients operated for various thyroid diseases, the evaluation of replacement and suppressive therapy with thyroid hormones is given.

**Results.** After organ-preserving operations on the thyroid gland, changes in the internal organs are minimal. Most often they do not need correction. After radical and some organ-preserving operations, there is a need for therapy with thyroid hormones due to the development of hypothyroidism. The study of the features of the cardiovascular system reaction and the changes in psychological status of patients during L-thyroxine therapy showed that the side effects, negative reactions and complications do not have a clear direct correlation with the dose of the prescribed drug. Also, they are not associated with morphological changes that were the basis for thyroid surgery. Selection of the L-thyroxine dose in each case is individual and requires taking into account the age of patients, the presence of comorbid pathology and its severity, as well tolerability. The individual response is determined by many factors, including genetic polymorphism of patients, which affects the pharmacokinetics of the drug, its metabolism and body reactions.

**Conclusion.** Today, pharmacogenetic testing is an important and necessary component of the patients examination before thyroid surgery and in the planning of L- thyroxine therapy.

**Key words:** thyroid gland, postoperative period, rehabilitation, pharmacogenetic testing.

**(For citation:** Aleksandrov Yu.K., Sirotkina A.M., Hohlov A.L., Pamputis S.N., Dyakiv A.D. Risk reduction and rehabilitation after operations on the thyroid gland. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 133-136)

Одним из определяющих компонентов лечения больных с патологией щитовидной (ЩЖ) наряду с хирургическим вмешательством является комплекс реабилитационных мероприятий, который должен обеспечить быстрое и качественное восстановление здоровья пациентов в послеоперационном периоде [1]. Комплекс и объем реабилитационных мероприятий зависит от возраста и исходного состояния здоровья пациентов, от полноты и адекватности предоперационной подготовки, техники и объема оперативного вмешательства, профилактики и лечения осложнений, психологического статуса пациента и коррекции нарушений со стороны органов и систем [2-4].

Одной из важных составных частей реабилитации является адекватная (заместительная или супрессивная) гормональная терапия. После удаления ЩЖ или ее большей части развивается гипотиреоз, и лечебная тактика заключается в подборе дозы L-тироксина [5]. При оставлении части ЩЖ, достаточной для продукции собственных тиреоидных гормонов, необходимость в заместительной гормональной терапии сомнительна, также как и необходимость назначения L-тироксина с целью профилактики рецидива зоба или рака ЩЖ. Некоторые ученые рекомендуют назначение L-тироксина всем больным независимо от объема операции на ЩЖ, аргументируя это высокой вероятностью развития гипотиреоза [6]. Другие предлагают назначать препараты только после получения доказательств наличия гипотиреоза и определения его выраженности [7]. Также ряд специалистов считает, что тироксин эффективен в профилактике рецидивов узлового зоба и рака ЩЖ [8], другие имеют противоположное мнение [9].

**Цель работы** — оценить особенности реабилитации пациентов после различных операций на щитовидной железе, а также установить позитивные и отрицательные стороны медикаментозной терапии тиреоидными гормонами в послеоперационном периоде.

#### **Материал и методы**

В 2018 году в клинике хирургических болезней ЯГМУ получили оперативное лечение 208 больных с заболеваниями ЩЖ. Возраст больных (183 женщин и 25 мужчин) колебался от 21 до 79 лет. Все больные дали информированное согласие на проведение данного исследования и выполнение операции. Операции выполнялись по поводу аденом ЩЖ (68 человек), РЩЖ (39 человек), диффузного токсического зоба (ДТЗ) (24 человека) и паренхиматозно-коллоидного зоба (77 человек). У 95 человек были выполнены органосохраняющие операции (гемитиреоидэктомия и резекция ЩЖ), у 113 — тиреоидэктомия.

Обследование пациентов проводилось до операции и повторно после нее в сроки от 8 до 12 месяцев (в среднем  $9,2 \pm 1,4$  месяца). УЗИ ЩЖ выполнялось

на аппарате Philips EnVisor (Switzerland) с использованием линейного датчика с рабочей частотой 7,5 мГц. Оценивали объем ЩЖ и узлов в ней (при их наличии) перед операцией, а также размеры и объем ткани ЩЖ, оставленной после операции. Определение уровня гормонов ЩЖ осуществлялось в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора Roche (Switzerland). Референсные значения ТТГ=0,32-5,0 мМЕ/л; Т4св. = 10-27 пмоль/л, Т3св. = 2,2-6,4 пмоль/л. Субъективное благополучие пациентов оценивали с помощью шкалы субъективного благополучия Perrudet — Badoux, Meldelsohn, Chiche (ШСБ). В соответствии с рекомендуемой шкалой пункты опросника были разделены на шесть кластеров. Также всем больным в обязательном порядке выполнялось общеклиническое и биохимическое исследования, а также ЭКГ.

Пациенты после органосохраняющих операций по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ с лабораторно подтвержденным эутиреозом находились на динамическом наблюдении без приема препаратов. При установленном и лабораторно подтвержденном гипотиреозе у пациентов после операций по поводу доброкачественных заболеваний назначались тиреоидные гормоны (заместительная терапия L-тироксином). Пациенты с доброкачественными заболеваниями ЩЖ после радикальных вмешательств начинали получать тиреоидные гормоны на 2-3 сутки после операций. Доза препарата у этой группы больных подбиралась эмпирически с учетом тиреоидного гормонального статуса и возраста больного, в среднем 1,6 мкг/кг веса в сутки. Пациенты с диагнозом РЩЖ получали супрессивную гормональную терапию (контрольные значения ТТГ<0,1 мМЕ/л) независимо от объема оставленной ткани. Исходя из выше изложенного, в послеоперационном периоде 66 (31,7%) пациентов не получали L-тироксин, 103 (49,5%) человека принимали L-тироксин с заместительной целью, 39 (18,8%) человек — в супрессивной дозе.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи программы «STATISTICA 10.0». Все количественные данные представлены как абсолютное число (абс. ч.) и процент случаев в группе (%). Перед началом анализа полученных данных изучено распределение изучаемых количественных признаков. Статистическое сравнение признаков при нормальном распределении проводилось с помощью критерия Стьюдента М (SD). Статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

По данным предоперационного обследования (УЗИ) объем ЩЖ колебался от 14,5 см до 209,6 см<sup>3</sup> (в среднем 43,9 (12,7) см<sup>3</sup>, объем узлов ЩЖ — от 0,4 до 123,0 см<sup>3</sup> (в среднем 23,9 (15,7) см<sup>3</sup>, максимальный диаметр узлов ЩЖ — от 0,7 до 9,8 см (в среднем 3,3 (2,4) см<sup>3</sup>. Все пациенты поступили на оперативное лечение в состоянии эутиреоза или



медикаментозного субклинического и манифестного гипотиреоза на фоне приема тиреостатиков (пациенты с ДТЗ, с аденомами ЩЖ и функциональной автономией). Уровень ТТГ у большинства пациентов оказался в пределах от 0,4 до 8,5 мЕД/л (в среднем 2,7 (1,5) мЕД/л, Т4 св. — от 11,2 до 25,4 пмоль/л (в среднем 15,7 (4,5) пмоль/л, Т3 св. — от 1,6 до 5,8 пмоль/л (в среднем 3,8 (1,4) пмоль/л. При оценке коморбидной патологии установлено, что преобладала патология сердечно-сосудистой системы: у 24,5% пациентов имелась гипертоническая болезнь, у 6,9% — ИБС. В анамнезе у 2% больных было острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 пациента — острый инфаркт миокарда.

При выборе объема оперативного вмешательства на ЩЖ хирург ориентировался в первую очередь на характер патологического процесса. При ДТЗ и РЩЖ предпочтение отдавалось радикальным операциям, при аденомах ЩЖ и паренхиматозно-коллоидном зобе преимущественно выполнялись органосохраняющие операции с оставлением различного объема ЩЖ. При выписке из стационара после операции 85 пациентам L-тироксин первоначально не назначался, но после контрольного определения уровня ТТГ через 1 месяц после операции препарат был назначен 19 пациентам ввиду установления гипотиреоза. Таким образом, при контрольном исследовании через 8-12 месяцев 66 человек (средний возраст 38,5 (9,7) лет находились в эутиреозе без приема препаратов. Уровень ТТГ колебался от 0,58 до 4,50 мЕД/л, Т4 св. — от 12,3 до 24,5 пмоль/л, Т3 св. — от 2,4 до 6,8 пмоль/л. Пациенты с морфологически подтвержденным РЩЖ (39 человек) получали L-тироксин в супрессивной дозе (уровень ТТГ регистрировался в диапазоне 0,05-0,1 мМЕ/л) исходя из «Рекомендаций по лечению рака щитовидной железы» (2016). Большая часть пациентов (103 человека) получала на протяжении всего времени исследования L-тироксин с заместительной целью. Задачей терапии был эутиреоз. Уровень ТТГ составил от 0,5 до 4,9 мЕД/л, Т4 св. — от 10,8 до 24,6 пмоль/л, Т3 св. — от 2,8 до 5,4 пмоль/л.

Несмотря на то, что при назначении препарата учитывались рекомендации по расчету дозы, исходя из возраста, веса и состояния сердечно-сосудистой системы пациентов, единого шаблона по назначению препарата сформировать не удалось ни в группе супрессивной ( $p > 0,05$ ), ни в группе заместительной терапии ( $p > 0,05$ ). В дозе 25 мкг L-тироксин получали 7 человек (во всех случаях заместительная терапия), 50 мкг — 19 человек (все — заместительная терапия), 75 мкг — 37 человек (35 — заместительная терапия, 2 — супрессивная терапия), 100 мкг — 21 человек (16 — заместительная терапия, 5 — супрессивная терапия), 125 мкг — 27 человек (18 — заместительная терапия, 9 — супрессивная терапия), 150 мкг — 19 человек (7 — заместительная терапия, 12 — супрессивная терапия), 175 мкг — 12 человек (1 — заместительная терапия, 11 — супрессивная терапия). Потребность в препарате для достижения ожидаемого уровня ТТГ была индивидуальной и не имела корреляции с весом пациентов. Достижение необходимых параметров ТТГ потребовало от 2 до 6 месяцев. Все это время, пациенты с гипотиреозом не могли точно описать свои жалобы, связывая их в основном с хирургическим пособием и особенностями реабилитационного периода.

При исследовании были установлены случаи прогрессирования имеющейся сердечно-сосудистой

патологии как в группе пациентов с заместительной (7 пациентов), так и в группе с супрессивной терапией (1 пациент). У 4 пациентов, получавших заместительную терапию, была изменена схема лечения имевшейся ранее гипертонической болезни (увеличение дозировки и смена препаратов), у 2-х была зафиксирована впервые возникшая стенокардия, у одной пациентки L-тироксин был отменен из-за возникновения тахисистолической формы фибрилляции предсердий на фоне имевшейся ранее нормосистолической формы. После отмены L-тироксина возобновилась нормосистолическая форма фибрилляции, что позволяет с высокой вероятностью предполагать связь декомпенсации сердечно-сосудистой патологии у данной больной с приемом L-тироксина. У 1 пациента после операции по поводу РЩЖ развился инфаркт миокарда на фоне имевшейся ранее ИБС. Установлено, что прямой взаимосвязи данных изменений у пациентов со стороны сердечно-сосудистой системы с дозой принимаемого препарата не было.

При оценке эмоционального комфорта и благополучия личности с помощью шкалы субъективного благополучия Perrudet — Badoux, Meldelsohn, Chiche (показатели: напряженность и чувствительность, депрессия, сонливость, рассеянность, изменение настроения, значимость социального окружения, самооценка здоровья, степень удовлетворенности повседневной деятельностью) в группе пациентов без препарата показатели субъективного благополучия после операции статистически значимо не изменились, в то время как при приеме L-тироксина показатель самооценки здоровья, включавший вопросы, касающиеся ощущения пациентом себя в той или иной степени здоровым, статистически значимо уменьшился на 17,6%, остальные показатели значимо не изменились. При этом также не была установлена корреляция между глубиной изменений и дозой L-тироксина.

Публикации последних лет говорят о том, что одной из вероятных причин развития осложнений и побочных эффектов, а также различия в фармакокинетике L-тироксина у различных пациентов является генетическая изменчивость ферментов, метаболизирующих препарат [10]. Генетический полиморфизм приводит к тому, что при назначении стандартных доз лекарства у ряда больных его концентрация в крови становится слишком высокой, что приводит к побочным эффектам, у других — концентрация препарата остается слишком низкой и лечение оказывается малоэффективным [11]. Проведенное нами пилотное исследование (15 пациентов) подтвердило, что степень экспрессии некоторых генов оказывает выраженное влияние на биодоступность и фармакокинетiku L-тироксина. Поэтому одним из обязательных компонентов планирования терапии L-тироксина должно стать фармакогенетическое тестирование, позволяющее оценить возможные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и развития эмоционального дискомфорта при приеме препарата. Фармакогенетическое тестирование дает возможность прогнозирования эффективности терапии в послеоперационном периоде на основе знания индивидуальных особенностей человека. Серьезный подход необходим к проведению не только супрессивной, но и заместительной медикаментозной терапии L-тироксином. У пациентов, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию и гипертоническую болезнь, терапия L-тироксином должна прово-



даться в минимально эффективных для достижения эутиреоза дозах.

### Выводы

1. Назначение терапии L-тироксина у пациентов в послеоперационном периоде должно основываться не только на результатах патоморфологического исследования, но и фармакогенетического тестирования.

2. Заместительная терапия у пациентов, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, большими дозами L-тироксина нецелесообразна и может привести к развитию побочных эффектов и осложнений.

3. При проведении супрессивной терапии L-тироксина у пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы, необходимо учитывать наличие сердечно-сосудистой патологии и индивидуальные особенности фармакокинетики препарата.

### Александров Ю.К.

<http://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

### Сироткина А.М.

<http://orcid.org/0000-0003-3915-2020>

### Хохлов А.Л.

<http://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

### Пампутис С.Н.

<http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

### Дякив А.Д.

<http://orcid.org/0000-0002-2124-0244>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Военно-медицинский журнал. — 2018. — 339 (1). — С. 37-46.
2. Пампутис С.Н., Дякив А.Д., Александров Ю.К., Беляков И.Е. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2019. — 65 (1). — С. 91-93.
3. Дубошина Т.Б., Вертянкин С.В., Аскеров М.Р., Греков В.В. Динамика параметров качества жизни в отдаленном периоде у больных после операций на щитовидной железе // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — 20 (3-2). — С. 92-96.
4. Никанорова Т.Ю., Спиринов Н.Н., Касаткина Е.Л., Александров Ю.К. Больной с субклиническим гипотиреозом на приеме у невролога // Справочник поликлинического врача. — 2010. — 7. — С. 44-47.
5. Шевердова Е.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных доброкачественными узловыми заболеваниями щитовидной железы на фоне медикаментозной терапии L-тироксина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2009. — 26 с. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/sostoyanie-serdechno-sosudistoi-sistemy-u-bolnykh-dobrokachestvennyimi-uzlovymi-zabolevaniyam>
6. Miller F.R., Paulson D., Prihoda T.J. et al. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2006. — 132. — P. 36-38.
7. Черников Р.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В. Тиреотидный статус пациентов с полинодозным нетоксическим зобом после оперативного лечения // V Всероссийский конгресс эндокринологов, 30 октября – 2 ноября, 2006. — М. — 374 с.
8. Alba M., Fintini D., Lovicu R.M., et al. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: a retrospective study // J. Endocrinol. Invest. — 2009. — 32 (4). — P. 330-334.
9. Hegedus L., Brix T.H., Paschke R. Etiology of simple goiter // Thyroid. — 2009. — 19 (3). — P. 209-11.
10. Van der Deure W.M., Friesema E.C., de Jong F.J., et al. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism // Endocrinology. — 2008. — 149 (9). — P. 4695-4701.
11. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLC01B1 в аспекте фармакогенетики // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — 1. — С. 5-15.



УДК 616.441-073.43

**А.Г. БУТЫРСКИЙ, И.Б. БУТЫРСКАЯ, О.В. БОБКОВ**

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь

## Сонографические признаки в детерминации риска злокачественных узлов в щитовидной железе

**Контактная информация:****Бутырский Александр Геннадьевич** – кандидат медицинский наук, доцент кафедры общей хирургии медицинской академии имени С.И. Георгиевского**Адрес:** 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, **тел.** +7-978-768-69-45, **e-mail:** albut@rambler.ru

**Цель работы** — оценка диагностической ценности ультразвуковых критериев, указывающих на злокачественные узлы в щитовидной железе.

**Материал и методы.** Исследование проведено по материалам трех центров тиреоидной хирургии в Крыму за период 2013-2017 гг. Использовали для анализа результатов УЗИ щитовидной железы следующие критерии: умеренная гипоехогенность, выраженная гипоехогенность, неровный или полициклический контур, наличие микрокальцинатов, «выше, чем шире» и отсутствие тонкого «хало». Определялась диагностическая ценность названных критериев. В исследование включено 124 пациента: 32 — с диагнозом рак щитовидной железы (РЩЖ) и 92 — с доброкачественными узлами ЩЖ. При частично кистозных узлах оценивали наличие солидного компонента.

**Результаты.** Наши исследования показали, что имеет смысл применять все критерии, описанные в литературе, кроме гипоехогенности. Диагностическая ценность этого признака нуждается в уточнении. Также следует уделять внимание отсутствию тонкого хало вокруг узла — это может оказаться полезным как при скрининговых исследованиях, так и при прицельных. Более оправданным в интерпретации свойств узлов служит наличие 2 и более УЗ критериев.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, узлы, диагностика, ультразвуковое исследование.

(Для цитирования: Бутырский А.Г., Бутырская И.Б., Бобков О.В. Сонографические признаки в детерминации риска злокачественных узлов в щитовидной железе. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 137-140)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-137-140

**A.G. BUTYRSKII, I.B. BUTYRSKAIA, O.V. BOBKOV**

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

## Sonographic signs in determination of thyroid malignant nodes risk

**Contact details:****Butyrskii A.G.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery**Address:** 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051, **tel.** +7-978-768-69-45, **e-mail:** albut@rambler.ru

**Objective** — to assess the diagnostic value of ultrasound criteria indicating malignant nodes in thyroid gland.

**Material and methods.** The study was conducted on the materials of three centers of thyroid surgery in the Crimea during 2013-2017. The following criteria for analysis were selected: mild hypoechogenicity, expressed hypoechogenicity, uneven/polycyclic borders, microcalcifications, «taller than wider» and the absence of thin «halo». The diagnostic value of the above criteria was defined. The study included 124 patients, of them 32 with a diagnosis of thyroid cancer and 92 with benign thyroid nodes. In partially cystic nodes, the presence of solid component was assessed.

**Results.** The study demonstrated the possibility of using all the criteria described in literature, except hypoechogenicity. Its diagnostic value requires clarification. Also, attention should be paid to the absence of a thin halo around a node; it may be useful both for screening and targeted researches. In interpretation of thyroid nodes' properties, the presence of two or more ultrasound criteria is more appropriate.

**Key words:** thyroid, nodes, diagnostics, ultrasound examination.

(For citation: Butyrskii A.G., Butyrskaja I.B., Bobkov O.V. Sonographic signs in determination of thyroid malignant nodes risk. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 137-140)

Узлы щитовидной железы (УЩЖ) — довольно частое явление в человеческой популяции, выявляясь, в основном, при УЗИ (20-76%) [1]. Большинство УЩЖ, независимо от того являются они пальпируемыми или обнаруживаются случайно при ультразвуковом (УЗИ) шеи, является доброкачественными. Чрезвычайно важно дифференцировать истинные доброкачественные (Д) УЩЖ от узлов с высоким риском малигнизации [2].

Рак (Р) ЩЖ — опухоль, у которой прослеживается постоянная тенденция роста частоты [3]. Как выделить УЩЖ, нуждающиеся в последующей тонкоигольной аспирационной биопсии, до сих пор является предметом дискуссии [4].

До настоящего времени нет типичных сонографических признаков РЩЖ, хотя предложено множество критериев для оценки риска малигнизации УЩЖ. В 2009 году была предложена т.н. шкала TIRADS, основанная на УЗ критериях [5, 6]. Шкала довольно сложная в использовании, и до сих пор обсуждается вопрос, может ли она применяться в рутинной клинической практике [4].

В 2008 году были изданы Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение дифференцированного РЩЖ», чуть позже — в 2015 году — Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узловатого зоба [5, 6]. Эти рекомендации выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки: гипоехогенная структура, неровный, нечеткий или полициклический контур, точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), преобладание высоты узла над шириной («выше чем шире»), гиперваскуляризация.

Одновременно (в 2014 году) выходят рекомендации Британской тиреоидной ассоциации по ведению рака ЩЖ с указанием признаков, характерных для злокачественных узлов [7], Американская тиреоидная ассоциация представляет сонографические критерии образований, подозрительных на РЩЖ в 2015 году [8]. В 2017 году опубликованы рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации по сонографической стратификации риска малигнизации УЩЖ у взрослых [9]. Эти рекомендации поддержали перечень УЗ критериев, привнеся еще и наличие солидного компонента как подозрительное свойство УЩЖ.

**Цель исследования** — оценка диагностической ценности УЗ критериев, указывающих на возможно УЩЖ.

#### Материал и методы

Исследование проведено по материалам трех центров тиреоидной хирургии в Крыму за период

2013-2017 гг. Для анализа результатов УЗИ ЩЖ использовали следующие критерии: умеренная гипоехогенность, выраженная гипоехогенность, неровный или полициклический контур, наличие микрокальцинатов, «выше, чем шире» и отсутствие тонкого «хало» [5-13]. Определялась диагностическая ценность названных критериев.

В исследование включены данные 124 пациентов: 32 — с диагнозом РЩЖ и 92 — с ДУЩЖ. Мужчин было 96, женщин — 28, средний возраст обследованных составил  $46 \pm 3$ , средний размер узла —  $26 \pm 2$  мм.

Использованы следующие критерии для стратификации УЗ признаков УЩЖ: умеренная гипоехогенность — если эхогенность узла меньше, чем паренхимы ЩЖ, но больше, чем прилежащей ременной мышцы; выраженная гипоехогенность — если эхогенность узла меньше, чем прилежащей ременной мышцы; полициклический/неровный контур — при наличии множества маленьких долек или отрогов на поверхности узла; микрокальцинаты — размером до 1 мм, визуализируемые как гиперэхогенные фокусы с/без акустической тени; «выше, чем шире» — узел больше в переднезаднем измерении, чем в поперечном; отсутствие «хало» — отсутствие тонкого гипоехогенного ободка вокруг узла. При частично кистозных узлах оценивали наличие солидного компонента. Умеренная гипоехогенность исключала выраженную и наоборот. Таким образом, количество положительных критериев для узлов колебалось от 0 до 5.

Данные сравнивали методом непараметрической статистики с использованием показателя Пирсона (кси-квадрат) для дискретных переменных и методом параметрической статистики с использованием показателя Стьюдента (t) для непрерывных переменных;  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

#### Результаты

Из исследованных критериев злокачественности все, кроме умеренной гипоехогенности, статистически значимо отличались между ДУЩЖ и РЩЖ при оценке методом кси-квадрат (табл. 1). Примечательно, что 22% РЩЖ были изоэхогенными.

Чувствительность, специфичность, точность каждого их изучаемых критериев даны в таблице 2. Некоторые критерии показали специфичность более 85%, тогда как наиболее чувствительный критерий «отсутствие тонкого хало» показал специфичность всего 43%.

Среднее число положительных критериев M (SD) статистически отличалось между ДУЩЖ и РЩЖ (соответственно  $1,73 (0,18)$  vs  $2,79 (0,35)$ ;  $p < 0,05$ ) — 3 из 32 больных с РЩЖ (9,4%) при УЗИ вообще

**Таблица 1. Количество (%) положительных критериев — ДУЩЖ vs РЩЖ (кси-квадрат)**

**Table 1. Number (%) of positive criteria — benign thyroid nodes vs thyroid cancer (chi-square)**

Показатели	ДУЩЖ	РЩЖ	$\chi^2$	p
Умеренная гипоехогенность	41/92 (45%)	11/32 (36%)	0,02	>0,05
Выраженная гипоехогенность	16/92 (17%)	14/32 (45%)	18,33	<0,05
Полициклические/неровные контуры	24/92 (26%)	19/32 (59%)	22,28	<0,05
Микрокальцинаты	3/92 (3%)	10/32 (32%)	29,13	<0,05
Выше, чем шире	12/92 (13%)	14/32 (44%)	23,19	<0,05
Отсутствие тонкого хало	67/92 (73%)	28/32 (88%)	8,87	<0,05



**Таблица 2. Диагностические параметры для РЩЖ**  
**Table 2. Diagnostic criteria for thyroid cancer**

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Точность
Умеренная гипоэхогенность	36%	55%	50%
Выраженная гипоэхогенность	45%	83%	73%
Полициклические/неровные контуры	59%	74%	70%
Микрокальцинаты	32%	97%	80%
Выше, чем шире	44%	87%	76%
Отсутствие тонкого хало	88%	27%	43%

не показали ни одного из обсуждаемых критериев (1 — с T1a, 2 — с T1b); все после обследования были отнесены к ДУЩЖ; 28 из 32 пациентов (88%) с РЩЖ с двумя и более положительными критериями были оценены правильно, а вот 48 из 92 ДУЩЖ (52%) при УЗИ были оценены как РЩЖ. Более подробная информация приведена в таблицах 3, 4.

Очевидно, что более точность УЗИ в выявлении РЩЖ наблюдаются, начиная с наличия 2 и более критериев. Несмотря на статистическую значимость в диагностике при наличии даже одного критерия, его низкая специфичность и точность делают такой результат сомнительным.

### Обсуждение

Наличие 2 и более УЗ критериев из уже описанных нами (только вместо отсутствия тонкого хало наличие солидного компонента) были предложены как критерий идентификации подозрительных узлов в большом корейском исследовании, охватившем более 1600 пациентов с послеоперационным наблюдением; это исследование стало базой для системы TIRADS Kwak [9]. И не согласиться с этим, опираясь на собственные данные, мы не можем. В системе TIRADS French 4 критерия (неровные края, неправильная форма, микрокальцинаты и выраженная гипоэхогенность) предложены в качестве критериев «высокой подозрительности», тогда как умеренная гипоэхогенность рассматривается как критерий средней степени риска [7]. Эти критерии предложено включить и в систему оценки EU-TIRADS, и в рекомендации ATA [9].

Что касается отсутствия тонкого хало вокруг узла, то твердого убеждения, учитывая результаты исследования, у нас нет, но этот симптом традиционно рассматривался как важный УЗ признак злокачественного УЩЖ и до сих пор обсуждается как признак РЩЖ в некоторых диагностических алгоритмах [8, 16, 17]. Интересно, что этот симптом отнесен к девяти УЗ признакам, выделенным Ко-

митетом ACR TIRADS [17]. Наши результаты показывают, что это, вероятно, было сделано не зря, и признак может оказаться весьма полезным для выявления РЩЖ.

Следует отметить, что не существует ни одного УЗ признака, который бы реально позволил дифференцировать доброкачественные и злокачественные УЩЖ. Отдельные маркеры, например, микрокальцинаты, имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность и наоборот. Таким образом, только сочетание нескольких УЗ признаков обеспечивает высокую диагностическую ценность исследования.

В недавнем исследовании [13], выполненном на очень большой выборке УЩЖ размером 10-19 мм, было проведено сравнение между шестью системами стратификации риска, предложенными в литературе, и было получено, как и следовало ожидать, различные диагностические значения. Применение TIRADS French, используя количество критериев 2+ как показание для ТАПБ, показало 95% и специфичность 32%. В нашей выборке специфичность аналогичных исследований продемонстрировало чувствительность 88% и специфичность 48%; и дальнейшие исследования показывают рост чувствительности за счет снижения специфичности.

При проведении экспертной оценки данных УЗИ РЩЖ был выявлен со специфичностью 84%, а чувствительностью 32%. Эти данные указывают, что в реальной практике точная дифференциальная диагностика УЩЖ остается проблемной. Даже для опытных специалистов интерпретация результатов УЗИ ЩЖ в плане определения свойств узлов бывает затруднительной [18].

Интересны результаты исследования, проведенного в Монголии [11]. Авторы отмечают УЗ признаки РЩЖ: отсутствие ограничительного ободка, гипоэхогенность, неровная поверхность, нечеткий контур, неправильная форма, наличие кистозного компонента, увеличение васкуляризации, метаста-

**Таблица 3. Сумма положительных критериев — ДУЩЖ vs РЩЖ (кси-квадрат)**  
**Table 3. Sum of positive criteria — benign thyroid nodes vs thyroid cancer (chi-square)**

Параметры	ДУЩЖ	РЩЖ	$\chi^2$	p
≥1 критерия	77/92 (84%)	29/32 (91%)	5,11	<0,05
≥2 критериев	48/92 (52%)	28/32 (88%)	30,86	<0,05
≥3 критериев	21/92 (23%)	18/32 (56%)	22,78	<0,05
≥4 критериев	5/92 (5%)	10/32 (31%)	22,90	<0,05
5 критериев	2/92 (2%)	3/32 (9%)	4,71	<0,05

**Таблица 4. Диагностические параметры суммы критериев для РЩЖ**  
**Table 4. Diagnostic parameters of criteria sum for thyroid cancer**

Параметры	≥1 критерия	≥2 критериев	≥3 критериев	≥4 критериев	5 критериев
Чувствительность	91%	88%	56%	31%	9%
Специфичность	16%	48%	77%	95%	98%
Точность	54%	66%	67%	63%	54%

тическое поражение лимфатических узлов. И делают вывод: сочетание трех и более УЗ признаков с увеличением регионарных лимфатических узлов, с высокой степенью вероятности указывают на злокачественную форму опухоли ЩЖ. Чувствительность УЗИ в вероятностной диагностике рака ЩЖ составила 85,3%, специфичность — 75,3%, диагностическая точность — 74,2%.

Проведенное нами исследование ясно показывает, что следует четко дифференцировать умеренную и выраженную гипоехогенность. Роль умеренной гипоехогенности как маркера злокачественности узла нуждается в уточнении в увязке с другими факторами риска. Этот критерий совершенно не показывает тенденции к росту при ПРЩЖ, тогда как выраженная гипоехогенность оказывается гораздо более частой при этом заболевании. С другой стороны, отсутствие тонкого хало добавляет диагностической ценности УЗИ и может быть рассмотрено в качестве критерия при возможно злокачественном узле ЩЖ.

Следует заметить, что рекомендации АТА (2015) [8] вообще не различают понятия умеренной и выраженной гипоехогенности. Гипоехогенные солидные узлы при отсутствии других факторов риска рассматриваются как образования промежуточного риска с частотой малигнизации 10-20%. Мы же показали, что гипоехогенность при РЩЖ встречается гораздо чаще, чем при ДУЩЖ.

Может ли помочь в дифференциальной диагностике УЩЖ сцинтиграфия (сниженное поглощение изотопа vs изоинтенсивного), тоже пока не ясно. Вероятно, следует признать правоту Л.А. Тимофеевой и соавторов [10], которые считают, что применение сцинтиграфии ограничено в распознавании и ранней диагностике малых узловых образований ЩЖ. Только УЩЖ диаметром 20-30 мм получают отчетливое изображение при радионуклидном сканировании.

#### Заключение

Проведенное исследование показало возможность применения перечисленных критериев при УЗ диагностике УЩЖ. Имеет смысл применять все критерии, описанные в литературе, кроме гипоехогенности, ее диагностическая ценность нуждается в уточнении. Также внимание требует отсутствие тонкого хало вокруг узла; этот признак может оказаться полезным как при скрининговых исследованиях, так и при прицельных. Полагаем, что на основании УЗИ можно делать попытку интерпретации свойств узлов при наличии не менее 2 критериев злокачественности.

