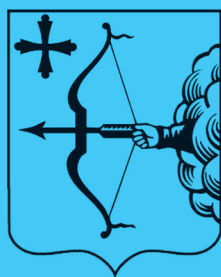


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

2(90).2026



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д. м. н., профессор Л. М. Железнов

Редакция журнала:

Заместитель главного редактора (научный редактор)

Ответственный секретарь

Переводчик

Технический редактор

Заведующий редакцией

д. м. н., профессор М. П. Разин

д. б. н., профессор Н. А. Сунцова

к. фил. н., доцент Т. Б. Агалакова

В. А. Кренева

Е. И. Рыкова

Редакционная коллегия: В. А. Бахтин, д. м. н., профессор; А. Л. Бондаренко, д. м. н., профессор; В. А. Вязников, д. м. н., профессор; М. С. Григорович, д. м. н.; С. А. Дворянский, д. м. н., профессор; М. В. Злоказова, д. м. н., профессор; Е. Г. Ичитовкина, д. м. н.; А. Г. Кисличко, д. м. н., профессор; А. Е. Колосов, д. м. н., профессор; С. В. Кошкин, д. м. н., профессор; Ю. В. Кудрявцева, д. м. н.; С. А. Куковякин, д. м. н., профессор; О. Г. Леванова, д. м. н.; С. В. Мальчикова, д. м. н.; Н. А. Никитин, д. м. н., профессор; Б. А. Петров, д. м. н., профессор; В. А. Разумный, д. м. н.; П. Г. Распутин, д. м. н.; Ж. Г. Симонова, д. м. н.; О. В. Симонова, д. м. н.; О. В. Соловьев, д. м. н., профессор; А. П. Спицин, д. м. н., профессор; Е. О. Утенкова, д. м. н.; Н. С. Федоровская, д. м. н.; С. В. Хлыбова, д. м. н.; П. И. Цапок, д. м. н., профессор; Е. Н. Чичерина, д. м. н., профессор.

Редакционный совет: В. И. Аверин, д. м. н., профессор (Беларусь); В. П. Адашкевич, д. м. н., профессор (Беларусь); М. А. Аксельров, д. м. н., профессор (Россия); Д. Бани, д. м. н., профессор (Италия); Е. Х. Барин, д. м. н., профессор (Россия); Л. Г. Воронина, д. м. н., профессор (Россия); А. В. Галанина, д. м. н., профессор (Россия); Р. А. Грехов, д. м. н., профессор (Россия); А. Б. Гудков, д. м. н., профессор (Россия); Г. А. Зайцева, д. м. н., профессор (Россия); А. М. Зиганшин, д. м. н. (Россия); С. Ю. Косюга, д. м. н., профессор (Россия); В. И. Макарова, д. м. н., профессор (Россия); А. Е. Мальцев, д. м. н., профессор (Россия); И. В. Мирошниченко, д. м. н., профессор (Россия); О. С. Налетова, д. м. н. (Россия); А. В. Налетов, д. м. н., профессор (Россия); Г. М. Насыбуллина, д. м. н., профессор (Россия); В. Н. Олесова, д. м. н., профессор (Россия); И. О. Походенько-Чудакова, д. м. н., профессор (Беларусь); И. Г. Романенко, д. м. н., профессор (Россия); П. Романьоли, д. м. н., профессор (Италия); П. О. Ромодановский, д. м. н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д. м. н., профессор (Германия); А. Г. Соловьев, д. м. н., профессор (Россия); Н. С. Стрелков, д. м. н., профессор (Россия); Е. И. Тарловская, д. м. н., профессор (Россия); Ф. К. Тетелютина, д. м. н., профессор (Россия); И. Е. Торшина, д. м. н., профессор (Россия); А. В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р. Х. Хафизьянова, д. м. н., профессор (Россия); Н. А. Цап, д. м. н., профессор (Россия); А. Д. Чупров, д. м. н., профессор (Россия); А. К. Шадманов, д. м. н., профессор (Узбекистан); А. М. Шамсиев, д. м. н., профессор (Узбекистан); Ш. А. Юсупов, д. м. н., профессор (Узбекистан).

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112.

Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в интернете: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

Подписано в печать: 19.06.2026.

Дата выхода в свет СМИ: 26.06.2026.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2026

© Обложка: Т. П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»



MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA

Academic and research magazine

Editor-in-chief

L. M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

Newsletter staff:

Deputy chief editor (science editor)

M. P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

N. A. Suntsova, MD, DBSci., professor

Translator

T. B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

Editor

V. A. Kreneva

Managing editor

E. I. Rykova

Editorial team: V. A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A. L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V. A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M. S. Grigorovich, MD, DMSci.; S. A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; M. V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; E. G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A. G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A. E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S. V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu. V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S. A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O. G. Levanova, MD, DMSci.; S. V. Mal'chikova, MD, DMSci.; N. A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B. A. Petrov, MD, DMSci., professor; V. A. Razumny, MD, DMSci.; P. G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh. G. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Simonova, MD, DMSci.; O. V. Solov'yov, MD, DMSci., professor; A. P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E. O. Utenkova, MD, DMSci.; N. S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S. V. Khlybova, MD, DMSci.; P. I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E. N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: V. I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V. P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M. A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E. Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L. G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R. A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A. B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G. A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); A. M. Ziganshin, MD, DMSci. (Russia); S. Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V. I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A. E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I. V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); O. S. Nalyotova, MD, DMSci. (Russia); A. V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); G. M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V. N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I. O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I. G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P. O. Romodanovsky, MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A. G. Solov'yov, MD, DMSci., professor (Russia); N. S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E. I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F. K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I. E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R. Kh. Khafiz'yanova, MD, DMSci., professor (Russia); N. A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A. D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A. K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A. M. Shamsiyev MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh. A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia).

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № III 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

The publication index in the "Russian Press" unit catalogue is 370579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610027, 112, Vladimirskaia Street, Kirov.

Tel.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Web version of the newsletter: vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv.

Signed to the press: 19.06.2026.

Date of publication: 26.06.2026.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2026

© Cover image: T. P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бочаров В. С., Первов Ю. Ю., Рева Г. В., Дементьева Л. Е., Еременко Е. В. ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛОВ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ НА ДИНАМИКУ ЛОКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.....	4
Жук К. С., Тарловская Е. И. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....	11
Колесникова Н. Г., Сварич В. Г., Якушева Е. В., Тыквинская А. М., Гуадалупе Сальвадор Мартинез, Моустафа Карим А. Р., Сорокин М. П. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НИСХОДЯЩЕЙ ПРОМЕЖНОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАПОРАМИ.....	18
Лаврешин П. М., Минаев С. В., Владимирова О. В., Кораблина С. С., Гобеджишвили В. В., Бруснев Л. А., Узденов М. А., Шахназарян Н. Г. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИБРЮШНЫХ СПАЕК ПОСЛЕ АППЕНДЭКТОМИИ.....	21
Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В., Лушник М. Д. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО- ДЕСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.....	25
Сахаров С. П., Аксельров М. А., Зотов П. Б. ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА У ДЕТЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (ЗАПАДНАЯ СИБИРЬ).....	29
Халимов Э. В., Михайлов А. Ю., Стяжкина С. Н., Тахиров Ш. У. ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ ОРТЕЗНОЙ КОРРЕКЦИЕЙ ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП.....	32
Шамик В. Б., Ковалев М. С., Разин М. П., Чепурной М. Г., Шамик П. В., Новошинов Г. В., Колесников В. Е., Биналиев И. О. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА И КЛАССИФИКАЦИИ ПРИ АСИММЕТРИЧНЫХ КИЛЕВИДНЫХ ДЕФОРМАЦИЯХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	36
Шилов Н. М., Терещенко А. В., Юдина Н. Н., Ерохина Е. В., Новиков С. В. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ МАКУЛЯРНЫХ РАЗРЫВОВ СЕТЧАТКИ МАЛОГО И СРЕДНЕГО ДИАМЕТРА С СОХРАНЕНИЕМ ИНТАКТНОЙ ПАПИЛЛОМАКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ СЕТЧАТКИ.....	41

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Кораблева Н. Н., Пузан А. Д., Росляков Д. Е. ПИЩЕВЫЕ ПРИВЫЧКИ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	48
Кренева В. А., Громова С. Н. ВЛИЯНИЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ С БЕТУЛИНОМ НА СКОРОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ЗУБНОГО НАЛЕТА И ПАРОДОНТОПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ	54

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Быков Ю. В. ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ I ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	58
Гафарова Е. А., Фаттахова Ф. А., Шавалиева Р. Р., Шамсутдинова Д. И., Юпатов Е. Ю. ПОД МАСКОЙ РАННЕГО ТОКСИКОЗА: ЧТО СКРЫТО ЗА ПРИВЫЧНЫМИ СИМПТОМАМИ?	63
Гудей А. Б., Симонова Ж. Г. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	69
Еличева М. М., Бурьгина Е. В., Хостелиди С. Н., Силин А. В. ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА К МЕТАЛЛАМ В СТОМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ	73
Лисенкова М. А., Волкова Э. А., Соломанина О. О., Микуляк Н. И., Васильев В. С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ АТОМОКСЕТИНА И АРОКСИБУТИНИНА В ЛЕЧЕНИИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	80
Кузнецова О. С., Мальчикова С. В., Чудиновских Т. И. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СТРАТЕГИИ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ	83
Минин А. В., Ишеков Н. С., Еремеева А. А., Парамонов А. А., Горбань С. И., Титова И. В. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ.....	90
Орлова Е. Ф., Федоров А. Ф., Федотова Т. Я., Голенков А. В., Зотов П. Б. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЦИТОМЕГАЛОВИРУС	94
Статина М. И., Гаврилюк В. П., Лисеенко О. Г. НЕЙТРОФИЛЬНАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ: ОТ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	99

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ильенкова Н. А., Степанова Л. В., Алексеева О. В., Федорко Д. Е. ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРУДНОСТИ ТЕРАПИИ	105
Коберник М. Ю., Недоступ С. Е. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА У ПАЦИЕНТА НА ФОНЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ И ХИМИОТЕРАПИИ.....	110
Фокина Е. В., Фокин А. С., Баринев Е. Х., Джувалыков С. Л., Мальцев А. Е., Алябьев Ф. В., Черкалина Е. Н. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННОГО, СВЯЗАННОГО С РАЗВИТИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА, ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ И ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ПЛОДА	112

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Bocharov V.S., Pervov Yu. Yu., Reva G.V., Dementyeva L.E., Eremenko E.V. INFLUENCE OF DENTAL PROSTHESES MATERIALS ON ORAL MUCOSA HOMEOSTASIS	4
Zhuk K.S., Tarlovskaya E.I. PREDICTORS OF SEVERE COVID-19 IN PATIENTS WITH NAFLD.....	11
Kolesnikova N.G., Svarich V.G., Yakusheva E.V., Tykvinskaya A.M., Guadalupe Salvador Martinez, Moustafa Karim A.R., Sorokin M.P. EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT FOR DESCENDING PERINEUM SYNDROME IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION	18
Lavreshin P.M., Minaev S.V., Vladimirova O.V., Korablina S.S., Gobedzhishvili V.V., Brusnev L.A., Uzdenov M.A., Shakhnazaryan N.G. PROGNOSIS AND COMPREHENSIVE PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS AFTER APPENDECTOMY	21
Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Karsyuk Yu. V., Lushchik M.D. CLINICAL EFFICACY OF LASER ACUPUNCTURE IN PREVENTION OF INFLAMMATION AND DESTRUCTIVE COMPLICATIONS OF DENTAL IMPLANTATION	25
Sakharov S.P., Aksel'rov M.A., Zotov P.B. BURNS IN CHILDREN IN TYUMEN REGION (WEST SIBERIA)	29
Khalimov E.V., Mikhailov A. Yu., Styazhkina S.N., Takhirov Sh.U. PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS BY ORTHOSIC CORRECTION OF VALGUS DEFORMITY OF THE FEET	32
Shamik V.B., Kovalev M.S., Razin M.P., Chepurnoy M.G., Shamik P.V., Novoshinov G.V., Kolesnikov V.E., Binaliev I.O. IMPROVEMENT OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM AND CLASSIFICATION FOR ASYMMETRICAL PECTUS CARINATUM	37
Shilov N.M., Tereshchenko A.V., Yudina N.N., Erokhina E.V., Novikov S.V. LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY MACULAR RETINAL TEARS OF SMALL AND MEDIUM DIAMETER WITH PRESERVATION OF THE INTACT PAPILLOMACULAR AREA OF THE RETINA.....	42

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Korablyova N.N., Puzan A.D., Roslyakov D.E. EATING HABITS AND OTHER FACTORS AFFECTING THE HEALTH OF 15–17-YEAR-OLD ADOLESCENTS: A CROSS-CASE SURVEY STUDY.....	48
Kreneva V.A., Gromova S.N. INFLUENCE OF TOOTHPASTE CONTAINING BETULIN ON DENTAL PLAQUE ACCUMULATION AND GINGIVAL MICROFLORA.....	54