**Бутырский А.Г.**

<http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

**Бутырская И.Б.**

<http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

**Бобков О.В.**

<http://orcid.org/0000-0003-2901-0870>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Russ G., Lebouilleux S., Leenhardt L. et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup // *Eur. Thyroid J.* — 2014. — №3. — P. 154-163.
- Zafon C., Díez J.J., Galofré J.C. et al. Nodular Thyroid Disease and Thyroid Cancer in the Era of Precision Medicine // *Eur. Thyroid J.* — 2017. — №6. — P. 65-74.
- Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A. et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013 // *JAMA.* — 2017. — №317. — P. 1338-1348.
- Negro R., Attanasio R., Grimaldi F. et al. A 2016 Italian Survey about Guidelines and Clinical Management of Thyroid Nodules // *Eur. Thyroid J.* — 2017. — №6. — P. 75-81.
- Проект: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года) // *Эндокринная хирургия.* — 2015. — №1. — С. 15-21.
- Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы (национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом Конгрессе и IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе) // *Эндокринная хирургия.* — 2008. — №1 (2). — С. 3-6.
- Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F. et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS // *Eur. Thyroid J.* — 2017. — №6. — С. 225-237.
- Perros P., Colley S., Boelaert K. et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer // *Clin. Endocrinol.* — 2014. — №81 (1). — P. 1-122.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.* — 2016. — №26. — P. 1-133.
- Тимофеева Л.А., Максимова А.В., Алешина Т.Н. Ранняя лучевая диагностика непальпируемых узлов щитовидной железы // *Вестник Чувашского университета.* — 2013. — №3. — С. 546-548.
- Дэлгэрэх Ц., Гончигсүрэн Д., Лхагвасүрэн Ц. Ультразвуковая диагностика рака щитовидной железы // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* — 2012. — №1. — С. 131-133.
- Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H. et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // *Radiology.* — 2011. — №260. — P. 892-899.
- Yi H.K. The Revised 2016 Korean Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Cancers: Differences from the 2015 American Thyroid Association Guidelines // *Endocrinol Metab (Seoul).* — 2016. — №31. — P. 373-378.
- Yoon J.H., Han K., Kim E.K. et al. Diagnosis and Management of Small Thyroid Nodules: A Comparative Study with Six Guidelines for Thyroid Nodules // *Radiology.* — 2017. — №283. — С. 560-569.
- Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K. et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines // *Radiology.* — 2016. — №278. — P. 917-924.
- Andrioli M., Carzaniga C., Persani L. Standardized Ultrasound Report for Thyroid Nodules: The Endocrinologist's Viewpoint // *Eur. Thyroid J.* — 2013. — №2. — P. 37-48.
- Grant E.G., Tessler F.N., Hoang J.K. et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee // *J. Am. Coll. Radiol.* — 2015. — №12. — P. 1272-1279.
- Tugendsam C., Petz V., Buchinger W. et al. Ultrasound criteria for risk stratification of thyroid nodules in the previously iodine deficient area of Austria — a single centre, retrospective analysis // *Thyroid Research.* — 2018. — №11. — P. 47-48.

УДК 616.447-008.6-07-08

**М.Ф. ЗАРИВЧАЦКИЙ, С.А. БЛИНОВ, Т.Ю. КРАВЦОВА, С.А. ДЕНИСОВ, П.Н. БАРЛАМОВ, М.В. КОЛЫВАНОВА**  
Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь

## Сравнительные аспекты диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза

### Контактная информация:

**Кравцова Татьяна Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии

**Адрес:** 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.:** (342) 217-20-00, +7-919-499-88-77, **e-mail:** kravtsova\_t@mail.ru

**Цель работы** — провести сравнительный анализ и улучшить результаты лечения пациентов с хирургической патологией околощитовидных желез путем адекватного обследования и предоперационной подготовки, выбора тактики оперативного вмешательства и рационального послеоперационного ведения.

**Материал и методы.** Проведена сравнительная характеристика больных с первичным гиперпаратиреозом в период с 2002 по 2018 гг. (32 пациента, первая группа) и в 2018-2019 гг. (24 пациента, вторая группа).

**Результаты.** В Центре хирургии печени и эндокринной хирургии Пермского края выявлен резкий рост заболеваемости по данной патологии с 2018 г.

**Выводы.** Анализ полученных результатов показал следующие отличительные признаки: преобладание пациентов старшего возраста, наличие сопутствующей патологии и мягкой формой течения заболевания во второй группе. Отмечено улучшение качества диагностического поиска в работе врачей первичного звена.

**Ключевые слова:** околощитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз, ионизированный кальций, паратгормон.

(Для цитирования: Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А., Кравцова Т.Ю., Денисов С.А., Барламов П.Н., Колыванова М.В. Сравнительные аспекты диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 141-144)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-141-144

**M.F. ZARIVCHATSKIY, S.A. BLINOV, T.Yu. KRAVTSOVA, S.A. DENISOV, P.N. BARLAMOV, M.V. KOLYVANOVA**  
Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner, Perm

## Comparative aspects of diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism

### Contact details:

**Kravtsova T.Yu.** – MD, Professor of the Department of Outpatient Therapy

**Address:** 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990, **tel.:** (342) 217-20-00, +7-919-499-88-77, **e-mail:** kravtsova\_t@mail.ru

**Objective** — to conduct a comparative analysis and improve the results of treatment of patients with surgical pathology of the parathyroid glands through adequate examination and preoperative preparation, choosing the tactics of surgical intervention and rational postoperative management.

**Material and methods.** A comparative description of patients with primary hyperparathyroidism was conducted between 2002 and 2018 (32 patients, the first group) and between 2018 and 2019 (24 patients, the second group).

**Results.** A sharp increase in the incidence of this pathology has been identified at the Center for Liver and Endocrine Surgery of the Perm Territory since 2018.

**Conclusions.** An analysis of the results showed the following distinguishing features: prevalence of older patients, comorbidities and a mild form of PHPT in the second group. An improvement in the diagnostic quality of primary care physicians was noted.

**Key words:** parathyroid glands; primary hyperparathyroidism; ionized calcium; parathyroid hormone.

(For citation: Zarivchatsky M.F., Blinov S.A., Kravtsova T.Yu., Denisov S.A., Barlamov P.N., Kolyvanova M.V. Comparative aspects of diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P.141-144)

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Наиболее часто (80-85%) причиной ПГПТ является аденома околощитовидной железы (ОЩЖ). Ежегодная заболе-

ваемость варьирует от 0,4-18,8 случаев на 10 000 человек в зависимости от качества диспансерного наблюдения [1-3]. Женщины страдают этим заболеванием в три раза чаще мужчин [4]. Частота выявления заболеваний ОЩЖ, требующих хирургического лечения, ежегодно увеличивается, что,

возможно, связано со старением населения, внедрением в клиническую практику современных методов диагностики [2].

В Российской Федерации отсутствуют широкомасштабные эпидемиологические исследования патологии ОЩЖ. Выявлена низкая частота ПГПТ (0,003%), заболеваемость — 6,8 человек на 1 млн чел., в то время как частота гиперкальциемии составляет более 3% [5]. Манифестные формы ПГПТ составляли 67%, а мягкие — 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм была не более 20% [6].

Клинические проявления заболеваний ОЩЖ нередко атипичны, разнообразны, в том числе в связи с коморбидными заболеваниями. Традиционные тесты определения функциональной активности ОЩЖ могут вводить в заблуждение вследствие параллельно протекающей сопутствующей патологии.

Поводом для настоящего исследования послужил значительный рост заболеваемости ПГПТ по данным Пермского краевого лечебно-диагностического Центра хирургии печени и эндокринной хирургии с августа 2018 по апрель 2019 года.

**Цель работы** — провести сравнительный анализ и улучшить результаты лечения пациентов с хирургической патологией ОЩЖ путем адекватного обследования и предоперационной подготовки, выбора тактики оперативного вмешательства и рационального послеоперационного ведения.

#### Материал и методы

С 2002 до июня 2018 гг. в Пермском краевом лечебно-диагностическом Центре хирургии печени и эндокринной хирургии прооперировано 32 больных с ПГПТ (первая группа), из них 28 женщин и 4 мужчин в возрасте от 30 до 68 лет. Длительность заболевания, по данным анамнеза, колебалась от 1 до 5 лет. У 67% (22 женщины) наблюдалась мягкая форма течения заболевания, у 25% (4 женщины и 4 мужчин) — манифестная (висцеральная и смешанная формы выявлены по 4 пациента), у 8% (2 женщины) — нормокальциемическая форма.

С августа 2018 г. произошел «форс-мажор»: было выявлено 24 пациента с ПГПТ (вторая группа), все они были прооперированы: 22 в нашем Центре, 2 — в травматологическом отделении МСЧ №9 им. М.А. Тверье г. Перми. Возраст пациентов варьировал от 33 лет до 71 года. Половой состав: 23 женщины и 1 мужчина. Длительность заболевания колебалась от 6 до 18 месяцев. Большую часть составили женщины с мягкой формой течения заболевания ( $n=20$ ), в четырех случаях это были пациенты с манифестной формой, из них две женщины со смешанной, и двое (мужчина и женщина) — с костной формой заболевания.

Проведена сравнительная характеристика больных ПГПТ, оперированных в Центре с 2002 по 2018 гг. (первая группа), с пациентами, выявленными и оперированными с августа 2018 по апрель 2019 гг. (вторая группа).

Критерии включения в исследование: соответствие диагностическим признакам патологии ОЩЖ, письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Лабораторные исследования включали динамическое определение уровня общего и ионизированного кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), содержания в крови неорганического фосфора.

К инструментальным методам относились ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная терапия (МРТ) и субтракционная сцинтиграфия ОЩЖ. С октября 2018 г. к обследованию пациентов добавлена однофотонная эмиссионная компьютерная томография ОЩЖ.

Все больные прооперированы.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ BIOSTAT (Россия) и STATISTICA 6,0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате  $M \pm \sigma$  (средняя + стандартное отклонение);  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

#### Результаты

У большинства пациентов первой группы диагноз установлен при манифестации клинических проявлений (25 человек) и только у 7 — при скрининге. Гиперкальциемия была выявлена у 30 больных; у 2 пациентов наблюдался нормокальциемический вариант заболевания. Уровень ионизированного кальция в крови составил в среднем 1,41 (0,3) ммоль/л; общего кальция — 2,92 (0,2) ммоль/л. Умеренная гиперкальциемия определена у 23, тяжелая — у 7 пациентов. Гиперфосфатемия отмечена у 22 обследуемых и составила 5,49 (1,8) мг/дл. Уровень ПТГ в сыворотке крови во всех случаях превышал верхнюю границу нормы в 4-5 раз и составил 286,3 (10,4) пг/мл.

При манифестации заболевания во время первичного осмотра в Центре отмечены жалобы на общую слабость (82%), плохой чуткий сон, не приносящий удовлетворения (62%), быстрая утомляемость (82%), нарушение концентрации (54%), чувство тревожности (синдром астении) (76%), двусторонние боли в поясничной области (42%), боли в костях и суставах (66%), изжогу (36%), склонность к запорам (42%), «летучие» боли в животе (32%). Среди сопутствующих заболеваний преобладали сахарный диабет 2-го типа (6 пациентов) и гипертоническая болезнь (8 пациентов).

Анализ данных у пациентов второй группы показал, что диагноз ПГПТ установлен при манифестации клинических проявлений только у 6 человек; 18 пациентов были направлены в клинику из первичного звена с высоким уровнем ионизированного кальция в сыворотке крови без клинических проявлений. Гиперкальциемия была выявлена у всех пациентов этой группы. Уровень ионизированного кальция в крови составил в среднем 1,38 (0,22) ммоль/л; общего кальция — 2,94 (0,3) ммоль/л. Умеренная гиперкальциемия определена у 20, тяжелая — у 4 пациентов. Гиперфосфатемия отмечена у 18 обследуемых и составила 4,86 (1,4) мг/дл. Уровень ПТГ в сыворотке крови во всех случаях превышал верхнюю границу нормы в 2-3 раза и составил в среднем 178,43 (18,6) пг/мл. Жалобы, характерные для пациентов первой группы, во второй выявлялись гораздо реже ( $p < 0,01-0,05$ ) и только при активном расспросе. Двое больных (мужчина и женщина) оперированы хирургом-эндокринологом нашего Центра в травматологическом отделении, куда поступили в экстренном порядке с патологическими переломами. В сравнении с первой группой сахарный диабет 2-го типа и гипертоническая болезнь диагностированы чаще: у 8 и 11 человек соответственно ( $p > 0,05$ ).

У 32 больных первой группы на операции обнаружены односторонние аденомы ОЩЖ размерами



от 1,5 до 4,0 см; у 13 — справа (9 — внизу, 4 — вверху), у 18 — слева (13 — внизу, 5 — вверху), у 1 выявлен рак ОЩЖ. У 10 (31,25%) аденомы ОЩЖ сочетались с узловым эутиреидным зобом. У этих пациентов гистологически выявлен коллоидный пролиферирующий зоб, из которых у 6 был полинодозный, у 4 — мононодозный (узлы колебались от 1,5 до 3,0 см в диаметре).

Во второй группе односторонние аденомы выявлены у всех 24 больных, размеры их колебались от 1,2 до 3,5 см. Локализация аденом: 12 — внизу слева, 8 — внизу справа, 2 — вверху слева, 2 — вверху справа. У 8 (30%) была сопутствующая патология щитовидной железы (узловой зоб): у 4 мононодозный, у 4 полинодозный (узлы колебались от 10 до 25 мм в диаметре).

Алгоритм диагностического поиска помимо лабораторных методов (уровни ионизированного кальция, паратгормона, по необходимости — витамина D25) включал методы инструментальной топической диагностики: УЗИ, КТ и МРТ органов шеи и субстракционную сцинтиграфию. При сомнительных результатах УЗИ для четкой дифференциации фокальных образований щитовидной железы от увеличенных аденом ОЩЖ, считаем обязательными КТ и/или МРТ. Завершала исследование субстракционная сцинтиграфия, с помощью которой накопления радиофармпрепарата в патологически измененных ОЩЖ обнаруживались у всех, 100%, обследованных. Большим подспорьем с октября 2018 г. стала однофотонная эмиссионная компьютерная томография ОЩЖ, которая позволяет более четко анатомически локализовать пораженную ОЩЖ. Пункционную биопсию в диагностике не применяли. Пациенты с неосложненными формами ПГПТ оперировались в плановом порядке. Больные первой группы направлялись на операцию в плановом порядке. При тяжелой сопутствующей патологии, а также наличии осложнений предоперационную подготовку проводили в профильных отделениях. Она включала мероприятия по снижению уровня общего кальция и стабилизации витальных функций. С октября 2018 г. все пациенты с ПГПТ по требованию анестезиологов проходят предоперационную подготовку в эндокринном отделении Центра с использованием препаратов кальцитонина.

Диагноз ПГПТ является абсолютным показанием к оперативному лечению. Операции осуществляли под многокомпонентной анестезией. В последние пять лет оперативное пособие не претерпело каких-либо существенных изменений. У пациентов без сопутствующей патологии щитовидной железы при четкой инструментальной локализации аденомы использовали мини-доступ, для чего выполняли разрез по Кохеру длиной до 3 см, далее осуществляли мобилизацию доли щитовидной железы на «нити-держалке» с визуальным выходом на аденому. Последнюю выделяли тупым и острым путями и удаляли, лигируя мелкие сосуды и сосудистую ножку с использованием высокочастотной биполярной коагуляции.

Всем пациентам с сочетанным поражением произведена гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия в зависимости от локализации узлов. Больному с раком правой нижней ОЩЖ, у которого во время операции отмечено прорастание опухоли в окружающие ткани и подозрение на злокачественный характер; опухоль удалили одним блоком с окружающими тканями, включая щитовидную железу, и выполнили шейную лимфодиссекцию на стороне

поражения; диагноз верифицирован при послеоперационном морфологическом исследовании.

Операции завершали наложением Z-образных швов на рану щитовидной железы и дренированием ложа удаленной аденомы перчаточной резиной. Дренажи удаляли через одни сутки после операции. Считаем обязательным определение уровня ПТГ после аденомэктомии; к сожалению, результат исследования известен только спустя сутки. У всех оперированных пациентов уровень ПТГ снижился или достигал нормы.

У больных, прооперированных по поводу ПГПТ, осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не было. В первой группе гипокальциемия наблюдалась у 18 из 32 (56,2%), во второй — у 7 из 24 пациентов (29,1%;  $p > 0,05$ ) и была компенсирована приемом комбинированных препаратов кальция в течение 2-3 недель. В сроки до одного года в первой группе уровень ионизированного кальция и ПТГ в крови был в пределах нормальных значений. Во второй — у 16 пациентов в шестимесячный срок после операции также отмечена нормализация ПТГ. У пациента с раком ОЩЖ через год обнаружены метастазы в плюсовые кости.

### Обсуждение

При сравнительной характеристике групп выявлены следующие отличительные признаки. Преобладание пациентов старшей возрастной категории во второй группе ( $53,12 \pm 4,22$  и  $45,32 \pm 2,28$  соответственно;  $p < 0,05$ ) с параллельным ростом коморбидной патологии: сахарный диабет 2-го типа (соответственно 33,33 и 18,75%;  $p < 0,05$ ), гипертоническая болезнь (45,83 и 25%;  $p < 0,05$ ). Обращает внимание более низкая длительность заболевания во второй группе, где она составила 6-18 месяцев, тогда как в первой группе — 12-60 месяцев. Половой состав не претерпел существенных изменений.

Отмечается улучшение качества диагностического поиска в работе врачей первичного звена. В первой группе у 78% (25 пациентов) диагноз поставлен при манифестации клинических проявлений и только у 22% (7 пациентов) — при скрининге; во второй соответственно у 25% (6 пациентов) и у 75% (18 пациентов) ( $t = 3,68$ ;  $p < 0,001$ ). При анализе традиционных жалоб (опросники) выявлено, что жалобы, характерные для пациентов первой группы, во второй выявлялись гораздо реже и только при активном расспросе ( $p < 0,01-0,05$ ). Во второй группе преобладали пациенты с мягкой формой течения ПГПТ: 67 и 83% ( $p > 0,05$ ) соответственно. Соотношение умеренной и тяжелой форм гиперкальциемии также значительно различалось в обеих группах: в первой группе она отмечена у 23 и 7 пациентов (71,8 и 28,2% соответственно), во второй — у 20 и 4 пациентов соответственно (83,3 и 16,7%;  $p > 0,05$ ).

У пациентов обеих групп обнаружены на операции только односторонние единичные аденомы ОЩЖ с преобладанием локализации аденом нижних ОЩЖ (у 42 пациентов) над верхними (у 13 пациентов). Сопутствующая узловатая патология щитовидных желез носила эутиреоидной характер и была практически одинаковой в обеих группах. Включение в диагностический алгоритм однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ОЩЖ в 3D-варианте (16 пациентов второй группы) позволило более четко локализовать аденоматозный процесс в ОЩЖ.



Внедрение в систему предоперационной подготовки обязательной госпитализации всех пациентов в эндокринное отделение и применение препаратов кальцитонина позволило уменьшить процент гипокальциемии во второй группе (в первой — у 18 пациентов (56,2%); во второй — у 7 пациентов (29,1%;  $t=1,74$ ;  $p=0,06$ ).

#### Выводы

1. Главным в диагностике ПГПТ в начале его развития является определение уровня ионизированного кальция; этот показатель должен включаться в скрининг у всех женщин после 40 лет и у мужчин с гастроэнтерологической патологией, мочекаменной болезнью и при повторных переломах.

2. Большим подспорьем для установления адекватности ОЩЖ служит однофотонная эмиссионная компьютерная томография ОЩЖ, особенно при неоднородности ранее выполненных инструментальных данных.

3. Опросники имеют не столь важное значение в ранней диагностике ПГПТ, так как в настоящее время преобладают мягкие формы течения заболевания.

4. Предоперационная подготовка пациентов с ПГПТ в условиях эндокринологического стационара снижает риск периоперационных осложнений.

5. Ранняя диагностика и адекватное оперативное лечение позволяет резко снизить не всегда благоприятный прогноз при этом заболевании и вернуть пациента к нормальной здоровой жизни.

**Заривчацкий М.Ф.**

<http://orcid.org/0000-0003-3150-9742>

**Блинов С.А.**

<http://orcid.org/0000-0001-8242-4904>

**Кравцова Т.Ю.**

<http://orcid.org/0000-0003-3880-8489>

**Денисов С.А.**

<http://orcid.org/0000-0002-9420-3444>

**Барламов П.Н.**

<http://orcid.org/0000-0002-8704-692X>

**Колыванова М.В.**

<http://orcid.org/0000-0001-8779-3362>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chiavistelli S., Bilezikian J. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism // *IBMS BoneKEy*. — 2013. — №10. — P. 314.

2. Yeh M.W., Ituarte P.H., Zhou H.C., et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — №98. — P. 1122-1129.

3. Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А., Кравцова Т.Ю., и др. Тактические подходы интра- и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией щитовидной и околощитовидных желез // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2017. — №20 (3). — P. 109-115.

4. De Lucia F., Minisola S., Romagnoli E., et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism // *J. Endocrinol. Invest.* — 2013. — №36. — P. 123-126.

5. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — №58 (5). — P. 16-20.

6. Silverberg S.J., Walker M.D. and Bilezikian J.P. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // *J. Clin. Densitom.* — 2013. — №16 (1). — P. 14-21.



УДК 616.441-006.5-089.87

**С.Н. ПАМПУТИС, И.Е. БЕЛЯКОВ, А.Д. ДЯКИВ, Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ**

Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль

## Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров

### Контактная информация:

**Александров Юрий Константинович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней

**Адрес:** 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, **тел.** (4852) 30-56-41, **e-mail:** yka2000@mail.ru

**Цель работы.** Работа посвящена оценке диагностических возможностей методов лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования пациентов с патологически измененной щитовидной железой больших размеров.

**Материал и методы.** Проведено предоперационное обследование и оперативное лечение 616 больных с заболеваниями ЩЖ. Для топической диагностики (определения объема, особенностей расположения и взаимодействия с окружающими тканями) у пациентов применялись методы лучевой диагностики: УЗИ, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

**Результаты.** Установлено, что наряду с клиникой компрессионного синдрома основанием для расширения комплекса основных и дополнительных методов диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) является получение предварительных данных о больших размерах железы. По итогам обследования, несмотря на большой объем щитовидной железы, клинически и инструментально компрессионный синдром был установлен лишь у 15 человек (26,8% от числа обследованных больных). Вместе с тем, большие размеры щитовидной железы создают сложности при проведении наркоза (в частности при интубации и укладке) и хирургического вмешательства, существенно отражаются на технике и последовательности этапов хирургического вмешательства. УЗИ при больших размерах зоба не позволяет статистически значимо оценить изменения в щитовидной железе и окружающих тканях, что связано с ограничениями метода. Предложен алгоритм, отражающий последовательность, показания и целесообразность применения различных методов лучевой диагностики у пациентов с щитовидной железой больших размеров (более 150 г).

**Заключение.** Рекомендуется расширить показания для выполнения рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии у пациентов с патологией щитовидной железы. В частности, предлагается включить их, как обязательные методы диагностический в протокол предоперационного обследования пациентов с увеличенной щитовидной железой (более 100 см<sup>3</sup>).

**Ключевые слова:** зоб, хирургическое лечение, ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

(Для цитирования: Пампутис С.Н., Беляков И.Е., Дякив А.Д., Александров Ю.К. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 145-148)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148

**S.N. PAMPUTIS, I.E. BELYAKOV, A.D. DYAKIV, Yu.K. ALEKSANDROV**

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

## Features of preoperative evaluation of patients with a goiter of large sizes

### Contact details:

**Aleksandrov Yu.K.** – MD (medicine), Head of the Department of surgical diseases

**Address:** 5 Revolyutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation, 150000, **tel.** (4852) 30-56-41, **e-mail:** yka2000@mail.ru

**Objective.** The study is devoted to the evaluation of diagnostic capabilities of radiation diagnostic methods at the preoperative examination of the patients with nodular goiter of large sizes.

**Material and methods.** Preoperative examination and operative treatment of 616 patients with thyroid gland diseases were performed. For topical diagnostics (determining the size, location and interaction with surrounding tissues), radiation diagnostic methods were used: ultrasound, x-ray computed tomography, and magnetic resonance imaging.

**Results.** It was found that, along with the clinic of compression syndrome, the complex of basic and additional diagnostic methods (ultrasound, x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging) can be expanded by obtaining preliminary data on the large size of the gland. According to the examination results, despite the large size of the thyroid gland, the compression syndrome

was clinically and instrumentally established only in 15 people (26.8% of the examined patients). At the same time, large size of the thyroid gland creates difficulties during anesthesia (in particular, intubation and laying) and surgery, significantly affect the technique and sequence of stages of the operation. With the large size of goiter, ultrasound does not allow to reliably assess changes in the thyroid and surrounding tissues, which is due to limitations of the method. The authors proposed an algorithm showing the sequence, indications and appropriateness of various methods of radiation diagnostics for patients with large size thyroid gland (more than 150 g).

**Conclusion.** It is recommended to expand indications for x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging for patients with thyroid gland pathology. In particular, they are proposed to be included as obligatory diagnostic methods into pre-operation examination of patients with large size thyroid gland (more than 100 cm<sup>3</sup>).

**Key words:** goiter, surgical treatment, ultrasound, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging.

(For citation: Pumputis S.N., Belyakov I. E., Dyakiv A.D., Aleksandrov Yu.K. Features of preoperative evaluation of patients with a goiter of large sizes. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 145-148)

Получение новых данных об особенностях развития зоба и рака щитовидной железы (ЩЖ), развитие методов лучевой диагностики и широко внедрение в практику пункционной биопсии сузили показания к хирургическому лечению патологии ЩЖ. Большая часть эндокринологов придерживается сдержанных консервативных взглядов, предпочитая операции динамическое наблюдение или медикаментозное лечение. На сегодняшний день при доброкачественной патологии ЩЖ, пожалуй, только лишь развитие компрессионного синдрома является несомненным убедительным аргументом в пользу оперативного лечения. Все остальные показания являются относительными. Поэтому случаи поступления на операции пациентов с патологически измененной ЩЖ большого размера сегодня не являются редкостью [1]. В то же время, увеличенная ЩЖ вызывает сдавление близлежащих органов (трахеи, пищевода, магистральных сосудов, нервов), что не только негативно сказывается на самочувствии больного [2], но и создает сложности при интубации трахеи при необходимости выполнения наркоза [3] и грозит осложнениями при выполнении операции. При предоперационном обследовании пациентов с ЩЖ больших размеров традиционное УЗИ («золотой стандарт») и тонкоигльная аспирационная биопсия (ТАПБ) не гарантируют получение исчерпывающей информации, гарантирующей успех лечения. Связано это с тем, что оба метода (УЗИ и ТАПБ) ориентированы на раннюю диагностику патологии. Поэтому перечень диагностических методик в этой группе больных предлагается расширять по принципу достаточной необходимости, исходя из возможностей клиники. Наряду с эндоскопическими методиками (бронхоскопией, фиброгастродуоденоскопией, ларингоскопией) предлагается использовать методы лучевой диагностики, обладающие большим диагностическим потенциалом особенно с позиции топической диагностики [4, 5]. Основным преимуществом рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед УЗИ является получение фиксированного изображения, гарантирующего объективную оценку разными специалистами [6, 7]. С другой стороны, лучевая нагрузка, возможные аллергические реакции на контрасты, высокая стоимость создают определенные сложности для более широкого использования методов лучевой диагностики в повседневной практике. Поэтому выбор метода диагностики должен основываться на конкретной задаче проводимого исследования, которая в представленной работе заключалась в выборе оптимальной схемы предоперационного обследования и подготовки пациента

к операции с позиции вероятных реабилитационных рисков и развития возможных осложнений.

**Целью исследования** — обоснование алгоритма последовательного применения различных методов лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования у пациентов с зобом больших размеров с позиции уменьшения вероятных реабилитационных рисков.

#### Материал и методы

В 2016-2018 гг. в клинике хирургических болезней ЯГМУ проходили предоперационное обследование и оперативное лечение 616 больных с заболеваниями ЩЖ. Из общей группы были отобраны 56 пациентов, масса ЩЖ которых превышала 150 грамм, то есть была больше нормативов ВОЗ (мужчины — 25 г, женщины — 18 г) более чем в 6 раз. Возраст больных (49 женщин и 7 мужчин) был от 33 до 79 лет. Все больные дали информированное согласие на проведение исследования и операции. Операции были выполнены по поводу аденом ЩЖ (9 человек), рака ЩЖ (16 человек), диффузного токсического зоба (11 человек) и паренхиматозно-коллоидного зоба (20 человек). Всего были выполнены 33 тиреоидэктомии и 23 резекции ЩЖ. Показаниями к операции были данные морфологического исследования (25 человек), длительное малоэффективное консервативное лечение и отказ от проведения радиойодтерапии (при ДТЗ и функциональной автономии) с лабораторным подтверждением (16 человек), клинические признаки компрессионного синдрома (15 человек). Все пациенты имели достаточно длительный анамнез от 3 до 35 лет и находились под наблюдением эндокринологов. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов была хроническая обструктивная болезнь легких (46,4%). У 15 человек (26,8%) установлено давление ЩЖ на трахею и пищевод. Медиастинальное расположение ЩЖ установлено у 11 (19,6%) пациентов.

На этапе предоперационного обследования для топической диагностики (определения объема, особенностей расположения и взаимодействия с окружающими тканями) у пациентов применялись методы лучевой диагностики: УЗИ, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Всем пациентам до поступления в стационар в поликлиниках на оборудовании различного класса выполнялось УЗИ органов шеи (обычно данные об использовании датчика отсутствовали) по стандартной методике и стандартному протоколу с указанием размеров и структуры ЩЖ, а также (при их наличии) размеров, локализации и струк-

туры узловых образований ЩЖ. При поступлении пациентов в стационар выполнялось дублирующее УЗИ на оборудовании экспертного класса «Acuson S-2000» и «Midray DC-8» с линейными датчиками 5-13 МГц. В ходе него исследовались анатомические структуры шеи от подъязычной кости до верхнего средостения. Измеряли размеры долей ЩЖ, оценивали их расположение и форму. При наличии узлов ЩЖ проводилось измерение их размеров и объема. Осматривали лимфоузлы шеи (предгортанные, претрахеальные, сосудистых пучков) и верхнего средостения. По возможности осматривалась гортань.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на магнитно-резонансном томографе Signa Profile HD 0,2T Open MRI System (GE Healthcare, USA). Стандартный протокол магнитного резонанса включал в себя сканирование в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с получением T1 и T2 взвешенных изображений.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) проводилась на томографе SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Germany). Особенности модификаций современных компьютерных томографов является жесткая стандартизация (при правильном применении протокола проведение повторного исследования на любом другом аппарате дает аналогичный результат). РКТ проводили в режимах, рекомендованных для «мягкотканых» образований (щитовидная железа, лимфатические узлы, слюнные железы) от яремной вырезки до уровня CV. Толщина получаемого среза составляла 4-8 мм. При компьютерной томографии дифференцировали мягкотканые структуры (мышцы, жировая ткань, сосуды, гортань, ЩЖ, трахею) и костные структуры (позвонки, ключицы, ребра, подъязычная кость). Для увеличения разрешающей способности использовали методику болюсного «усиления» изображения. При «болюсном усилении» вводили препарат (верографин, урографин, омнипак-300) с концентрацией йода 60-70% одномоментно из расчета 0,8-1,0 мл/кг массы тела в течение 10-20 секунд. При оценке томограмм ориентирами были рукоятка грудины, угол лопатки, бифуркация трахеи (соответствует проекции на переднюю грудную стенку II-III ребер). Денситометрические характеристики плотности объемных образований позволяли отличить солидные образования от кист.

### Результаты и обсуждение

При оценке результатов обследования и анализе историй болезней было установлено, что всем пациентам амбулаторно выполнялось УЗИ на аппаратах различного класса в основном линейными и конвексными датчиками (5-13 МГц) часто без регистрации изображения. УЗИ проводили по стандартной методике с указанием размеров и структуры ЩЖ и размеров, локализации, структуры узлов ЩЖ. В большинстве случаев исследование выполнялось на «потоке» (в режиме скрининга). Задачей УЗИ являлось установление факта изменений в ЩЖ и установление вероятного диагноза. Второй задачей УЗИ при наличии узловых изменений была их градация по TIRADS для обоснования проведения ТАПБ. С учетом больших размеров ЩЖ и относительно небольших размеров линейного датчика УЗИ несоответствие данных операций и протоколов УЗИ установлено во всех случаях. В 30,4% разница в объеме была до 20%, в 41,9% — от 20 до 30%, в 27,7% — более 30%. По итогам результатов УЗИ установлено, что при больших размерах ЩЖ метод

не позволяет статистически значимо оценить изменения в ЩЖ и окружающих тканях, что связано с ограничениями метода (линейный датчик — 40 мм, секторальные и конвексные датчики — искажение конфигурации и неточность изменений, невозможность оценки ретротрахеального и медиастинального расположения ЩЖ). Для получения полной картины изменений в ЩЖ специалисту приходилось «суммировать изображения» нескольких полей (что приводило к искажениям) или использовать секторальные датчики. Наряду с расхождениями оценки размеров и объема ЩЖ имелись ошибки при определении размеров и объема узлов ЩЖ (21,4%), их локализации (25,0%) и количества (17,9% случаев), чаще при паразофагеальном и паравазальном расположении узлов ЩЖ. Также возникали сложности при ранжировании по TIRADS (статистически значимого определения структуры узлов). Лишь у 17 (30,4%) человек удалось ее статистически значимо провести: у 2 — TIRADS2, у 7 — TIRADS4, у 9 — TIRADS5. Им была выполнена ТАПБ. Наряду с «пропущенными» узлами встречались ошибки при описании сосудов, пищевода, гортани, лимфатических узлов, регистрировались артефакты, ставились ошибочные диагнозы. Также УЗИ не позволяло статистически значимо оценить наличие компрессии трахеи и пищевода, возникали трудности при оценке лимфатических узлов шеи. Таким образом, УЗИ, считающееся ведущим методом первичной диагностики заболеваний ЩЖ, при зобах большого размера оказалось малоинформативным в плане диагностики и формирования лечебной тактики.

Ретроспективный анализ 42 КТ-изображений с контрастированием или без него у пациентов с ЩЖ больших размеров показал, что в плане информативности РКТ превосходит УЗИ. Три случая были исключены из исследования (в двух случаях причиной этого были артефакты, в одном случае имелась выраженная деформация позвоночника, что явилось препятствием для измерений). При оценке данных 39 исследований исходили из того, что на сканах РКТ каждый орган имеет свойственную ему плотность и коэффициент поглощения (основной диагностический признак). Эталоном для сравнения были данные о нормальной ЩЖ, которая на томограммах имеет вид двух овалов с относительно ровными контурами, хорошо отграниченными от окружающих тканей с плотностью 70±10 HU. На многоплоскостных осевых, коронарных и сагиттальных изображениях РКТ увеличенная ЩЖ имела неоднородные высокие значения затухания по сравнению с соседними мышцами, из-за различного содержания йода в узлах и паренхиме ЩЖ. Визуализировались кальцинаты, кистозные участки с тонкими стенками и сложные кисты с перемычками.

По данным РКТ, при «шейной» локализации зоба больших размеров регистрировалась увеличенная ЩЖ, в ряде случаев деформирующая (суживающая или смещающая) близлежащие мягкотканые структуры. Фиксированное изображение в 3 проекциях позволяло статистически значимо определить размеры ЩЖ, а также объективно оценить ее локализацию и соотношения с органами шеи и средостения [8]. РКТ позволила получить изображения в режиме 3D, что не только снижало риск ошибки при оценке патологических очагов, но и дало возможность выполнения трехмерной реконструкции, что важно при планировании операции [9]. При оценке трахеи и пищевода отмечали места сужения и смещения, что имело значение как при планировании



интубации (по бронхоскопу или freehand) и хода хирургического вмешательства. При ретростернальном (медиастинальном) зобе РКТ позволила статистически значимо оценить распространение ЩЖ. Наиболее распространенным было вертикальное распределение (в частности левой доли до дуги аорты), а также продольное предтрахеальное распространение. Также в 2 случаях установлено кранио-каудальное распространение ЩЖ в ретротрахеальное пространство. При оценке РК-томограмм при медиастинальном зобе во всех 11 случаях отмечалась компрессия трахеи, а в 6 случаях — пищевода. К числу недостатков метода можно отнести ограниченные возможности при небольших очаговых образованиях невысокой плотности.

Большинством исследователей [10] подчеркивается, что МРТ при узловой патологии ЩЖ используется редко из-за того, что область головы и шеи очень неоднородна и содержит различные ткани, включая жир, мышцы, воздух, мягкие ткани, железы и кости. Сложность получения фиксированного изображения и меньшая точность визуализации мягкотканых структур по сравнению с РКТ ограничили использование этого метода. Также этот метод оказался более затратен, чем УЗИ и РКТ, кроме того к недостаткам МРТ можно отнести сложность оценки активной функционирующей ткани ЩЖ. При МРТ у 19 человек (в том числе у 5, которым была выполнена РКТ) в 94,7% случаев исследование обеспечило точную оценку местной распространенности опухолевых процессов у 12 человек (первичный очаг ЩЖ и метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи). При выполнении МРТ у 7 человек с многоузловым конгломератным зобом были получены изображения близкие по своей информативности к РКТ. При МРТ удалось четко установить изменения со стороны трахеи и пищевода (девиация, компрессия, инвазия), что имело принципиальное значение при планировании оперативного пособия. МРТ, также как и РКТ, позволила отметить «сложные места» в плане оперативного доступа и возможного возникновения осложнений у пациентов с «зобом больших размеров».

### Заключение

При оценке основных методов лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) «при зобах большого размера» отмечено, что все они являются обязательными и должны быть включены в программу предоперационного обследования пациентов с ЩЖ «большого размера» (более 150 г). В то же время анализ данных обследования пациентов показал, что УЗИ является недостаточным с позиции первичной и топической диагностики у этой группы больных, даже при «шейной» (традиционной) локализации зоба. Причинами ошибок УЗИ при больших зобах этой локализации являются недостаточная разрешающая способность аппаратуры и ошибочная трактовка изображения. При планировании оперативного пособия выполнение РКТ или МРТ у этой группы на этапе подготовки к операции является обязательным [11-13]. Клиническая выраженность компрессионного синдрома не имеет статистически значимой зависимости от размеров ЩЖ. Кроме того, отсутствуют четкие обоснованные кли-

нические критерии синдрома компрессии, которые позволили бы ставить показания к выполнению РКТ и МРТ при увеличении ЩЖ. Поэтому выполнение УЗИ у этой группы также является обязательным. Установленная зависимость более выраженной компрессии органов шеи при шейно-медиастинальной локализации зоба (в области верхней грудной апертуры) заставляет говорить о том, что, несмотря на отсутствие клинико-инструментальных данных о компрессии, при выявлении загрудинного расположения ЩЖ при выполнении УЗИ имеются основания для выполнения РКТ или МРТ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Пампутис С.Н.

<http://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

### Беляков И.Е.

<http://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

### Дякин А.Д.

<http://orcid.org/0000-0002-2124-0244>

### Александров Ю.К.

<http://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каталов А.Н., Александров Ю.К., Беляков И.Е. Выжидательная тактика при многоузловом зобе: ожидаемые варианты развития // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — 20 (3). — С. 120-124.
2. Пиксин И.Н., Вилков А.В., Давыдкин В.И., и др. Особенности лечебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных доброкачественными заболеваниями щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — 20 (3-2). — С. 221-226.
3. Dempsey G.A., Snell J.A., Coathup R., Jones T.M. Anaesthesia for massive retrosternal thyroidectomy in a tertiary referral centre // Br. J. Anaesth. — 2013. — 111 (4). — P. 594-599.
4. Liu C., Chen S., Yang Y., et al. The value of the computer-aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. — 2019 Apr. — 9 (4). — P. 642-653.
5. Тимофеева Л.А., Алешина Т.А. Особенности ультразвукового исследования и компьютерной томографии в диагностике узловой патологии щитовидной железы // Вестник Чувашского университета. — 2014. — 2. — С. 374-377.
6. Perincek G., Avci S., Celtikci P. Retrosternal Goiter: A couple of classification methods with computed tomography findings // Pak J. Med. Sci. — 2018 Nov-Dec. — 34 (6). — P. 1494-1497. doi: 10.12669/pjms.346.15932.
7. Noda Y., Kanematsu M., Goshima S., et al. MRI of the thyroid for differential diagnosis of benign thyroid nodules and papillary carcinomas // AJR Am. J. Roentgenol. — 2015. — 204. — W332-5.
8. Saeedan M.B., Aljohani I.M., Khushaim A.O., et al. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies // Insights Imaging. — 2016 Aug. — 7 (4). — P. 601-617. Published online 2016 Jun 7. doi: 10.1007/s13244-016-0506-5.
9. Malvemyr P., Liljeberg N., Hellstrom M., Muth A. Computed tomography for preoperative evaluation of need for sternotomy in surgery for retrosternal goiter // Langenbecks Arch. Surg. — 2015. — 400. — P. 293-299. doi:10.1007/s00423-014-1268-5.
10. Wang H., Wei R., Liu W., et al. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules // BMC Med. Imaging. — 2018 Dec 3. — 18 (1). — P. 50. doi: 10.1186/s12880-018-0294-0.
11. Dankle S.K. Thyroid, Substernal Goiter / Steven K. Dankle // Endocrinology. — 2007. — 8. — P. 325-329.
12. Paliogiannis P., Scognamiglio F., Denti S., et al. Surgical treatment of a patient with retrosternal thyroid goiter // Annali Italiani di Chirurgia. — 2009. — 80 (6). — P. 429-433.
13. Александров Ю.К., Пампутис С.Н., Дякин А.Д. Медиастинальный зоб; тактика и лечение // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. — 2018. — 1. — С. 237-238.



УДК 616.441-006.04-079.4

**С.В. СЕРГИЙКО<sup>1</sup>, С.А. ЛУКЬЯНОВ<sup>1</sup>, С.Е. ТИТОВ<sup>2-4</sup>, Ю.А. ВЕРЯСКИНА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

<sup>2</sup>Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

<sup>3</sup>Акционерное общество «Вектор-Бест», г. Новосибирск

<sup>4</sup>Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

## Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV

### Контактная информация:

**Лукьянов Сергей Анатольевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и детской хирургии

**Адрес:** 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, **тел.** +7-950-744-45-95, **e-mail:** 11111@mail.ru

*Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы под УЗИ-контролем с последующим цитологическим исследованием является основным способом оценки риска злокачественности этих образований. При этом диагностические возможности цитологического исследования при фолликулярных опухолях и неоплазиях щитовидной железы имеют диагностические ограничения. «Неопределенные» и подозрительные на опухоль цитологические заключения являются аргументом для направления пациентов на необоснованное, в большинстве случаев, оперативное лечение. В статье рассмотрены диагностические возможности отечественного генетического молекулярного классификатора, разработанного ИМКБ СО РАН для дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы у пациентов с цитологическим заключением фолликулярная опухоль (Bethesda IV, 2017).*

**Ключевые слова:** фолликулярная опухоль щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование.

(Для цитирования: Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 149-152)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152

**S.V. SERGIYKO<sup>1</sup>, S.A. LUKYANOV<sup>1</sup>, S.E. TITOV<sup>2-4</sup>, Yu.A. VERYASKINA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup>Institute for Molecular and Cell Biology of Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup>Vektor-Best JSC, Novosibirsk

<sup>4</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk

## Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of «follicular tumor Bethesda IV»

### Contact details:

**Lukyanov S.A.** — PhD (medicine), Assistant of the Department of General and Children's Surgery

**Address:** 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092, **tel.** +7-950-744-45-95, **e-mail:** 11111@mail.ru

*Fine-needle aspiration biopsy (FNA) of thyroid nodes under US-control with subsequent cytological examination is the main way to assess the risk of malignancy of these formations. At the same time, the diagnostic capabilities of cytological examination in follicular*

tumors and thyroid neoplasia have diagnostic limitations. «Uncertain» and tumor suspicious cytological findings are an argument for sending patients to unreasonable, in most cases, surgical treatment. The article deals with the diagnostic capabilities of the Russian genetic molecular classifier developed by IMCB of SB RAS for differential diagnosis of thyroid tumors in patients with cytological conclusion «follicular tumor» (Bethesda IV, 2017).

**Key words:** follicular thyroid tumor, thyroid cancer, molecular genetic testing.

**(For citation:** Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titov S.E., Veryaskina Yu.A. Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of «follicular tumor Bethesda IV». Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 149-152)

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациенты с узлами щитовидной железы, имеющими по результатам ТАБ IV группу цитологического заключения (Bethesda, 2017) должны подвергаться хирургическому лечению [1-3]. При этом, по результатам послеоперационного гистологического исследования от 70 до 80% узлов щитовидной железы в конечном итоге оказываются доброкачественными, а сама операция — ненужной [4].

С целью улучшения дооперационной диагностики щитовидной железы, в последние 5 лет за рубежом были разработаны и изучены возможности применения различных молекулярно-генетических панелей. Наиболее известных из них — Afirma-GEC, ThyroSeq v2, ThyGenX/ThyraMIR и RosettaGX имеют показатель чувствительности до 90-95%. Специфичность ThyroSeq v2 и ThyGenX/ThyraMIR составила 92% и 85% соответственно. Эти тест-системы показали более высокую специфичность, чем RosettaGX (74%) и Afirma-GEC (52%). Диапазон предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР) между четырьмя зарубежными тест-системами составил от 92 до 96% и статистически не различался. Предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) для ThyroSeq v2 и ThyGenX/ThyraMIR показала сопоставимый результат 74-78%, в отличие от Afirma-GEC и RosettaGX, где этот показатель составил 37 и 43% соответственно, что, конечно недостаточно для принятия решения об операции [5-7].

Опыт применения этих молекулярно-генетических панелей в РФ минимальный и подразумевает необходимость отправки биологического материала в другую страну, кроме того они имеют высокую стоимость. В настоящее время в России создан оригинальный диагностический молекулярный классификатор, основанный на анализе экспрессии 11 микроРНК, 4 мРНК, мутации V600E в гене BRAF и отношения митохондриальной и ядерной ДНК [8]. Первый опыт использования диагностической панели показал ее высокую информативность, а в качестве материала для анализа использовали нуклеиновые кислоты, выделенные из соскобов окрашенных цитологических препаратов [7].

**Цель исследования** — оценить возможность отечественного молекулярно-генетического классификатора в дооперационной диагностике рака щитовидной железы при цитологическом заключении фолликулярная опухоль (Bethesda IV, 2017).

#### **Материалы и методы исследования**

Для исследования были отобраны окрашенные стекла с цитологическим материалом, полученные при ТАБ под УЗ-контролем из узлов щитовидной же-

лезы, с цитологическим заключением Bethesda IV. Все пациенты были оперированы в 2018 году в Областном центре эндокринной хирургии г. Челябинска, где им был установлен заключительный гистологический диагноз. Стекла с дооперационным цитологическим материалом без указания заключительного послеоперационного диагноза и данных больных были пронумерованы и направлены в ИМКБ СО РАН г. Новосибирск для проведения молекулярно-генетического исследования с использованием оригинального молекулярного классификатора [8]. На основании результатов молекулярно-генетического исследования препараты были разделены на 4 группы: доброкачественный узел (ДУ); фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности (ФО-БМЗ); папиллярный рак (ПР); фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности (ФО-МЗ). ДУ и ФО-БМЗ вместе составили группу доброкачественных опухолей (ДО), ПР и ФО-МЗ вместе составили группу злокачественных опухолей (ЗО). Результаты молекулярно-генетических исследований были сопоставлены с послеоперационным гистологическим заключением у 77 пациентов. Самому младшему пациенту было 18 лет, старшему 69, медиана возраста 45 [30 - 53], соотношение мужчин и женщин 1:7,1. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, (ПЦПР) и предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) генетического исследования.

#### **Результаты**

Проведен сравнительный анализ результатов дооперационного молекулярно-генетического и послеоперационного гистологического исследований. Заключение доброкачественный узел (ДУ) было получено у 5 (6,5%) пациентов и подтвердилось послеоперационным гистологическим исследованием во всех случаях.

Фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности (ФО-БМЗ) диагностирована у 51 (66,2%) пациента. Это молекулярно-генетическое заключение совпадало и соответствовало доброкачественному гистологическому диагнозу в 49 (96,1%) из которых в 32 (62,7%) случаях выявлена фолликулярная аденома, в 16 (31,4%) — узловой коллоидный зоб, в 1 (2%) — неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP). Заключение ФО-БМЗ по результатам молекулярно-генетического исследования у 2 (3,9%) больных оказалось ошибочным, после операции у них выявлен минимально-инвазивный вариант фолликулярного рака щитовидной железы.

В группу с молекулярно-генетическим заключением папиллярный рак (ПР) попали 6 (7,8%) пациентов. Послеоперационный гистологический диагноз папиллярного рака щитовидной железы в этой группе подтвержден у 5 (83,3%), и не подтвержден

**Таблица. Соответствие результатов послеоперационных гистологических исследований дооперационным молекулярно-генетическим заключениям у пациентов с цитологическим заключением Bethesda IV**

**Table. Correlation between the results of post-operative histological examinations and pre-operational molecular-genetic examinations in patients with cytological conclusion of Bethesda IV**

Гистологическое заключение	Молекулярно-генетическое заключение			
	ДУ n=5	ФО-БМЗ n=51	ПР n=6	ФО-МЗ n=15
Доброкачественные образования				
Коллоидный узел	5 (100%)	16 (31,4%)	0	2 (13,3%)
Фолликулярная аденома	0	32 (62,7%)	0	1 (6,7%)
NIFTP	0	1 (2%)	1 (16,7%)	0
Всего доброкачественных	5 (100%)	49 (96,1%)	1 (16,7%)	3 (20%)
Злокачественные опухоли				
Папиллярный рак	0	0	5 (83,3%)	3 (20%)
Фолликулярный рак	0	2 (3,9%)	0	9 (60%)
Всего злокачественных	0	2 (3,9%)	5 (83,3%)	12 (80%)

у 1 (16,7%) пациента, где была диагностирована неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP).

Молекулярно-генетическое заключение фолликулярной опухоли с маркерами злокачественности (ФО-МЗ) было получено в 15 (19,5%) случаях. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило наличие рака у 12 (80%) из них, в остальных 3 (20%) случаях были получены доброкачественные заключения (см. табл.).

Таким образом, сопоставляя результаты послеоперационного гистологического и дооперационного молекулярно-генетических исследований, было установлено, что в группе пациентов с цитологическим заключением фолликулярная опухоль (Bethesda IV), диагноз рак ЩЖ на основании генетического исследования был заподозрен у 21 (27,3%). Совпадение результатов дооперационного молекулярно-генетического и послеоперационного гистологического исследований установлено в 17 случаях (истинно-положительный результат), а расхождение в 4 (ложно-положительный результат). В 54 случаях при доброкачественных узлах щитовидной железы не было выявлено молекулярно-генетических маркеров злокачественности (истинно-отрицательный результат), в 2 случаях рак щитовидной железы был пропущен (ложно-отрицательный результат).

### Обсуждение

Для клинического применения, молекулярно-генетическое тестирование должно обладать не только значительной чувствительностью и специфичностью, но и высокой предсказательной ценностью отрицательного результата (ПЦОР) и предсказательной ценностью положительного результата (ПЦПР). Статистически, тест должен иметь ПЦОР около 94% с остаточным риском злокачественности менее 6%, как при цитологическом заключении Bethesda II [3]. По сути, этот показатель будет определять, насколько безопасным будет клиническое наблюдение вместо диагностической опера-

ции. В настоящее время нет единого мнения о том, какое минимальное значение должна иметь положительная предсказательная ценность (ПЦПР) для изменения клинического решения в сторону рекомендации хирургического лечения. Считается, что положительная предсказательная ценность генетического тестирования должна превышать 75%, как при заключении Bethesda V [5]. По нашим данным, специфичность отечественного молекулярно-генетического классификатора оказалась 96,4%, чувствительность — 80,9%, ПЦОР — 93,1%, ПЦПР — 89,5%, что соответствует заявленным требованиям.

Ретроспективно оценивая результаты проведенного исследования, воздержаться от операций можно было бы у 56 (72,7%) из 77 больных с цитологическим заключением Bethesda IV. При этом остаточный риск злокачественности составил 2,6%, что вполне допустимо.

### Заключение

Молекулярно-генетическое тестирование цитологических препаратов с заключением Bethesda IV с помощью отечественного молекулярно-генетического классификатора, разработанного в ИМКБ СО РАН, может с высокой точностью различать злокачественные и доброкачественные узлы щитовидной железы по материалу, взятому из соскоба окрашенного цитологического препарата, полученного при ТАБ узла щитовидной железы. Его применение позволит значительно снизить количество необоснованных операций.

**Лукьянов С.А.**

<http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>

**Сергийко С.В.**

<http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

**Титов С.Е.**

<http://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

**Веряскина Ю.А.**

<http://orcid.org/0000-0002-3799-9407>





## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. — 2017. — Т. 11, №1. — С. 6-27.
2. Hegedus L. 2004 Clinical practice. The thyroid nodule // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 351. — P. 1764-1771.
3. Ali S., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. — 2nd ed. — New York: Springer, 2018.
4. Baloch Z.W., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference // *Diagn. Cytopathol.* — 2008. — 36. — P. 425-437.
5. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis / S. Vargas-Salas, José R. Martínez, S. Urra, et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2018 Mar. — 25 (3). — P. R163-R177.
6. Duick D.S., et al. The Impact of Benign Gene Expression Classifier Test Results on the Endocrinologist — Patient Decision to Operate on Patients with Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytopathology // *Thyroid.* — 2012. — 22 (10). — P. 996-1001.
7. Titov S.E., Ivanov M.K., Karpinskaya E.V., et al. miRNA profiling, detection of BRAF V600E mutation and RET-PTC1 translocation in patients from Novosibirsk oblast (Russia) with different types of thyroid tumors // *BMC Cancer.* — December 2016. — 16. — P. 201.
8. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Ахмерова Л.Г., и др. Способ определения доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы человека. Патент на изобретение №2548773. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 24.03.2015

Published online 2017 Dec 18. — doi: 10.1530/ERC-17-0405 PMID: PMC5799829



УДК 616.441-006.6-036

## А.Ю. ЦУРКАН

Воронежская областная клиническая больница №1, г. Воронеж

# Особенности течения рака щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба

### Контактная информация:

Цуркан Анжелика Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 394066, г. Воронеж, Московский пр., д. 151, тел. +7-952-549-10-42, e-mail: TsurkanAngelika@yandex.ru

**Цель работы** — изучить результаты диагностики и лечения больных раком щитовидной железы (РЩЖ) на фоне диффузного токсического зоба (ДТЗ).

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов диагностики и лечения 31 больного РЩЖ на фоне ДТЗ.

**Результаты.** У больных РЩЖ на фоне ДТЗ средний возраст составил  $46,2 \pm 1,7$  лет, средний показатель титра антител к рецепторам тиреотропного гормона был  $8,8 \pm 1,4$  Ед/л, тиреоидэктомия произведена 35%, гемитиреоидэктомия с одной стороны и предельно-субтотальная резекция с другой стороны — 58%, предельно-субтотальная резекция щитовидной железы — 7%. Отдаленные результаты лечения больных РЩЖ на фоне ДТЗ прослежены у 87,1%, средний срок наблюдения составил  $7,56 \pm 0,3$  года. За все время наблюдений данных о рецидиве заболевания и метастазировании не установлено, что обусловлено выявлением высокодифференцированных микрокарцином на фоне ДТЗ.

**Заключение.** Частота РЩЖ на фоне ДТЗ составляет 1,6%: в 87% случаев это папиллярный рак, у 61,3% больных с сочетанием РЩЖ и ДТЗ размер опухоли менее 1 см. У больных РЩЖ на фоне ДТЗ считаем допустимым выполнение как тиреоидэктомии, так и гемитиреоидэктомии с одной стороны и предельно-субтотальной резекции с другой стороны.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, диффузный токсический зоб, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Цуркан А.Ю. Особенности течения рака щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 153-156)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-153-156

## A.Yu. TSURKAN

Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Voronezh

# Features of the course of thyroid cancer with diffuse toxic goiter

### Contact details:

Tsurkan A.Yu. — PhD (medicine), Associate Professor

Address: 151 Moskovskiy Ave., Voronezh, Russian Federation, 394066, tel. +7-952-549-10-42, e-mail: TsurkanAngelika@yandex.ru

**Objective** — to study the results of diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter.

**Material and methods.** The results of diagnosis and treatment of 31 patients with thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter were studied.

**Results.** The average age of patients with thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter was  $46.2 \pm 1.7$  y.o., the average antibody titer to thyrotropin-releasing hormone receptors was  $8.8 \pm 1.4$  units/l, thyroidectomy was performed in 35%, hemithyroidectomy of one lobe of the thyroid gland and extremely subtotal resection of the other lobe of the thyroid gland in 58%, extremely subtotal resection of the thyroid gland in 7%. Long-term treatment results were studied in 87.1%, the average observation time was  $7.56 \pm 0.3$  years. During the time of observation, there were no data on relapses of the disease and metastasis. This is due to the identification of highly differentiated microcarcinomas in combination with diffuse toxic goiter.

**Conclusions.** The frequency of thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter is 1.6%. In 87% of cases it was papillary cancer; in 61.3% of patients the size of the tumor was less than 1 cm. In patients with thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter, we consider it valid to perform both thyroidectomy and hemithyroidectomy of one lobe of the thyroid gland and extremely subtotal resection of the other lobe of the thyroid gland.

**Key words:** thyroid cancer, diffuse toxic goiter, diagnosis, treatment.

(For citation: Tsurkan A.Yu. Features of the course of thyroid cancer with diffuse toxic goiter. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 153-156)

На основании многочисленных исследований ведущих экспертов Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2018 году были утверждены «Клинические рекомендации «Рак щитовидной железы» [1]. Однако особенности течения злокачественного процесса в щитовидной железе (ЩЖ) на фоне тиреотоксикоза по-прежнему остаются дискутабельными [2-10]. Поэтому целью работы было изучение результатов диагностики и лечения больных раком щитовидной железы на фоне диффузно-токсического зоба.

#### Материал и методы

В Воронежской областной клинической больнице №1 в хирургическом отделении №2 за 14 лет с 2005 по 2018 гг. по поводу диффузного токсического зоба (ДТЗ) прооперированы 1946 больных, из них рак щитовидной железы (РЩЖ) выявлен у 31 больного (1,6%). Ежегодно количество операций по поводу РЩЖ на фоне диффузного токсического зоба (ДТЗ) колебалось от 1 до 4 вмешательства. Сочетанное поражение ЩЖ раком и ДТЗ диагностировано реже, чем у ряда исследователей [2-8, 11, 12]. Полученные результаты оказались наиболее близки к показателям Haraj N.E. с соавторами и Phitayakorn R. с соавторами [3, 9] (табл. 1). В целом данные ученых о частоте РЩЖ на фоне ДТЗ значительно разнятся [2-9, 11, 12]. Так, по наблюдениям Ren M. и соавторами [8] РЩЖ на фоне болезни Грейвса диагностирован у 13,7% пациентов, что значительно превышает показатели, отраженные в других работах [2-7, 9, 11, 12]. Aksoy S.O. с соавторами [2] отмечают, что распространенность РЩЖ, развивающегося у больных гипертиреозом, в последние годы постепенно увеличивается.

Изучены результаты диагностики и лечения 31 больного РЩЖ на фоне ДТЗ. Среди методов исследования применялись: ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ), сцинтиграфия щитовидной железы (ЩЖ), определение в крови уровней трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, с 2011 года исследовали уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона. При выявлении узловых образований выполняли тон-

коигольную аспирационную биопсию (ТАБ). Окончательная верификация диагноза проводилась по результатам патологоанатомического исследования операционного материала. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 10.

#### Результаты

Средний возраст больных РЩЖ на фоне ДТЗ составил  $46,2 \pm 1,7$  лет. Соотношение мужчин и женщин 1:3. Эти результаты оказались схожими с данными Haraj N.E. с соавторами [3] и несколько разнились с показателями Букайрана Ф.М. [5] и наблюдениями Chao T.C. с соавторами [10] (табл. 2).

Таким образом, рак в щитовидной железе на фоне ДТЗ развивается у пациентов среднего возраста и преимущественно у женщин. При анализе средней продолжительности заболевания у больных РЩЖ на фоне ДТЗ она составила  $4,1 \pm 0,8$  лет. У всех больных РЩЖ в сочетании с ДТЗ клиническая картина характеризовалась симптомами тиреотоксикоза, и только у 4 (13%) больных наряду с тиреотоксикозом отмечались проявления узлового новообразования ЩЖ. Оценка степени тяжести тиреотоксикоза у больных РЩЖ на фоне ДТЗ показала, что манифестный тиреотоксикоз обнаружен у 27 больных, а осложненный тиреотоксикоз — у 4 больных.

Таким образом, у больных с сочетанным поражением ЩЖ злокачественным процессом и ДТЗ наблюдается незначительная продолжительность заболевания до момента оперативного вмешательства. У большинства больных (87% случаев) тиреотоксикоз протекает в манифестной форме, без осложнений.

Изучение объема ЩЖ по данным УЗИ показало, что объем ЩЖ до операции у больных РЩЖ на фоне ДТЗ составил  $23,9 \pm 11,1$  см<sup>3</sup>. При УЗИ ЩЖ узловые образования до операции выявлены у 24 больных (77%). Всем пациентам с узлами на фоне ДТЗ произведена ТАБ под ультразвуковым контролем. При цитологическом исследовании пунктатов у 11 больных (45,8%) верифицирован рак, у 8 больных (33,3%) — фолликулярная аденома, у 3 (12,5%) — атипия, у 2 (8,3%) — коллоидный зоб.