REVIEW

Bykov Yu. V. PATHOGENESIS OF ACUTE KIDNEY INJURY CAUSED BY TYPE I DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (A LITERATURE REVIEW)	58
Gafarova E.A., Fattakhova F.F., Shavaliyeva R.R., Shamsutdinova D.I., Yupatov E. Yu. UNDER THE MASK OF EARLY PREGNANCY TOXEMIA: WHAT IS HIDDEN BEHIND THE TYPICAL SYMPTOMS?	63
Gudei A.B., Simonova Zh.G. CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM	69
Elicheva M.M., Burygina E.V., Khostelidi S.N., Silin A.V. METAL-INDUCED DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY IN DENTISTRY: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS.....	74
Lisenkova M.A., Volkova E.A., Solomanina O.O., Mikulyak N.I., Vasil'yev V.S. THE EFFECTIVENESS OF USING A COMBINATION OF ATOMOXETINE AND AROXYBUTYNIN IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW	80
Kuznetsova O.S., Mal'chikova S.V., Chudinovskikh T.I. ANTIMICROBIAL RESISTANCE AS A GLOBAL HEALTHCARE CHALLENGE: CURRENT STATE, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, AND COMBAT STRATEGIES.....	84
Minin A.V., Ishekov N.S., Eremeyeva A.A., Paramonov A.A., Gorban' S.I., Titova I.V. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SCREENING OF PSYCHOSTIMULANT USERS	90
Orlova E.F., Fedorov A.F., Fedotova T.Ya., Golenkov A.V., Zotov P.B. PRENATAL DIAGNOSIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND POSSIBILITY OF SCREENING PREGNANT WOMEN AND NEWBORN CHILDREN FOR CYTOMEGALOVIRUS	95
Statina M.I., Gavril'yuk V.P., Liseenko O.G. NEUTROPHIL DYSREGULATION IN PURULENT INFLAMMATION IN CHILDREN: FROM IMMUNOPATHOGENESIS TO CLINICAL SIGNIFICANCE (A LITERATURE REVIEW).....	99

CLINICAL CASE

Il'yenkova N.A., Stepanova L.V., Alekseeva O.V., Fedorko D.E. SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN A TEENAGER: CLINICAL FEATURES AND TREATMENT DIFFICULTY.....	105
Kobernik M. Yu., Nedostup S.E. CLINICAL CHARACTERISTICS OF HERPES ZOSTER IN A PATIENT ON THE BACKGROUND OF A MALIGNANT NEOPLASM AND CHEMOTHERAPY	110
Fokina E.V., Fokin A.S., Barinov E.Kh., Dzhuvalyakov S.L., Mal'tsev A.E., Alyab'yev F.V., Cherkalina E.N. FORENSIC INVESTIGATION OF AN UNFAVOURABLE OUTCOME IN A NEWBORN DUE TO RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, SEVERE ASPHYXIA AND INTRAUTERINE FETAL INFECTION.....	113

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИАЛОВ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ НА ДИНАМИКУ ЛОКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

¹Бочаров В. С., ¹Первов Ю. Ю., ²Рева Г. В., ¹Дементьева Л. Е., ¹Еременко Е. В.

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия (690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), e-mail: i@rperov.ru

²Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10)

Цель работы: исследование влияния основных базовых материалов съемных протезов – акрилатов, термопластов и полиуретанов на клеточные показатели иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости рта и их связь с воспалительными заболеваниями пародонта по результатам наблюдений в 6 и 12 месяцев с момента протезирования. В качестве материала исследования представлены данные иммуногистохимического анализа биоптатов десневого ложа 154 пациентов, пользовавшихся в течение 12 месяцев съемными протезами с базами на основе акрилов, термопластов и полиуретана. Показатели локального иммунитета сопоставлены с выявленными клиническими проявлениями влияния материала протеза – хроническим пародонтитом и гингивитом статистическим методом сопряженных многопольных таблиц. Популяции макрофагов, экспрессирующих рецепторы CD68⁺, CD163⁺, увеличиваются в течение года более чем в 2,5 раза для термопластов и в 1,7 раза для акрилатов. По результатам клинических осмотров в 6 и 12 месяцев для протезов из термопластов существенно увеличивается пролиферативная активность – на 35% и 14%, иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ – на 40–30%, что связано с сохраняющимся высоким уровнем Th1-клеток, характеризующим переход воспалительных заболеваний пародонта в хроническую стадию. Для оценки баланса между провоспалительной и противовоспалительной реакциями слизистой оболочки рта использовано отношение популяций макрофагов CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1), уменьшение которого определяет прогрессирование воспалений пародонта, увеличение до единицы и более – ослабление воспалительной реакции, смещение к локальному иммунному гомеостазу. Показано, что минимальное из всех материалов значение отношения CD163⁺/CD68⁺ соответствует протезам из термопластов в группе 40–59 лет, что подтверждает наибольшее негативное влияние термопластов на гомеостаз слизистой оболочки полости рта по сравнению с акрилом и полиуретаном.

Ключевые слова: материал съемных протезов, клеточный иммунитет, иммунный гомеостаз, слизистая оболочка рта, биоптаты протезного ложа, фенотипические маркеры.

INFLUENCE OF DENTAL PROSTHESES MATERIALS ON ORAL MUCOSA HOMEOSTASIS

¹Bocharov V. S., ¹Pervov Yu. Yu., ²Reva G. V., ¹Dementyeva L. E., ¹Eremenko E. V.

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia (690002, Primorsky Krai, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2), e-mail: i@rperov.ru

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia (690922, Primorsky Krai, Vladivostok, Russky Island, Ajax settlement, 10)

The aim of the work is to study the effect of the materials used for removable dentures – acrylates, thermoplastics and polyurethanes – on the local immune homeostasis and the condition of the oral mucosa, as well as their association with periodontal inflammation, based on the results of observation at 6 and 12 months after prosthetics. Gingival biopsies were obtained from one hundred and fifty-four patients who used removable dentures made from acrylic, thermoplastic and polyurethane materials for 12 months. The tissue samples were processed using an immunohistochemical technique. The immune homeostasis parameters were linked with the identified chronic periodontitis and/or gingivitis as a result of the prosthesis material influence. Populations of macrophages expressing CD68⁺ and CD163⁺ receptors increase during the year, more than 2.5 times for thermoplastics, and 1.7 times for acrylates. According to the results of clinical examination of thermoplastic dentures at 6 and 12 months, proliferative activity significantly increases – by 35% and 14%, so does the immunoregulatory index of CD4⁺/CD8⁺ – by 40–30%, which is associated with higher level of Th1 cells, characterizing progression of periodontal inflammation to a chronic stage. To assess the balance between proinflammatory and anti-inflammatory reactions of the oral mucosa, the ratio of CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1) macrophage populations was used, a decrease in which determines progression of periodontal inflammation, while an increase to one or more – a weakening of the inflammatory reaction, a shift to local immune homeostasis. The results of the study show that the lowest value of CD163⁺/CD68⁺ ratio of all the materials corresponds to thermoplastic prostheses in the 40–59 year-old-group, which confirms the greatest negative impact of thermoplastics on the homeostasis of the cervical spine compared to acrylic and polyurethane materials.

Keywords: denture material, cellular immunity, immune homeostasis, oral mucosa, denture biopsies, phenotypic markers.

Введение

Съемное протезирование является широко распространенным способом восстановления дефектов зубных рядов, которые встречаются практически во всех возрастных группах. Основная часть съемных протезов устанавливается при дефектах зубов средней и большой протяженности. Исследование работы стоматологических медицинских организаций г. Волгограда показало, что за год в возрастной группе 35–60 лет количество изготовленных съемных протезов составило 33,9% и 62,4% от числа протезов, изготовленных для пациентов с дефектами зубных рядов средней и большой протяженности соответственно. При повторном обращении за ортопедическим лечением пациенты также предпочитали съемные протетические конструкции, количество которых увеличилось до 43,2% и 69% для пациентов с дефектами средней и большой протяженности [1]. В возрастных группах 60–74 года и 75–89 лет в период 2021–2023 гг. количество съемных протезов увеличилось от 36,7% до 77,3% и составило в среднем 66,3% [2].

Многочисленные исследования подтверждают факт, что у пациентов старше 50 лет основной причиной утраты зубов является патология пародонта, которая осложняется наличием у большей части пациентов пожилого и старческого возраста различных соматических заболеваний. Протезирование и использование ортопедических конструкций осложняется широким распространением катарального гингивита, который может переходить в хронический генерализованный парадонтит и приводить к потере опорных зубов [3, 4].

Съемные ортопедические конструкции оказывают механическое, химико-токсическое, сенсибилизирующее и термоизолирующее влияние на эпителиальную десневую пластинку в области протезного ложа, что ведет к воспалению и последующей атрофии тканей [5]. Выявлен ряд факторов специфических для каждого материала, влияющих на нарушение гомеостаза ротовой полости и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта в процессе использования протеза. Для изделий из акриловых пластмасс таким фактором является выделение в процессе эксплуатации остаточного мономера, у 65% больных, пользующихся частичными и полными съемными протезами с базисом из полиметилметакрилата, развиваются воспалительные явления слизистой оболочки рта (СОР) [6]. Для изделий из термопластов, наряду с высокими физико-механическими, функциональными и эстетическими качествами, причинами воспалительных изменений слизистой оболочки рта является некачественная обработка и шлифование поверхности протеза, что служит средой для размножения микроорганизмов [7]. Съемная ортопедическая конструкция нарушает барьерные функции десны, формирует локальный клеточный иммунный ответ, нарушающий гомеостаз Т-лимфоцитов и макрофагов.

Анализ влияния материала съемных акриловых протезов на численные значения маркеров локального клеточного иммунитета СОР у больных сахарным диабетом показал, что в биоптатах слизистой оболочки протезного ложа, взятых через 6 месяцев пользования протезами, отмечено значимое увеличение активированных макрофагов, тучных клеток, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса, индекса пролиферации эпителиоцитов по сравнению с показателями контрольной группы, в которой пациенты страдали сахарным диабетом, но не пользовались съемными протезами [8]. При про-

тезировании дефектов зубных рядов пациентов с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями частичными съемными зубными протезами с базисом из термопластических полимеров, как показано в исследовании [9], у подавляющего большинства пациентов сохраняется ремиссия пародонтита.

Цель работы – проведение анализа влияния основных базовых материалов съемных протезов – акрилатов, термопластов и полиуретанов на клеточные показатели иммунного гомеостаза слизистой оболочки полости рта и их связь с воспалительными заболеваниями пародонта по результатам наблюдений на этапах в 6 и 12 месяцев с момента протезирования.

В предыдущей работе [10] доказано влияние фактора материала используемого съемного протеза на значения фенотипических маркеров Т-лимфоцитов, макрофагов и пролиферативной активности клеток биоптатов десны в области протезного ложа по результатам клинических исследований на этапе 6 месяцев с начала протезирования.

В представленном продолжении исследования проведена оценка влияния материалов съемных протезов, по итогам года с момента протезирования, на изменения параметров клеточного звена иммунитета по сравнению с гомеостазом, баланс провоспалительного и противовоспалительного факторов оценивается отношением популяций макрофагов CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1).

Материал и методы

Согласно дизайну данного проспективного когортного исследования, принимавшие в нем участие 154 пациента были разделены на 8 групп, в зависимости от материала используемого съемного протеза: акрилат (Ак), полиуретан (ПУ) и термопласт (ТП), контрольная группа (К) и возраста: 40–59 лет, 60+ лет. Подробное описание и оценка необходимого объема выборки приведены в работе [10]. Всем пациентам в требуемом объеме проведены подготовительные мероприятия к протезированию. На начальном этапе протезирования практически у всех пациентов диагностировано воспаление пародонта легкой и средней степеней тяжести: гиперемия, отечность и воспалительные явления, отмечены в 80–90%, положительная проба Шиллера–Писарева – в 85–92% случаев. При клинических обследованиях пациентов обеих возрастных групп, проводившихся в 6 и 12 месяцев с момента протезирования, проводился забор биоптатов слизистой оболочки в области протезного ложа [10].

Для определения специфических мембранных молекул антигенов (рецепторов), позволяющих идентифицировать фенотипы: CD4⁺ – Т-лимфоциты; CD8⁺ – цитотоксические лимфоциты; Т-киллеры; антигенпрезентирующие иммуноположительные макрофаги – CD68⁺; эффекторные макрофаги CD163⁺, CD204⁺; маркер клеточной пролиферации – Ki67⁺, – использовались методы иммуногистохимического анализа с использованием моноклональных антител [10]. Для оценки отношения уровня Th1-, Th2-, Th3-Т-хелперов и Т-супрессоров Т-клеточного звена иммунитета использовался иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺; для оценки влияния макрофагов – отношение CD163⁺/CD68⁺.

Для статистического анализа применялись тесты на соответствие данных закону нормального распределения, непараметрические виды анализа для зависимых и независимых выборок – множественные сравнения,

метод многопольных таблиц, кластеризованные столбчатые диаграммы. Статистический анализ проводился с использованием системы IBM SPSS Statistics 27.

Результаты исследования

Влияние материалов съемных протезов на параметры локального клеточного иммунитета, обеспечивающие гомеостаз слизистой оболочки рта, исследовалось на основе цитометрического анализа качественных и количественных характеристик морфологического субстрата (биоптатов), в области протезного ложа по ре-

зультатам 12 месяцев пользования съемным протезом. Количественные показатели CD-маркеров (относительные, в %), в зависимости от материала протеза и возрастной группы пациента, после 12 месяцев использования протезов, имеют распределение, в основном отличное от нормального (критерий Шапиро–Уилка, вероятность ошибки $p < 0,05$), представлены в таблице 1 значениями медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$), нормально распределенные данные заданы средним значением и 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Таблица 1

Показатели фенотипических маркеров (12 мес.)

Материал	Возраст, лет	CD68 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD11 ⁺ /CD303 ⁺
		Среднее (95%-ный ДИ)	Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)
Акрил	40–59	3,14 (2,77–3,33)	2,52 (2,29–2,84)	1,22 (0,94–1,41)
	60+	2,23 (2,03–2,53)	1,51 (1,33–1,82)	1,13 (0,98–1,28)
Термопласт	40–59	4,96 (3,94–5,46)	2,93 (2,69–3,45)	1,43 (1,32–1,78)
	60+	2,52 (2,21–2,79)	1,96 (1,66–2,39)	1,23 (0,93–1,44)
Полиуретан	40–59	2,35 (2,09–2,59)	2,04 (1,73–2,43)	1,19* (0,95–1,43)
	60+	1,50 (1,28–1,80)	1,42 (1,27–1,78)	1,04* (0,87–1,32)
Контроль	40–59	1,32 (1,19–1,57)	1,34 (1,17–1,49)	1,12* (1,01–1,41)
	60+	0,93 (0,78–1,20)	0,98 (0,81–1,14)	0,92* (0,79–1,05)
Материал	Возраст, лет	CD204 ⁺	CD163 ⁺	Ki67 ⁺ (%)
		Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)	Me ($Q_1 - Q_3$)
Акрил	40–59	2,65 (2,39–2,79)	2,33 (2,04–2,71)	8,35 (7,82–8,72)
	60+	1,74 (1,40–2,08)	1,92 (1,63–2,22)	7,08 (6,81–7,49)
Термопласт	40–59	3,09 (2,97–3,55)	2,94 (2,62–3,36)	9,14 (8,66–9,35)
	60+	2,22 (1,84–2,59)	2,1 (1,77–2,36)	7,34 (6,95–7,63)
Полиуретан	40–59	2,43 (2,18–2,78)	2,06* (1,67–2,28)	6,91* (6,54–7,34)
	60+	1,92 (1,68–2,34)	1,65* (1,23–1,91)	6,12* (5,79–6,52)
Контроль	40–59	1,70 (1,49–1,89)	1,80* (1,57–2,16)	6,49* (6,17–7,06)
	60+	1,40 (1,26–1,48)	1,52* (1,31–1,83)	5,98* (5,67–6,39)

* – расхождение статистически незначимо

На рис. 1 представлены диаграммы размаха значений фенотипических маркеров в зависимости от материала протеза по результатам 6 и 12 месяцев для группы 40–59 лет.

Сравнение трех и более групп по показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось непараметрическим критерием Краскела–Уоллиса, множественные сравнения двух групп – U-критерий Манна–Уитни (поправка Бонферрони). Сравнения данных по результатам 6 и 12 месяцев для парных выборок по материалам протезов проводились непараметрическим критерием знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. В обеих возрастных группах доказано статистически значимое различие фенотипических маркеров для всех парных сравнений ($p < 0,001$) между результатами 6 и 12 месяцев осмотров, за исключением: не значимо расхождение индекса клеточной пролиферации Ki67⁺, дендритных клеток CD11⁺/CD303⁺, макрофагов CD163⁺ с контролем для полиуретана K12–P12, различие между контрольными группами K6–K12.

Для популяций макрофагов, маркер CD68⁺, имеющих нормальное распределение (критерий Шапиро–Уилка, $p > 0,01$, тест Левена, $p > 0,89$), в обеих возрастных группах по результатам 12 месяцев использования протезов доказано влияние фактора «материал протеза» (ANOVA), доказаны статистически значимые различия между всеми

группами, использующими протезы из различных материалов (апостериорный тест Тьюки, $p < 0,001$).

Динамика медианных значений фенотипических маркеров по результатам 6 и 12 месяцев после установки протезов (рис. 1) в обеих возрастных группах имеет тенденцию к снижению, что соответствует хронизации воспалительных заболеваний пародонта. Данные для группы 60+ лет, вследствие замедления реакций иммунитета, отличаются снижением медианных значений маркеров в среднем на 20–30% относительно группы 40–59 лет. Статистически значимые различия значений маркеров с контролем – наибольшие для группы 40–59 лет, использующей термопласты.

По результатам статистического анализа доказано влияние фактора материала съемного протеза на значения фенотипических маркеров CD68⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD11/CD303⁺, CD204⁺, CD163⁺, Ki67⁺ (тест Краскела–Уоллиса, $p = 0,0001$), статистически значимо различие с контрольной группой (тест Манна–Уитни, $p < 0,008$, поправка Бонферрони) в обеих возрастных группах. Наибольшие уровни всех кластеров дифференцировки наблюдаются в возрастной группе 40–59 лет, использующей ортопедические конструкции из термопласта; меньшие – в группах с акрилом; и наименьшие – для полиуретана (тест Манна–Уитни, $p < 0,006$).

Отметим, что различия в группах, использующих протезы из полиуретана 12 месяцев, статистически не-

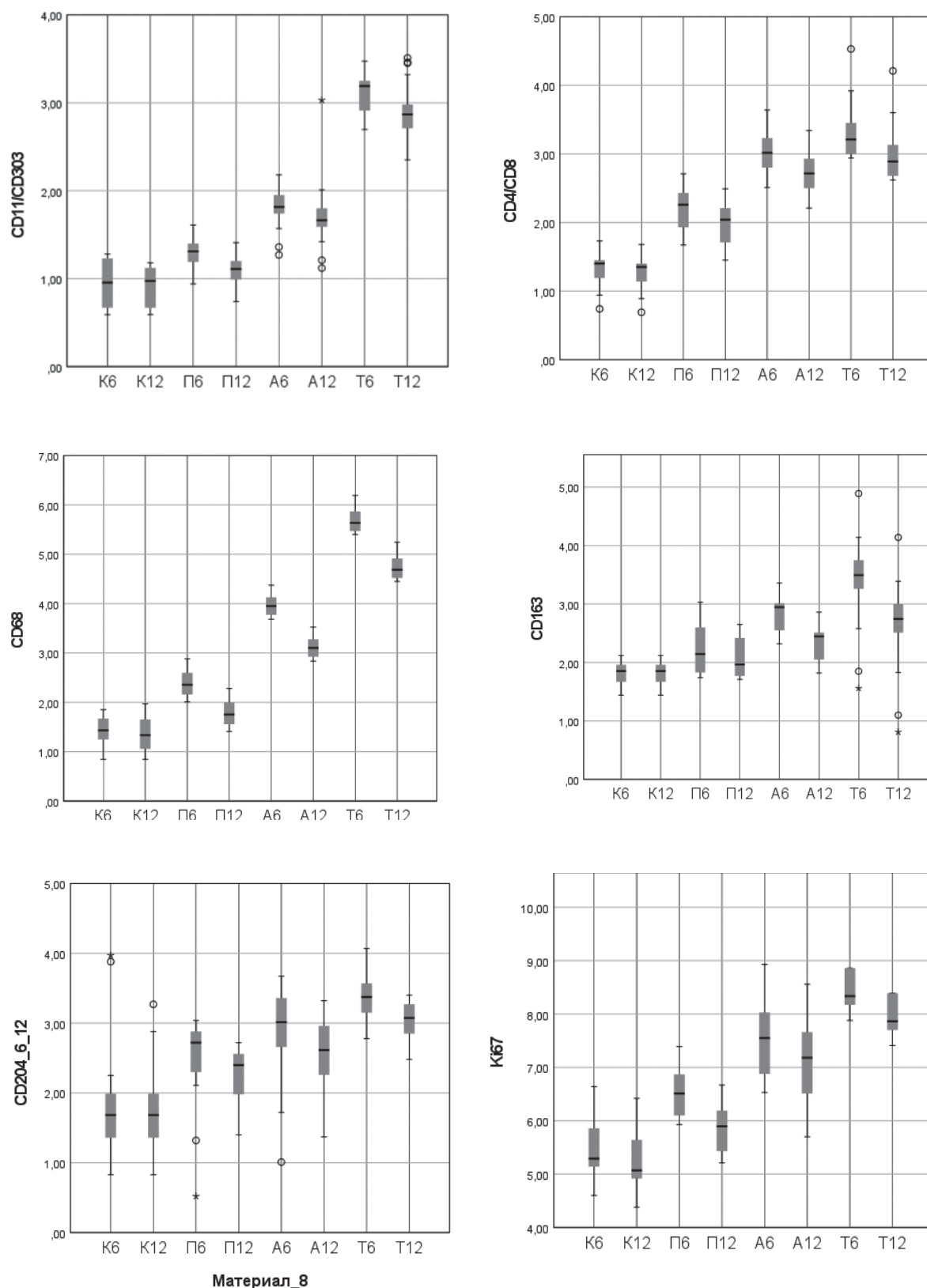


Рис. 1. Диаграмма значений фенотипических маркеров. По оси x указаны материалы: А – акрил, П – полиуретан, Т – термопласты, К – контрольная группа; цифры соответствуют осмотрам на этапах в 6 или 12 месяцев с начала протезирования; * – расхождение статистически незначимо.

значимы в сравнении с контрольной группой по рецепторам дендритных клеток $CD11^+/CD303^+$, макрофагов $CD163^+$, хотя в 6 месяцев различались с контрольной группой.

Рецепторы $CD303^+$ экспрессируются на поверхности плазматодендритных клеток, способствующих провоспалительной активации эффекторных $CD4^+$ Т-клеток, цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток и обыч-

ных дендритных клеток, и являются индукторами Treg – регуляторных клеток, способных подавлять иммунные реакции. Рецептор CD11⁺ экспрессируется на мембране миелоидных дендритных клеток, которые проявляют иммуносупрессивную активность при хронических воспалительных состояниях [11].

Для полиуретана популяции дендритных клеток CD11⁺/CD303⁺ через 12 месяцев уменьшаются до значений контрольной группы непротезированных пациентов, клинически соответствует достижению иммунного гомеостаза по данным параметрам. Для акрила отличие от контрольной группы по маркерам CD11⁺/CD303⁺ составляет 15–20% в 12 мес., для термопластов – 40%, что отражает влияние материалов на продолжение воспалительных заболеваний пародонта; в исследовании показано, что содержание миелоидных дендритных клеток, экспрессирующих CD11⁺b, повышено в тканях у пациентов с пародонтитом и связано с влиянием пародонтологических бактерий [12].

Обсуждение

Механическое и химико-токсическое воздействие ортопедической конструкции на слизистую оболочку в области протезного ложа активирует иммунный ответ тканей пародонта. Активированные по фенотипу M1 макрофаги, формирующиеся при действии IFN- γ , представляют антиген Т-клеткам, продуцируют провоспалительные цитокины IL-12, TNF- α , IL-18 и хемокины, которые привлекают в очаг воспаления нейтрофилы, NK- (естественные киллеры) клетки, и потенцируют дифференцировку нативных Th-лимфоцитов в Th1. Макрофаги, формирующиеся при действии IL-4, IL-13 по фенотипу M2, обладают противовоспалительными свойствами [13].

Одной из основных популяций иммунных клеток, участвующих в сложных разнообразных процессах поддержания гомеостаза и в обеспечении иммунного ответа, являются CD4⁺ Т-лимфоциты, которые в ответ на антиген дифференцируются в эффекторные клетки, каждая из популяций которых имеет мембранный корцептор CD4⁺: Т-хелперы типа Th1 экспрессируют на поверхность мембран рецепторы CD4⁺/CD44, секретируют IL-2, IL-3; Th2 экспрессируют CD4⁺/CD28, секретируют IL-4, IL-5, IL-6; регуляторные клетки Treg экспрессируют CD4⁺/CD25⁺, продуцируют IL-10, Th17 – продуцируют провоспалительный IL-17 [14].

Т-клетки играют важнейшую роль в поддержании целостности эпителиальной пластинки десны: Th1 отвечают за хроническое воспаление; Th2 тормозят Th1; Treg – главные регуляторы иммунного ответа, индуцируя фактор роста бета (TGF- β), они способны ингибировать иммунный ответ, регулировать созревание дендритных клеток. Цитотоксические лимфоциты CTL, Т-киллеры, экспрессируют мембранный рецептор CD8⁺, распознают чужеродные антигены. Т-клетки-регуляторы имеют две популяции; Т-супрессоры экспрессируют рецепторы CD8⁺/CD11⁺, регулируют иммунитет подавляя функции Th1, Th2; Treg клетки играют защитную роль в процессе резорбции костной ткани при заболеваниях пародонта. В регуляции гомеостаза СОР в процессе хронического воспаления пародонта важную роль играет баланс между клетками Th17/Treg-клетками [15].

Характер изменений медианных значений фенотипических маркеров для ПУ соответствует хроническому воспалению слабой степени тяжести, возникающему от механического воздействия на эпителий десны протеза, приводящего к морфологическим изменениям слизистой оболочки. Относительно уровня значений

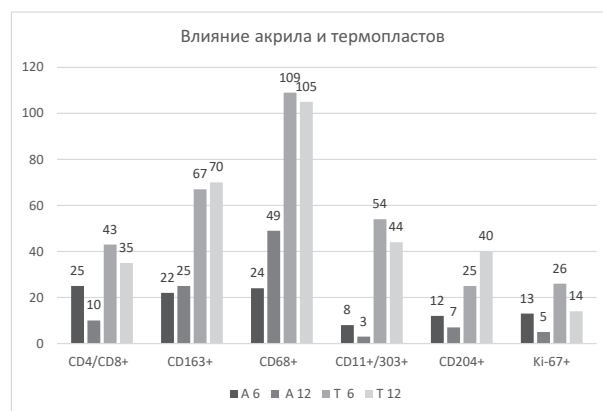


Рис. 2. Превышение в % маркеров иммунных клеток десны для акрила (А) и термопластов (Т) над значениями для полиуретана через 6 и 12 мес. (40–59 лет); различия между акриловыми и полиуретановыми протезами статистически незначимы по маркерам CD11⁺/CD303⁺, CD204⁺, Ki67⁺

для полиуретана можно оценить влияние акрила (выход остаточного токсичного мономера), термопластов (гипертермия, способствующая образованию бактериального слоя под протезом) на клеточный гомеостаз. Сравнение по результатам 6 и 12 месяцев использования протеза для обеих возрастных групп представлено на рис. 2.

Диаграмма рис. 2 позволяет оценить влияние химического и бактериологического факторов протезов из акрила и термопластов в сравнении с полиуретаном на медианные значения фенотипических маркеров в группах пациентов 40–59 лет по результатам наблюдения на этапах 6 и 12 месяцев. Положительная динамика (уменьшение в течение года) показателей фиксируется для акрила и термопласта по CD4⁺/CD8⁺, CD11⁺/CD303⁺, Ki67. При сравнительном анализе для акрила отношение CD4⁺/CD8⁺ за 6 месяцев увеличивается на 25%, а за 12 месяцев уже только на 10% отличается от ПУ; интенсивность пролиферации Ki67 в эпителиальной пластинке в области протезного ложа в течение года незначительно (на 13–17%) отличается от параметров ПУ. Иммунный ответ, опосредованный CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками, регуляторными Т-клетками и В-клетками, на этапе 12 месяцев после протезирования для материалов Ак и ПУ существенно снизился за счет уменьшения доли Th и увеличения количества Т-супрессоров. Для протезов из ТП существенно увеличивается пролиферативная активность – на 35% и 14%, отношение CD4⁺/CD8⁺ – на 30–40%, что связано с сохраняющимся высоким уровнем Th1-клеток, характеризующим переход воспалительных заболеваний пародонта – гингивита и пародонтита – в хроническую стадию, через год после использования протезов из ТП.