**Таблица 1. Частота РЩЖ на фоне ДТЗ**

**Table 1. Frequency of thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter**

Автор исследования, источник	Частота РЩЖ на фоне ДТЗ среди всех ДТЗ, %
Букайран Ф.М., 2002, [5]	3,9
Aksoy S.O. и соавторы, 2019, [2]	9,9
Sakir M. и соавторы, 2007, [11]	6,9
Haraj N.E. и соавторы, 2016, [3]	1,1
Ocak S. и соавторы, 2014, [12]	7,6
Phitayakorn R. и соавторы, 2008, [9]	2,2
Preece J. и соавторы, 2014, [6]	6,4
Ren M. и соавторы, 2014, [8]	13,7
Tamatea J.A. и соавторы, 2014, [7]	7
Sharma S.D. и соавторы, 2016, [4]	4,5

**Таблица 2. Половозрастная структура больных РЩЖ на фоне ДТЗ**  
**Table 2. Gender and age structure of patients with thyroid cancer with diffuse toxic goiter**

Автор исследования, источник	Средний возраст больных, год	Соотношение мужчин и женщин
Haraj N.E. с соавторами [3]	44,8±2,1	1:2
Букайрана Ф.М. [5]	45,2±0,7	1:13,2
Chao ТС. с соавторами [10]	35,9±10,6	1:8

**Таблица 3. Распределение больных РЩЖ в сочетании с ДТЗ в зависимости от морфологической структуры опухоли**  
**Table 3. Distribution of patients with thyroid cancer in combination with diffuse toxic goiter by morphological structure of the tumor**

Автор исследования, источник	Кол-во больных	Папиллярный рак, %	Фолликулярный рак, %
Букайран Ф.М., 2002, [5]	71	21,1	78,9
Sharma S.D. и соавторы, 2016, [4]	8	88	12
Chao ТС. и соавторы, 2004, [10]	61	95,1	1,6
Cakir M. и соавторы, 2007, [11]	26	69,2	19,2
Tamatea J.A. и соавторы, 2014, [7]	8	87,5	12,5
Ren M. и соавторы, 2014, [8]	58	86,2	13,8

Таким образом, рак при ДТЗ был диагностирован у больных с незначительным увеличением ЩЖ, а в 23% случаев в ЩЖ без узлов.

Анализ распределения больных в зависимости от морфологической структуры удаленной опухоли показал, что у больных РЩЖ на фоне ДТЗ папиллярный рак выявлен у 87% (27 больных), а фолликулярный — у 13 % (4 больных). Наши данные полностью соответствуют результатам большинства авторов [4, 7, 8, 10, 11], которые отмечают преобладание папиллярного рака у этой категории пациентов. Лишь в исследованиях Букайрана Ф.М. [5] количество больных фолликулярным раком гораздо больше (78,9%), чем папиллярным (21,1%) (табл. 3).

Размер опухоли у всех 31 больных РЩЖ в сочетании с ДТЗ соответствовал Т1-Т2. У 19 больных (61,3%) — 1 см и меньше, у 8 (25,8%) — 1,1-2 см, у 4 (12,9%) — до 2,5 см. Средний размер злокачественного новообразования составил 1,24±0,5 см. Полученные результаты соответствуют данным Букайрана Ф.М. (1,7±0,4 см) и Чао Т.С. с соавторами (1,7±1,6 см) [5, 10].

Объем хирургического вмешательства у 24 больных с диагностированной в предоперационном периоде узловой патологией на фоне ДТЗ определяли с учетом результатов ТАБ. У 11 больных с верифицированным РЩЖ выполнили тиреоидэктомию, 13 больным, у которых по данным ТАБ была фолликулярная аденома (8 человек), атипия (3 человека) и коллоидный зоб (2 человека), провели гемитиреоидэктомию с одной стороны и предельно-субтотальную резекцию с другой стороны. Из 7 больных, у которых рак обнаружен после операции в удаленной ткани ЩЖ без узлов, у 5 больных произведена гемитиреоидэктомию с одной стороны и предельно-субтотальная резекция с другой стороны, а в 2 случаях — предельно-субтотальная резекция обеих долей щитовидной железы.

После операции больные были направлены в Воронежский областной клинический онкологический диспансер с целью постановки на диспансерный учет. Оценку отдаленных результатов их лечения проводили на основании анализа данных амбулаторных карт Воронежского областного клинического онкологического диспансера. Результаты лечения больных РЩЖ на фоне ДТЗ прослежены у 27 больных (87,1%) в сроки от 1 до 14 лет после операции, средний срок наблюдения составил 7,56±0,3 года. За все время наблюдений данных за рецидив заболевания и метастазирование не установлено.

#### Выводы

1. При диффузном токсическом зобе рак щитовидной железы развивается в 1,6% случаев, у больных с небольшим объемом щитовидной железы 23,9 (11,1) см<sup>3</sup>, невысоким титром антител к рецепторам тиреотропного гормона 8,8 (1,4) Ед/л, на фоне тиреотоксикоза в манифестной форме.

2. При сочетанном поражении щитовидной железы злокачественным процессом и диффузным токсическим зобом в 87% случаев диагностируют папиллярный рак и в 61,3% случаев размер опухоли менее 1 см.

3. На основании полученных отдаленных результатов лечения больных раком щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба считаем допустимым выполнение как тиреоидэктомии, так и гемитиреоидэктомии с одной стороны и предельно-субтотальной резекции с другой стороны у данной категории пациентов.

**Цуркан А.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0001-9319-717X>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Рак щитовидной железы» [Электронный ресурс]: утверждены Минздравом России в 2018 году [сайт]. [2018]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (дата обращения 27.07.2019).

2. Aksoy S.O., Sevinc A.I., Durak M.G. Hyperthyroidism in thyroid cancer: more often than expected? // *Ann. Ital. Chir.* — 2019. — May 8. — 8. pii: S0003469X19030252. [Epub ahead of print].

3. Haraj N.E., Ahandar H., El Aziz S. et al. Association of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer // *Pan. Afr. Med. J.* — 2016. — May 6. — 24. — P. 18.

4. Sharma S.D., Kumar G., Guner K. et al. Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer // *Ear Nose Throat J.* — June 2016. — 95 (6). — P. 236-9.

5. Букайран Ф.М. Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом: автореф. дис. ... кан. мед. наук. — СПб, 2002. — 22 с.

6. Preece J., City C., Young M. et al. Thyrotoxicosis does not protect against accidental papillary thyroid cancer // *Surgery.* — 2014. — November. — 156 (5). — P. 1153-6.

7. Tamatea J.A., Tu'akoi K., Conaglen J.V. et al. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? // *ANZ J. Surg.* — 2014. — Apr. — 84 (4). — P. 231-4.

8. Ren M., Wu M.C., Shang C.Z. et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease // *World J. Surg.* — 2014. — Jan. — 38 (1). — P. 80-7.

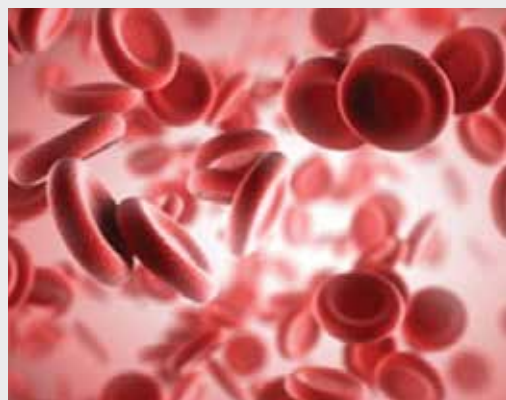
9. Phitayakorn R., McHenry C.R. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease // *Am. J. Surg.* — 2008. — Mar. — 195 (3). — P. 292-7.

10. Chao T.C., Lin J.D., Chen M.F. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves' disease // *Ann. Surg. Oncol.* — 2004. — Apr. — 11 (4). — P. 407-12.

11. Cakir M., Arici C., Alakus H. et al. Incidental thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery // *Horm Res.* — 2007. — 67 (2). — P. 96-9.

12. Ocak S., Akten A.O., Tez M. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: is the clinical picture different? // *Endocr. Regul.* — 2014. — Apr. — 48 (2). — P. 65-8.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ДИАБЕТУ

Ученые из Университета Сан-Паулу (Бразилия) заявили о том, что дефицит витамина D грозит диабетом. Результаты их исследования подтверждают важную роль данного витамина в профилактике сахарного диабета 2-го типа, при этом ученые не впервые обнаруживают свидетельства связи витамина D с риском возникновения диабета.

Ученые полагают, что дефицит витамина D способен доводить до появления диабета, поскольку именно он повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает работу клеток поджелудочной железы. Об этом бразильские специалисты заявили в публикации журнала *Menopause*.

Ими были проанализированы данные 700 женщин возрастом от 35 до 74 лет. Эти участницы регулярно сдавали анализы на уровень витамина D и содержание глюкозы в крови.

В результате ученые установили: дефицит витамина D коррелирует с повышенным уровнем сахара в крови натощак, что означает низкую чувствительность к инсулину и высокую угрозу развития диабета 2 типа. Также наблюдалась противоположная закономерность: чем выше был уровень витамина D в крови испытуемых, тем более низкими оказывались их показатели сахара в крови натощак — соответственно, тем ниже был их риск диабета 2-го типа.

Предварительные исследования демонстрировали, что содержание витамина D в организме является одним из самых сильных факторов выносливости — витамин, по мнению ученых, может значительно снизить риск преждевременного ухода из жизни для людей с болезнями сердца и сосудов. До дефицита данного витамина доводит рацион, богатый обработанной пищей с высоким содержанием жиров, фосфатов и сахара — при таком питании человек недополучает магний, который крайне важен для усвоения организмом витамина D.

Источник: <https://www.medikforum.ru>



## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 616.447-089.819

**П.Н. РОМАЩЕНКО, Н.А. МАЙСТРЕНКО, Д.С. КРИВОЛАПОВ, Д.О. ВШИВЦЕВ**

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

# Парамониторинг и нейромониторинг в малоинвазивной хирургии околощитовидных желез

### Контактная информация:

**Ромашченко Павел Николаевич** — член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова

**Адрес:** 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, **тел.** (812) 292-34-85, **e-mail:** romashchenko@rambler.ru

*Представлен клинический случай, отражающий трудности диагностики первичного гиперпаратиреоза, а также опыт применения в хирургии околощитовидных желез новых методик, направленных на повышение уровня доказательности и безопасности оперативных вмешательств. Последовательность выполненных лабораторно-инструментальных методов обследования позволила определить точную локализацию паратиром, а реализация предлагаемой хирургической тактики — выполнить оправданное по объему и методике оперативное вмешательство, избежать послеоперационных осложнений и улучшить качество жизни пациентки.*

**Ключевые слова:** хирургия околощитовидных желез, первичный гиперпаратиреоз, интраоперационный нейромониторинг, парамониторинг, флуоресцентная диагностика.

**(Для цитирования:** Ромашченко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Вшивцев Д.О. Парамониторинг и нейромониторинг в малоинвазивной хирургии околощитовидных желез. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 157-161)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-157-161

**P.N. ROMASHCHENKO, N.A. MAISTRENKO, D.S. KRIVOLAPOV, D.O. VSHIVTSEV**

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

# Paramonitoring and neuromonitoring in the minimally invasive parathyroid surgery

### Contact details:

**Romashchenko P.N.** — correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the S.P. Fedorov Department of Faculty Surgery

**Address:** 6 Akademik Lebedev Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044, **tel.** (812) 292-34-85, **e-mail:** romashchenko@rambler.ru

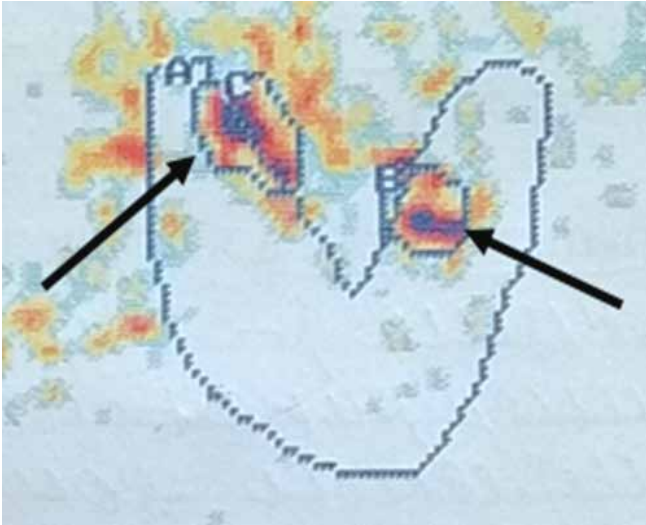
*The paper presents a clinical case that reflects difficulties of primary hyperparathyroidism diagnosis, as well as an experience of usage of new methods in parathyroid surgery, which aims at increasing the degree of proofs and safety of prompt interventions. The sequence of implemented methods of laboratory and instrumental examination made it possible to accurately identify the location of parathyroid adenomas, and the implementation of the proposed surgical tactics — to perform a surgical intervention justified in terms of volume and methodology, to avoid postoperative complications and improve the patient's quality of life.*

**Key words:** parathyroid surgery, primary hyperparathyroidism, intraoperative neuromonitoring, paramonitoring, fluorescent diagnostics.

**(For citation:** Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Vshivtsev D.O. Paramonitoring and neuromonitoring in the minimally invasive parathyroid surgery. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 157-161)

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает третье место по распространенности в структуре эндокринной патологии после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1]. В последние десятилетия в развитых странах отмеча-

ется неуклонный рост заболеваемости ПГПТ, что связано с включением определения уровня кальция сыворотки в общетерапевтический анализ крови [2]. Однако в России большинство пациентов с данным заболеванием попадают к эндокринологу и



**Рисунок 1. Повышенное накопление и замедленное вымывание опухолетропного РФП в пораженных верхних околощитовидных железах (указаны стрелками)**

**Figure 1. Increased accumulation and delayed ablation of tumor-seeking radiopharmaceutical in the affected upper parathyroid glands (indicated by arrows)**

эндокринному хирургу спустя годы от его начала в связи с отсутствием налаженной системы диспансеризации, отсутствием мультидисциплинарного подхода и низкой осведомленностью специалистов различных профилей и пациентов о проблеме ПГПТ [3]. В 70-75% случаев имеет место мягкая форма ПГПТ (асимптомная и малосимптомная), в то время как в остальных заболевание приводит к тяжелым осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, нервной и выделительной систем, снижая качество жизни и вызывая инвалидизацию пациентов [1].

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности консервативной терапии, на сегодняшний день основным методом лечения является хирургический [4, 5]. При этом оперативные вмешательства на околощитовидных железах (ОЩЖ) могут приводить к осложнениям в виде пареза гортани в результате интраоперационного повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) и гипокальциемии вследствие деваскуляризации или отека непораженных ОЩЖ, их непреднамеренного удаления, длительной супрессии нормальных ОЩЖ активной паратиромой, синдрома «голодных костей». Атипичное расположение, множественное поражение, рак ОЩЖ и ПГПТ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий нередко приводят к выполнению нерадикальных вмешательств с развитием рецидива или персистенции заболевания [5]. Такое положение дел диктует необходимость применения исчерпывающих методов топической диагностики паратиром и внедрения новых способов интраоперационного обеспечения безопасности нервных структур и визуализации пораженных и неизмененных ОЩЖ — так называемых нейромониторинга и парамониторинга с использованием фотоактивных препаратов, тропных к паратиреоидной ткани [5-10].

**Цель работы** — на примере клинического наблюдения показать современные подходы к диагностике и хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза с использованием скинтиграфии ОЩЖ и новых интраоперационных методик, позволяющих повысить уровень доказательности и безопасности оперативных вмешательств.

Пациентка, клинический случай которой представляется, дала добровольное информированное согласие о возможности освещения результатов ее лечения в научной медицинской литературе. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г.



**А**

**Б**

**Рисунок 2. Оборудование для интраоперационного нейромониторинга: А — электрод для стимуляции нервных структур; Б — регистрация электрической активности на нейромониторе**  
**Figure 2. Equipment for intraoperative neuromonitoring: А — electrode for nervous structures stimulation; В — registering electric activity on a neuromonitor**



**Рисунок 3. Очки и источник поляризованного синего цвета (фонарик) для интраоперационной флуоресцентной диагностики**

**Figure 3. Glasses and a source of polarized blue light (a torch) for intraoperational fluorescent diagnostics**

Пациентка В., 81 год, поступила на лечение в клинику в марте 2019 г. с жалобами на периодические умеренные ноющие боли в области костей голени, стоп, коленных суставов, позвоночника, повышенную утомляемость, мышечную слабость. Из анамнеза известно, что с 2014 года пациентка состоит под наблюдением терапевта по поводу системного остеопороза с ежегодным выполнением денситометрии (отмечено постепенное снижение минеральной плотности кости (МПК) по Т-критерию на уровне L1-L4 позвонков до -2,6 SD). При этом специфической антиостеопоротической (антирезорбтивной) терапии она не получала. Больная длительное время страдает мочекаменной болезнью (нефрокальциноз и нефролитиаз с развитием двухстороннего гидронефроза, хронического пиелонефрита, снижения фильтрационной и концентрационной функции почек). Эпизоды почечных коликов отрицает. В 2017 году при исследовании лабораторных показателей крови впервые определен уровень общего кальция, который оказался повышенным. С данным симптомом больная направлена к эндокринологу, которым на необходимость дополнительного обследования не указано и рекомендо-

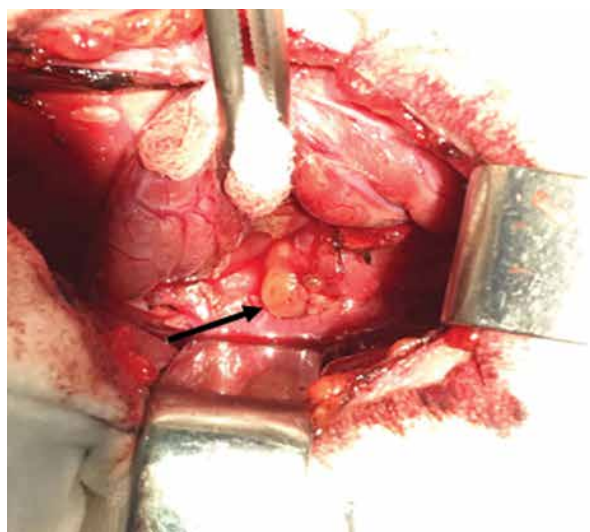
вано наблюдение с контролем биохимического анализа крови через 1 год. Только в январе 2019 года у пациентки впервые определен уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), который был повышен до 127,0 пг/мл (при норме 15,0-65,0 пг/мл). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи визуализирована увеличенная верхняя правая ОЩЖ. Учитывая повышение ПТГ и кальция крови, висцеральные и костные проявления заболевания, был установлен диагноз первичного гиперпаратиреоза и пациентка отправлена на консультацию к эндокринному хирургу с целью решения вопроса о выполнении планового оперативного вмешательства.

При поступлении в клинику состояние пациентки удовлетворительное. В ходе объективного обследования каких-либо особенностей не установлено. В результате изучения клинического и биохимического анализов крови отклонений от нормальных значений основных лабораторных показателей не выявлено. При оценке специальных биохимических маркеров выявлены изменения характерные для ПГПТ: повышение уровня общего и ионизированного кальция до 2,72 ммоль/л (при норме 2,02-2,60 ммоль/л) и 1,44 ммоль/л (при норме 1,16-1,32 ммоль/л) соответственно, снижение фосфора до 0,79 ммоль/л (при норме 0,81-1,45 ммоль/л), повышение щелочной фосфатазы до 174 Е/л (при норме 155-165 Е/л), снижение уровня 25-ОН витамина D до 15,33 нг/мл (при норме 30,0-100,0 нг/мл), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, при нормальных значениях экскреции кальция и креатинина в суточной моче.

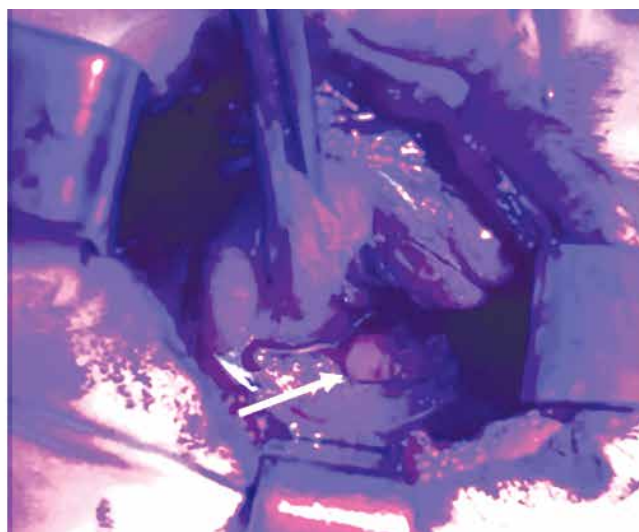
При УЗИ ЩЖ и шеи визуализирована увеличенная до 1,0x0,8 см верхняя правая ОЩЖ. Другие — не локализованы. Патологических эхографических изменений со стороны ЩЖ не выявлено.

С целью более детальной топической диагностики паратиромы выполнена динамическая двухиндикаторная скинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом, в результате которой выявлены признаки аденом верхних ОЩЖ: правой — определяется очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции верхне-медиального контура правой доли ЩЖ и левой — в проекции верхней трети левой доли ЩЖ скинти размером около 1,0 см (рис. 1).

В результате обследования сформулирован диагноз основного заболевания и его осложнения — первичный гиперпаратиреоз, смешанная (костная и висцеральная, с преимущественным поражением почек) манифестная форма. Аденомы верхних (правой и левой) околощитовидных



**А**

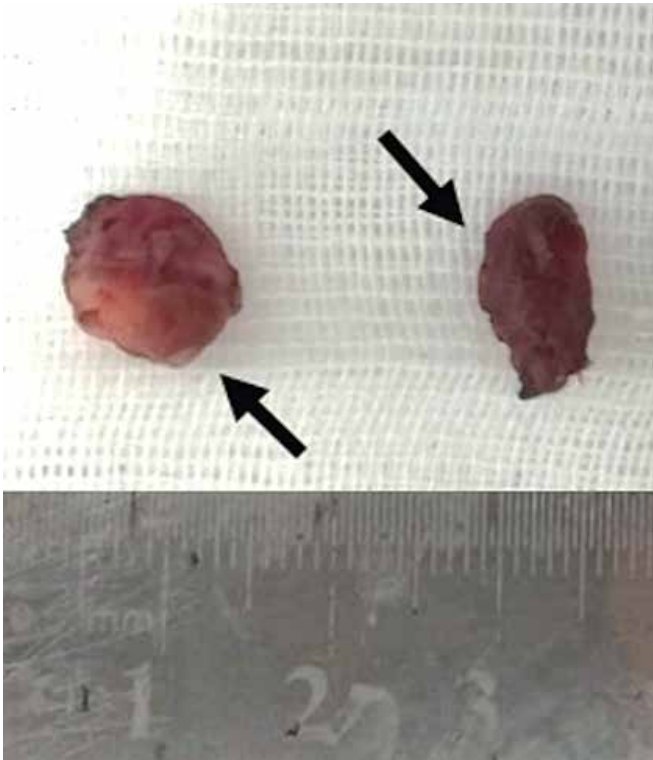


**Б**

**Рисунок 4. Интраоперационные снимки аденомы верхней правой околощитовидной железы: А — нативное изображение; Б — изображение получено в условиях затемненной операционной с использованием поляризованного синего света (определяется флуоресцирующий участок розового цвета в области облучаемых тканей)**

**Figure 4. Intraoperational photos of adenoma of the upper right parathyroid gland: A — native photo; B — photo in the darkened operation room with polarized blue light (the fluorescing site of pink color)**





**Рисунок 5. Макропрепараты левой и правой околощитовидных желез (указаны стрелками)**

**Figure 5. Macroreparations of the left and right parathyroid glands (indicated with arrows)**

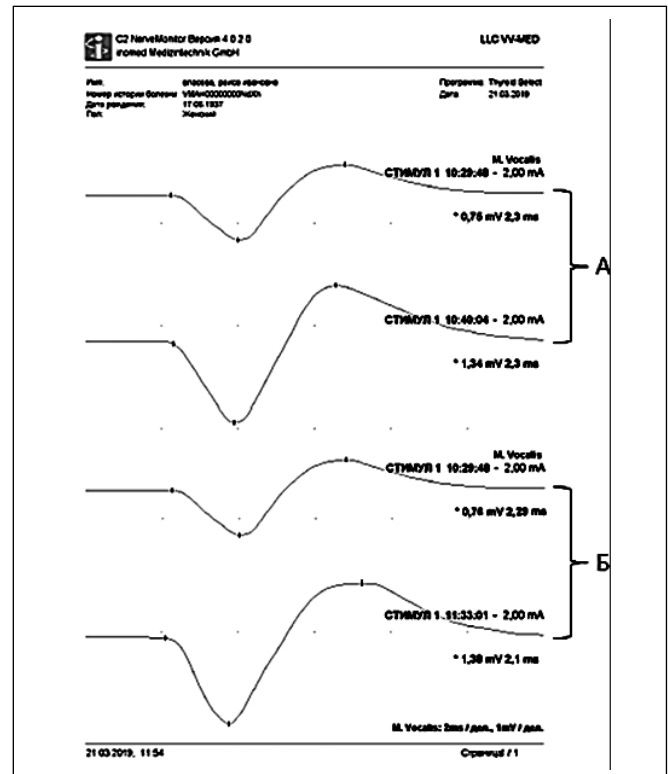
желез. Вторичный системный остеопороз. Полученные данные позволили определить абсолютные показания к хирургическому лечению — снижение МПК до  $-2,6$  SD по Т-критерию, уменьшение СКФ менее 60 мл/мин. Учитывая результаты скинтиграфии, свидетельствующие о поражении двух ОЩЖ, принято решение о выполнении операции в объеме двухсторонней ревизии шеи, паратиреоидэктомии из минимально инвазивного эндоскопически-ассистированного доступа с использованием оборудования для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) и парамониторинга с целью минимизации риска повреждения ВГН и улучшения визуализации измененных ОЩЖ (рис. 2, 3).

21.03.2019 года пациентка за 2 часа до начала операции перорально приняла раствор 5-аминоливулиновой кислоты в дозе 30 мг на 1 кг массы тела. Посредством срединного разреза протяженностью до 2,5 см на 2 см выше яремной вырезки по ходу кожной складки. Под контролем эндоскопа диаметром 5 мм при помощи набора инструментов по R. Miscoli послойно выделена ЩЖ, при ревизии которой патологических изменений не выявлено. Произведена мобилизация латеральной и задней поверхности левой доли ЩЖ с сохранением нижних и верхних щитовидных сосудов. На этапе поиска ОЩЖ свет в операционной выключался и производилось облучение места их предполагаемого нахождения источником поляризованного синего цвета (фонарик), в результате чего ОЩЖ определялись как флуоресцирующие участки розового цвета (рис. 4). Была визуализирована увеличенная до 1,0 см левая верхняя ОЩЖ, а в области нижнего полюса — неизменная нижняя ОЩЖ. Таким же образом были визуализированы правые ОЩЖ — увеличенная до 1,0 см верхняя и неизменная нижняя. Установлено, что интенсивность флуоресценции пораженных ОЩЖ была значительно выше, чем неизменных, что позволило интраоперационно провести их дифференциальную диагностику. Верхние правая и левая ОЩЖ удалены (рис. 5). Во время мобилизации долей ЩЖ с обеих сторон визуализированы и сохранены ВГН, поиск которых был осуществлен с использованием оборудования для ИОНМ. Место впадения нервов

в гортань располагалась позади измененных ОЩЖ, что затрудняло мобилизацию последних. Проводимый ИОНМ позволил дифференцированно использовать энергетические устройства в непосредственной близости к нервным структурам и избежать их повреждения. Контроль проводимости ВГН осуществляли до и после удаления паратиром — ослабления и потери сигналов не было зафиксировано: проводимость левого ВГН до и после удаления ОЩЖ 0,75 mV 2,30 ms и 0,76 mV 2,29 ms соответственно; правого — 1,34 mV 2,30 ms и 1,38 mV 2,10 ms соответственно (рис. 6). Через 15 минут после удаления второй ОЩЖ осуществлен интраоперационный контроль уровня ПТГ — отмечено его снижение до 62 пг/мл, что позволило завершить оперативное вмешательство в доказанном оптимальном объеме — верхней билатеральной паратиреоидэктомии. Дренирование области вмешательства не осуществляли. Рану ушили послойно с формированием внутрикожного шва из абсорбирующегося материала.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя первые сутки после операции отмечена нормализация уровня общего и ионизированного кальция. Клинических признаков пареза гортани и гипокальциемии не определялось. Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки послеоперационного периода с рекомендациями дальнейшего лечения недостаточности витамина D и остеопороза под наблюдением эндокринолога по месту жительства.

Представленный клинический случай является иллюстрацией трудностей предоперационной диагностики паратиром и отражает современные возможности всего спектра интраоперационных приемов, позволяющих соблюдать принципы дока-



**Рисунок 6. Протокол интраоперационного нейромониторирования: А — проводимость гортанных нервов до удаления паратиром; Б — проводимость гортанных нервов после удаления паратиром**

**Figure 6. Protocol of intraoperative neuromonitoring: A — conductivity of laryngeal nerves before parathyroid adenomas removal; B — conductivity of laryngeal nerves after parathyroid adenomas removal**



зательности и безопасности в хирургии ОЩЖ. Тщательное обследование больных ПГПТ с применением не менее чем двух методов предоперационной топической визуализации ОЩЖ, выполнение обоснованных по методике и объему оперативных вмешательств, рутинное использование интраоперационного определения уровня паратгормона, нейро- и парамониторинга позволяет излечить больных от ПГПТ, избежать рецидива и персистенции заболевания, развития специфических осложнений операции и, тем самым, повысить качество жизни прооперированных. С учетом мультидисциплинарного характера заболеваний ОЩЖ и их осложнений, лечение больных ПГПТ целесообразно осуществлять в специализированных учреждениях, обладающих всем спектром диагностических возможностей и опытом хирургического лечения таких пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены право людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Ромашенко П.Н.

<http://orcid.org/0000-0001-8918-1730>

#### Майстренко Н.А.

<http://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

#### Криволапов Д.С.

<http://orcid.org/0000-0002-9499-2164>

#### Вшивцев Д.О.

<http://orcid.org/0000-0002-9000-427X>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. — 2016. — №6. — С. 40-77. doi: 10.14341/probl201662640-77.
2. Yu N., Donnan P.T., Flynn R.W.V. et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // Clinical Endocrinology. — 2010. — 73. — P. 30-3.
3. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // Osteoporosis Int. — 2017. — 28 (1). — P. 1-19.
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С. и др. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) // Проблемы эндокринологии. — 2011. — №3. — С. 3-10.
5. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — 99 (10). — P. 3561-9.
6. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism // JAMA Surg. — 2016. — 151 (10). — P. 959-968.
7. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Криволапов Д.С. Интраоперационный нейромониторинг при традиционных и малоинвазивных операциях на щитовидной железе // Sciences of Europe. — 2016. — Т. 2, №9. — С. 54-60.
8. Abbaci M., De Leeuw F., Breuskin I., et al. Parathyroid gland management using optical technologies during thyroidectomy or parathyroidectomy: A systematic review // Oral Oncology. — 2018. — 87. — P. 186-196. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.11.011.
9. Scattergood S., Marsden M., Kyrimi E. et al. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2018. — 5. — P. 1-6.
10. Van den Bos J., van Kooten L., Engelen S.M.E. et al. Feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative identification of parathyroid glands during thyroid surgery // Head & Neck. — 2018. — P. 1-9. doi:10.1002/hed.25451.

УДК 616.379-006.04

**В.М. АТАМАНОВ, Т.П. ДЕМИЧЕВА, Л.В. ХАЗАНОВА**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь

## Злокачественная инсулинома: от частного к общему

**Контактная информация:****Атаманов Вадим Михайлович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии**Адрес:** 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, **тел.** (342) 239-32-83, **e-mail:** atamanov\_vm@mail.ru

Авторы представляют собственные клинические наблюдения двоих больных со злокачественной инсулиномой. Диагностика этой нейроэндокринной опухоли затруднялась различными невро-психическими клиническими «масками». Проводилась терапия судорожных состояний, психопатологических состояний, которая не сопровождалась купированием выявленных нарушений. Только введение 40% глюкозы в/в в большом объеме приводило к улучшению состояния. При обследовании пациентов обнаружено значительное повышение уровня инсулина и С-пептида в крови, а также опухолевидное образование хвоста поджелудочной железы с прорастанием в окружающие ткани. В первом наблюдении проводилась только симптоматическая терапия аналогами соматостатина и введением глюкозы в/в (либо потреблением больными сладкой пищи в большом объеме). Во втором случае дополнительно к этому проведена циторедуктивная дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. Гипогликемические состояния и комы часто возникали у обоих больных. По-видимому, это можно объяснить большим объемом секреции инсулина не только основной опухолью, но и метастазами.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, злокачественная инсулинома, клинические «маски», гормональная активность, циторедуктивная дистальная резекция поджелудочной железы.

(Для цитирования: Атаманов В.М., Демичева Т.П., Хазанова Л.В. Злокачественная инсулинома: от частного к общему. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 162-165)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-162-165

**V.M. ATAMANOV, T.P. DEMICHEVA, L.V. KHAZANOVA**

Perm State Medical University named after Acad. E.A. Vagner, Perm

## Malignant insulinoma: from the private to the general

**Contact details:****Atamanov V.M.** – PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology**Address:** 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614000, **tel.** (342) 239-32-83, **e-mail:** atamanov\_vm@mail.ru

The authors present their clinical observations of two patients with malignant insulinoma. Diagnosis of this neuroendocrine tumor was hampered by various neuropsychiatric clinical «masks». Treatment of convulsive and psychopathological states was conducted, but the revealed disorders were not relieved. Only intravenous introduction of a large volume of 40% glucose improved the condition. Patients had a significant increase of insulin and C-peptide level in blood and a tumor-like formation in the pancreatic tail with invasion into the surrounding tissues. In the first case, only symptomatic therapy with somatostatin analogues and intravenous glucose was administered (or the patients consumed a large amount of sweet food). In the second case, in addition to this, cytoreductive distal resection of the pancreatic tail was performed. Hypoglycemic states and coma often occurred in both patients. This may be explained by a large amount of insulin secretion by not only the main tumor, but also metastases.

**Key words:** neuroendocrine tumors, malignant insulinoma, clinical «masks», hormonal activity, cytoreductive distal pancreatic resection.

(For citation: Atamanov V.M., Demicheva T.P., Khazanova L.V. Malignant insulinoma: from the specific to the general. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 162-165)

Гипогликемический синдром проявляется активацией симпатической нервной системы и психотической симптоматикой. Уровень гликемии при этом ниже 2,2 ммоль/л. Среди редких причин гипогликемий удается выявить и нейроэндокринные опухоли

(НЭО), такие как доброкачественные и злокачественные инсулиномы. Инсулинома формируется из бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Опухоли, как правило, гиперваскулярные, одиночные и небольшие, 90% имеют размеры ме-



нее 2 см [1-5]. Опухоль продуцирует аномальное количество инсулина, действие которого приводит к рецидивирующим гипогликемиям.

Инсулиномы составляют 60-75% гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и встречаются с частотой от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в год [4, 5]. Почти все инсулиномы расположены в поджелудочной железе, хотя были описаны случаи эктопического расположения в двенадцатиперстной кишке, подвздошной кишке, легких и шейке матки [6, 7]. В отличие от других нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, большинство инсулином являются опухолями низкой степени злокачественности. Спорадические инсулиномы (не связанные с синдромом МЭН-1) в 85-90% имеют доброкачественное течение [8, 9].

По разным данным [10, 11], 5-10% инсулином являются злокачественными и имеют такие же клинические симптомы, что и доброкачественные, которые, как правило, одиночные и крупные, в среднем 6 см в диаметре. Средняя выживаемость пациентов с выявленной злокачественной инсулиномой — 4 года [10, 12].

Обоснование диагноза инсулиномы базируется на характерной для нее триаде Уиппла [13, 14]:

1. Голодание или физическая нагрузка способствует возникновению симптомов гипогликемии, вплоть до потери сознания.
2. Во время приступа уровень глюкозы крови снижается до 2,2 ммоль/л и меньше.
3. Пероральный прием сахаросодержащих продуктов, либо внутривенное введение глюкозы быстро купирует приступ.

**Наблюдение 1.** Пациент Л., 62 года, доставлен в эндокринологическое отделение КМСЧ №1 г. Перми в 2015 году с жалобами на повторяющиеся тонико-клонические судороги длительностью до 2-3 минут, после судорог — явления дезориентации. Подобная симптоматика появляется с периодичностью 1-4 раза в неделю. Считает себя больным в течение последнего года, когда у него впервые появились судорожные припадки. По месту жительства диагностирована эпилепсия, но прием карбамазепина без эффекта. Во время госпитализации неоднократно у больного наблюдались тяжелые приступы судорог с дезориентацией, сознание спутанное, кричит, отбивается от персонала, гликемия 0,9-1,2 ммоль/л. После введения 60-80 мл 40% глюкозы в/в состояние улучшалось, купировалась тахикардия, постепенно снижалось АД до нормы. В отделении больному Л. медработники были вынуждены ежедневно вводить до 250 мл 10% глюкозы в/в 2 раза в день. На этом фоне гликемия — 1,4-10,4 ммоль/л. Дробное питание каждые 2-3 часа.

Данные исследований: глюкоза крови — 2,4 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л). Уровень инсулина — 72,4 мкМЕ/мл (6,0-27,0 мкМЕ/мл). При УЗИ брюшной полости выявлено очаговое образование в поджелудочной железе 26 мм, образования в печени 9-26 мм. На КТ с контрастированием найдены гипervasкулярные образования хвоста поджелудочной железы (6,4x3,4 см), забрюшинного пространства (4,3x3,4 см, впереди от почечной вены), множественные — в печени, диаметром 1,0-3,0 см.

В хирургическом отделении проведена диагностическая лапароскопия, биопсия левой доли печени. Заключение морфолога: нейроэндокринный рак (НЭР) с выраженным образованием сосудов, не исключается метастазирование.

Состояние расценено, как нейроэндокринный рак поджелудочной железы, IV стадии (ПанНЭР). На проведенном консилиуме предложено симптоматическое лечение, химиотерапия, аналоги соматостатина (АСС), т.к. хирургическое лечение сопряжено с высоким риском летальности. Пациенту рекомендовано частое употребление

сладкой пищи, при необходимости введение 40% глюкозы. Смерть пациента наступила через 10 месяцев от манифестации заболевания.

**Заключительный диагноз:** нейроэндокринный рак поджелудочной железы: злокачественная инсулинома с региональными и отдаленными метастазами (ПанНЭР, G3; T4,N1,M1, IV стадия).

**Наблюдение 2.** Пациентка К., 56 лет. Поступила в отделение эндокринологии ГБУЗ ПККБ в 2016 году. Доставлена транспортом санавиации на постоянном введении 20% глюкозы, отключение от инфузионной системы приводило к потере сознания. Контакт затруднен, гликемия в пределах 0,9-2,2 ммоль/л. После болюсного введения 60 мл 40% глюкозы у пациентки удалось собрать анамнез. Жалобы: на выраженную слабость, головокружение, тошноту, многократно повторяющиеся в течение суток эпизоды потери сознания.

Сахарный диабет 2 типа у больной выявлен 30 лет назад. Углеводный обмен компенсировала пероральными сахароснижающими препаратами. В сентябре 2015 года — первый эпизод потери сознания при гликемии 1,1 ммоль/л. Но был продолжен прием сахароснижающих препаратов. Пациентка самостоятельно отменила их через полгода. К этому времени уже 4 раза были эпизоды потери сознания. Последние 4 месяца потери сознания у больной появлялись 1-4 раза в сутки даже на фоне приема сладкой пищи.

Результаты лабораторных исследований крови: С-пептид — 5280,0 пмоль/л (160-1100 пмоль/л), инсулин — 1439,0 пмоль/л (17,8-173,0 пмоль/л). Гликемический профиль на фоне постоянной инфузии 20% глюкозы (500 мл/сутки): 1,4-9,4 ммоль/л, контроль каждые 2 часа. При уровне глюкозы ниже 2,5 ммоль/л — болюсное введение 20 мл 40% глюкозы. Также вводился Октреотид по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно.

На КТ грудной и брюшной полости: в теле и хвосте поджелудочной железы определяется опухолевое образование неправильной формы, состоящее из нескольких узлов, выступает за контур железы, умеренно накапливает контраст, несколько меньше, чем паренхима поджелудочной железы. Примерные размеры 45x22x28 мм, контуры несколько размыты. Образование обрастает селезеночную вену и селезеночную артерию от устья, определяется по левой боковой и верхней стенке брюшного ствола.

Предварительный диагноз: Злокачественное новообразование поджелудочной железы, гормонально-активное: инсулинома.

Переведена в хирургическое отделение. Проведено оперативное лечение. При ревизии органов брюшной полости: желчный пузырь увеличен, в сращениях, содержит конкременты. В дистальном отделе поджелудочной железы пальпируется деревянистой плотности опухоль с инвазией в корень мезоколон слева. В процесс вовлечены селезеночные сосуды, левая желудочная артерия и вена, визуализированы увеличенные лимфоузлы по ходу левых желудочных сосудов и аорты. Ввиду выраженного ожирения удалить опухоль единым блоком не представляется возможным. Выполнена спленэктомия. Опухоль выделена из забрюшинного пространства, проведен тоннель левее перешейки поджелудочной железы, железа пересечена. Дистальный фрагмент железы вместе с опухолью отделен от нижних брыжеечных сосудов. Выполнена циторедуктивная дистальная резекция поджелудочной железы. Выполнена холецистэктомия. Гистологическое исследование. Поджелудочная железа — опухоль поджелудочной железы состоит из анаплазированных клеток, формирующих фиброзные структуры. В фиброзной строме встречаются очаги обызвествления. Опухоль врастает в капсулу и сосуды. Желчный пузырь — стенка желчного пузыря фиброзирована с полнокровными сосудами, во всех слоях лимфоплазмозитарная инфильтрация. Селезенка — строение селезенки сохранено, фолликулы четкие, пульпа полнокровная, фиброз капсулы и центральных артерий. Заключение: Злокачественная опухоль из эндокринных клеток поджелудочной железы. Хронический калькулезный холецистит.

**Заключительный диагноз:** нейроэндокринный рак поджелудочной железы: злокачественная инсулинома с региональными и отдаленными метастазами (ПанНЭР, G3, T4, N1, M1, IV стадия).

В послеоперационном периоде, в реанимации сохранялась ежедневная рвота желчью, выраженная энцефалопатия, гиперинсулинемия: С-пептид — 1999,0 пмоль/л (160-1100 пмоль/л), инсулин — 418,60 пмоль/л (17,80-173,00 пмоль/л). Продолжено введение 20% глюкозы (500 мл/сутки), а также — АСС. Выписана под наблюдение онколога, эндокринолога по месту жительства, рекомендована симптоматическая терапия: дробное питание небольшими порциями сложных углеводов 5-6 раз в день, также введение сандостатина (октреотида) короткого действия по 0,1 мл п/к 1-2 раза в день. Смерть пациентки через 1,5 года от манифестации заболевания.

### Обсуждение

Клинические проявления инсулином разнообразны и неспецифичны. Органические гипогликемии могут скрываться за неврологическими масками: эпилептические припадки, вегетативные пароксизмы — панические атаки, транзиторные ишемические атаки, гиперсомнические расстройства. Наблюдаются также психотические состояния (расстройства поведения, эйфория, агрессия, галлюцинации, психомоторное возбуждение) [4, 5, 7]. Схожесть симптомов с неврологическими заболеваниями, а также редкая встречаемость значительно затрудняют диагностику инсулином. Ошибочные диагнозы устанавливаются у 3/4 больных инсулиномами [4, 6, 7]. Чаще среди ошибочных диагнозов встречались: эпилепсия (34%), опухоль головного мозга (15%), вегетососудистая дистония (11%), диэнцефальный синдром (9%), а также психозы и неврастения (3%) [8, 9, 14]. В первом наблюдении пациенту был установлен ошибочный диагноз эпилепсия и в течение 8 месяцев он без эффекта принимал Карбозепин. Во втором случае, несмотря на то, что пациентка и ее лечащий врач понимали, что потеря сознания в ее случае связана именно с рецидивирующими гипогликемиями, прием пероральных сахароснижающих препаратов стал логичным объяснением и замаскировал органическую природу.

Средняя продолжительность заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза составляет 3-4 года, а в некоторых случаях достигает 10 лет. В первый год заболевания инсулиномы диагностируют менее чем в 10% случаев [5, 13]. В обоих приведенных нами случаях диагноз был поставлен менее чем через год от начала клинических проявлений гиперинсулинемии (11 месяцев в первом случае и 4 месяца во втором), что связано со скоростью нарастания клиники (в течение нескольких месяцев) из-за злокачественной природы опухоли. К моменту постановки диагноза в первом случае уже имелись метастазы, во втором случае — прорастание опухоли в окружающие ткани. По-видимому, при избытке инсулина включаются механизмы защиты, активируется гликогенез, липогенез, что проявляется увеличением массы тела. Аналогичная ситуация возникает при длительной передозировке инсулина при лечении сахарного диабета: увеличение веса, формирование синдрома Сомоджи. Учитывая относительную автономию при функционировании опухоли, вероятно, рассчитывать на трансформацию химической структуры синтезирующегося инсулина или инсулиноподобного вещества не приходится. Можно предполагать, как одну из защитных реакций, включение механизмов конформации

инсулиновых рецепторов тканей. Такой механизм описан при сахарном диабете 2-го типа, но этот механизм развивается длительным эволюционным путем, и, по-видимому, не успевает сформироваться при быстром и в большом объеме выброса инсулина в системный кровоток при инсулиноме. При исчерпании механизмов защиты и адаптации ярко манифестирует клиника инсулиномы. В этиологии и патогенезе злокачественных нейроэндокринных опухолей обнаруживают соматические мутации в онкогенах и антионкогенах (делеции участков хромосом, метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов) [15, 16]. Авторы указывают, что носительство герминальной мутации (мутации в половых клетках) является единственным фактором, увеличивающим риск нейроэндокринного новообразования [16]. Роль внешних факторов (курение, алкоголь, профвредности) в происхождении нейроэндокринных опухолей (НЭО) отрицается [1, 2]. Генетические нарушения при панкреатических нейроэндокринных раках значительно отличаются от панкреатических нейроэндокринных опухолей и представляют, в основном, мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как: TP53, RB1 bCD-KN2A [1, 2, 4].

Инсулинома относится к нейроэндокринным опухолям, то есть опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина. В наших случаях опухоль плотная, значительного размера, из анаплазированных клеток, принадлежность которых трудно идентифицировать, располагалась в хвосте поджелудочной железы с распространением на соседние органы. Наиболее вероятно, что опухоль развилась из бета-клеток поджелудочной железы [8, 10, 17].

«Золотым стандартом» в диагностике инсулином является тест с 72-часовым голоданием. В обоих случаях пациенты попали в поле зрения эндокринологов, когда без постоянного инфузионного введения глюкозы симптомы гипогликемии наступали очень быстро, поэтому проведение теста не понадобилось. Ожирение может быть маской инсулиномы [22]. Хирургическое удаление опухоли поджелудочной железы, предпринятое во втором случае, не принесло желаемого результата, так как синтез инсулина продолжался в оставшихся метастазах.

После хирургического лечения инсулином, а оно является единственным радикальным, выздоровление наступает в 75-98% случаев [17-19]. При панкреатической карциноме оптимальны радикальные операции: удаление основного очага и выявленных метастазов, и большие опухоли не являются противопоказанием к ее проведению. Перед операцией должны быть назначены аналоги соматостатина для предупреждения криза. При лечении ПанНЭР — инсулиномы, G 3; T4, N1, M1 используют комбинированную терапию химиотерапевтическими и таргетными препаратами (темозололамид с эверолимусом) [20, 21].

В первом случае от проведения операции отказались, так как имелись множественные метастазы, и риск хирургического вмешательства превышал пользу. Во втором случае операция была проведена, однако эпизоды гипогликемии у пациентки не были ликвидированы. Оба пациента выписаны под наблюдение по месту жительства с рекомендацией проведения симптоматической терапии. Смерть пациентов наступила через 10 и 18 месяцев от момента постановки диагноза.



Таким образом, при оценке клинико-лабораторных проявлений инсулиномы, необходимо помнить об особенностях регуляции углеводного обмена в норме и при патологии.

### Выводы

1. У обоих пациентов диагностика заболевания затруднялась наличием неврологической либо психопатологической «маски», при этом использование противозлептического препарата не купировало судорожный синдром.

2. Циторедуктивная операция, реализованная у второй пациентки, не привела к устойчивому купированию судорожного синдрома, так как инсулин в большом количестве продолжал секретироваться метастазами.

3. Для стабилизации состояния пациентов перед операцией, кроме введения гипертонического раствора глюкозы, считаем целесообразным использовать, как и после операции, аналоги соматостатина.

### Атаманов В.М.

<http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маргошия Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные подходы к лечению // Вопросы онкологии. — 2018. — Т. 64, №4. — С. 830-839.
2. Гафтон И.Г., Семиглазов В.В., Мацко Д.Е., и др. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2016. — Т. 27, №2. — С. 17-32.
3. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8 end. Staging Manual. — Chicago: Springer, 2017. — P. 407-419.
4. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): Патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 2). // Проблемы эндокринологии. — 2017. — 63 (4). — С. 245-256.
5. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): топическая, патоморфологическая и генетическая диагностика, лечение. Обзор литературы (часть 2) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — 63 (5). — С. 346-355.
6. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли подже-

лудочной железы (инсулинома, гастринома) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2015. — №6. — С. 53-58.

7. Кривко А.А., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и соавт. Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы // Проблемы эндокринологии. — 2013. — №5. — С. 36-41.

8. Zhao Y.P., Zhan H.X., Zhang T.P. et al. Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution // J. Surg. Oncology. — 2011. — Vol. 103. — P. 169-174.

9. Andronesi D., Andronesi A., Tonea A., Andrei S. Insulinoma of the pancreas: analysis of a clinical series of 30 cases // Chirurgia (Bucur). — 2009. — Nov-Dec. — 104 (6). — P. 675-85.

10. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Егоров А.В., и др. Злокачественная инсулинома // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 85, №5. — С. 10-14.

11. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S. Well-Differentiated Pancreatic Tumor / Carcinoma: Insulinoma // ENETS Guidelines. — 2007. — P. 6-20.

12. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma // Cancer Treat Res. — 2010. — Vol. 153. — P. 235-252.

13. Котов С.В., Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Диагностика и лечение пароксизмальных псевдоэпилептических состояний в работе врача общей практики // Альманах клинической медицины. — 2004. — №7. — С. 315-327.

14. Хацимова Л.С., Каронова Т.Л., Цой У.А., и др. Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика // Проблемы эндокринологии. — 2017. — 63 (4). — С. 212-218.

15. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуно-эндокринологии. — М.: ЗАО «Шико», 2014. — 752 с.

16. Toumpanakis C.G., Caplin M.E. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumors // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 729-732.

17. Кригер А.Г., Кочатков А.В., Лебедева А.Н., и др. Инсулинома: современное состояние проблемы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2010. — №1. — С. 66-70.

18. Baba Y., Miyazono N., Nakajo M., et al. Localization of insulinomas: Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS // Acta Radiol. — 2000. — Vol. 41. — P. 172-177.

19. Frilling A., Modlin I.M., Kidd M. et al. Recommendation for management of patients with neuroendocrine liver metastases // Lancet Oncol. — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 8-21.AL10

20. Deprez P.H., Claessens A., Borbath I., et al. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma // Acta Gastroenterol. Belg. — 2008. — Vol. 71 (3). — P. 333-7.

21. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S., et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326 (8). — P. 519-23.

22. Малолеткина Е.С., Гурова О.Ю., Фадеев В.В., др. Случай инсулиномы, выявленной у пациента после бариатрической операции по поводу морбидного ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т. 16, №1. — С. 74-80.

УДК 616.441-008.61-06

**З.А. АФАНАСЬЕВА<sup>1,2</sup>, А.В. ГАЛЕЕВА<sup>3</sup>, М.Р. ШАЙДУЛЛИНА<sup>3,4</sup>, Г.Ш. ИМИНОВ<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань<sup>3</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань<sup>4</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Синдром множественных эндокринных неоплазий 2Б типа. Клинические случаи

### Контактная информация:

**Афанасьева Зинаида Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заведующий центром для диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36, **тел.** +7-917-886-29-23, **e-mail:** z-afanasieva@mail.ru

**Цель статьи** — систематизация современных сведений о синдроме множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2Б типа.

**Заключение.** Приведенные клинические наблюдения демонстрируют необходимость настороженности детских эндокринологов, педиатров, эндокринологов в отношении синдрома МЭН 2Б, что может способствовать ранней диагностике заболевания, проведению своевременного адекватного лечения и, в целом, улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2Б типа, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы.

(Для цитирования: Афанасьева З.А., Галеева А.В., Шайдуллина М.Р., Иминов Г.Ш. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2Б типа. Клинические случаи. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 166-169)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-166-169

**Z.A. AFANASIEVA<sup>1,2</sup>, A.V. GALEEVA<sup>3</sup>, M.R. SHAIDULLINA<sup>3,4</sup>, G.Sh. IMINOV<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan<sup>2</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan<sup>3</sup>Children's Republic Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan

## Multiple endocrinal neoplasia, 2 B type. Clinical cases

### Contact details:

**Afanasieva Z.A.** – MD, Professor of the Oncology, Radiology and Palliative Medicine Department, Head of the Center for the diagnosis and treatment of patients with thyroid and other endocrine organs tumors

**Address:** 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-886-29-23, **e-mail:** z-afanasieva@mail.ru

**Objective** — to systematize the modern data on multiple endocrine neoplasia syndrome, type 2B (MEN 2B).

**Conclusion.** The presented clinical observations demonstrate that children's endocrinologists, pediatricians, and endocrinologist must be wary about MEN 2B syndrome. It may facilitate early diagnostics, timely treatment and improve prognosis in general.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN), type 2B, thyroid medullar cancer, pheochromocytoma.

(For citation: Afanasieva Z.A., Galeeva A.V., Shaidullina M.R., Iminov G.Sh. Multiple endocrinal neoplasia, 2 B type. Clinical cases. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 166-169)

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2Б относится к числу редких заболеваний, составляет около 5% всех случаев синдрома МЭН 2 [1-7]. МЭН 2Б (синдром Горлинга) характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) (в более 90% случаев), двухсторонней феохромоцитомы (45%), диффузного ганглионейроматоза слизистых (100%), марфано-подобной внешности (65%), костно-мышечных на-

рушений (полая стопа, воронкообразная грудная клетка, слабость проксимальных мышц) [1, 2, 5, 8]. Для МЭН 2Б характерно более раннее развитие и агрессивное течение МРЩЖ, что определяет самый серьезный прогноз для жизни больных с этим синдромом [2, 5, 8-10]. В основе возникновения синдромов МЭН 2 — герминальные точечные активирующие мутации протоонкогена RET, наследуемые аутосомно-доминантно, либо, более чем в 50%



случаев, возникающие «de novo» [1, 2, 5, 7, 8, 11, 12]. Для синдрома МЭН 2Б характерны мутации в следующих кодонах: 912, 918, 922, 883, 804, 768 [2, 8, 11]. Мутация М 918 Т (16 экзон) имеется более, чем у 95% пациентов с МЭН 2Б и определяет самый высокий риск ранней манифестации и метастазирования МРЩЖ [2, 5, 8, 10-12]. Заподозрить у пациента синдром МЭН 2Б можно уже на основании наличия множественных невриноом слизистых и характерных фенотипических черт. Однако чаще всего диагноз устанавливается с выявлением МРЩЖ [1, 3, 9, 10]. По данным литературы, средний возраст манифестации МРЩЖ при синдроме МЭН 2Б составляет 10 лет, средний возраст выявления феохромоцитом как компонента синдрома — 12-33 лет [1, 3, 5, 9, 10]. Для постановки диагноза МЭН 2Б необходим молекулярно-генетический анализ — подтверждение характерных мутаций RET-протоонкогена. При наличии семейного анамнеза открывается возможность для ранней, в том числе антенатальной генетической диагностики данного синдрома с последующим решением вопроса о проведении профилактической тиреоидэктомии в раннем возрасте, в соответствии с уровнями риска [2, 8, 9, 11, 13]. В отличие от спорадических случаев МРЩЖ, для медуллярного рака при герминальных мутациях гена RET характерно многофокусное поражение щитовидной железы и манифестация в детском возрасте [2-4, 8, 10-12]. Ультразвуковая диагностика МРЩЖ едина и неспецифична: как правило, это солидные гипоехогенные узлы с крупными гиперэхогенными включениями, не дающими акустической тени (амилоид) [3, 4]. Д.О. Газизова, Д.Г. Бельцевич [12] считают, что для МРЩЖ характерны больший размер и более частая встречаемость кистозных изменений по сравнению с папиллярным раком. Кальцитонин — высокочувствительный биохимический маркер МРЩЖ, как первичного, так и его рецидива. Патогномоничным для МРЩЖ считается также повышение раково-эмбрионального антигена (РЭА) [8, 10, 11]. Для выявления феохромоцитом применяются лучевые (КТ надпочечников, средостения, брюшной полости) и биохимические методы (метанефрины, норметанефрины суточной мочи). Лечение больных с синдромом МЭН 2Б включает удаление феохромоцитом, тиреоидэктомию с профилактической или лечебной лимфодиссекцией [2, 8, 10, 11, 14]. В последние годы лечения нерезектабельного, местно-распространенного, метастатического МРЩЖ, в том числе при синдромах МЭН, применяется таргетная терапия тирозинкиназами ингибиторами [15, 16]. В России в настоящее время зарегистрирован вандетаниб (Капрелса) — ингибитор киназ генов RET, MET, VEGFR2, в таблетках по 100 и 300 мг [8, 12].

Имеем клинический опыт ведения трех больных с синдромом МЭН 2Б.

### Клиническое наблюдение 1

Пациент Н., 15 лет, 5 месяцев поступил в эндокринологическое отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) г. Казани в сентябре 2013 г. с жалобами на многоузловую зоб. Из анамнеза известно, что ребенок в возрасте 11 лет оперирован в онкологической клинике по поводу папилломатоза языка (гистологический диагноз — фибропапиллома языка). Семейный анамнез по эндокринной патологии неотягощен.

При объективном осмотре обращали на себя внимание высокорослость, марфаноподобный тип

внешности, множественные невриномы языка, губ, деформация грудной клетки по типу сердечного горба. УЗИ щитовидной железы (ЩЖ): общий объем — 23,2 мл (до 11,36). В правой доле — два неоднородных образования размерами 26x35 мм и 20x26 мм, с гипоехогенным ободком, с выраженным смешанным кровотоком, с полостными включениями до 9 мм, в левой доле — гиперэхогенное образование 5x9 мм без кровотока. При тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) узловых образований — фолликулярная опухоль и коллоидный зоб. Пересмотр препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина — медуллярный рак. Кальцитонин крови — 5402 пг/мл (до 70), РЭА — 156,5 нг/мл (0-5), хромогранин А — 23,07 Ед/л (2-18). По УЗИ и РКТ брюшной полости (с внутривенным контрастированием) — образование левого надпочечника, накапливающее контраст. Метанефрины суточной мочи — 877 мкг (менее 320), норметанефрины — 375 мкг (менее 390). При суточном мониторинге артериального давления его повышенный зарегистрировано не было. Сканирование всего тела с MIBG — очаги накопления РФП в области образования правой доли ЩЖ и левого надпочечника. МРТ головного мозга: данные за объемное образование гипофиза около 7,1 мм в диаметре с неровными контурами, неоднородной мягкотканой плотности с признаками контрастного усиления. Признаки гормональной активности аденомы гипофиза отсутствуют.

Молекулярно-генетическое исследование — гетерозиготная мутация p.M918T (c.2753 T>C) в гене RET. Тип наследования — аутосомно-доминантный, мутация «de novo».

В октябре и декабре 2013 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина больному были выполнены тиреоидэктомия, ревизия лимфоколлекторов шеи, левосторонняя адреналэктомия. Гистологическое заключение: узел в правой доле ЩЖ (5,2 см) — медуллярный рак, узел в левой доле (0,6 см) — медуллярный рак, фон — очаговая гиперплазия С-клеток, в надпочечнике — феохромоцитомы. Послеоперационный диагноз — МРЩЖ, pT3mN0M0, III стадия, (TNM 2009 г.), феохромоцитомы левого надпочечника Синдром МЭН 2 Б.

В течение 5 лет наблюдения кальцитонин крови в пределах 196,0-491,0 пг/мл. При комплексном обследовании субстрата рецидива МРЩЖ не найдено. В 2014 году была диагностирована феохромоцитомы правого надпочечника диаметром 15 мм без артериальной гипертензии и повышения уровней катехоламинов, которая динамически наблюдается. Аденома гипофиза без увеличения размеров и признаков эндокринной активности при динамическом наблюдении. Пациент получает заместительную терапию левотироксином натрия в дозе 150 мкг в сутки.

### Клиническое наблюдение 2

Пациентка С., 35 лет, марфаноподобной внешности. Из анамнеза известно, что в возрасте 9-ти лет наблюдалась по поводу множественных нейрофибром слизистых ротовой полости, языка, губ. В 17 лет была оперирована хирургом по поводу нейрофибром губ. В течение нескольких лет наблюдалась эндокринологом по поводу многоузловой зоба. В 2012 г. в возрасте 28 лет по поводу зоба была оперирована (струмэктомия) хирургом по месту жительства. Гистологически выявлен МРЩЖ. Повторно была оперирована в клинике Германии,



где выполнена тиреоидэктомия с двухсторонним фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи с лимфатическими узлами. Послеоперационный диагноз — МРЩЖ, pT4N1bM0, IV стадия. На основании сочетания нейрофиброматоза слизистых и МРЩЖ заподозрен синдром МЭН 2Б. Было выполнено молекулярно-генетическое исследование — выявлена типичная мутация в гене RET, в 918 экзоне (с.2753 T>C). Мутация «de novo». Далее активно, на основании данных РКТ надпочечников, повышения уровней катехоламинов мочи, выявлены феохромоцитомы обоих надпочечников. Были выполнены правосторонняя адреналэктомия и резекция левого надпочечника. В последующие 6 лет наблюдается онкологом и эндокринологом РКОД МЗ РТ. Получает заместительную терапию по поводу гипотиреоза, гипокортицизма и гипопаратиреоза — левотироксином натрия в дозе 150 мкг в сутки, гидрокортизоном 30 мг в сутки, флудрокортизоном 0,05 мг в сутки, препаратами кальция (2500 мг) и витамина Д3 (альфакальцидол 1 мкг). Отмечается стойкий эутиреоз, компенсация фосфорно-кальциевого, глюко- и минералокортикоидного обменов. При динамическом комплексном обследовании данных за местный рецидив и метастазы МРЩЖ, рецидив феохромоцитомы не найдено. Однако при динамическом наблюдении отмечается некоторый прирост уровня кальцитонина крови: 366,3-671,6-887,39-816,07 пг/мл (0,68-32,26), а также уровня PЭА: 5,59-6,19 нг/мл (0-5), что расценивается как маркерная персистенция заболевания и требует дальнейшего динамического наблюдения.

### Клиническое наблюдение 3

Пациент М., 15 лет, поступил в отделение онкогематологии ДРКБ МЗ РТ в марте 2019 г. с жалобами на новообразование в области шеи, одышку, затруднение дыхания, боли в животе. С декабря 2014 г. наблюдался эндокринологом по месту жительства по поводу задержки физического развития, дефицита питания (возраст 11 лет 4 месяца, рост 140 см, SDS роста -0,55, вес 27 кг, индекс массы тела (ИМТ) 13,78 кг/кв.м, SDS ИМТ -2,27) и субклинического гипотиреоза (ТТГ до 7 мкМЕ/мл, при норме 0,23-3,9 мкМЕ/мл), получал заместительную терапию левотироксином натрия в дозе 25 мкг в сутки.