В результате исследования установлено, что наибольшие статистически значимые отличия с контролем в уровне реакции макрофагов – (CD163⁺(M2)/CD63⁺(M1), дендритных клеток – CD11⁺/CD303⁺, Т-лимфоцитов – (Th1/Th2) СОР наблюдаются в группе, использующей термопласты; наименьшие – в группе, использующей полиуретаны.

У пациентов, использующих съемные протезы из термопластов и акрилатов, характерна негативная динамика (увеличение) показателей в течение года популяции макрофагов, экспрессирующих рецепторы CD68⁺, CD163⁺ (более чем в 2,5 раза для термопластов и в 1,7 раза для акрилатов). Это связано с такими факторами, как теплоизолирующее влияние термопластов, выделение

остаточного мономера, образование инфильтратов в десне, прогрессирование воспаления пародонта.

Медианные значения популяций макрофагов CD68⁺, CD163⁺ показывают негативную динамику (увеличение) показателей в течение года, особенно значительное для термопластов. По данным этапа в 6 месяцев, для термопластов в два раза увеличивается количество локализованных в эпителиальном слое экспрессирующих CD68⁺ и на 70% – CD163⁺ активированных макрофагов, которые скапливаются в очагах активного воспаления – инфильтратах в десне пациентов под влиянием микрофлоры на пародонт. Для акрилатов экспрессия CD68 резко повышается в течение года: в 6 месяцев – на 25%; и на 50% – по результатам 12 месяцев. Экспрессия CD163⁺ для акрилов увеличилась на 25% (12 мес.), что связано с выделением остаточного мономера, образованием инфильтратов в десне. Эти результаты исследования объясняют, почему положительная динамика в слизистой оболочке рта не регистрировалась, хотя значения исследуемых маркеров через 12 месяцев использования акриловых протезов снижались. Повышение экспрессии рецептора CD163⁺ считается дополнительным критерием перехода воспалительных заболеваний пародонта в более тяжелую форму [16].

В исследовании [17] баланс между про- и противовоспалительными реакциями СОР предложено оценивать по отношению CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1). В нашем исследовании представлены данные отношения макрофагов CD163⁺/CD68⁺ для различных материалов протезов, которое позволяет оценивать пороговое значение CD163⁺/CD68⁺=1 для классификации наличия хронического воспалительного процесса в тканях пародонта (для группы 40–59 лет) – CD163⁺/CD68⁺<1, отсутствует – CD163⁺/CD68⁺>1. По данным таблицы 2, с течением времени (12 мес.) происходит повышение доли клеток, экспрессирующих CD163⁺, и уменьшение доли клеток, экспрессирующих CD68⁺, что характерно как для контрольной группы, так и для пациентов, использующих протезы из разных материалов.

Таблица 2

Отношение CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1)

	6 мес. 40–59	12 мес. 40–59	6 мес. 60+	12 мес. 60+
К	1,21	1,38	1,44	1,68
ПУ	0,67	0,85	1,05	1,03
Ак	0,73	0,77	0,88	0,86
ТП	0,53	0,59	0,88	0,83

Уменьшение значений отношения соответствует негативному прогнозу развития воспаления и нарушению гомеостаза СОР; по данным исследования (рис. 3), минимальное из всех материалов значение отношения CD163⁺/CD68⁺ соответствует протезам из термопластов в группе 40–59 лет, вследствие увеличения популяции провоспалительных макрофагов M1 в течение года, уменьшения влияния макрофагов M2 на гомеостаз СОР по сравнению с акрилом и полиуретаном.

Нарушение целостности эпителиального слоя под действием протезной конструкции инициирует нарушение гомеостаза СОР, в зависимости от материала, для термопластов популяции макрофагов CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1) увеличиваются в 1,5–4 раза, но их отношение 0,55–0,58 показывает, что количество макрофагов M1 в течение года в два раза больше M2, баланс смещен в сторону провоспалительных макрофагов M1, способствующих прогрессированию пародонтита

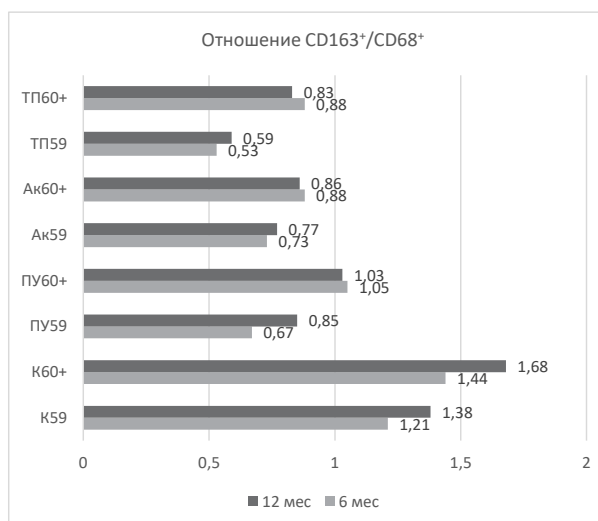


Рис. 3. Диаграмма значений отношения CD163⁺/CD68⁺ для возрастных групп 40–59 лет, 60+ лет на этапах по 6 и 12 месяцев с момента протезирования, К – контроль; Ак59 – данные для группы 40–59 лет, использующей акриловые протезы; Ак60+ – 60+ лет; ПУ – данные по полиуретанам; ТП – термопластам соответственно возрастной группе

и его переходу в более тяжелые формы. Для акрилатов популяция макрофагов также увеличивается на этапах в 6 и 12 месяцев в 2,5–3 раза; отношение 0,7–0,8 показывает, что количество макрофагов M1 на 40% больше, чем M2, баланс смещен в сторону провоспалительных макрофагов M1, способствующих прогрессированию пародонтита и переходу его в более тяжелые формы. Для полиуретанов популяция CD68⁺(M1) увеличивается на 70% на этапе в 12 месяцев и CD68⁺(M1) статистически незначимо отличается от контрольной группы, при отношении 0,7–0,85 макрофагов M2 на 15% меньше, чем M1, в контрольной группе при интактном пародонте популяция M2 больше M1 на 20%.

Для возрастной группы 60+ лет отношение увеличивается для группы контроля примерно на 20%, полиуретанов – на 50%, акрилатов – 20%, значения для термопластов и акрила приближаются к единице, что связано с ослаблением провоспалительных механизмов для пациентов пожилого и старческого возраста.

Выводы

1. У пациентов, использующих съемные протезы из полиуретана, отмечается снижение показателей фенотипических маркеров по итогам клинических осмотров на этапе в 12 месяцев до уровня слабого воспаления пациентов контрольной группы: выявлена статистическая незначимость различий маркеров макрофагов CD163⁺, популяции дендритных клеток CD11⁺/CD303⁺ и маркера пролиферации клеток эпителиальной пластинки протезного ложа Ki67⁺ в сравнении с контролем, что характеризует протезы из полиуретана как минимально воздействующие на параметры иммунного гомеостаза СОР по сравнению с протезами из акрилатов и термопластов.

2. По результатам исследований локального гомеостаза через 6 и 12 месяцев у пациентов, использующих протезы из термопластов, существенно увеличиваются показатели пролиферативной активности эпителиоцитов – на 35% и 14%, иммунорегуляторный индекс CD4⁺/CD8⁺ – на 30–40%, что связано с сохраняющимся высоким уровнем Th1-клеток, характеризующим переход воспалительных заболеваний пародонта – гингивита

и пародонтита – в хроническую стадию, через год после использования протезов из термопластов.

3. Для оценки баланса между провоспалительной и противовоспалительной реакциями слизистой оболочки рта использовано отношение популяций макрофагов CD163⁺(M2)/CD68⁺(M1), уменьшение которого определяет прогрессирование воспалений пародонта; увеличение до единицы и более – ослабление иммунной реакции, смещение к локальному иммунному гомеостазу. По результатам исследования показано, что минимальное из всех материалов значение отношения CD163⁺/CD68⁺ соответствует протезам из термопластов в группе 40–59 лет, что подтверждает наибольшее негативное влияние термопластов на гомеостаз СОР по сравнению с акрилом и полиуретаном.

4. Для пациентов возрастной группы 60+, использующих съемные протезы из полиуретана, раз-

личие значений маркеров иммуноцитов по сравнению с контрольными менее выражены – на 20%, даже в начальный период (2–3 недели) пользования протезами. Влияние возрастного фактора доказано тем, что отношение макрофагов CD163⁺/CD68⁺ в возрастной группе 60+ для акрилатов и термопластов выше на 20–30%, для полиуретанов – на 50% по сравнению с группой 40–59 лет и достигает значений, близких к единице, что характеризует реакцию клеточного компонента локального иммунитета как слабую для полиуретана и умеренную для акрила и термопластов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шкарин В. В. Междисциплинарный подход в оказании стоматологической ортопедической помощи при дефектах зубных рядов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. № 1. С. 105–122. [Shkarin V. V. Interdisciplinary approach in providing dental prosthetic care for dental arch defects. *Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2019; 1: 105–122. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10007.
2. Григорьев С. С., Чернавский А. Ф., Петров И. А. и др. Комплексная оценка организации оказания стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста // Проблемы стоматологии. 2024. № 2. С. 61–69. [Grigoryev S. S., Chernavskiy A. F., Petrov I. A. et al. Comprehensive assessment of the organization of dental care for elderly and senile individuals. *Problems of Dentistry*. 2024; 2: 61–69. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-2-61-69.
3. Солдатова Л. Н., Иорданишвили А. К., Ермолаева Л. А. Периодонтальное состояние и возможности его оптимизации у пожилых пациентов // Успехи геронтологии. 2023. Т. 36. № 6. С. 840–844. [Soldatova L. N., Iordanishvili A. K., Ermolaeva L. A. Periodontal status and possibilities of its optimization in elderly patients. *Advances in Gerontology*. 2024; 36 (6): 840–844. (In Russ.)] DOI: 10.34922/AE.2023.36.6.010.
4. Макова С. В., Гонтарев С. Н., Богданова А. А. и др. Подготовка к протезированию в полости рта при генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста // Вестник новых медицинских технологий. 2023. № 6. Публикация 1–6. С. 38–45. [Makova S. V., Gontarev S. N., Bogdanova A. A. et al. Preparation for mouth cavity prosthetics at generalized periodontitis in elderly people. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2023; 6: 38–45. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2075-4094-2023-6-1-6.
5. Галонский В. Г., Радкевич А. А. Обоснование для патогенетически обоснованного выбора стоматологических материалов // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 2. С. 18–22. [Galonskiy V. G., Radkevich A. A. Justification for pathogenetically grounded selection of dental materials. *Siberian Medical Journal*. 2009; 2: 18–22. (In Russ.)]
6. Жулев Е. Н., Кочубейник А. В., Круглова Н. В. и др. Диагностические критерии при планировании ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15. № 2. С. 102–105. [Zhulev E. N., Kochubeynik A. V., Kruglova N. V. et al. Diagnostic criteria for planning orthopedic treatment of patients with inflammatory periodontal diseases. *Problems of Dentistry*. 2019; 15 (2): 102–105 (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-102-105.
7. Рубцова Е. А., Чиркова Н. В., Полушкина Н. А. и др. Оценка микробиологического исследования съемных зубных протезов из термопластического материала // Вестник новых медицинских технологий. 2017. № 2. Публикация 3–5. [Rubtsova E. A., Chirkova N. V., Polushkina N. A. et al. Evaluation of microbiological examination of removable dentures made of thermoplastic material. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2017; 2: 3–5 (In Russ.)]. Доступно по: URL: medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/3–5.pdf. Ссылка активна на 10.10.2025.
8. Игнатьев С. В. Съемное протезирование больных сахарным диабетом на основе параметров локального клеточного иммунитета

слизистой оболочки рта: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М., 2021. 24 с. [Ignatyev S. V. Symonnoye protezirovaniye bolnykh sakharnym diabetom na osnove parametrov lokal'nogo kletochного immuniteta slizistoy obolochki rta. [dissertation] Moscow; 2021. 24 p. (In Russ.)]

9. Еремин А. В. Обоснование тактики ортопедического лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. <...> д-ра. мед. наук. М., 2022. 46 с. [Eremin A. V. Obosnovaniye takтики ortopedicheskogo lecheniya patsientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom i serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. [dissertation] Moscow; 2022. 46 p. (In Russ.)]

10. Первов Ю. Ю., Бочаров В. С., Ким А. Р., Рева Г. В. Влияние материалов ортопедических конструкций на состояние локального гомеостаза слизистой рта // Пермский медицинский журнал. 2024. Т. 41. № 5. С. 5–18. [Pervov Yu. Yu., Bocharov V. S., Kim A. R., Reva G. V. Influence of dental prostheses materials on the condition of oral mucosa local homeostasis. *Perm Medical Journal*. 2024; 41 (5): 5–18 (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj4155-18.

11. García-Arévalo F. et al. Oral inflammatory diseases and key oral pathogens affect myeloid-derived suppressor cell functions. *Frontiers in Immunology*. 2024. Section T-cell Biology. Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1349067.

12. Куликов А. С., Жадько С. И., Кривенцов М. А. Современные представления о патогенетических факторах развития пародонтита и потенциальных эффектах лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D: обзор зарубежной литературы // Клиническая стоматология. 2023. Т. 26. № 3. С. 20–29. [Kulikov A. S., Zhad'ko S. I., Kriventsov M. A. Current views on pathogenetic factors of periodontitis development and potential effects of ligand-associated activation of vitamin D receptors: a review of foreign literature. *Clinical Dentistry*. 2023; 26 (3): 20–29. (In Russ.)] DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_20.