В мае 2015 г. впервые выполнено УЗИ ЩЖ, выявлено увеличение тиреоидного объема до 6,1 мл (до 4,2 мл) и изменение УЗ структуры органа (узловые образования правой доли 12,45x12,43 мм и 14,89x15,05 мм, кальцификат в левой доле 2,95x1,92 мм). Был выставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита, продолжена терапия левотироксином. Ребенок однократно консультирован онкологом, была рекомендована ТАПБ узлового образования ЩЖ. ТАПБ не проводилась. В январе 2018 г. при плановой флюорографии выявлен диссеминированный процесс в легких. Консультирован фтизиатром. При комплексном обследовании данных за активную и латентную туберкулезную инфекцию не получено.

В связи с полисистемностью патологии ребенок был направлен для обследования в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ. РКТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и органов шеи: двухсторонний диссеминированный процесс в легких с кальцинацией, увеличенные обызвествленные внутригрудные лимфатические узлы. Множествен-

ные мелкие кальцинаты печени и абдоминальных лимфатических узлов. Надпочечники — без очаговых изменений. Признаки увеличения ЩЖ с компримированием просвета трахеи. Выполнена ТАПБ узлового образования ЩЖ — цитологическая картина МРЩЖ.

Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переводится в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им Д. Рогачева. Проведены УЗИ, МСКТ органов шеи и грудной клетки. Вся правая доля ЩЖ представлена объемным образованием неоднородной структуры со смешанным кровотоком размерами 24x27x45,5 мм — 15,5 мл, плотностью 33-50 HU, полукольцом охватывающим трахею, сужающим ее просвет до 9 мм. Образование также компримирует пищевод. В левой доле ЩЖ — немногочисленные мелкие гипоехогенные образования. Отмечается сужение просвета правой внутренней яремной вены до щелевидного, вероятно за счет компрессии увеличенными лимфатическими узлами. Имеются множественные увеличенные регионарные лимфоузлы шеи. Множественные очаги и фокусы уплотнения легочной ткани, большая часть очагов в легких кальцинирована. В телах Th1-L1 — множественные очаги деструкции. Прокальцитонин крови 257 нг/мл (менее 0,5), PЭА — 361,63 нг/мл (до 5). Метанефрины, норметанефрины в суточной моче — в рамках возрастного референсанормы: 49,8 мкг/сут и 68 мкг/сут. ПЭТ КТ всего тела с 18-F-дезоксиглюкозой — множественные очаги патологической метаболической активности в образовании ЩЖ, лимфатических узлах шеи, средостения, в легких, кишечнике, костях. В надпочечниках патологической метаболической активности не выявлено. Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование, обнаружен гетерозиготный вариант в гене RET: NM 020975 с. 2753T>C, pM918T. Проверены родители ребенка — мутация «de novo».

Для дальнейшего ведения ребенка проведен консилуим с участием ведущих специалистов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Заключение: МРЩЖ, pT4N1bM1, IV стадия (TNM 2017 г.). Синдром МЭН 2Б. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность. С учетом распространенности опухолевого поражения проведение радикального хирургического лечения невозможно. Рекомендована таргетная противоопухолевая терапия вандетанибом. С паллиативной целью ребенку наложены трахеостома и гастростома. Инициирована терапия вандетанибом в дозе 100 мг в сутки.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения иллюстрируют необходимость онкологической настороженности детских эндокринологов, педиатров, эндокринологов в отношении узловых образований щитовидной железы. Сочетание узловой патологии щитовидной железы и характерных фенотипических черт — марфаноподобной внешности, невринном слизистых, должны настораживать врачей в отношении синдрома МЭН 2Б. Ранняя диагностика синдрома МЭН 2Б необходима для раннего радикального лечения компонентов синдрома, что позволит улучшить прогноз для жизни пациентов.

**Афанасьева З.А.**

<http://orcid.org/0000-0002-6187-2983>

**Галеева А.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-4951-3195>

**Шайдуллина М.Р.**<http://orcid.org/0000-0002-2783-5759>**Иминов Г.Ш**<http://orcid.org/0000-0002-8427-4038>**Конфликт интересов**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Полякова Е.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа // Хирургия. — 2002. — №2. — С. 4-9.
2. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии. — Новосибирск: Наука, 2012.
3. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Новые подходы к диагностике и лечению наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. — 2007. — №4. — С. 4-7.
4. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 110-121.
5. Ferreira C.V., Siqueira D.R., Ceolin L., Maia A.L. Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management // Cancer Manag. Res. — 2013 May 8. — 5. — P. 57-66 [PubMed].
6. Raue F., Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management // Hormones (Athens). — 2009. — 8. — P. 23-28. [PubMed].
7. Yip L., Cote G.J., Shapiro S.E., et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship // Arch. Surg. — 2003. — 138. — P. 409-416. [PubMed].
8. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (Проект национальных клинических рекомендаций) // Эндокринная хирургия. — 2012. — №1. — С. 5-17.
9. Казубская Т.П., Козлова В.М., Амосенко Ф.А., и др. Современные подходы в лечении медуллярного рака щитовидной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, №3. — С. 64-69.
10. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // Williams Textbook of Endocrinology. — Sunderly. Philadelf, 2008. — P. 1705-1734.
11. Бельцевич Д.Г., Герасименко О.А., Фадеев В.В., и др. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2009. — Т. 5, №3. — С. 3-36.
12. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. — 2013. — №3. — С. 4-21.
13. Braukhoff M., Machens A., Lorenz K. et al. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B / Перевод О.В. Симакиной // Новости мировой эндокринной хирургии. — 2013. — №3. — С. 23-25.
14. Scollo C., Baudin E., Travagli J.P., et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — 88 (5). — P. 2070-2075. [PubMed].
15. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: multitargeted or single-targeted? // World J. Clin. Oncol. — 2011. — 2 (2). — P. 80-93. [PMC freearticle] [PubMed].
16. Wells S.A. Jr., Gosnell J.E., Gagel R.F., et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // J. Clin. Oncol. — 2010. — 28 (5). — P. 767-772. [PMC free article] [PubMed]

**НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ****НАЙДЕНА НОВАЯ ФУНКЦИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА**

Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует работу щитовидной железы. Но, оказалось, независимо от своих привычных функций, он также может способствовать росту костей. К такому выводу пришли ученые из Медицинского центра Маунт Синай в Нью-Йорке, передает Zeeenews.com.

Ранее эта же группа ученых обнаружила, что ТТГ подавляет выработку остеокластов – вида костных клеток, которые выводят костную ткань из организма. А недавно они выяснили: данный гормон активирует остеобласты – клетки, отвечающие за формирование костей. Это открытие станет прорывом в области лечения остеопороза и других заболеваний, приводящих к потере костной массы, например, рака.

«Остеопороз – это нарушение равновесия между процессами образования и разрушения костей в теле. Результаты нашей работы лягут в основу нового метода борьбы с недостаточным образованием костной ткани. А раз ТТГ вызывает рост костей, то придется переосмыслить роль самих желез и того, как они функционируют», – говорит Мона Зейди, профессор медицины и директор Программы по исследованию костной ткани Медицинской школы Маунт Синай.

Источник: Meddaily.ru

УДК 616.441-007.62-006.5-036

**О.Ф. БЕЗРУКОВ<sup>1</sup>, Д.В. ЗИМА<sup>1</sup>, В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО<sup>1</sup>, О.Р. ХАБАРОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Крымский медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, г. Симферополь<sup>2</sup>Городская больница №1, г. Севастополь

## Абберантный зоб (клинические наблюдения)

**Контактная информация:****Безруков Олег Филиппович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии**Адрес:** 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, **тел.** +7-978-725-76-60, **e-mail:** klinika\_csmu@mail.ru

*В статье приведены исторические сведения, касающиеся выявления абберантного зоба. Представлен рисунок областей наиболее частого возникновения эктопии ткани щитовидной железы, приведены статистические данные частоты выявления подобной патологии. Рассмотрены эмбриологические этапы развития щитовидной железы. Указаны клинические признаки абберантного зоба, диагностические приемы и показания к хирургическому лечению. Рассмотрены клинические случаи язычного и загрудинного зоба.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, абберантный зоб, язычный зоб, загрудинный зоб, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Безруков О.Ф., Зима Д.В., Михайличенко В.Ю., Хабаров О.Р. Абберантный зоб (клинические наблюдения). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 170-173)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-170-173

**O.F. BEZRUKOV<sup>1</sup>, D.V. ZIMA<sup>1</sup>, V.Yu. MIKHAILICHENKO<sup>1</sup>, O.R. KHABAROV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>St. Luke Crimean Multi-profile Medical Center, Simferopol<sup>2</sup>City Hospital №1, Sevastopol

## Abberant goiter (clinical observations)

**Contact details:****Bezrukov O.F.** – MD, Professor, Head of the Surgery Department**Address:** 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051, **tel.** +7-978-72-57-660, **e-mail:** klinika\_csmu@mail.ru

*The article provides historical information on the detection of an abberant goiter. A picture of areas of the most frequent occurrence of ectopic thyroid tissue is presented. Statistical data on the frequency of this pathology are given. The embryological stages of thyroid gland development are considered. The clinical signs of abberant goiter, diagnostic techniques and indications for surgical treatment are indicated. Clinical cases of lingual and retrosternal goiter are considered.*

**Key words:** thyroid gland, abberant goiter, lingual goiter, retrosternal goiter, diagnosis, treatment.

(For citation: Bezrukov O.F., Zima D.V., Mikhailichenko V.Yu., Khabarov O.R. Abberant goard (clinical observations). Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 170-173)

Впервые первый случай эктопии щитовидной железы, расположенной у корня языка, описан в 1869 году Хикманом (Hikman). Разросшаяся тиреоидная ткань вызвала сдавление надгортанника, что привело в последствии к смерти от удушья. В России впервые эктопический зоб был описан Я.Б. Зельдовичем в 1897 году. Эктопия ткани обнаруживалась в области шеи, трахеи, подчелюстных лимфатических узлах, в подмышечных впадинах, нечасто в небных миндалинах, в бифуркации сонной артерии, диафрагме и очень редко в гипофизе. Еще реже, находили эктопическую ткань щитовидной железы в других участках тела, удаленных от области шеи (сердце, восходящая аорта, тимус, пищевод, двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь, желудок и поджелудочная железа, тонкий кишечник, печень, надпочечники, яичники, фаллопиевы трубы

и даже влагалище и уретра). Чаще всего абберантная тиреоидная ткань может располагаться вокруг щитовидной железы, по задней ее поверхности, особенно вблизи перешейка. Чаще эктопия щитовидной железы локализуется по ее средней линии вдоль щитовидно-язычного канала [1].

Распространенность данного заболевания в среднем составляет один случай на 100-300 тысяч населения, не имеющих патологии эндокринных желез, и 1 случай на 1000 пациентов с установленным заболеванием щитовидной железы. У умерших по разным причинам пациентов около 7-10% из них имеют эктопию тиреоидной ткани без каких либо клинических проявлений [1].

Наличие добавочных щитовидных желез (абберантный зоб) является предметом интереса как хирургов, так и онкологов, в связи со склонностью



**Рисунок 1. Пациентка И., 36 лет. Лингвальный зоб**

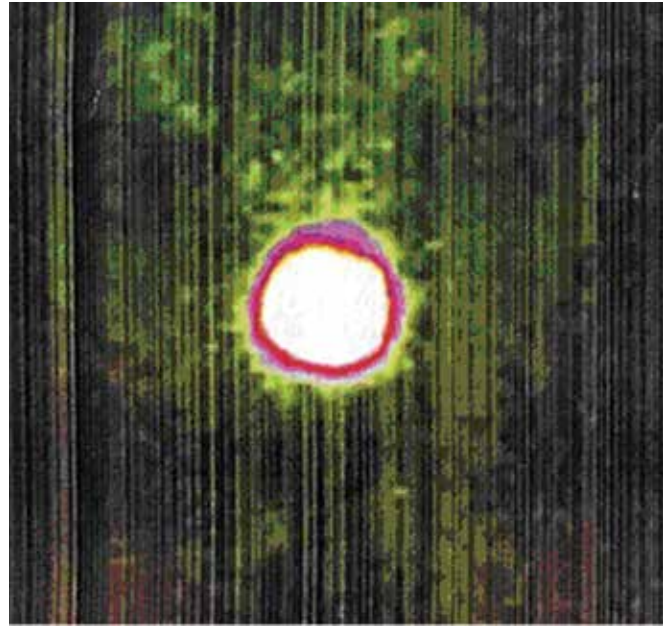
**Figure 1. Patient I., 36 y.o. Lingual goiter**

его к малигнизации и развитию гипотиреоза. Добавочные же щитовидные железы довольно часто являются аномалией развития медиального или латерального зачатка щитовидной железы.

Для понимания этиологии абберантного зоба следует рассмотреть эмбриогенез щитовидной железы. Зачаток щитовидной железы возникает на 3-4-й неделе беременности как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. В процессе внутриутробного формирования щитовидная железа остается в области дна глотки в виде двулопастного дивертикула. В дальнейшем, она смещается и достигает конечного положения в передней части трахеи. Из этого выпячивания образуется щитовидно-язычный проток, который в последствии превращается в эпителиальный тяж, растущий вниз вдоль передней кишки. К 8-й неделе эмбриогенеза дистальный конец тяжа разделяется и из него формируются правая и левая доли щитовидной железы. Проксимальный конец эпителиального тяжа в итоге атрофируется, остается только перешеек, связывающий обе доли железы.

Наиболее частой формой нарушения нормального развития щитовидной железы является выход тиреоидной ткани за пределы этого пространства. Несмотря на то, что молекулярные механизмы, участвующие в дисгенезе и эктопии ткани щитовидной железы, не до конца изучены, некоторые исследования показали, что мутации регуляторных генов могут являться причиной такого состояния, как эктопия.

Эктопия щитовидной железы это самая распространенная причина врожденного гипотиреоза, который встречается у 1/3 пациентов. Около 70% пациентов с эктопией в область корня языка имеют бессимптомный гипотиреоз, который будет прогрессировать в периоды физиологического стресса, то есть при сильных нагрузках, после тяжелой работы, отсутствии нормального отдыха. Несмотря на то, что эктопическая тиреоидная ткань также вырабатывает гормоны, их пул не является достаточ-



**Рисунок 2. Пациентка: И. Пол: женский. Возраст: 36 лет. Дата осмотра: 29.03.2019. Тип обследования: сцинтиграфия щитовидной железы. Радиофармацевтический препарат, активность: 99m Tc-пертехнетат, 150 МБк**

**На сцинтиграмме прямой проекции щитовидная железа расположена нормально. Из-за радиофармацевтического перераспределения две доли трудно дифференцировать, их размеры и функциональное состояние трудно оценить.**

**В проекции корня языка обнаружен высокоинтенсивный фокус накопления радиофармпрепаратов, размеры изображения 29x30 мм.**

**Заключение: признаки сцинтиграфии эктопической ткани щитовидной железы у корня языка**

**Figure 2. Patient: I. Gender: female. Age: 36. Date of examination: 29.03.2019. Type of examination: Scintigraphy of thyroid gland. Radiopharmaceutical, activity: 99m Tc-pertechnetate, 150 MBk**

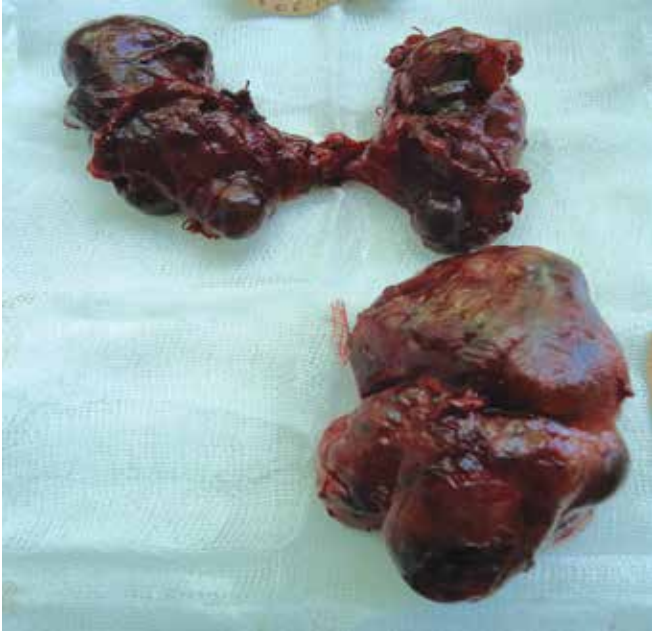
**On the front projection scintigram the thyroid gland is normally located. Due to the radiopharmaceutical redistribution, the two lobes are hard to differentiate, their sizes and functional state are hard to assess.**

**In the projection of the tongue root, a high intensity focus of radiopharmaceutical accumulation is detected, the image sizes are 29x30 mm.**

**Conclusion: Scintigraphy signs of ectopic tissue of a thyroid gland at the tongue root**

ным для удовлетворения физиологических потребностей в период физиологической напряженности органов и систем: полового созревания, беременности или борьбы с серьезными инфекциями.

Гипертиреоз, возникающий при эктопии тканей щитовидной железы, встречается реже, чем гипотиреоз. При атипичном расположении зоба очень важно оценить, что является источником развития данного порока — является ли данное образование эктопированной или абберантной или добавочной тиреоидной тканью? Окончательно ответить на этот вопрос возможно только после статистически значимой верификации всей имеющейся тка-



**Рисунок 3. Удалена щитовидная железа с отрезанным узлом**  
**Figure 3. Removed thyroid gland with cut-off node**

ни щитовидной железы. Выявление тиреоидной ткани в корне языка при наличии нормально расположенной щитовидной железы, позволяет говорить об aberrантном язычном зобе. Если язычный зоб является единственной функционирующей тиреоидной тканью, то следует говорить о дистопии щитовидной железы [2]. Четкое представление об источнике развития зоба позволяет более рационально решить вопрос об объеме вмешательства и, главное, последующей терапии.

Наиболее часто встречаются дериваты щитовидной железы с локализацией в области слепого отверстия корня языка или в других участках проекции щитовидно-язычного протока.

Необходимо отметить, что на границе между передним и задним отделами языка находится ямка, которая называется слепым отверстием, *foramen caecum linguae* (остаток трубчатого выроста из дна первичной глотки, из которого развивается перешеек щитовидной железы). Об этом следует помнить, т.к. наиболее распространенным типом аномалий в 90% случаев такого состояния являются языковые эктопические проявления.

Большое число пациентов с эктопической щитовидной железой не ощущают дискомфорта и ни на что не жалуются. Отсутствие характерной симптоматики связано, в первую очередь, с размером и расположением железы, а также с наличием эндокринной дисфункции. При языковой форме эктопии клинические проявления достигают максимума примерно к 40 годам. Чаще всего больные отмечают: кашель, боль в горле, дисфагию, одышку. Если тиреоидная ткань локализуется вблизи слепого отверстия, она может вызвать дисфагию и дисфонию.

Большой объем ткани при эктопическом зобе может вызывать обструкцию и нарушение дыхания у детей. У взрослых пациентов наблюдается апноэ, изменяется цвет языка — от светло-розового до ярко-красного. Поверхность языка может быть гладкой или иметь неоднородную структуру. Иногда появляются кровотечения или язвенные изменения. Эктопическая масса проявляется как уплотнение

в передней части шеи или на уровне подъязычной кости. При прощупывании она безболезненна, но увеличиваясь в размерах способна мешать глотанию. Масса имеет гладкие края, по консистенции мягкая, подвижная.

Дифференциальный диагноз зоба корня языка следует проводить с фибромой, лимфангиомой и гемангиомой. Для диагностики заболевания применяется радиоактивная индикация с помощью  $^{131}\text{I}$  или с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, компьютерная томография. Допустимо проведение аспирационной пункционной биопсии выявленного образования, т.к. боковые (яремные) добавочные щитовидные железы могут имитировать регионарные лимфоузлы с опухолевыми признаками [3]. Следует помнить, что удаление дистопированного зоба, т.ч. зоба корня языка, принятого за обычную опухоль, может привести к тяжелым последствиям: возможно развитие микседемы и тетании.

По мнению ряда авторов, лечение язычного зоба может быть только оперативным. Большинство клиницистов при этом заболевании придерживаются активной хирургической тактики. Важно анестезиологическое пособие. Возможно предварительное наложение трахеостомы. Показанием к хирургическому лечению служат часто повторяющиеся кровотечения из полости рта, злокачественное перерождение зоба, тиреотоксикоз, затруднение дыхания и глотания. Причем нарастание обструкции верхних дыхательных путей может привести к ургентной ситуации [4]. После операции назначают заместительную терапию в течение всей жизни.

Крайне сложным считается выбор оперативного доступа к язычному зобу. Обычно при удалении узлов aberrантного зоба используются доступы вдоль грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, доступ параллельно ключице, или нижней челюсти. Некоторые хирурги предлагают удалять его через рот. Этот доступ опасен в отношении возможного тяжелого кровотечения. Разными авторами предложены разнообразные приемы для мобилизации языка, рассечение его уздечки, вен, прошивание языка и подтягивание его за лигатуры, даже рассечение слизистой оболочки дна полости рта вдоль нижней границы языка. Но они помогают только при незначительных размерах узла.

В связи с такими техническими трудностями доступа через рот большинство хирургов предпочитают шейный доступ с надподъязычной фаринготомией. Недостатком этого доступа является только необходимость вскрывать просвет глотки.

Ю.М. Михайловым был предложен оригинальный доступ к корню языка без рассечения стенки глотки. Сущность его методики заключается в следующем. Делают разрез кожи от одного угла нижней челюсти до другого. По средней линии, без пересечения разводят мышцы дна полости рта, затем рассекают подъязычную кость. Вторым пальцем левой кисти, введенным в ротовую полость большого, хирург подает зоб в рану, где его постепенно выделяют и удаляют. В послеоперационном периоде больной питается через зонд, который заводят через нос и оставляют на 2-7 дней.

Мы наблюдали несколько больных, как с эктопией ткани щитовидной железы, так и с aberrантным зобом:

— 4 года назад в клинике оперирован больной 26-ти лет со срединной кистой шеи. При гистологическом исследовании тела подъязычной кости в полости абсцесса выявлена тиреоидная ткань.



— 2 года назад в дермоидной кисте яичника так же была обнаружена ткань щитовидной железы. Обследование этих больных не выявило патологии как самой щитовидной железы, так и ее функции, что не потребовало в послеоперационный период проведения заместительной терапии.

Клинический интерес представляет больная И., 36 лет, обратившаяся в мае этого года с жалобами на наличие опухоли в корне языка (рис. 1). Других жалоб больная не предъявляла. При обследовании отмечена гипотрофия щитовидной железы: объем щитовидной железы составил 1,6 куб. см., ТТГ повышено до 4,8 мкМЕ/мл. Сцинтиграфией выявлен очаг накопления в корне языка, что подтвердило наличие язычного зоба (рис. 2). Каких-либо симптомов, свойственных данной локализации зоба, не выявлено. Рекомендован курс радиойодтерапии, который, по просьбе больной, решено провести осенью 2019 г. Учитывая гипотиреоз, подтвержденный лабораторным путем, назначена заместительная терапия.

Определенный интерес представляет другое клиническое наблюдение, подтверждающее редкость абберантного загрудинного зоба, встречающегося в 0,1-0,5% случаев всех прооперированных пациентов с зобом, что согласуется с данными литературы [5]. В клинику 7 июня 2017 г. поступила больная Х., 60 лет (история болезни №969) с диагнозом: многоузловой эутиреоидный зоб 2 степени, синдром сдавления. Наличие узлов в щитовидной железе отмечает более 10 лет. Однако в последние месяцы стала отмечать чувство постоянного сдавления по передней поверхности шеи. Проведенное УЗИ щитовидной железы выявлено увеличение железы: правая доля 31 см<sup>3</sup>, левая 55 см<sup>3</sup>. Вся железа представлена конгломератом узлов диаметром от 1,5 до 2,4 см. Клинические и биохимические показатели крови существенных отклонений от нормы не имеют. На вторые сутки под эндотрахеальным наркозом произведена тиреоидэктомия. Отмечено, что верхний полюс левой доли имеет крайне скудный приток крови за счет мелких артерий, верхняя щитовидная артерия отсутствовала. При ревизии выявлено, что левая верхняя щитовидная артерия диаметром до 3,5 мм отходит от общей сонной артерии на уровне 1-2 колец трахеи и, обходя левой возвратный нерв сзади, кровоснабжает задне-нижнюю боковую поверхность левой доли щитовидной железы. Кровоснабжение нижнего полюса левой доли осуществлялось мелкими артериями рассыпного типа. Во время операции слева выявлен отшнурованный узел 8х6х4 см, располагающийся в переднем средостении. Узел удален (рис. 3). Кровоснабжение правой доли соответствовало анатомической «нор-

ме». Больная наблюдается в клинике. Отклонений от обычного течения послеоперационного периода не отмечено.

### Заключение

1. Наличие тиреоидной ткани, выявленной в анатомических областях, не характерной для обычного расположения щитовидной железы, позволяет говорить об эктопии (абберантный зоб) или дистопии (если тиреоидная ткань является единственной функционирующей).

2. Наиболее часто абберантный зоб (до 90% случаев) наблюдается в корне языка.

3. Язычный зоб может вызвать кашель, боль в горле, дисфагию, одышку, дисфагию и дисфонию. Часто абберантный зоб сопровождается гипотиреозом, реже тиреотоксикозом.

4. Дифференциальная диагностика проводится с фибромой, лимфангиомой и гемангиомой. Критерием диагностики является УЗИ-исследование, сцинтиграфия (с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом или <sup>131</sup>I), пункционная биопсия.

5. Показанием к удалению абберантной ткани являются кровотечения из полости рта, злокачественное перерождение зоба, тиреотоксикоз, затруднение дыхания и глотания.

6. Большинство авторов считают основным методом удаления абберантного зоба — операцией. Однако возможно применение радиойодтерапии или радиочастотной абляции.

### Безруков О.Ф.

<http://orcid.org/0000-0002-0161-8959>

### Зима Д.В.

<http://orcid.org/0000-0003-4732-0311>

### Михайличенко В.Ю.

<http://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

### Хабаров О.Р.

<http://orcid.org/0000-0001-7795-5882>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.Г., Якимов С.Л., Ивашина Е.Г., Быстракова С.Б. Клиническое наблюдение истинного абберантного зоба // Эндокринная хирургия. — 2012. — №1. — С. 44-47.
2. Романчишен А.Ф., Жане А.К., Кузьмичев А.С. Болезни щитовидной и околощитовидной желез: эмбриология, этиопатогенез, диагностика, лечение. — С.-П. — Майкоп, 2013. — С. 15-16.
3. Огнерубов Н.А., Зрютина А.В. Аномалии развития щитовидной железы (обзор литературы) // Вестник ТГУ. — 2013. — Т. 18, вып. 6. — С. 3309-3311.
4. Альмяшев А.З. Эктопия щитовидной железы: анализ литературы и клинические наблюдения // Креативная хирургия и онкология. — 2013. — №4. — С. 55-58.
5. В.А. Паламарчук, Смоляр В.А., Гетьман В.Г., Сафонов В.Е. и др. Внутригрудной (медиастинальный) зоб. Клинический случай // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2017. — №3 (59). — С. 77-82.

УДК 616.447-006.6-06:546.41-008.9-08

**Н.Б. ДРУЖКОВА<sup>1,2</sup>, З.А. АФАНАСЬЕВА<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

## Успешное лечение тяжелой гиперкальциемии при метастатическом раке околощитовидной железы

### Контактная информация:

**Дружкова Наталия Борисовна** — аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** +7-960-032-99-24, **e-mail:** n.b.druzhkova@mail.ru

*В статье представлен клинический случай успешного консервативного лечения тяжелой гиперкальциемии у молодой пациентки, развившейся вследствие метастатического рака околощитовидной железы (ОЩЖ). Приведенное клиническое наблюдение является иллюстрацией успешного применения цинакальцета и деносумаба в лечении тяжелой гиперкальциемии у пациентки с метастатическим раком ОЩЖ.*

**Ключевые слова:** гиперкальциемия, гиперкальциемический криз, первичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидной железы.

**(Для цитирования:** Дружкова Н.Б., Афанасьева З.А. Успешное лечение тяжелой гиперкальциемии при метастатическом раке околощитовидной железы. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 174-178)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-174-178

**N.B. DRUZHKOVA<sup>1,2</sup>, Z.A. AFANASIEVA<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

## Successful treatment of severe hypercalcemia in metastatic parathyroid cancer

### Contact details:

**Druzhkova N.B.** — postgraduate student of the Endocrinology Department, endocrinologist

**Address:** 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-960-032-99-24, **e-mail:** n.b.druzhkova@mail.ru

*The article presents a clinical case of successful conservative treatment of severe hypercalcemia in a young patient, which developed due to metastatic parathyroid cancer. The clinical observation illustrates successful application of cinacalcetum and denosumab for treating severe hypercalcemia in a patient with metastatic parathyroid cancer.*

**Key words:** hypercalcemia, hypercalcemic crisis, primary hyperparathyroidism, parathyroid cancer.

**(For citation:** Druzhkova N.B., Afanasieva Z.A. Successful treatment of severe hypercalcemia in metastatic parathyroid cancer. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 174-178)

Гиперкальциемия — повышение концентрации кальция в плазме крови — ионизированного ( $\text{Ca}^{2+}$ ) или общего (Ca) с поправкой на альбумин. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и злокачественные новообразования являются причинами гиперкальциемии в 90% случаев [1, 2]. К другим более редким причинам относятся: гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз, гистоплазмоз, и т.п.), эндокринопатии (вторичный гиперпаратиреоз с формированием автономно функционирующих аденом околощитовидных желез (ОЩЖ), тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность, акромегалия, ВИПома, феохромоцитома, синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 и

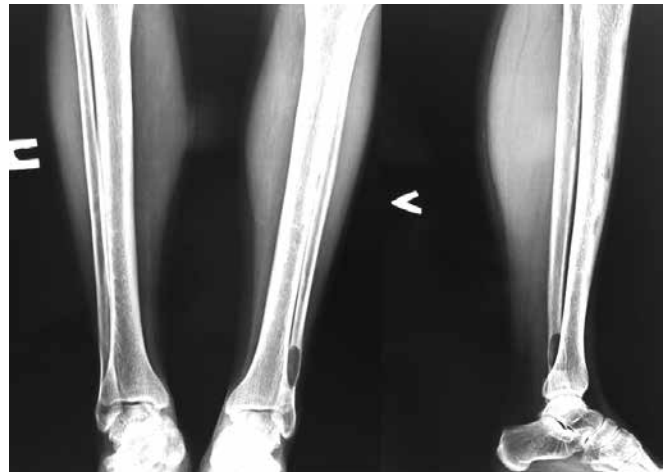
2А типов, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия и т.п.). Могут причиной быть также патология почек (острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью), прием лекарственных препаратов (интоксикация витамином А, передозировка нативного витамина D или активных форм витамина D, прием препаратов лития, кальция, тиазидных диуретиков, эстрогенов, молочно-щелочной синдром), а также генетические заболевания (синдром Вильямса), длительная иммобилизация [2-4].