13. Peng S., Fu H., Li R. et al. A new direction in periodontitis treatment: macrophage immunotherapy using biomaterials. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024; 22: 359. DOI: 10.1186/s12951-024-02592-4.

14. Huang Z., Zhao Q., Jiang X., Li Z. The impact of inflammatory processes on immune cell function in the oral cavity. *Journal of Leukocyte Biology*. 2023; 113 (4): 365–375. DOI: 10.1093/jleuko/qiad016.

15. Мудров В. П., Давыдова Н. В., Мишина Т. Е., Казаков С. П. Локальный клеточный иммунный ответ при хроническом пародонтите // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 6. С. 1389–1394. [Mudrov V. P., Davydova N. V., Mishina T. E., Kazakov S. P. Local cellular immune response in chronic periodontitis. *Medical Immunology*. 2021; 23 (6): 1389–1384 (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-LCI-2377.

16. Nascimento G. G., Møller H. J., López R. Macrophage activity is associated with gingival inflammation: Soluble CD163 in an experimental gingivitis study. *Cytokine*. 2020; 127: 154954. ISSN 1043-4666. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154954.

17. ClinicalTrials.gov. A Study of Oral Health and Periodontal Status in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: NCT05506371. Available at: URL: clinicaltrials.gov/study/NCT05506371.

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Жук К. С., Тарловская Е. И.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: zhukks@rambler.ru

Целью настоящего исследования является определение предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В ретроспективно-проспективное когортное исследование было включено 42 пациента с подтвержденной НАЖБП, перенесших инфекцию COVID-19. В зависимости от объема оказанной медицинской помощи пациенты были разделены на три группы: получавшие лечение в амбулаторных условиях – 14 человек (33,3%), госпитализированные в стационар без необходимости пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – 14 (33,3%), и пациенты, которым требовалось лечение в условиях ОРИТ, – 14 (33,3%). У пациентов с НАЖБП тяжесть перенесенного COVID-19 ассоциировалась с числом сопутствующих заболеваний, изменениями липидного профиля и уровнем лимфоцитов. В многофакторной модели независимыми предикторами тяжелого течения оказались большее количество принимаемых препаратов, расцениваемое нами как отражение полиморбидности, лимфопения и низкий уровень ЛПНП на доковидном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, заболевания печени, полиморбидность, дислипидемия, лимфопения, липидный спектр, НАЖБП.

PREDICTORS OF SEVERE COVID-19 IN PATIENTS WITH NAFLD

Zhuk K. S., Tarlovskaya E. I.

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: zhukks@rambler.ru

The purpose of this study is to determine predictors of severe COVID-19 in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). A retrospective prospective cohort study included 42 patients with confirmed NAFLD who had been infected with COVID-19. Depending on the volume of medical care provided, the patients were divided into three groups: 14 people (33.3%) who received outpatient treatment, 14 (33.3%) who were admitted to the hospital without the need to stay in the intensive care unit (ICU), and 14 (33.3%) patients who required ICU treatment (33.3%). In patients with NAFLD, the severity of COVID-19 is associated with the number of concomitant diseases, changes in the lipid profile and the level of lymphocytes. In the multifactorial model, the higher number of medications taken turned out to be an independent predictor of a severe disease course, which we regard as a reflection of polymorbidity, lymphopenia, and low LDL level at the pre-COVID-19 stage.

Keywords: COVID-19, liver diseases, polymorbidity, dyslipidemia, lymphopenia, lipid spectrum, NAFLD.

Введение

Возбудителем пандемии COVID-19 является вирус SARS-CoV-2, впервые выявленный в декабре 2019 года. С момента его появления инфекция распространилась по всему миру, поразив свыше 500 миллионов человек и приведя более чем к 6 миллионам случаев смерти [1].

С начала циркуляции SARS-CoV-2 динамика заболеваемости COVID-19 в России носит волнообразный характер. С 2020 по 2025 год в России наблюдали 9 эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 среди населения РФ в целом (включая сельское население), мегаполисов (Москве и Санкт-Петербурге) и населения 54 наблюдаемых городов из 8 федеральных округов, расположенных в различных климатогеографических зонах. Прогноз относительно заболеваемости COVID-19 характеризуется высокой степенью неопределенности. Вероятность элиминации SARS-CoV-2 из циркуляции значительно возрастает при условии его лабораторного происхождения. В случае естественного происхождения вируса наиболее вероятным сценарием является его персистенция в популяции с выраженной сезонной динамикой и другими характеристиками, присущими ре-

спираторным патогенам. Тем не менее нельзя исключать возможность возникновения новых, более вирулентных штаммов SARS-CoV-2 [2].

После перенесенного острого периода заболевания у части пациентов сохраняются или вновь возникают различные патологические состояния, объединяемые термином *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection* (PASC), или «долгий COVID». Под этим синдромом понимают совокупность новых, рецидивирующих либо продолжающихся симптомов, возникающих спустя четыре и более недель после первичного заражения вирусом SARS-CoV-2 [3, 4].

По данным ряда клинических наблюдений, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще выявляются признаки поражения печени, что отражается в повышении уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), билирубина и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови [5, 6].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой группу метаболически обусловленных заболеваний, характеризующихся избыточным отложением липидов в гепатоцитах при отсутствии зна-

чимого потребления алкоголя. Клинический спектр варьирует от изолированного стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), способного приводить к прогрессированию фиброза, цирроза и развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Согласно современным эпидемиологическим данным, распространенность НАЖБП в общей популяции достигает 25%, при этом в странах с высоким уровнем экономического развития этот показатель может превышать 30%. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени (FLI ≥ 60) составила 31,8%, в т. ч. у мужчин – 38,5% и женщин – 26,6% и значимо увеличивалась с возрастом, преобладая среди мужчин и сельских жителей. В регионах наибольшая распространенность высокого индекса FLI (≥ 60) отмечалась в Рязанской области (мужчины – 42,0% и женщины – 35,9%) и минимального индекса FLI (< 30) – в Республике Карелия (мужчины – 43,1 и женщины – 65,8%) [7].

Сочетание COVID-19 и НАЖБП формирует сложную и неблагоприятную клиническую ситуацию [8].

Ряд работ показал, что у пациентов с НАЖБП, инфицированных SARS-CoV-2, чаще регистрируются тяжелое течение COVID-19, более высокая частота госпитализаций, потребность в интенсивной терапии и повышенный риск летального исхода [9, 10]. Предполагаемые механизмы включают хроническое системное воспаление, усиленную экспрессию рецептора ACE2, обеспечивающего проникновение вируса в клетки, а также особенности иммунного ответа [11].

Помимо этого, сама коронавирусная инфекция способна провоцировать дебют или усугубление течения НАЖБП. Ключевую роль играют воспалительные цитокины, ассоциированные с COVID-19: они усиливают инсулинорезистентность, способствуют окислительному стрессу и жировой инфильтрации печени, что ухудшает прогноз [12]. Влияние оказывают и социальные факторы пандемии, включая длительные периоды изоляции и изменения в характере питания, способствующие прогрессированию метаболических нарушений [13].

Таким образом, наличие НАЖБП следует рассматривать как фактор риска неблагоприятного исхода COVID-19. Для уточнения патогенетических механизмов взаимодействия этих заболеваний и разработки эффективных профилактических и лечебных подходов необходимы дальнейшие исследования.

Целью настоящей работы является определение предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП.

Материал и методы

В исследование когортного типа с ретроспективно-проспективным дизайном были включены 42 пациента, наблюдавшиеся амбулаторно в ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 50» в период с 2019 по 2021 год. Все участники имели подтвержденный диагноз неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и перенесли инфекцию COVID-19. Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от медицинской помощи в острый период коронавирусной инфекции: 14 человек (33,3%), лечившихся амбулаторно; 14 пациентов (33,3%), госпитализированных в стационар без перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии; и 14 пациентов (33,3%), которым потребовалось лечение в условиях ОРИТ. Анализ клинико-лабораторных показателей проводился с учетом тяжести течения COVID-19 (амбулаторный, стационарный без ОРИТ, стационарный с ОРИТ). Диагноз неалкогольной жировой болезни пе-

чени (НАЖБП) устанавливался на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ). Наличие инфекции COVID-19 подтверждалось положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при исследовании мазков из носоглотки и ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2.

Критерии включения в исследование предусматривали:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) подтвержденный диагноз НАЖБП;
- 3) положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2.

Из исследования исключались пациенты с:

- 1) острыми или хроническими вирусными гепатитами как основной патологией печени;
- 2) хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса;
- 3) установленными злокачественными новообразованиями;
- 4) беременностью;
- 5) приемом стеатогенных препаратов (метотрексат, амиодарон, тамоксифен);
- 6) иными заболеваниями, способными вызывать вторичный стеатоз, включая ВИЧ-инфекцию, целиакию и воспалительные заболевания кишечника.

Сбор клинических и лабораторных данных проводился на основании медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни). Анализу подлежали демографические характеристики, анамнестическая информация, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть течения COVID-19 и исход госпитализации. У всех пациентов фиксировались сведения об имеющихся хронических патологиях, применяемой лекарственной терапии, перенесенных эпизодах COVID-19 с указанием времени заболевания и степени его выраженности. Оценивались индекс FLI (Fatty Liver Index – индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, индекса массы тела (ИМТ), уровня триглицеридов, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)); индекс коморбидности (индекс Чарльсон). Дополнительно проводилась оценка антропометрических параметров: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), ИМТ.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови (гематологический анализатор Mindray BC-3600), стандартный биохимический профиль (автоматический модульный анализатор Cobas 6000 Roche Diagnostics GmbH, Швейцария) (аланин-аминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТП, щелочная фосфатаза – ЩФ, альбумин, общий билирубин), показатели гемостаза, маркеры воспаления (С-реактивный белок – СРБ, ферритин), а также параметры, отражающие функцию почек. Для оценки метаболического статуса проводилось исследование липидного спектра (общий холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды) и углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин).

Инструментальная диагностика, проведенная на амбулаторном этапе, включала ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой размеров и эхоструктуры печени («РуСкан 60»), а также определением признаков стеатоза. Степень фиброза печени оценивали методом транзитной эластографии (FibroScan 502 Touch, Echosens, Франция), измеряя жесткость паренхимы в килопаскалях (кПа). Интерпретация результатов проводилась в соответствии со шкалой METAVIR: F0 – $< 5,8$ кПа (фиброз отсутствует), F1 – 5,9–7,2 кПа (минимальный), F2 – 7,3–9,5 кПа (уме-

ренный), F3–9,6–12,5 кПа (выраженный), F4 – >12,5 кПа (цирроз).

Лабораторная и инструментальная диагностика проводилась в течение 6 месяцев до острого периода COVID-19 и в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Статистическая обработка данных. Анализ выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26. Поскольку распределение количественных переменных отличалось от нормального, применялись непараметрические статистические методы. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q₁; Q₃], категориальные – в абсолютных значениях и процентах. Для межгрупповых сравнений использовался критерий Краскела–Уоллиса, а для анализа трендов (p_trend) – тест Джонхира–Терпстры. Сравнение категориальных переменных проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Корреляционные связи оценивали по методу Спирмена. Независимые пре-

дикторы тяжелого течения COVID-19 определялись с использованием бинарной логистической регрессии (OR, 95%-ный ДИ). Прогностическая способность модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). Уровень статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования был проведен анализ показателей пациентов на ретроспективном этапе, до перенесенной COVID-19, для определения факторов риска, которые могли бы повлиять на тяжесть течения инфекции.

При анализе антропометрических и возрастных показателей было выявлено, что пациенты имели различия по возрасту ($p=0,048$). Наиболее возрастными были пациенты в группе ОРИТ (медиана возраста составила 63,50 [57,00; 73,00] года). В анализе тренда выявлено статистически значимое увеличение возраста пациентов по мере утяжеления течения COVID-19 ($p=0,015$). Однако пациенты были сопоставимы по росту, массе тела, ИМТ и окружности талии. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антропометрические и возрастные показатели пациентов на ретроспективном этапе

Показатель	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
Пол	Мужчины 7 (50%) Женщины 7 (50%)	Мужчины 7 (50%) Женщины 7 (50%)	Мужчины 8 (57,1%) Женщины 6 (42,9%)	0,909
Возраст, лет	50,50 [45,00; 61,00]	58,50 [46,00; 69,00]	63,50 [57,00; 73,00]	0,048* $p_{1-2}=0,329$ $p_{2-3}=0,011$ $p_{1-3}=0,054$
Рост, см	170,50 [162,00; 179,00]	173,50 [164,00; 179,00]	167,50 [160,00; 178,00]	0,637
Масса тела, кг	84,50 [72,00; 89,00]	81,50 [76,00; 95,00]	85,00 [79,00; 90,00]	0,889
ИМТ	28,00 [25,00; 32,00]	28,00 [25,00; 34,00]	29,50 [28,00; 32,00]	0,735
Окружность талии, см	86,00 [78,00; 97,00]	90,50 [78,00; 98,00]	89,50 [81,00; 95,00]	0,940

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИМТ – индекс массы тела.

* – $p < 0,05$

При оценке общеклинического анализа крови было выявлено, что уровень лимфоцитов у пациентов из группы ОРИТ был статистически значимо ниже (26,50 [22,00; 32,00] $\times 10^9/\text{л}$, $p=0,019$), чем в группе амбулаторных пациентов (33,00 [27,00; 37,00] $\times 10^9/\text{л}$) и пациентов стационара (35,00 [29,00; 40,00] $\times 10^9/\text{л}$). Наиболее выраженные различия отмечались между пациентами группы стационара и группы ОРИТ ($p=0,004$). Хотя медианные уровни лимфоцитов различались между группами ($p=0,019$), тест на тренд не подтвердил линейного уменьшения при увеличении тяжести COVID-19 ($p=0,111$). Таким образом, различия носят нелинейный характер. Уровни лимфоцитов представлены на рисунке 1.