Гиперкальциемия чаще протекает бессимптомно и в большинстве случаев диагностируется случайно при рутинном биохимическом исследовании

[4, 5]. Симптомы гиперкальциемии неспецифичны и включают в себя боли в костях, мышечную слабость, диспепсические явления, тошноту и рвоту, запоры, потерю веса, анорексию, полиурию и полидипсию, лабильность настроения, депрессию или психозы, нарушения сознания вплоть до развития комы, артериальную гипертензию, нарушение сердечного ритма, и т.п. [1, 3]. Гиперкальциемический криз — грозное осложнение тяжелой гиперкальциемии, возникающее при повышении уровня сывороточного Ca более 3,5 ммоль/л (14 мг/дл) (с поправкой на альбумин), ассоциированное с развитием мультиорганной дисфункции и летальностью в 57-60% случаев [4, 6-8]. Основной причиной смерти у больных раком ОЩЖ является именно тяжелая гиперкальциемия, поэтому адекватный контроль последней является приоритетной задачей лечащего врача [5, 9].

Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии заключается в: 1) отмене лекарственных средств, способствующих повышению уровня кальция крови; 2) адекватной регидратации физиологическим раствором, использовании форсированного диуреза или применении диализа в крайних случаях; 3) использовании препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция крови (бисфосфонаты, ингибитор RANKL — деносумаб, кальцимитетик — цинакальцет) [1-8].

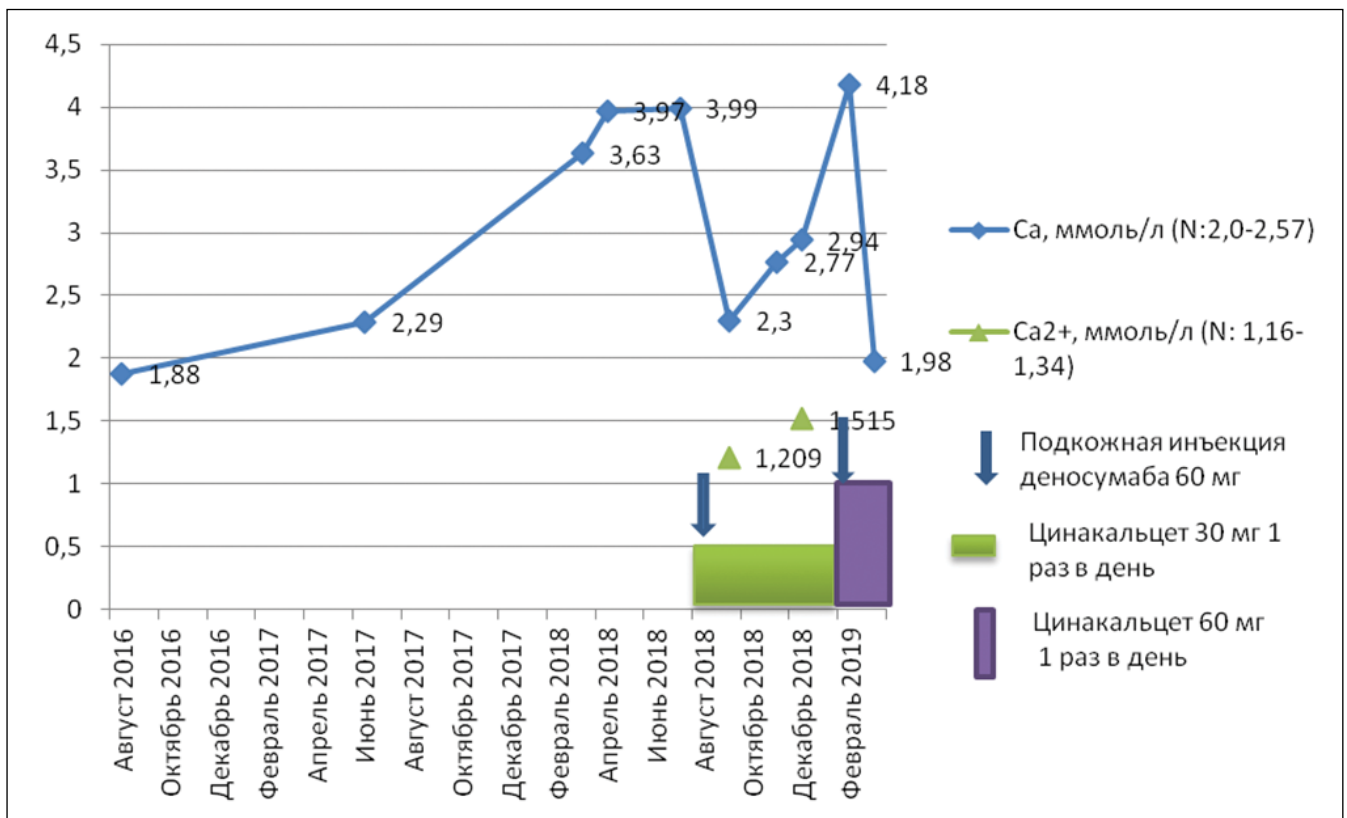
Внутривенное введение физиологического раствора является патогенетически обоснованным, восстанавливает почечную перфузию и приводит к снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. В отсутствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии и нарушения функции почек 0,9% раствор NaCl



**Рисунок 1. Рентгенография костей голени в прямой и боковой проекциях пациентки С., 1974 г.р.**

**Figure 1. Roentgenogram of crus bones in front and lateral projections of patient S., born in 1974**

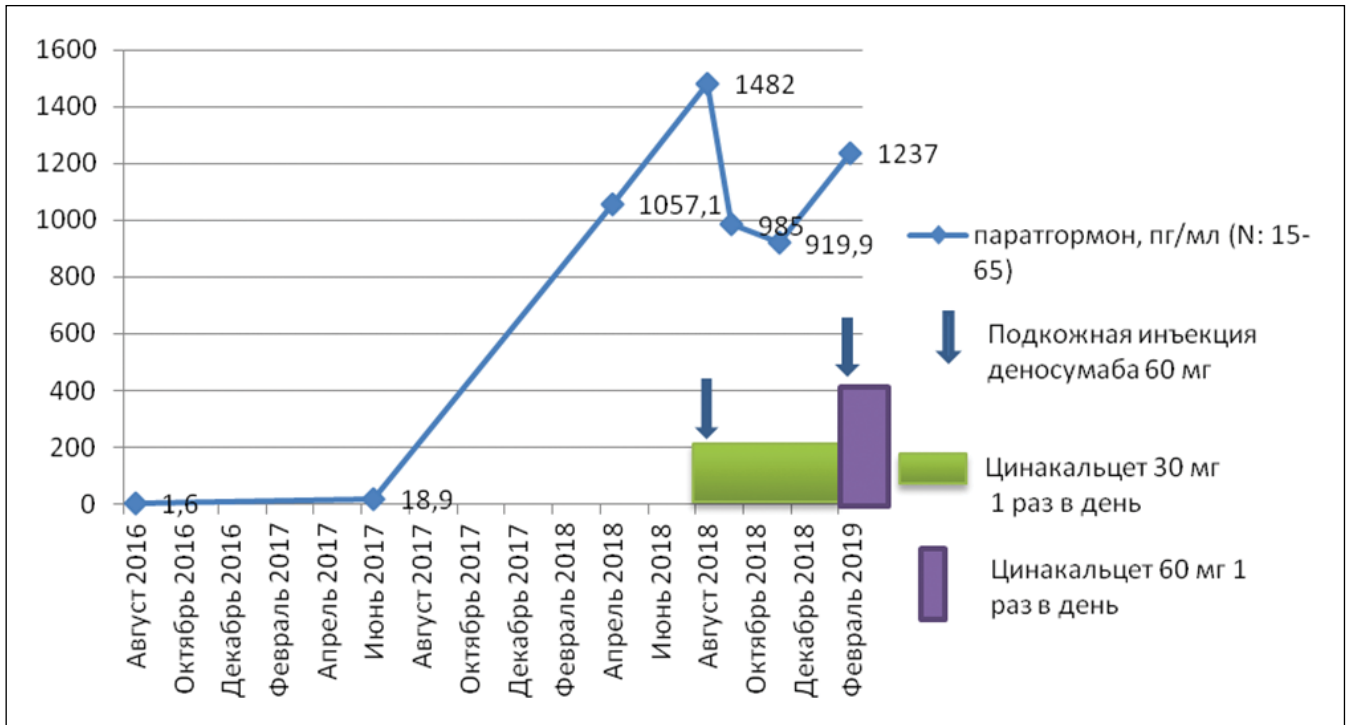
должен вводиться со скоростью 300-500 мл/ч. до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления адекватного диуреза (200-300 мл мочи/ч.). Отсутствие последнего в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бескальциевым диализным раствором [1, 3, 6, 7, 10]. Форсированный диурез фуросемидом с целью повышения экскреции кальция почками на фоне про-



**Рисунок 2. Динамика уровня Ca и Ca<sup>2+</sup> крови у пациентки С., 1974 г.р. с метастатическим раком ОЩЖ на фоне консервативного лечения**

**Figure 2. Dynamics of Ca и Ca<sup>2+</sup> levels in blood of patient S., born in 1974, with metastatic parathyroid cancer during conservative treatment**





**Рисунок 3. Динамика уровня ПТГ крови у пациентки С., 1974 г.р. с метастатическим раком ОЩЖ на фоне консервативного лечения**

**Figure 3. Dynamics of parathormone level in blood of patient S., born in 1974, with metastatic parathyroid cancer during conservative treatment**

долгающейся инфузионной терапии необходимо проводить под контролем электролитов плазмы ( $K^+$  и  $Mg^{2+}$ ) и восполнять их дефицит в случае необходимости [3].

В то время как инфузионная терапия, форсированный диурез и гемодиализ дают быстрый, но кратковременный гипокальциемический эффект, препараты, непосредственно снижающие уровень Са в крови, эффективны в долгосрочной перспективе.

Бисфосфонаты, подавляя остеокласт-опосредованную костную резорбцию, эффективно снижают уровень Са крови. Предпочтение отдается инъекционным бисфосфонатам (золендроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота) для внутривенного введения. Однако их прием может быть ограничен при наличии у пациента хронической болезни почек (ХБП) (снижении СКФ ниже 35 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>). Эффект бисфосфонатов недлительен — от нескольких дней до нескольких месяцев [3, 9-11].

Моноклональное человеческое антитело к RANKL — деносуаб — показало свою высокую эффективность в коррекции гиперкальциемии у пациентов с метастатическим раком ОЩЖ [12, 13]. Деносуаб, предотвращая взаимодействия RANKL/RANK, ингибирует образование, активацию и продолжительность жизни остеокластов, в результате чего снижается костная резорбция и уровень Са крови. В отличие от бисфосфонатов, препарат разрешен к использованию у пациентов с ХБП, в т.ч. и на диализной стадии. Гипокальциемический эффект деносуаба может продолжаться до полугода [14]. Кратность инъекций деносуаба при коррекции гиперкальциемии у больных раком ОЩЖ, может достигать до 1 раз в месяц в дозе до 120 мг [12, 13].

Кальцимитетик цинакальцет, повышая чувствительность рецепторов CaSR на поверхности

главных клеток ОЩЖ к внеклеточному Са, непосредственно снижает выработку ПТГ, что ведет к снижению уровня Са в сыворотке крови. Препарат не оказывает негативного влияния на СКФ и минеральную плотность костной ткани, однако часто вызывает побочные эффекты в виде тошноты (55% случаев) и рвоты (30% случаев). Средняя эффективная суточная доза при коррекции опухолевой гиперкальциемии доходит до 240-360 мг в несколько приемов [15].

Такие препараты как митрамицин, пликамицин, кальцитонин, октреотид, кортикостероиды могут быть использованы для снижения Са сыворотки крови, но их применение дает лишь временный эффект [3, 4, 11]. Иммуноterapia и таргетная терапия являются перспективными методами в лечении рака ОЩЖ и купировании гиперкальциемии, однако находятся в стадии разработки [16-18].

Приводим собственное клиническое наблюдение успешной коррекции гиперкальциемии у больной метастатическим раком ОЩЖ.

Пациентка С., 1974 г.р., госпитализирована в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» г. Казани (РКОД МЗ РТ) в августе 2016 г. с направительным диагнозом: Susp. Са правой доли щитовидной железы. Пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в области шеи, выраженные боли в костях, появившиеся около 6 месяцев назад. В анамнезе: МКБ, конкременты обеих почек, вторично сморщенная почка слева, ХБП С4 (СКФ — 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки. При пальпации щитовидной железы (ЩЖ) в проекции правой доли определялось каменистой плотности малоподвижное образование размерами около 4x4,5 см. По данным УЗИ ЩЖ: левая доля — 14x13x37 мм, изоэхогенная, однородной структуры; перешеек 2 мм; лимфоузлы шеи слева сохранной структурой на всем протяжении до 7 мм. Правая доля — 24x29x58 мм, неоднородной структуры за счет гипоэхогенных образований до 14x6 мм, по задней поверхности доли — гипо-



эзогенное образование 35x19 мм; лимфоузлы шеи справа не визуализировались. По результатам сцинтиграфии ЩЖ в нижних отделах правой доли — дефект накопления РФП. Произведена ТАПБ узлового образования правой доли ЩЖ, по результатам цитологического исследования — картина высокодифференцированного рака. Лабораторные исследования при поступлении: ТТГ — 1,23 мМЕ/мл (0,4-4,0), паратгормон (ПТГ) — 2332 пг/мл (15-68),  $Ca^{2+}$  — 1,73 ммоль/л (1,03-1,23), уровень кальцитонина не исследовался. Дифференциальный диагноз на дооперационном этапе проводился между высокодифференцированным раком правой доли ЩЖ и раком ОЩЖ. 18 августа 2016 г. пациентке выполнена тиреоидэктомия, удаление опухолевоизмененной ОЩЖ справа и центральная лимфаденэктомия. Интраоперационно проводилось срочное цитологическое исследование. Заключение: из узла правой доли ЩЖ — медуллярный рак, из опухолевоизмененной ОЩЖ — рак. Послеоперационное гистологическое исследование показало рост злокачественной опухоли солидно-трабекулярного строения из клеток среднего размера с умеренно обильной светлой цитоплазмой, распространяющейся в паренхиму правой доли щитовидной железы и прилежащую фиброзно-жировую ткань (достигающая скелетной мышечной ткани), единичные опухолевые эмболы в сосудах. По результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования имела место положительная реакция на хромогранин в редких клетках, фоновая реакция на кальцитонин, отрицательная реакция на тиреоглобулин и синаптофизин. Индекс Ki-67 — до 12%. С учетом клинико-лабораторных данных (ПТГ — 2332 пг/мл) выставлен гистологический диагноз паратиреоидной карциномы. В послеоперационном периоде на 1 сутки после операции развился гипопаратиреоз (ПТГ — 1,4 нг/мл, общий кальций (Ca) — 1,88 ммоль/л), потребовавший назначения препаратов кальция и активных метаболитов витамина Д в среднетерапевтических дозах. Послеоперационный гипотиреоз компенсирован приемом левотироксина натрия в дозе 100 мкг/сут. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение к онкологу по месту жительства.

При наблюдении в динамике уровни ПТГ и Ca крови в 2017 г. оставались в пределах референсных значений нормы (18,9 пг/мл и 2,29 ммоль/л соответственно). Сохранялись жалобы на боли в костях, преимущественно в левой голени. По результатам ПЭТ-КТ в сентябре 2017 г. данных за наличие очагов патологической метаболической активности, характерной для 18-ФДГ-позитивного неопластического процесса, не выявлено. По результатам рентгенографии костей левой голени выявлены очаги деструктивного характера, расцененные как проявления гиперпаратиреоидной остеодистрофии (рис. 1). Пациентка продолжала прием препаратов кальция и витамина Д, антирезорбтивная терапия не назначалась.

Гиперкальциемия (Ca — 3,63 ммоль/л) впервые выявлена в марте 2018 г., препараты кальция и активных метаболитов витамина Д отменены, заподозрен рецидив рака ОЩЖ, предпринят онкопоиск. По результатам КТ шеи и органов грудной клетки с контрастным усилением в С1-2 правого легкого визуализирована очаговая тень размерами 12x9 мм плотностью 50 Ед. Н, с дорожкой к корню, тяжами в паренхиму. Визуализированы множественные мелкие лимфоузлы шеи: паракаротидные — до 7 мм с обеих сторон, вдоль грудинно-ключично-сосцевидной мышцы — до 6 мм. Вторичные костно-деструктивные и склеротические изменения в зоне исследования не определялись.

В апреле 2018 г. пациентке произведена видеоторакоскопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого. По результатам гистологического и ИГХ-исследований диагностирован крупноклеточный рак легкого. Выписана под наблюдение онколога первичного онкологического кабинета.

В мае 2018 г. в связи с жалобами на боли в шее прошла МРТ шейного отдела позвоночника, выявлен очаг деструкции в теле С5. В июне 2018 г. в условиях ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (РКБ МЗ РТ) пациентке выполнена ламинэктомия С5, остеопластика тел С4-С6 позвонков. Далее в РКОД МЗ РТ проведена дис-

танционная лучевая терапия по паллиативной программе в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Микропрепараты опухоли ОЩЖ, опухоли легкого и костной ткани пересмотрены в патолого-анатомическом отделении РКОД МЗ РТ в августе 2018 г. Было установлено их идентичное гистологическое строение и сделан вывод о наличии у пациентки рака ОЩЖ с метастазами в легкие и кости.

В июле-августе 2018 г. пациентка консультирована эндокринологом РКОД МЗ РТ. Больная предъявляла жалобы на повышенную утомляемость, сухость во рту, полидипсию до 3,5 л/сут, выраженные боли в костях. Уровень Са крови составил 3,99 ммоль/л (2,0-2,57), ПТГ — 1482,8 пг/мл (15-65), креатинина — 175,79 мкмоль/мл (61-132), СКФ — 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Учитывая тяжелую гиперкальциемию и высокий риск развития гиперкальциемического криза, пациентке назначен цинакальцет 30 мг 1 раз в день внутрь, рекомендован повышенный питьевой режим. Дополнительно к цинакальцету, учитывая наличие у пациентки ХБП С4, рекомендованы подкожные инъекции деносумаба по 60 мг каждые 3-6 месяцев. На фоне проводимого лечения к сентябрю 2018 г. достигнута нормкальциемия — Са — 2,3 ммоль/л, уровень ПТГ снизился до 985 пг/мл. В ноябре 2018 г. вновь была диагностирована гиперкальциемия — 2,77 ммоль/л, ПТГ — 919,9 пг/мл. Рекомендовано увеличение дозы цинакальцета до 60 мг в день в 2 приема. Однако вследствие развития тяжелых побочных эффектов в виде тошноты и рвоты больная продолжила прием препарата в прежней дозе.

22 февраля 2019 г. пациентка госпитализирована в урологическое отделение по месту жительства с жалобами на тошноту, рвоту, потерю аппетита, общую слабость, боли в животе, выраженные боли в костях, одышку при физической нагрузке, спазмы мышц, эпизоды падения АД до 80/60 мм рт. ст. По данным лабораторных исследований уровень креатинина составил 359 мкмоль/л (44-80), СКФ — 13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень мочевины — 21,2 ммоль/л (2,76-8,07), ПТГ — 1237 пг/мл (15-65), Са — 4,18 ммоль/л (2,0-2,57). Данная ситуация была расценена как гиперкальциемический криз и требовала срочной коррекции. Была начата регидратационная терапия физиологическим раствором, увеличена доза цинакальцета до 60 мг/сут. (на фоне инъекций метоклопрамида), выполнена очередная подкожная инъекция деносумаба в дозе 60 мг. На фоне проводимого лечения к 4 марта 2019 г. удалось стабилизировать состояние пациентки: креатинин — 261 мкмоль/л (44-80), СКФ — 19 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-EPI), мочевина — 11,8 ммоль/л (2,76-8,07), Са — 1,98 ммоль/л (2,0-2,57). Развившаяся гипокальциемия, клинически проявляющаяся парестезиями в кистях, судорожными сокращениями мышц голени, потребовала назначения препаратов кальция в дозе 1000 мг/сут. и активных метаболитов витамина Д в дозе 1 мкг/сут. (динамика уровней ПТГ и Са на фоне лечения отражены на рисунках 2 и 3). Пациентка продолжает наблюдаться у эндокринолога, онколога и уролога, проводится контроль уровней общего и ионизированного кальция, паратгормона, креатинина, мочевины крови в динамике.

### Заключение

Приведенное клиническое наблюдение является иллюстрацией успешного применения цинакальцета и деносумаба в лечении тяжелой гиперкальциемии у пациентки с метастатическим раком ОЩЖ, находящейся на преддиализной стадии ХБП.

### Дружкова Н.Б.

<http://orcid.org/0000-0002-7594-6314>

### Афанасьева З.А.

<http://orcid.org/0000-0002-6187-2983>

### ЛИТЕРАТУРА

- Walsh J., Gittoes N., Selby P., Society for Endocrinology Clinical Committee. Society For Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients // *Endocr. Connect.* — 2016. — №5 (5). — P. G9-G11.

2. Goltzman D. Nonparathyroid Hypercalcemia / Brandi M.L. (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs // Front. Horm. Res. — Basel, Karger, 2019. — Vol. 51. — P. 77-90.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокришева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. — 2016. — №6. — С. 40-77.

4. Ahmad S., Kuraganti G., Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review // The American Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 128, №3. — P. 239-245.

5. Al-Kurd A., Mekel M., Mazeh H. Parathyroid carcinoma // Surg. Oncol. — 2014. — №23 (2). — P. 107-14.

6. Basso S.M., Lumachi F., Nascimben F. et al. Treatment of acute hypercalcemia // Med. Chem. — 2012. — №8 (4). — P. 564-568.

7. Ziegler R. Hypercalcemia Crisis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — №12. — P. 53-59.

8. Carroll M., Schade D. A Practical Approach to Hypercalcemia // Am. Fam. Physician. — 2003. — №67 (9). — P. 1959-66.

9. Schulte K-M., Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer // Nat. rev Endocrinol. — 2012. — №8. — P. 612-22.

10. Sternlicht H., Glezerman I.G. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options // Ther. Clin. Risk Manag. — 2015. — №11. — P. 1779-88.

11. Betea D., Potorac I., Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment // Ann. Endocrinol (Paris). — 2015. — №76 (2). — P. 169-77.

12. Vellanki P., Lange K., Elaraj D. et al. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — №99 (2). — P. 387-90.

13. Fountas A., Andrikoula M., Giotaki Z. The emerging role of denosumab in the long-term management of parathyroidcarcinoma-related refractory hypercalcemia // Endocr. Pract. — 2015. — №21 (5). — P. 468-73.

14. Castellano D., Sepulveda J.M., García-Escobar I. et al. The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab // The Oncologist. — 2011. — №16. — P. 136-145.

15. Silverberg S.J., Rubin M.R., Faiman C. et al. Cinaclet hydrochloride reduces the serum calcium concentrations in inoperable parathyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — №92. — P. 3803-3808.

16. Betea D., Bradwell A.R., Harvey T.C. et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — №89. — P. 3413-20.

17. Horie I., Ando T., Inokuchi N. et al. First Japanese patient treated with parathyroid hormone peptide immunization for refractory hypercalcemia caused by metastatic parathyroid carcinoma // Endocr. J. — 2010. — №57. — P. 287-92.

18. Горбунова В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. и др. Применение сорафениба (нексавара) в лечении больной диссеминированным раком паращитовидных желез (клинический случай) // Опухоли головы и шеи. — 2016. — Т. 6, №4. — С. 67-72.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ИССЛЕДОВАНИЕ: МЕТФОРМИН СВЯЗАН С НИЗКИМ УРОВНЕМ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пациенты с малоактивной щитовидной железой, принимающие метформин, могут иметь повышенный риск низкого уровня гормонов, стимулирующих щитовидную железу, пришли к выводу ученые в своем новом исследовании, опубликованном в журнале Канадской Медицинской Ассоциации СМАЖ.

Гормоны щитовидной железы участвуют практически во всех процессах организма. Ее гиперактивность может повергнуть в психоз, а гипоактивность — в затяжную депрессию. Наличие малоактивной щитовидной железы также известно как гипотиреоз, при таком состоянии щитовидная железа не производит

достаточного количества гормона тиреотропина. Этот гормон регулирует метаболизм, оказывая влияние почти на каждый орган тела. Низкий уровень тиреотропина может стать причиной серьезных повреждений, включая сердечно-сосудистые состояния и даже переломы.

Метформин, или глюкофаж, — это эффективный препарат при лечении сахарного диабета второго типа.

В предыдущих исследованиях ученые уже отмечали, что метформин может понизить уровень тиреотропного гормона, что потенциально повышает риск пациентов относительно развития вредных эффектов субклинического гипертиреоза (чрезмерной активности щитовидной железы).

В настоящем исследовании специалисты из Монреальского Университета проанализировали данные 74 300 человек, принимавших метформин вместе с сульфонилмочевинной (препаратом для лечения сахарного диабета), за период в почти 25 лет. В результате у 5689 пациентов был диагностирован гипотиреоз, тогда как у почти 60 тысяч участников была отмечена нормальная функциональность щитовидной железы.

Также, нельзя не отметить, что у 495 пациентов с гипотиреозом ежегодно отмечали низкий уровень тиреотропина по сравнению с 322 в обычной группе.

“Мы выяснили, что среди пациентов, которые лечили гипотиреоз, прием метформина оказался связан с 55%-м увеличением риска понижением уровня тиреотропного гормона”, — комментирует доктор Лорен Азолей (Laurent Axoulay), ведущий автор работы.

Источник: Medlinks.ru



УДК 616.453-008.61:616.12-008.331.1-079.4

**З.А. АФАНАСЬЕВА<sup>1,2</sup>, Д.П. НИКУЛИНА<sup>1</sup>, Т.Л. ШАРАПОВ<sup>2</sup>, Н.И. БАРИЕВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

## Сложности дифференциальной диагностики первичного гиперальдостеронизма и артериальной гипертензии на примере клинического наблюдения

### Контактная информация:

**Афанасьева Зинаида Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заведующий центром для диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36, **тел.** +7-917-886-29-23, **e-mail:** z-afanasieva@mail.ru

*Клиническое наблюдение иллюстрирует трудности дифференциальной диагностики альдостеромы надпочечника, гипертонической болезни и неврологической патологии. На примере клинического наблюдения описывается важность знания взаимосвязи общих патофизиологических механизмов и клинического мышления, необходимых врачу для постановки правильного диагноза.*

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, альдостерома, гипокалиемия, артериальная гипертензия.

**(Для цитирования:** Афанасьева З.А., Никулина Д.П., Шарапов Т.Л., Бариев Н.И. Сложности дифференциальной диагностики первичного гиперальдостеронизма и артериальной гипертензии на примере клинического наблюдения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 179-181)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-179-181

**Z.A. AFANASIEVA<sup>1,2</sup>, D.P. NIKULINA<sup>1</sup>, T.L. SHARAPOV<sup>2</sup>, N.I. BARIEV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of RMACPE MH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

## Difficulties of differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and arterial hypertension by the example of a clinical observation

### Contact details:

**Afanaseva Z.A.** — D. Sc. (medicine), Professor of the Oncology, Radiology and Palliative Medicine Department, Head of the Center for the diagnosis and treatment of patients with thyroid and other endocrine organs tumors

**Address:** 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-886-29-23, **e-mail:** z-afanasieva@mail.ru

*A clinical observation illustrates the difficulties of differential diagnosis of adrenal aldosteroma, hypertension and neurological pathology. Using the example of the clinical observation, the importance of knowing the interrelationship between general pathophysiological mechanisms is described, as well as clinical thinking that a doctor needs to make an accurate diagnosis.*

**Key words:** primary hyperaldosteronism, aldosteroma, hypokalemia, arterial hypertension.

**(For citation:** Afanaseva Z.A., Nikulina D.P., Sharapov T.L., Bariev N.I. Difficulties of differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and arterial hypertension by the example of a clinical observation. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 179-181)

Водно-электролитный баланс (ВЭБ) — это сложная система организма, представленная ионами калия, натрия, молекулами воды и гормональными регуляторными механизмами, поддерживающими их физиологичное распределение между пространствами в тканях. Ионы калия участвуют в образовании потенциала действия клеточной мембраны,

необходимого для генерации и передачи импульса в клетках нервной системы, в проводящей системе сердца, для сокращения скелетной и гладкой мускулатуры, для работы натрий-калиевого насоса, поддерживающего обменные процессы между клеткой и внеклеточной средой. Ионы натрия способны притягивать и удерживать рядом с собой молекулы

воды, т.е. вокруг себя способны образовывать гидратную оболочку. Это позволяет им участвовать в «перераспределении» воды между пространствами. Все это необходимо для адекватного клеточного и тканевого метаболизма. Срыв гормональной регуляции ВЭБ приводит к серьезным патофизиологическим сдвигам на клеточном, тканевом и органном уровне. Однако формирующиеся клинические проявления могут затрагивать несколько систем органов за счет включения на начальном этапе нарушений компенсаторных механизмов, что приводит к «стертой клинической картине» и затрудняет точную постановку диагноза. Поэтому врачу для понимания «истоков» клинических проявлений и подбора возможной диагностической и лечебной тактики необходимо отталкиваться от знания патофизиологических процессов, включая и изменения в регуляции водно-электролитного баланса [1]. Значимость фундаментальных знаний в развитии клинического мышления врача представлена на примере клинического наблюдения пациентки с альдостеромой надпочечника.

Пациентка Н., 42 года, госпитализирована в отделение анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии (ОАРИТ) Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ г. Казани (РКОД МЗ РТ) по направлению неврологического отделения Республиканской клинической больницы №2 (РКБ №2) с диагнозом: Опухоль правого надпочечника. Рак мозгового слоя надпочечника? Феохромоцитомы? ТЭЛА? Больная транспортирована на каталке, в тяжелом состоянии. Из анамнеза: на протяжении последних семи лет страдает повышенным артериальным давлением (АД) до 170/100 мм рт. ст., ожирением. Жалобы на боли в области сердца, одышку, отеки на нижних конечностях, нарастающую мышечную слабость в руках и ногах в течение трех лет. Последние два года была вынуждена перемещаться на такси. Состояла на диспансерном учете по месту жительства с диагнозом: Артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром. Объективный осмотр: больная в сознании, адекватна. Рост 168 см, вес 110 кг, ИМТ — 39. АД 170/107 мм рт. ст., пульс 88 уд./мин. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, тоны сердца ритмичные, приглушенные. Отеки на нижних конечностях. Живот увеличен в размерах за счет вздутия, мягкий, болезненный при пальпации по всем отделам.

История настоящей заболевания: в ночь с 19 на 20 ноября 2018 года внезапно ухудшилось состояние, не смогла осуществлять движения верхними и нижними конечностями, в связи с чем вызвала бригаду скорой медицинской помощи. Была доставлена в неврологическое отделение РКБ №2 г. Казани, где был выставлен диагноз: Дисметаболическая энцефалопатия в форме микроочаговой симптоматики. Вторичный тетрапарез. Люмбалгия, мягкотканная форма, обусловленная грыжей L4-L5, спондилоартрозом. Вялотекущее обострение. Гипертоническая болезнь 3 степени, риск 4. Образование правого надпочечника (феохромоцитомы?). Тромбоз эмболия легочной артерии? (выявлена при РКТ).