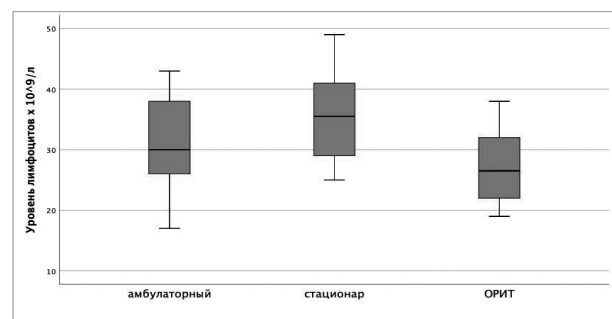


Рис. 1. Уровни лимфоцитов у пациентов на ретроспективном этапе наблюдения

В биохимическом анализе крови были выявлены различия в показателях липидного обмена. Наиболее низкий уровень ЛПНП отмечался у пациентов из группы ОРИТ (3,22 [2,64; 3,92] ммоль/л, $p=0,014$), а уровень ЛПОНП (1,47 [1,20; 1,70] ммоль/л) и триглицеридов (1,75 [1,30; 1,90] ммоль/л) в этой группе наоборот был наибольшим ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно). Анализ трендов подтвердил линейный характер данных изменений. Уровень ЛПНП значительно был ниже у представителей группы ОРИТ по сравнению с группой амбулаторных пациентов ($p=0,024$), а уровни ЛПОНП ($p=0,001$) и триглицеридов ($p=0,001$) повышались.

Уровень альбумина был ниже у амбулаторных пациентов (38,00 [35,00; 44,00] ммоль/л, $p=0,003$) и значимо был выше, чем тяжелее было течение COVID-19 ($p_{\text{trend}}=0,001$). Индекс Чарльсон – значительно выше в группе ОРИТ (4,00 [4,00; 6,00], $p=0,006$), анализ тренда также показал статистическую значимость ($p_{\text{trend}}=0,001$). Показатели биохимического анализа крови представлены в таблице 2.

В клинической картине преобладание каких-либо симптомов не было ярко выраженным. Слабость отмечалась чаще в группе амбулаторных пациентов (9/14 (64%), $p=0,026$) по сравнению с группой пациентов стационара (2/14 (14,3%)) и группой ОРИТ (6/14 (42,9%)), линейной зависимости в данном случае не наблюдалось ($p=0,254$). При сравнении степени фиброза отмечалось, что в группе ОРИТ больше пациентов имели 2-ю степень фиброза

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с НАЖБП

Показатель	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
Инсулин, мкЕд./мл	7,10 [6,90; 9,00]	7,10 [5,30; 9,10]	7,45 [5,00; 9,30]	0,949
HbA1, %	5,50 [5,10; 6,10]	5,40 [5,20; 5,60]	5,90 [5,30; 6,30]	0,244
Глюкоза, ммоль/л	4,90 [4,40; 5,40]	5,00 [4,70; 5,45]	5,75 [4,90; 5,90]	0,112
АСТ, Ед./л	27,50 [18,00; 41,00]	34,50 [18,00; 48,50]	41,50 [15,00; 55,00]	0,507
АЛТ, Ед./л	27,50 [21,00; 41,00]	39,00 [23,50; 46,00]	40,50 [17,00; 49,00]	0,187
Общий билирубин, мкмоль/л	15,00 [10,00; 18,00]	18,00 [15,00; 21,00]	15,50 [7,00; 19,00]	0,251
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,30 [3,20; 5,10]	6,05 [5,30; 8,05]	4,30 [3,20; 6,00]	0,067
Непрямой билирубин, мкмоль/л	10,80 [6,00; 14,20]	11,25 [9,90; 13,70]	11,25 [4,70; 14,00]	0,578
СКФ, мл/мин.	109,50 [91,00; 129,00]	97,50 [87,00; 130,50]	113,00 [83,00; 137,00]	0,944
Холестерин, ммоль/л	5,50 [5,10; 6,10]	6,10 [5,90; 6,85]	6,15 [5,40; 6,70]	0,069
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72 [3,30; 4,13]	4,15 [3,10; 4,65]	3,22 [2,64; 3,92]	0,014* p ₁₋₂ =0,603, p ₂₋₃ =0,006, p ₁₋₃ =0,024
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 [0,90; 1,60]	1,42 [1,15; 1,70]	1,20 [1,47; 1,70]	0,266
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,80 [0,60; 1,10]	0,93 [0,60; 1,31]	1,47 [1,20; 1,70]	0,001* p ₁₋₂ =0,804, p ₂₋₃ =0,001, p ₁₋₃ =0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,20 [0,75; 1,70]	1,45 [1,07; 1,70]	1,75 [1,30; 1,90]	0,005* p ₁₋₂ =0,039, p ₂₋₃ =0,137, p ₁₋₃ =0,001
Коэффициент атерогенности	3,53 [2,58; 5,00]	3,12 [2,73; 4,50]	2,97 [2,39; 4,16]	0,572
FLI	44,50 [17,00; 69,00]	40,00 [26,00; 85,00]	61,00 [45,00; 72,00]	0,369
ГГТ, Ед./л	39,00 [21,00; 59,00]	45,00 [24,50; 54,00]	33,00 [26,00; 49,00]	0,965
ЩФ, Ед./л	93,50 [67,00; 116,00]	97,50 [69,00; 113,50]	78,00 [55,00; 110,00]	0,181
Альбумин, г/л	38,00 [35,00; 44,00]	44,50 [38,50; 49,00]	47,50 [43,00; 51,00]	0,003* p ₁₋₂ =0,008, p ₂₋₃ =0,227, p ₁₋₃ =0,001
Мочевина, ммоль/л	5,50 [4,10; 6,10]	4,90 [3,90; 5,85]	5,00 [3,90; 5,20]	0,067
Креатинин, мкмоль/л	80,00 [69,00; 97,00]	81,00 [71,00; 96,00]	81,00 [75,00; 98,00]	0,346
Ферритин, мкг/л	123,00 [84,00; 189,00]	82,50 [45,00; 151,00]	101,00 [45,00; 210,00]	0,792
СРБ, мг/л	1,99 [1,00; 3,00]	3,00 [1,50; 4,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,052
Индекс Чарльсон	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [4,00; 6,00]	0,006* p ₁₋₂ =0,104, p ₂₋₃ =0,062, p ₁₋₃ =0,002

Примечание: HbA1 – гликированный гемоглобин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; FLI – индекс жировой дистрофии печени; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; СРБ – С-реактивный белок. * – p<0,05

Таблица 3

Степень фиброза у пациентов с НАЖБП до перенесенной инфекции COVID-19

Степень фиброза по METAVIR	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
F0	5 (35,7%)	5 (35,7%)	0	0,048
F1	9 (64,3%)	8 (57,1%)	11 (78,6%)	
F2	0	1 (7,1%)	3 (21,4%)	

Таблица 4

Структура и частота встречаемости хронических заболеваний у пациентов с НАЖБП

	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
АГ	8 (57,1%)	10 (71,4%)	13 (92,8%)	0,008
ИБС	4 (28,5%)	4 (28,5%)	6 (42,8%)	0,325
Сахарный диабет II типа	3 (21,4%)	2 (14,2%)	7 (50,0%)	0,092
ХБП	0	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0,111
Анемия	0	0	0	
ХОБЛ	2 (14,2%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	0,465
БА	1 (7,1%)	2 (14,2%)	3 (21,4%)	0,074

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

в сравнении с пациентами амбулаторной группы и группы стационара ($p=0,048$). Результаты представлены в таблице 3.

Учитывая различия в индексе коморбидности, у пациентов была проанализирована структура и частота встречаемости хронических заболеваний. Результаты представлены в таблице 4. При анализе сопутствующих заболеваний выявлены статистически значимые межгрупповые различия по частоте артериальной гипертензии, которая встречалась у 57,1% амбулаторных пациентов, 71,4% пациентов стационара и 92,8% пациентов ОРИТ ($p=0,008$).

При анализе частоты встречаемости ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Также, помимо клинико-лабораторных показателей, была проведена оценка приверженности к терапии, соответствия лечения клиническим рекомендациям и количества принимаемых пациентами препаратов. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Особенности терапии пациентов с НАЖБП до перенесенной инфекции COVID-19

Показатель	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
Приверженность к терапии	10 (71,4%)	7 (50,0%)	9 (64,3%)	0,493
Соответствие клиническим рекомендациям	10 (71,4%)	13 (92,9%)	14 (100%)	0,052
Количество препаратов	2,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	5,00 [4,00; 6,00]	0,001*

* – $p<0,05$

Установлено, что пациенты, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии, до перенесенного COVID-19 принимали значительно больше лекарственных препаратов по сравнению с другими группами ($p=0,001$). При этом выявлена достоверная линейная взаимосвязь между числом принимаемых медикаментов и степенью тяжести течения коронавирусной инфекции ($p=0,003$).

Дополнительный анализ структуры проводимой терапии показал, что пациенты с более тяжелым течением

COVID-19 чаще получали препараты, отражающие наличие выраженной кардиометаболической коморбидности (табл. 6). Так, гиполипидемическая терапия статистически значимо чаще встречалась у пациентов, нуждавшихся в лечении в условиях ОРИТ: 100% против 92,9% в группе стационара и 50,0% среди амбулаторных пациентов ($p=0,001$). Аналогичная тенденция отмечалась для антиагрегантной терапии: антиагреганты получали 71,4% пациентов группы ОРИТ, 50,0% пациентов стационара и лишь 14,3% амбулаторных пациентов ($p=0,009$).

Таблица 6

Структура принимаемых лекарственных препаратов пациентами с НАЖБ

Препараты	Амбулаторный	Стационар	ОРИТ	p
Статины	7 (50,0%)	13 (92,9%)	14 (100%)	0,001*
Гипотензивные	11 (78,6%)	11 (78,6%)	13 (92,9%)	0,504
Комбинированная гипотензивная терапия	5 (45,5%)	9 (81,8%)	11 (84,6%)	0,070
Сахароснижающие	6 (42,9%)	0	7 (50,0%)	0,008*
Антиагреганты	2 (14,3%)	7 (50,0%)	10 (71,4%)	0,009*
V2-агонисты	1 (7,1%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	0,558
ИГКС	1 (7,1%)	1 (7,1%)	0	0,592

* – различия статистически значимые. $p<0,05$.

Сахароснижающие препараты также чаще применялись у пациентов с тяжелым течением COVID-19: в группе ОРИТ их получали 50,0% пациентов, тогда как в группе стационара такие препараты отсутствовали, а среди амбулаторных пациентов применялись у 42,9% больных ($p=0,008$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте назначения гипотензивной терапии в целом ($p=0,504$), комбинированная антигипертензивная терапия чаще встречалась у пациентов с тяжелым течением инфекции (84,6% в группе ОРИТ против 45,5% в амбулаторной группе), что может косвенно отражать большую выраженность сердечно-сосудистой патологии и более высокий уровень полиморбидности ($p=0,070$).

В качестве потенциальных факторов риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП первоначально были проанализированы демографические, клинико-анамнестические и лабораторные показатели, полученные на доковидном этапе наблюдения. В анализ включались параметры, продемонстрировавшие статистически значимые межгрупповые различия либо кли-

нически обоснованную связь с тяжестью коронавирусной инфекции: возраст, индекс коморбидности Чарльсон, количество принимаемых лекарственных препаратов, показатели липидного спектра (ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), уровень лимфоцитов, а также наличие гиполипидемической терапии. С учетом небольшого объема выборки и риска мультиколлинеарности в окончательную многофакторную модель включались только показатели, сохранявшие клиническую значимость и не дублирующие друг друга по патофизиологическому смыслу. Так, индекс Чарльсон, отдельные группы сопутствующих заболеваний и количество принимаемых препаратов рассматривались как взаимосвязанные характеристики полиморбидности. В связи с этим в модель был включен показатель количества принимаемых лекарственных средств как наиболее интегральный и количественно оцениваемый маркер коморбидной нагрузки.

Для определения независимых предикторов тяжелого течения COVID-19 была выполнена бинарная логистическая регрессия, где в качестве зависимой переменной рассматривалось наличие тяжелого течения ин-

фекции, потребовавшего лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В модель последовательно были включены количество принимаемых лекарственных препаратов, уровень лимфоцитов, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также гиполипидемическая терапия как потенциальная ковариата, способная влиять на показатели липидного обмена.

На первом этапе анализа снижение уровня ЛПНП ассоциировалось с более тяжелым течением COVID-19. Однако после включения в модель гиполипидемической терапии статистическая значимость данной ассоциации утратилась ($p=0,504$). При этом сама гиполипидемическая терапия также не являлась независимым предиктором тяжелого течения инфекции ($p=0,998$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что исходно выявленная связь между низким уровнем ЛПНП и тяжестью COVID-19, вероятно, была обусловлена сопутствующей кардиометаболической патологией и особенностями проводимой терапии. Результаты анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7

1-й этап отбора наиболее значимых предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП

Фактор	ОШ; 95%-ный ДИ	p
Количество лекарственных препаратов	4,083; 1,753–9,512	0,001
Уровень лимфоцитов	0,842; 0,721–0,983	0,030
Уровень ЛПНП	0,728; 0,288–1,846	0,504
Прием статинов	0,000	0,998

В окончательной многофакторной модели независимыми предикторами тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП оставались количество принимаемых лекарственных препаратов и уровень лимфоцитов. Увеличение числа принимаемых препаратов ассоциировалось с повышением вероятности тяжелого течения инфекции, тогда как более высокий уровень лимфоцитов имел протективное значение. Полученные данные подтверждают значимость полиморбидности и исходного иммунологического статуса в прогнозировании неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП.

Модель описывается следующей формулой:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где} \\ z = -1,530 + 1,549 \times X_1 - 0,180 \times X_2,$$

где p – вероятность развития тяжелого течения COVID-19 у пациента (%), X_1 – количество лекарственных препаратов, получаемых пациентом, X_2 – уровень лимфоцитов ($10^9/\text{л}$). Критериальное значение суммарной функции составило 50%. Превышение данного порога, согласно расчетам, свидетельствует о высоком риске тяжелого течения инфекции. Чувствительность предложенной модели составила 95,2%, а специфичность – 71,4%, статистическая значимость $p < 0,001$. Площадь под ROC-кривой, подтверждающей предсказательную способность модели, составила 0,918 (95%-ный ДИ: 0,820–0,998).

Таблица 8

Наиболее значимые предикторы тяжелого течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП

Фактор	ОШ; 95%-ный ДИ	p
Количество лекарственных препаратов	4,705; 1,935–11,443	0,001
Уровень лимфоцитов	0,835; 0,717–0,972	0,020

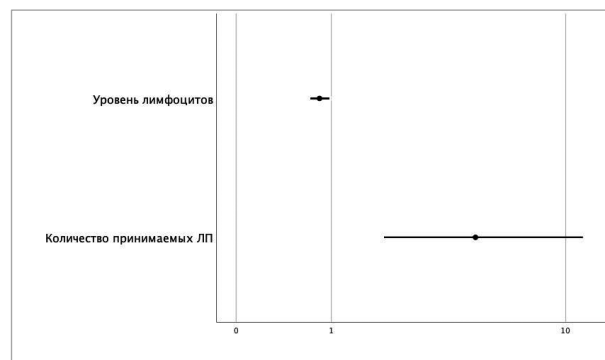


Рис. 2. Forest-plot, описывающий предикторы заражения COVID-19, вошедшие в модель

Таблица 8 и рисунок 2 демонстрируют наиболее значимые предикторы тяжелого течения COVID-19 на ретроспективном этапе.

Обсуждение

В ходе исследования были проанализированы факторы риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В многофакторной модели независимыми предикторами неблагоприятного исхода были определены такие показатели, как количество принимаемых лекарственных препаратов, уровень лимфоцитов и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Количество принимаемых лекарственных препаратов у пациентов, которые в дальнейшем имели более тяжелое течение COVID-19, можно расценивать как косвенный маркер полиморбидности.

Ранее крупные когортные исследования продемонстрировали, что наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, метаболических, хронических болезней печени) существенно повышает риск тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов [14, 15]. Наши результаты согласуются с этими данными.

Низкий уровень лимфоцитов является одним из наиболее надежных лабораторных маркеров тяжелого течения COVID-19. В метаанализах показано, что лимфопения прямо коррелирует с тяжестью заболевания, необходимостью госпитализации в ОРИТ и смертностью [16]. В нашем исследовании лимфопения выявлялась еще до инфицирования, что может отражать исходное истощение иммунной системы у пациентов с НАЖБП и объяснять более высокий для них риск осложненного течения COVID-19.

Особого внимания заслуживают выявленные различия между низким ЛПНП на ретроспективном этапе у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19. Большинство публикаций демонстрируют снижение ЛПНП уже во время болезни как отражение воспалительного ответа и катаболических процессов [17]. Однако имеются данные о том, что исходная дислипидемия может predispose к тяжелому течению COVID-19 [18, 19]. Так, Masana и соавт. показали, что низкий уровень холестерина ЛПВП и высокие триглицериды были независимыми предикторами тяжелого течения заболевания [17]. Jin и соавт. подтвердили, что нарушения липидного профиля до госпитализации ассоциированы с повышенной летальностью и потребностью в интенсивной терапии [19].

Следует учитывать, что пациенты с более тяжелым течением COVID-19 значительно чаще получали гиполипидемическую терапию, включая статины. Это обстоятельство может частично объяснять более низкие

уровни ЛПНП на доковидном этапе у пациентов группы ОРТ. Таким образом, снижение ЛПНП в данном исследовании, вероятно, отражает не только особенности липидного обмена, но и более высокую распространенность сердечно-сосудистой коморбидности и необходимость активной медикаментозной коррекции дислипидемии.

Таким образом, увеличение количества принимаемых препаратов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, вероятно, отражает не только сам факт полипрагмазии, но и более высокую распространенность сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной коррекции. Это подтверждает концепцию полиморбидности как одного из ключевых факторов риска неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с НАЖБП.

Также у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлялись более высокие уровни ЛПОНП и триглицеридов, что согласуется с данными о связи гипертриглицеридемии и неблагоприятного исхода COVID-19 [20]. Дополнительно, более высокие значения индекса Чарльсон в группах с тяжелым течением болезни подтверждают значимость коморбидности.

Актуальность исследования предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени обусловлена высокой распространенностью НАЖБП и ее связью с метаболическими и воспалительными нарушениями, которые повышают риск развития тяжелых форм COVID-19. Выявление факторов

риска позволяет улучшить прогнозирование, профилактику и персонализированное лечение данной группы пациентов.

Заключение

У пациентов с НАЖБП тяжесть перенесенного COVID-19 ассоциировалась с числом сопутствующих заболеваний, изменениями липидного профиля и уровнем лимфоцитов. В многофакторной модели независимыми предикторами тяжелого течения оказались большее количество принимаемых препаратов, расцениваемое нами как отражение полиморбидности, лимфопения и низкий уровень ЛПНП на доковидном этапе. Полученные данные подтверждают, что пациенты с НАЖБП и высокой коморбидностью представляют группу риска неблагоприятного течения COVID-19. Лимфопения и нарушения липидного обмена могут служить дополнительными маркерами для стратификации риска.

Выявленная роль низкого уровня ЛПНП на ретроспективном этапе требует дальнейшего изучения на более крупных когортах, так как литературные данные по этому вопросу ограничены и противоречивы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Felicia Hui Min Chan, Ricardo Ataíde, Jack S. Richards, Charles A. Nairn. Contrasting Epidemiology and Population Genetics of COVID-19 Infections Defined by Multilocus Genotypes in SARS-CoV-2 Genomes Sampled Globally. *Viruses*. 2022 Jun. 29; 14 (7): 1434. DOI: 10.3390/v14071434.
2. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Волик К.М. и др. Тенденции динамики заболеваемости и смертности от COVID-19 в России (2020–2025 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2025. Т. 24. № 5. С. 4–23. [Karpova L.S., Pelikh M.Yu., Volik K.M. et al. Trends in the dynamics of morbidity and mortality from COVID-19 in Russia (2020–2025). *Epidemiology and Vaccine prevention*. 2025; 24 (5): 4–23. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2025-24-5-4-2.
3. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
4. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
5. Parohan M., Yaghoobi S., Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol. Res.* 2020; 50: 924–935. DOI: 10.1111/hepr.13510.
6. Satapathy S.K., Kuntzen C., Qiu H. et al. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Severity of liver test abnormalities in coronavirus disease 2019 depends on comorbidities and predicts early in-hospital mortality. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002055.
7. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. № 9. С. 3356. [Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kutsenko V.A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE-RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21 (9): 3356. (In Russ.)]
8. Piero Portincasa, Marcin Krawczyk, Wiktor Smyk et al. Affiliations Expand COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. PMID: 32589264. PMID: PMC7361203. DOI: 10.1111/eci.13338.
9. Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020. DOI: 10.1111/liv.14484.
10. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40 (6): 1316–1320. DOI: 10.1111/liv.14465.
11. Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E., Schembri J.M., Lew R.A., Smith A.I. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005; 54 (12): 1790–1796. DOI: 10.1136/gut.2004.062398.
12. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 3. С. 188–197. [Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10 (3): 188–197. (In Russ.)]
13. Ahmed H.O. The impact of social distancing and self-isolation in the last corona COVID-19 outbreak on the body weight in Sulaimani governorate- Kurdistan/Iraq, a prospective case series study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2020 Nov; 59: 110–117. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.09.024. Epub 2020 Sep. 18. PMID: 32963773; PMCID: PMC7499371.
14. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062.
15. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985.
16. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (5): 993–999.
17. Wei C., Wan L., Yan Q. et al. HDL-C, LDL-C, and triglycerides in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 732717.
18. Masana L., Correig E., Ibarretxe D. et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci. Rep.* 2021; 11: 7217.
19. Jin H., Zhang Y., Ding Q. et al. Altered Lipid Profile Is a Risk Factor for the Poor Progression of COVID-19: From Two Retrospective Cohorts. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 712530.
20. Palaiodimos L., Chamorro-Peña A.J., Karamanis D. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2021; 108: 154262.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НИСХОДЯЩЕЙ ПРОМЕЖНОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАПОРАМИ

Колесникова Н.Г., Сварич В.Г., Якушева Е.В., Тыквинская А.М., Гуадалупе Сальвадор Мартинез, Моустафа Карим А.Р., Сорокин М.П.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2), e-mail: svarich61@mail.ru

При хронических запорах зачастую выявляется нисходящая промежность как патологический симптом, при котором уровень аноректального перехода опускается книзу от лонно-копчиковой линии. Если нисходящая промежность сочетается с клиническими проявлениями, то у взрослых пациентов выделяют «синдром нисходящей промежности». При данной патологии результаты консервативного и оперативного лечения зачастую неудовлетворительные. Цель: установить частоту нисходящей промежности при хронических запорах у детей с оценкой эффективности консервативного лечения. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации у 87 пациентов с хроническими запорами. Инконтиненция переполнения сопровождала запоры у 29,9% детей. Критерии включения: запоры у детей, сохранявшиеся после предыдущей консервативной терапии. Критерии исключения: пациенты с болезнью Гиршпрунга и нарушенным пассажем содержимого по всей толстой кишке. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет. Гендерный состав: 45 (51,7%) девочек и 42 (48,3%) мальчика. Всем пациентам выполнено обследование, включавшее ирригографию с барием (методика М.Д. Левина), дефекографию и колодинамическое исследование. Для визуализации акта дефекации выполняли дефекоскопию. Оценку эффективности лечения провели после трех курсов двухнедельного комплексного консервативного лечения в течение двенадцати месяцев. Нисходящая промежность в исследуемой группе была выявлена у 68 пациентов (78,2%). Инконтиненция переполнения выявлялась у 26 больных детей (29,9%) с нисходящей промежностью. Нисходящая промежность без инконтиненции переполнения выявлена у 42 детей (48,3%). Необходимо отметить, что анальный канал не открывался у 95,4% пациентов. При колодинамическом исследовании у этих детей ректоанальный ингибиторный рефлекс был отрицательный. Нисходящая промежность выявлена у 78,2% детей с хроническими запорами. В 95,4% случаев она сочетается с обструкцией в анальном канале и внутреннем сфинктере заднего прохода и крайне плохо поддается консервативному лечению (28,7%).

Ключевые слова: функциональный запор, нисходящая промежность, дети, дефекоскопия, колодинамическое исследование.

EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT FOR DESCENDING PERINEUM SYNDROME IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION

Kolesnikova N. G., Svarich V. G., Yakusheva E. V., Tykvinskaya A. M., Guadalupe Salvador Martinez, Moustafa Karim A. R., Sorokin M. P.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia (194100, Saint-Petersburg, Litovskaya St., 2), e-mail: svarich61@mail.ru

In chronic constipation, the descending perineum is a common pathological condition when the anorectal angle descends from the pubococcygeal line. If the descending perineum is accompanied by clinical manifestations, then "descending perineum syndrome" is diagnosed in adult patients. In this pathology, the outcomes of conservative and surgical treatment are often unfavourable. The purpose of the research is to assess incidence of descending perineum in chronic constipation in children and effectiveness of conservative treatment. A retrospective study of medical records of 87 patients with chronic constipation has been conducted. 29.9% of the children have persistent constipation with overflow incontinence after a previous conservative therapy. Patients with Hirschsprung's disease and impaired motor function of the colon have been excluded. The age of the patients ranges from 3 to 17 years. 45 (51.7%) girls and 42 (48.3%) boys took part in the research. All the patients had a number of diagnostic procedures, such as: barium enema (Levin's technique), defecography and dynamic colon examination. Defecography was performed to visualize the patient's act of defecation in real time. The effectiveness of the treatment was evaluated after three courses of a two-week comprehensive conservative treatment for twelve months. The descending perineum in the study group was detected in 68 patients (78.2%). Overflow incontinence was detected in 26 sick children (29.9%) with a descending perineum. A descending perineum without overflow incontinence was detected in 42 children (48.3%). It should be noted that the anal canal did not open in 95.4% of patients. In the dynamic colon examination, the children's rectoanal inhibitory reflex was negative. The descending perineum was detected in 78.2% of the constipated children. In 95.4% of cases, it is accompanied by obstruction in the anal canal and the internal sphincter and is extremely difficult to be treated (28.7%).

Keywords: functional constipation, descending perineum, children, defecography, dynamic colon study.

Введение

Запоры у детей встречаются у 10–30% детского населения [1, 2]. У части таких пациентов последние сопровождаются инконтиненцией переполнения [1, 3]. Большая часть запоров расценивается как функциональные, и более чем в половине случаев они связаны с нарушением эвакуации содержимого из прямой кишки [4–6]. Ряд авторов отмечают, что только у 5–27% детей с этим видом запоров возможно определить патогенез развития данного состояния с помощью доступных диагностических методов [5, 7–10]. Накоплено достаточно информации по показателям дефекоскопии у взрослых пациентов с запорами и инконтиненцией переполнения. Она наглядно визуализирует патологические процессы, происходящие при дефекации, выявляя, в том числе, синдром обструктивной дефекации, когда стенки прямой кишки смещаются в патологических направлениях и перекрывают эвакуацию содержимого из прямой кишки [11–15]. При этом зачастую выявляется нисходящая промежность как патологический симптом, при котором во время дефекации уровень аноректального перехода опускается книзу от лонно-копчиковой линии [5, 16, 17]. Также нисходящая промежность может быть клинически незначимой [5, 17]. Если нисходящая промежность сочетается с клиническими проявлениями, то у взрослых пациентов выделяют «синдром нисходящей промежности». При данной патологии результаты консервативного и оперативного лечения зачастую неудовлетворительные [16–18].