Результаты лабораторных исследований на момент госпитализации в ОАРИТ РКОД МЗ РТ: показатели общего анализа крови и мочи в пределах нормы; биохимический анализ крови: калий — 1,5 ммоль/л (3,30-5,30 ммоль/л), натрий — 138 ммоль/л (133,0-155,0 ммоль/л), глюкоза — 4,96 ммоль/л (3,61-6,10 ммоль/л), мочевины — 2,9 ммоль/л (2,5-8,3 ммоль/л), креатинин — 60,3 мкм/л (50,4-132,6 мкм/л), белок общий — 60,0 г/л (60,0-83,0 г/л), АЛТ — 264,0 Ед/л (5,0-49,0 Ед/л), АСТ — 185,0 Ед/л (9,0-48,0 Ед/л); кислотно-щелочное равновесие (КЩР): рН/концентрация ионов водорода — 7,445 (7,350-7,450), рСО<sub>2</sub>/Парциальное давление СО<sub>2</sub> — 47,4 мм рт. ст. (35,0-45,0 мм рт. ст.), рО<sub>2</sub>/Парциальное давление кислорода — 57,4 мм рт. ст. (65,0-85,0 мм рт. ст.), НСО<sub>3</sub> (ион бикарбоната истинный) — 31,8 ммоль/л (22,0-28,0 ммоль/л), ВЕ (избыток буферных оснований во внеклеточной жидкости) — 7,8 ммоль/л (2,9-2,9 ммоль/л), ВЕ (В) (избыток буфер-

ных оснований в крови) — 6,6 ммоль/л (2,5-2,5 ммоль/л), СО<sub>2</sub> (содержание двуокиси углерода) — 33,3 мм рт. ст. (24,0-33,0 мм рт. ст.), О<sub>2</sub> (насыщение гемоглобина кислородом) — 90,7% (95-100%).

В ОАРИТ проводилась посиндромная терапия нарушений. Внутривенное введение растворов: 4% калия хлорида, физиологического раствора и магния сульфата давало кратковременный эффект стабилизации калия в плазме крови до 3,84 ммоль/л. Внутривенное введение изокета приводило к временному снижению АД до 129/70 мм рт. ст. с последующим подъемом в течение суток до 170/90 мм рт. ст. Гепатопротекторная терапия была эффективна — уровни АЛТ и АСТ достигли референсных значений. Антикоагуляционная терапия гепарином привела к повышению АЧТВ от 26,5 до 44,4 сек. (26,4-37,5 сек.), в связи с чем было принято решение перевести больную на клексан под контролем МНО.

Было проведено РКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. В проекции правого надпочечника определяется округлое образование с четкими контурами, размером 26x21 мм. Структура образования достаточно однородная, накопление контрастного вещества неинтенсивное. По диафрагмальной поверхности сердца в перикарде имеется выпот толщиной до 8 мм. При контрастном усилении наличия тромботических масс в основных стволах, долевых и сегментарных ветвях легочных артерий не выявлено.

В норме при повышении уровня калия в сыворотке крови выше референсных значений активизируются клетки коры надпочечников, секретирующие гормон — альдостерон. Альдостерон влияет на работу натрий-калиевого насоса в эпителии дистальных канальцев нефрона, в результате чего происходит выведение калия с мочой и повышение объема циркулирующей крови за счет повышения реабсорбции натрия и воды в канальцах нефронов. Следовательно, опираясь на знания физиологических механизмов, можно предположить, что при гипокалиемии уменьшится выброс альдостерона, тем самым прекратится выведение калия в просвет канальцев и уменьшится его потеря с мочой [2]. Однако у данной больной этого не происходит, вводимый калий не стабилизирует уровень его в сыворотке крови, следовательно, происходит его потеря.

Далее в целях стабилизации уровня калия больной был назначен спиронолактон (Верошпирон) в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Уровень калия стабилизировался до 3,62 ммоль/л (3,30-5,30 ммоль/л). Вследствие этого, опосредованно через сопряженные механизмы регуляции водно-электролитного баланса и газового состава крови, нормализовались показатели кислотно-щелочного равновесия (рН — 7,442 (7,350-7,450), и НСО<sub>3</sub> — 26,2 ммоль/л (22,0-28,0 ммоль/л)).

Учитывая стабилизацию состояния, для дальнейшего уточнения диагноза и выбора тактики лечения пациентка была переведена в профильное отделение РКОД МЗ РТ, где проводилась дифференциальная диагностика между гормонпродуцирующими опухолями надпочечника: феохромоцитомой, альдостеромой, адренокортикальным раком. Продукты секреции данных опухолей способны влиять на гомеостаз калия. Было проведено исследование гормонального статуса и маркеров нейроэндокринных опухолей (НЭО). ТТГ — 4,06 мМЕ/л (0,35-4,94 мМЕ/л), тироксин свободный — 15,20 пмоль/л (9,01-19,04 пмоль/л), кортизол — 9,00 мкг/дл (3,70-19,40 мкг/дл), АКГ — 5,75 пг/мл (0,00-57,80 пг/мл), нейронспецифическая энолаза — 5,14 нг/мл (0,00-12,50 нг/мл), хромогранин А — 47,31 нг/мл (0,00-100,0 нг/мл), альдостерон — 446,0 пг/мл (25,0-315,0 пг/мл). Повышение уровня альдостерона в плазме крови в сочетании с наличием образования правого надпочечника по данным РКТ свидетельствуют о первичном гиперальдостеронизме (ПГА).

Клинические проявления ПГА обусловлены двумя патофизиологическими сдвигами: гипокалиемией и гипергидратацией. В условиях гипокалиемии нарушается процесс генерации импульса в мембране клеток, что проявляется в виде нервно-мышечных нарушений, таких как: парестезии, преходящие параличи, нарастающая мышечная сла-



бость, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, вздутие петель кишечника; метаболические нарушения в виде алкалоза. Появление таких симптомов, как правило, характерно для длительного течения гиперальдостеронизма, так как на начальных этапах включаются компенсаторные механизмы, направленные на поддержание нормального уровня калия в плазме крови. На первый план в клинической картине ПГА выходят сердечно-сосудистые нарушения, как правило, в виде стойкой, неподдающейся коррекции АГ. Гипертензия формируется за счет повышения объема циркулирующей крови, отека сосудистой стенки, обусловленного повышением ее чувствительности к действию эндогенных прессорных факторов под воздействием альдостерона, и гипергидратацией. Последующее ремоделирование миокарда на фоне стойкой АГ приводит к развитию коронарной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, проявлением которых становятся боли в области сердца, одышка, отеки на нижних конечностях. Усугубляют состояние связанные с гипокалиемией нарушения в проводящей системе сердца в виде суправентрикулярных и вентрикулярных аритмий [3].

Такие клинические проявления наблюдали и у больной. Для подтверждения первичного гиперальдостеронизма повторно определили альдостерон, а также ренин и альдостерон/рениновое соотношение (АРС). Альдостерон — 444 пг/мл (25,0–315,0 пг/мл), ренин — 3,65 мкМЕ/мл (2,8–39,9 мкМЕ/мл), АРС — 39,5. Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов первичный гиперальдостеронизм считается подтвержденным при АРС > 30 [4].

Учитывая клинические проявления, наличие образования в правом надпочечнике с четкими контурами, размером 26x21 мм, повышение содержания альдостерона, АРС, больной выставлен клинический диагноз: альдостерома правого надпочечника, первичный гиперальдостеронизм. Было проведено оперативное лечение: 17.12.2018 г. выполнена правосторонняя адреналэктомия лапароскопическим доступом. Заключение гистологического исследования макропрепарата: светлоклеточная адренокортикальная аденома.

Таким образом, у данной пациентки имели место трудности дифференциальной диагностики первичного ги-

перальдостеронизма с гипертонической болезнью и неврологической патологией в виде нервно-мышечных нарушений. Сложные патофизиологические нарушения на клеточном, тканевом и органном уровне и эффективные механизмы поддержания гомеостаза на начальном этапе, схожие клинические проявления могут направить клиническое мышление врача на наиболее часто встречаемую патологию — гипертоническую болезнь. Поэтому важно подчеркнуть значимость фундаментальных медицинских знаний, клинического мышления врача, выходящего за рамки одной специальности. В противном случае, это может привести к неполному обследованию пациента и отдалить время постановки точного диагноза и своевременное лечение.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Афанасьева З.А.

<http://orcid.org/0000-0002-6187-2983>

#### Никулина Д.П.

<http://orcid.org/0000-0003-2746-8837>

#### Шарапов Т.Л.

<http://orcid.org/0000-0002-8093-473X>

#### Бариев Н.И.

<http://orcid.org/0000-0003-0751-1121>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов В.В., Эмануэль В.Л., Ройтман А.П. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена. Москва – Санкт-Петербург: Триада, 2015. — 104 с.
2. Вильям М. Кетайл, Рональд А. Арни. Патофизиология эндокринной системы. — Москва: Бином, 2001. — 336 с.
3. Надеева Р.А., Камашева Г.Р., Ягфарова Р.Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертонии: актуальность проблем // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, №6. — С. 5.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по материалам Консенсуса по первичному гиперальдостеронизму 2008 г. // Эндокринная хирургия. — 2008. — №2 (3). — С. 6-18.

## ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 617.7-002.3-08

**И.А. ФРОЛЫЧЕВ<sup>1</sup>, Н.А. ПОЗДЕЕВА<sup>1</sup>, И.Н. ОКОЛОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Чебоксарский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Чебоксары<sup>2</sup>Санкт-Петербургский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

## Оптимизация микробиологического исследования интраокулярного материала при лечении эндофтальмитов

**Контактная информация:****Фролычев Иван Александрович** — научный сотрудник**Адрес:** 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10, **тел.** +7-962-600-32-09, **e-mail:** ivan-f@yandex.ru

Авторами унифицирован алгоритм взятия биологического материала из передней камеры и полости стекловидного тела, его транспортировка для дальнейшего бактериологического исследования в случаях лечения эндофтальмита. Данная технология в течение последних 3,5 лет внедрена в клиническую работу Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

**Цель исследования** — оценка клинической эффективности унифицированного алгоритма забора биоматериала, необходимого для ускоренного проведения бактериологического анализа при лечении эндофтальмита. За период с апреля 2016 по май 2019 гг. в филиале прооперирован 21 пациент (21 глаз) с диагнозом послеоперационный эндофтальмит. Данное осложнение диагностировано у 14 пациентов (66,7%) нашей клиники и 7 пациентов (33,3%), прооперированных в офтальмохирургических стационарах соседних регионов. У 15 пациентов (71,4%) данное осложнение возникло после факосмульсификации катаракты, у 5 (23,8%) — после витреоретинальных операций, у 1 (4,8%) — после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

По результатам бактериологического анализа биологического материала содержимого передней камеры, установлено, что микроорганизмы были выделены в 38,1% случаев, а из биоптата витреальной полости — в 66,7%. Эндофтальмит, вызванный грамположительными бактериями, подтвержден в 52,4% случаев, а грамотрицательными бактериями — в 14,3%, в 33,3% случаях этиологическую картину эндофтальмита установить не удалось. Клинические данные свидетельствуют об эффективности унифицированной методики забора биоматериала для бактериологического исследования интраокулярного материала при лечении эндофтальмитов.

**Ключевые слова:** послеоперационный эндофтальмит, забор материала, бактериологическое исследование.

(Для цитирования: Фролычев И.А., Поздеева Н.А., Околов И.Н. Оптимизация микробиологического исследования интраокулярного материала при лечении эндофтальмитов. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 4, С. 182-185)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-182-185

**I.A. FROLYCHEV<sup>1</sup>, N.A. POZDEYEVA<sup>1</sup>, I.N. OKOLOV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institute of Health Ministry of Russia, Cheboksary<sup>2</sup>Saint-Petersburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institute of Health Ministry of Russia, Saint-Petersburg

## Optimizing microbiological studies of intraocular material in the treatment of endophthalmitis

**Contact details:****Frolychev I.A.** — researcher**Address:** 10 Traktorostroiteley Ave., Cheboksary, Russian Federation, 428028, **tel.** +7-962-600-32-09, **e-mail:** ivan-f@yandex.ru

The authors unified the algorithm of taking biological material from anterior chamber and vitreous, its transportation and bacteriological investigation in endophthalmitis treatment. This method has been put into clinical work of Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery during the recent 3 and a half years.

**The research objective** is to clinically assess the efficacy of unified algorithm of taking and bacteriological investigation of biological material necessary for endophthalmitis treatment. From April 2016 till May 2019, 21 patients (21 eyes) with postoperative endophthalmitis were operated at Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery. This complication was diagnosed in patients of this clinic (14 patients, 66.7%) and clinics of neighboring regions (7 patients, 33.3%). This complication appeared in 15 (71.4%) patients after cataract phacoemulsification, in 5 patients (23.8%) after vitreoretinal surgeries, in 1 (4.8%) patient after angiogenesis inhibitor intravitreal injection.

The bacteriological analysis of the anterior chamber biological material showed microorganisms in 38.1% of cases and of the vitreal cavity — in 66.7% of cases. Gram-positive bacteria endophthalmitis was confirmed in 52.4%, gram-negative in 14.3, in 33.3% of cases the etiology was not identified. The clinical data indicate efficacy of the unified method of material taking for bacteriological investigation of intraocular material in endophthalmitis treatment.

**Key words:** postoperative endophthalmitis, material taking, bacteriological investigation.

(For citation: Frolychev I.A., Pozdeyeva N.A., Okolov I.N. Optimizing microbiological studies of intraocular material in the treatment of endophthalmitis. Practical medicine. 2019. Vol. 17, № 4, P. 182-185)

Послеоперационный эндофтальмит — это тяжелое осложнение в офтальмохирургии, требующее незамедлительного, в том числе и хирургического лечения [1-10]. В современной литературе рассматриваются и консервативные методы лечения послеоперационного воспаления, как правило, в случаях сомнения в правильности постановки диагноза эндофтальмит, а также на этапе дифференциальной диагностики с асептическим воспалением (TASS-синдромом) [9, 11]. При формировании экссудата в полости стекловидного тела и резком снижении зрения до светоощущения промедление в операции может стоить пациенту потери зрительных функций [1-11]. Зарубежные рекомендации по лечению послеоперационного эндофтальмита основаны, как правило, на многоцентровых данных. В соответствии с исследованием EVS (США, 1995 г.), при резком снижении зрения до светоощущения витрэктомия должна выполняться в течение 6 часов после постановки диагноза, что позволяет существенно сохранить зрительные функции [9].

Согласно исследованию ESCRS, которое было организовано Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов, результаты которого были опубликованы в 2007 году, установлено, что при витрэктомии, необходимо проведение бактериологического исследования биоматериала, с последующим интравитреальным введением комбинации антибактериальных препаратов (ванкомицин 1 мг в 0,1 мл физиологического раствора и цефтазидим 2 мг в 0,1 мл физиологического раствора), данное предложение, носящее рекомендательный характер, в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения эндофтальмита [1-10, 12].

С 2016 года в клиническую практику Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России внедрен унифицированный алгоритм забора интраокулярного материала и его бактериологическое исследование при возникновении послеоперационных эндофтальмитов. Перед началом операции по поводу эндофтальмита, производился обязательный забор биоматериала из передней камеры и полости стекловидного тела. Часть исследуемого содержимого помещали на тампон из ватки и отправляли в бактериологическую лабораторию в транспортной среде, другую часть материала помещали в пробирку с тиогликолевой средой, параллельно выполнялся прямой посев содержимого

на кровяной агар непосредственно в стационаре. В дальнейшем, первично выращенную культуру, транспортировали в термосумке в бактериологическую лабораторию, где проводили идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам [13].

**Цель исследования** — оценка клинической эффективности унифицированного алгоритма забора биоматериала, необходимого для ускоренного проведения бактериологического анализа при лечении эндофтальмита.

#### Материал и методы

За период с апреля 2016 по май 2019 гг. в Чебоксарском филиале НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России прооперирован 21 пациент (21 глаз) с диагнозом послеоперационный эндофтальмит. Данное осложнение возникло у 14 (66,7%) больных, прооперированных в филиале и у 7 (33,3%) больных, которые были госпитализированы в нашу клинику из других стационаров соседних регионов. У 15 (71,4%) прооперированных пациентов, данное осложнение возникло после факоэмульсификации катаракты, у 5 (23,8%) — после витреоретинальных операций, у 1 (4,8%) — после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. По нашим данным, первые симптомы эндофтальмита появлялись на 2-8 сутки после операции. У 7 пациентов эндофтальмит возник до выписки из стационара, 6 — обратились за помощью в день возникновения эндофтальмита (3-5-е сутки после операции), 4 — обратились за помощью на следующий день от первых симптомов заболевания (4-8-е сутки после операции), 3 — на 3 сутки и 1 — на 14 сутки возникновения осложнения. Позднее обращение в филиал, было связано с проведением консервативного лечения по месту жительства. Основной причиной для обращения явилась резкая потеря зрения. Средний возраст пациентов составлял  $57,8 \pm 16,3$  лет. В послеоперационном периоде, до возникновения признаков эндофтальмита, всем пациентам были назначены комбинированные глазные капли, содержащие антибактериальный и противовоспалительный компонент: 10 пациентов получали комбинацию ципрофлоксацина с дексаметазоном, 6 больных закапывали тобрамицин с дексаметазоном, 4 — закапывали отдельно моксифлоксацин и дексаметазон.





зон, 1 пациентка не закапывала глазные капли в послеоперационном периоде в домашних условиях. До появления клинических признаков эндофтальмита, все пациенты были довольны качеством выполненной операции и остротой зрения (корректированная острота зрения соответствовала  $0,67 \pm 0,28$ ). При возникновении признаков эндофтальмита все пациенты отмечали затуманивание зрения, покраснение глаза, блефароспазм и светобоязнь у 14 больных был выражен болевой синдром.

Всем пациентам при поступлении проведено стандартное диагностическое обследование. При биомикроскопии у всех больных обнаружена клеточная взвесь в передней камере и гипопион (от 0,5 до 4 мм), фибрин в проекции зрачка, отек роговицы. Дополнительно для подтверждения диагноза эндофтальмит проводили ультразвуковое В-сканирование (NIDEKUS – 4000, Япония), в ходе которого выявлена выраженная экссудация в витреальной полости у всех пациентов. У 12 больных экссудация имела очаговый характер, у 5 — диффузный, у 4 — смешанный. Для определения численного значения интенсивности воспаления мы проводили лазерную тиндалеметрию с определением потока белка в передней камере (FC-2000, Kowa, Япония), данное значение соответствовало  $186,6 \pm 19,8$  ф/мс, что в 30 раз превышает норму. Токсическое повреждение сетчатки от воспалительного процесса отмечали по данным электрофизиологического исследования зрительного нерва и электроретинографии (EP-1000, Tomeu, Япония). На основании полученных данных у 20 пациентов было выявлено снижение показателей от умеренного до выраженного. У 1 пациентки, обратившейся за помощью на 14 сутки от начала эндофтальмита, электрофизиологические данные свидетельствовали об отсутствии функций сетчатки и зрительного нерва, что являлось прогностически неблагоприятным фактом. Задержка в госпитализации (на 14 сутки) связана с проводимым консервативным лечением по месту жительства.

Учитывая установленный диагноз послеоперационного эндофтальмита, всем пациентам перед операцией был проведен забор интраокулярного материала и проведено хирургическое лечение в срок 3-6 часов от момента постановки диагноза.

Всем пациентам проведено хирургическое лечение по разработанной методике [13,14]:

- 1 этап (эмпирическое лечение) — забор материала из передней камеры и полости стекловидного тела, далее витрэктомия в максимально возможном объеме с тампонадой витреальной полости ПФОС и интравитреальным введением 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима.

- 2 этап (этиотропное лечение) через 2 суток, после получения результатов бактериологического исследования дополнительное интравитреальное введение 1 мг ванкомицина (грамположительные бактерии); 2,25 мг цефтазидима (грамотрицательные бактерии).

- 3 этап — через 7-14 суток (в зависимости от стихания воспалительной реакции) — удаление перфтордекалина и оставшегося преретинального и периферически расположенного экссудата, при выраженной воспалительной реакции глаза (показатели потока белка в передней камере по FCM выше 30-35 ф/мс) проводили дополнительно тампонаду витреальной полости силиконовым маслом 5700 сСт.

Сроки тампонады витреальной полости силиконовым маслом (СМ) варьировали от 1 до 6 месяцев в зависимости от скорости стихания воспалительного

процесса, которое контролировали количественно по данным лазерной тиндалеметрии.

### Результаты

Результаты бактериологического исследования из лаборатории были получены на вторые сутки после первого этапа хирургического лечения эндофтальмита.

В содержимом передней камеры, преобладали микроорганизмы, принадлежащие к грамположительным бактериям у 8 (38,1%) пациентов из 21. В том числе, *S. epidermidis* — у 4 пациентов (19,1%), *S. aureus* — у 3 (14,3%), *Enterococcus faecium* — у 1 (4,8%), у 13 пациентов (61,9%) микрофлора не обнаружена.

Из витреальной полости микроорганизмы были выделены у 14 (66,7%) пациентов из 21. В том числе, грамположительные бактерии: *S. epidermidis* — 5 пациентов (23,8%), *S. aureus* — у 3-х (14,3%), *Enterococcus faecium* — у 2-х (9,5%), *Enterococcus faecalis* — у 1-го (4,8%) и грамотрицательные бактерии: *Moraxellalacunata* — у 1-го (4,8%), *Acinetobacter* spp. — у 1-го (4,8%), *E. coli* — у 1-го (4,8%), у 7 пациентов (33,3%) этиологию заболевания установить не удалось. Анализ антибиотикорезистентности, выделенных штаммов показал, что у 2 пациентов из 8 были выделены метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus* spp. (МРСА). Шесть штаммов грамположительных микроорганизмов были устойчивы к гентамицину, три — к эритромицину. Ванкомицин резистентных штаммов не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют, что в этиологии послеоперационных эндофтальмитов, ведущее место принадлежит грамположительным бактериям — 52,4%, роль грамотрицательных бактерий составила 14,3%, в 33,3% случаях этиологию эндофтальмита установить не удалось.

На основании данных лабораторных исследований, были внесены коррективы в назначении антимикробных препаратов (2 этап лечения). Всем пациентам с диагнозом эндофтальмит, вызванный грамположительными бактериями, было рекомендовано интравитреальное введение 1 мг ванкомицина, а у пациентов с грамотрицательной флорой — интравитреальное введение 2,25 мг цефтазидима. Трём пациентам, у которых не установлена этиологическая картина заболевания, было выполнено интравитреальное введение комбинации антибактериальных препаратов, состоящих из 1 мг ванкомицина и 2,25 мг цефтазидима, данная тактика была принята, в связи с высоким риском прогрессирования инфекционного осложнения.

Через 7 суток воспалительная реакция глаза значительно уменьшилась у 20 пациентов из 21. Значительное воспаление сохранялось у пациентки с отсрочено начатым лечением (на 14 сутки). У остальных пациентов уменьшился отек роговицы, влага передней камеры стала более прозрачной, гипопиона не было, появилась возможность осмотра глазного дна. В зависимости от степени послеоперационного воспаления в срок 7-14 суток проводили 3 этап хирургического лечения: удаление ПФОС или замена ПФОС на СМ. Степень послеоперационного воспаления оценивали по степени выраженности при биомикроскопии и по данным лазерной тиндалеметрии, поток белка соответствовал  $44,5 (22,1)$  ф/мс. У пациентов со значением потока белка менее 35 ф/мс ПФОС удаляли без тампонады СМ, при значении выше 35 ф/мс дополнительно вводили СМ 5700 сСт на 1-3 мес.

При выписке достигнуто предметное зрение у 20 (95,2%) пациентов. Корригированная острота зрения соответствовала  $0,32 \pm 0,2$ .

У 2 пациентов в срок 1-2 мес. после проведенного лечения выявлена отслойка нейрозпитателя в макулярной зоне, что связано с имеющейся возрастной макулярной дегенерацией до начала эндофтальмита.

У 1 пациентки через 1 мес. после удаления ПФОС обнаружена локальная отслойка сетчатки с небольшим разрывом. Выполнено секторальное эписклеральное пломбирование, достигнуто полное прилегание сетчатки.

Через 6 мес. корригированная острота зрения у 20 пациентов составляла  $0,39 \pm 0,24$ , поток белка в передней камере удалось проконтролировать у 13 пациентов, его значение соответствовало  $16 (6,99)$  ф/мс.

### Обсуждение

Ведущими возбудителями послеоперационных эндофтальмитов в 60-80% случаев, по данным зарубежной литературы являются грамположительные бактерии, принадлежащие к роду стафилококков [1, 2, 4, 6, 9, 10]. Полученные нами результаты, также подтвердили, что эти данные сопоставимы с литературными в том, что грамположительные микроорганизмы преобладают в этиологии послеоперационных эндофтальмитов. Метициллинрезистентность стафилококков в настоящее время является достаточно распространенным явлением, являясь одной из форм полирезистентности стафилококков. В результате исследования было выделено два штамма МРСА из восьми. Следует учесть, что устойчивость ко всем бета-лактамам антибиотикам сопровождается резистентностью к другим препаратам, в том числе и к тем, которые широко используются в офтальмологии [12].

Эндофтальмит, вызванный грамотрицательными бактериями, составил 14,3%, что в два раза выше, чем в странах западной Европы (6-6,7%), но существенно ниже, чем в некоторых странах Азии (Индия) — 26,2-42% [1, 2, 4, 6, 9, 10].

Таким образом, имея различия в этиологии современных эндофтальмитов, необходимо назначение антибактериальных препаратов для лечения данного осложнения с учетом этиологической значимости основных возбудителей.

Предложенный унифицированный алгоритм забора материала, транспортировки и проведения бактериологического исследования, позволил несколько повысить процент выделения микроорганизмов с последующей идентификацией из передней камеры в 38,1% случаев, а из биоптата витреальной полости — в 66,7%. Эти показатели в целом соответствуют данным, опубликованным в зарубежной литературе. Так, процент положительных проб из передней камеры и биоптата из витреальной полости составляют соответственно 26,9% и 58,9% [9, 10]. Стоит отметить, что эти показатели получены на основании молекулярно-биологических исследований, которые широко используются в том числе и в офтальмологии. В Российской Федерации данный метод в настоящее время применяется недостаточно для экспресс-диагностики эндофтальмитов. Таким образом, разработанный и апробированный метод лабораторной диагностики эндофтальмита в условиях офтальмологического стационара свидетельствует о его высокой результативности и необходимости использования в повседневной работе.

### Выводы

1. В результате бактериологического исследования содержимого передней камеры и биоптата витреальной полости процент положительных проб составил соответственно 38,1% и 66,7% на 100 исследований.

2. Эндофтальмит, вызванный грамположительными бактериями, был установлен в 52,4% случаев, грамотрицательными бактериями — в 14,3% случаев, в 33,3% случаях установить этиологическую значимость не удалось.

3. Данные клинического наблюдения свидетельствуют об эффективности унифицированной микробиологической диагностики и рационального подбора antimicrobных препаратов, основанного на этиологической картине потенциальных возбудителей эндофтальмитов.

### Фролычев И.А.

<https://orcid.org/0000-0002-2876-1755>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев М.Т., Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А. Послеоперационный эндофтальмит // Практическая медицина. — 2015. — Т. 87, №1-2. — С. 95-99.
2. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение // Офтальмологические ведомости. — 2008. — №1. — С. 36-45.
3. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А. Определение концентрации ванкомицина в витреальной полости для оптимизации лечения бактериальных послеоперационных эндофтальмитов // Практическая медицина. — 2016. — Т. 94, №1-2. — С. 85-89.
4. Казайкин В.Н., Пономарев В.О. Исторические аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов. Обзор литературы // Офтальмология. — 2016. — Т. 13, №2. — С. 69-73. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-2-69-73>
5. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Тахчиди Х.П. Современные аспекты лечения острых бактериальных послеоперационных эндофтальмитов // Офтальмология. — 2017. — Т. 14, №1. — С. 12-17. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-12-17>
6. Фролычев И.А., Поздеева Н.А. Послеоперационный эндофтальмит. Обзор литературы // Практическая медицина. — 2017. — Т. 110, №9. — С. 192-195.
7. Фролычев И.А., Поздеева Н.А. Витрэктомия с временной эндотампонадой ПФОС с заменой на силиконовое масло в лечении послеоперационных эндофтальмитов // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2013. — Т. 153, №4. — С. 287-290.
8. Barry P., Gardner S., Seal D. et al. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. — 2009. — Vol. 35, №9. — P. 1523-1531. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.03.049>
9. Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery. — 2013. — Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock, 2013. — P. 7-27.
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113, №12. — P. 1479-1496.
11. Белоусова Н.Ю. Экссудативно-воспалительная реакция в хирургии катаракты: современный взгляд на проблему // Современные технологии в медицине. — 2011. — №3. — С. 134-141.
12. Поляк М.С., Околов И.Н., Пирогов Ю.И. Антибиотики в офтальмологии. — СПб., 2015. — 352 с.
13. Патент 2655801 РФ. Способ проведения бактериологического исследования при хирургическом лечении послеоперационного эндофтальмита с учетом этиологии заболевания. / Поздеева Н.А., Фролычев И.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова; заявл. 01.06.2017, опубл. 29.05.2018. — Бюл. №16. — 7 с. [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet)
14. Патент 2633340 РФ. Способ хирургического лечения эндофтальмитов. / Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Фролычев И.А.; заявитель и патентообладатель ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова; заявл. 11.08.2016. опубл. 11.10.2017. — Бюл. №29. — 8 с. [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet)



## Статистический анализ

**I.** Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

**II.** Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

**III.** Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), которые рекомендуется представлять в формате  $M(SD)$ , а не  $M \pm SD$ . Т.е., например, не  $5,2 \pm 3,2$ , а  $5,2(3,2)$ . При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей в формате ( $Me(Q1;Q3)$ ). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

**Стандартную ошибку среднего ( $m$ ) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.**

**IV.** В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости ( $p$ ) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения  $p$  с двумя знаками после запятой (например,  $p = 0,03$  или  $0,22$ ) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается  $p < 0,001$ . Это наименьшее значение  $p$ , которое требуется указывать.

**V.** В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

**VI.** Согласно "ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

### Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений  $M(SD)$ . Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ( $Me [Q1;Q3]$ ). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfv.ru](http://www.mfv.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### **Объем статей:**

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи

не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер,

физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. **С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.**

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

**Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, верстка, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267-60-96 или по электронной почте [dir@mfv.ru](mailto:dir@mfv.ru) с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

# Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8 (843) 222-22-22, e-mail: ivanova@yandex.ru

**Петров Александр Анатольевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8 (843) 222-22-22, e-mail: apetrov@yandex.ru

### Резюме:

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение ( выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

# Acute and chronic disorders of cerebral circulation

**Ivanova I.I.** — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

Address: 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, tel.: +7 (843) 272-41-51, e-mail: ivanova@yandex.ru

**Petrov A.A.** — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

Address: 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, tel.: +7 (843) 272-41-51, e-mail: apetrov@yandex.ru

### Summary:

**The objective ...**

**Materials and methods ...**

**Results: ...**

**Conclusion ...**

**Key words:** epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

Основной текст статьи.....

Указать ORCID всех авторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

**Мы будем рады сотрудничать с Вами!**

**С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»**

## «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» –

рецензируемый специализированный научно-практический журнал для широкого круга врачей и научных работников. Журнал выпускается с 2003 года. С октября 2010 г. издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ. Основная задача редакции журнала – публикация обзоров литературы и лекций на актуальные проблемы медицинской науки и практики, а также оригинальных статей по материалам научных исследований, и тем самым максимальное содействие росту профессионального уровня практикующих врачей. Авторами статей являются ведущие ученые, молодые специалисты и практикующие врачи учреждений здравоохранения РФ и ближнего зарубежья.



Тираж – 3 000 экземпляров  
[www.pmarhive.ru](http://www.pmarhive.ru)



**Партнерские отношения с другими редакциями специализированных медицинских изданий**

Медицинский издательский дом «Практика»  
 420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
 корп. Д, офис 219, а/я 142  
 тел. (843) 267-60-96  
 e-mail: [dir@mfvf.ru](mailto:dir@mfvf.ru)  
[www.mfvf.ru](http://www.mfvf.ru)