Цель: установить частоту нисходящей промежности при хронических запорах у детей с оценкой эффективности консервативного лечения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование медицинской документации у 87 пациентов с хроническими запорами. Инконтиненция переполнения сопровождала запоры у 29,9% детей. Критерии включения: хронические запоры у детей, сохранившиеся после предыдущей консервативной терапии. Критерии исключения: пациенты с болезнью Гиршпрунга и нарушенным пассажем содержимого по всей толстой кишке. Возраст пациентов был от 3 до 17 лет. Гендерный состав был примерно

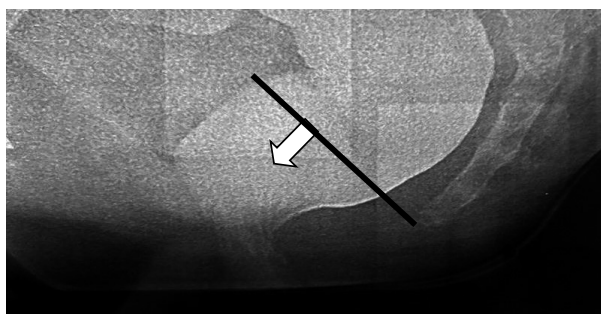


Рис. 1. Опускание аноректального перехода от лонно-копчиковой линии (отмечена линией) на 1,5 см (отмечено стрелкой)

одинаковым: 45 (51,7%) девочек и 42 (48,3%) мальчика. Всем пациентам выполнено обследование, включавшее ирригографию с барием (методика М. Д. Левина) [10], дефекоскопию и колодинамическое исследование. Показатели нормального акта дефекации представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели нормального акта дефекации

Показатель дефекоскопии	Дети	Взрослые
Открытие анального канала	данных нет	1 см [12]
Опускание промежности	до 2 см [6]	до 3 см [6, 16]

Нормой подвижности промежности у детей считается опускание аноректального перехода от лонно-копчиковой линии во время дефекации не ниже 2 см (рис. 1).

Результаты исследования

При ирригографии у всех пациентов было отмечено различной степени нарушение опорожнения из прямой кишки с тазово-прямокишечным индексом более 0,3 (рис. 2).

Нисходящая промежность в исследуемой группе была выявлена у 68 пациентов (78,2%). Инконтиненция переполнения выявлялась у 26 больных детей (29,9%)



Рис. 2. Расширение прямой кишки при хроническом запоре и тазово-прямокишечным индексом 0,8

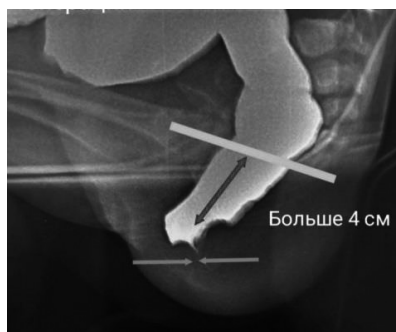


Рис. 3. Нисходящая промежность без инконтиненции переполнения

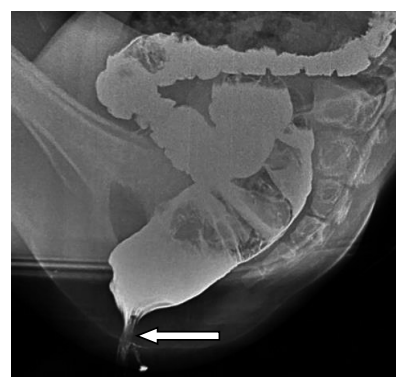
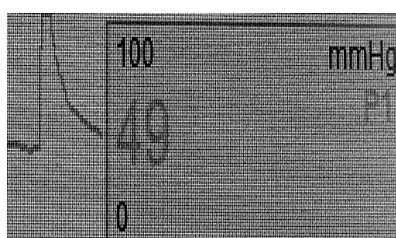


Рис. 4. Отсутствие открытия анального канала при дефекоскопии у пациента с нисходящей промежностью

Рис. 5. Отрицательный ректоанальный ингибиторный рефлекс у пациента с нисходящей промежностью

с нисходящей промежностью. Нисходящая промежность без инконтиненции переполнения выявлена у 42 детей (48,3%) (рис. 3).

Необходимо отметить, что анальный канал не открывался у 95,4% пациентов (рис. 4).

При колодинамическом исследовании у этих детей ректоанальный ингибиторный рефлекс был отрицательный (рис. 5).

Всем детям провели по три курса двухнедельного комплексного консервативного лечения в течение двенадцати месяцев. Вышеуказанная терапия у пациентов с хроническими запорами, сопровождающимися нисходящей промежностью, была эффективна только у 21 ребенка (24,1%) из всей исследуемой группы. У пациентов с хроническими запорами без нисходящей промежности консервативная терапия была эффективна у 4 больных детей (4,6%).

Обсуждение

Если запор связан с нарушением эвакуации из прямой кишки, то дефекоскопия позволяет зафиксировать в режиме реального времени патологический процесс при дефекации [11, 12]. Важным фактом является то, что смещение ампулы прямой кишки вниз происходило над закрытым анальным каналом. Вероятно, данный

механизм и лежит в основе затруднения дефекации и формирования нисходящей промежности [16]. Это подтверждается исследованиями ряда авторов, которые подчеркивают утрату нормального ректоанального ингибиторного рефлекса или повышение давления в анальном канале у больных детей с синдромом обструктивной дефекации [17, 20–22]. У пациентов с нисходящей промежностью результаты консервативного и оперативного лечения зачастую неудовлетворительные [19, 20]. Аналогичные показатели получены и в нашем исследовании. Это заставляет продолжать поиск эффективных методов лечения нисходящей промежности.

Заключение

Нисходящая промежность выявлена у 78,2% детей с хроническими запорами. В 95,4% случаев она сочетается с обструкцией в анальном канале и внутреннем сфинктере заднего прохода и крайне плохо поддается консервативному лечению (28,7%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Dehghani S.M., Kulouee N., Honar N., Imanieh M.H., Haghighat M., Javaherizadeh H. Clinical manifestations of chronic functional constipation in children. *Middle East J. Dig. Dis.* 2015; 7 (1): 31–35. PMID: 25628851; PMCID: PMC4293798.
- Koppen I., Yacob D., Lorenzo C., Saps M. Assessing colonic anatomy through contrast enemas in children younger than 6 years old. *Pediatr. Radiol.* 2017; 47: 306–312. DOI: 10.1007/s00247-016-3746-0.
- Timmerman M., Trzpis M., Broens P. Defecation disorders in children are underdiagnosed and easily overlooked: A cross-sectional study. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178 (1): 33–39. DOI: 10.1007/s00431-018-3243-6.
- Пыков М.И., Шаплов Д.С., Джаватханова Р.И. Лучевая диагностика при хронических запорах у детей // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 186–192. [Pykov M.I., Shaplov D.S., Djavatkhanova R.I. Radiation diagnostics for chronic constipation in children. *Meditsinskii sovet.* 2017; 1: 186–192. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-186-192.
- Zhang S.C., Wang W.L., Liu X. Application of defecography as a screening method for detecting pelvic floor disorders in children with constipation. *Clin. Imaging.* 2014; 38 (2): 115–121. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.11.010.
- Левин М.Д., Дегтярёв Ю.Г. Перспективы лечения функционального запора у детей // Новости хирургии. 2011. Т. 19. № 2. С. 113–124. [Levin M.D., Degtyaryov Yu.G. Prospects for the treatment of functional constipation in children. *Novosti khirurgii.* 2011, 19 (2): 113–124. (In Russ.)]
- Белоусова О.Ю. Функциональный запор у детей раннего возраста в свете Римских критериев IV пересмотра. Международные рекомендации // Здоровье ребенка. 2019; 14 (приложение 1): 16–24. [Belousova O.Yu. Functional constipation in young children in the light of the Roman criteria of the IVth revision. International recommendations. *Zdorov'e rebenka.* 2019; 14 (suppl. 1): 16–24. (In Russ.)]
- Cheng L., Goldstein A.M. Surgical treatment of idiopathic constipation in children. *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2018; 31 (2): 89–98. DOI: 10.1055/s-0037-1609023.
- Delshad S., Delshad B., Mogheimi P. Introducing a new method for assessing and classifying internal rectal prolapse in children. *Int. J. Surg. Open.* 2022; 49: 100580. DOI: 10.1016/j.ijso.2022.100580.
- Левин М.Д., Дегтярев Ю.Г., Аверин В.И., Абу-Вардай Ф., Болбас Т.М. Стандартизация рентгенологического исследования толстой кишки и аноректальной зоны // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 4. С. 90–98. [Levin M.D., Degtyarev Yu.G., Averin V.I., Abu-Vardai F., Bolbas T.M. Standardization of X-ray examination of the colon and anorectal area. *Novosti khirurgii.* 2013; 21 (4): 90–98. (In Russ.)] DOI:10.18484/2305-0047.2013.4.90.
- Pääkkö E., Mäkelä-Kaikkonen J., Laukkanen H. X-ray video defaecography is superior to magnetic resonance defaecography

in the imaging of defaecation disorders. *Colorectal Dis.* 2022; 24 (6): 747–753. DOI: 10.1111/codi.16081.

12. Ripamonti L., Guttadauro A., Bianco G. Stapled transanal rectal resection (STARR) for the treatment of obstructed defecation: A systematic review. *Front. Surg.* 2022; 9. DOI: 10.3389/fsurg.2022.790287.

13. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с. [Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]

14. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А. и др. Детская хирургия. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A. et al. Detskaya khirurgiya. Textbook. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5697-2-DHI-2020-1-704.

15. Дегтярёв Ю.Г., Аверин В.И., Никифоров А.Н. и др. Врожденные аноректальные аномалии: клиника, диагностика, лечение. Москва: ЛитТерра, 2023. 204 с. [Degtyaryov Yu.G., Averin V.I., Nikiforov A.N. et al. Vrozhdennye anorekta'lnye anomalii: klinika, diagnostika, lechenie. Moscow: LitTerra; 2023. 204 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/4235-0386-4-REG-2023-1-204.

16. Pathophysiology and diagnosis of descending perineum syndrome in children. *Pelviperrineology.* 2028; 37: 52–56.

17. Kim K., Jeon H.J., Bae S.H. The value of fluoroscopic defecography in children with colonic transit time abnormalities. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26 (1): 128–132. DOI: 10.5056/jnm18201.

18. Rentea R.M., St Peter S.D. Rectal prolapse in children. *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2018; 31 (2): 108–116. DOI: 10.1055/s-0037-1609025.

19. Rao S., Patcharatrakul T. Diagnosis and management of dyssynergic defecation. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22 (3): 423–435. DOI: 10.5056/jnm16060.

20. Chaudhry Z., Tarnay C. Descending perineum syndrome: a review of the presentation, diagnosis, and management. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27 (8): 1149–56. DOI: 10.1007/s00192-015-2889-0. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26755058.

21. Harmston C., Jones O., Cunningham C. The relationship between internal rectal prolapse and internal anal sphincter function. *Colorectal Disease.* 2010; 13: 791–795. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02266.

22. Youssef M., Emile S.H., Thabet W. Comparative Study Between Trans-perineal Repair With or Without Limited Internal Sphincterotomy in the Treatment of Type I Anterior Rectoceles: a Randomized Controlled Trial. *J. Gastrointest Surg.* 2016; 21 (2): 380–388. DOI: 10.1007/s11605-016-3299-4.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИБРЮШНЫХ СПАЕК ПОСЛЕ АППЕНДЕКТОМИИ

¹Лаврешин П. М., ¹Минаев С. В., ¹Владимирова О. В., ¹Кораблина С. С., ²Гобеджишвили В. В., ¹Бруснев Л. А.,
¹Узденов М. А., ¹Шахназарян Н. Г.

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь, Россия
(355017, ул. Мира, 320), e-mail: postmaster@stgmu.ru

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия (119048, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

Цель исследования: прогнозирование возможности образования внутрибрюшных спаек у больных острым аппендицитом и профилактика их возникновения на всех этапах лечения. В работе приведены результаты обследования и лечения 240 больных острым аппендицитом. Наблюдаемые больные были поделены на две группы. Традиционная аппендэктомия из разреза Волковича–Дьяконова выполнена 120 больным, лапароскопическое удаление червеобразного отростка – также 120 пациентам. Предложены прогностические факторы развития послеоперационного спаечного процесса, определена группа больных с предрасположенностью к его развитию, которым проводили лечебные мероприятия, направленные на предупреждение его возникновения. Оценку результатов проведенных мероприятий определяли наличием антител в сыворотке крови больных после аппендэктомии к комплексу белковых антигенов, полученных из спаек брюшной полости. Предложенный лечебно-диагностический комплекс позволил у оперированных больных со склонностью к развитию внутрибрюшных спаек уменьшить вероятность их формирования в 2,9 раза. Клиническая форма острого аппендицита не является определяющим фактором в развитии послеоперационных внутрибрюшных спаек. Лапароскопические операции в сравнении с традиционными аппендэктомиями снижают риск их развития в 2,1 раза. Изучение фенотипа быстрого ацетилирования, динамики уровней белков острой фазы воспаления в периферической крови и определение антител к комплексному белковому антигену в разных титрах сыворотки крови у больных после аппендэктомии позволяют установить у них индивидуальную предрасположенность к развитию послеоперационных внутрибрюшных спаек. По определению в периферической крови больных антител к комплексному белковому антигену можно определять эффективность противоспаечной терапии.

Ключевые слова: острый аппендицит, прогнозирование, профилактика, внутрибрюшные спайки, лечение.

PROGNOSIS AND COMPREHENSIVE PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL ADHESIONS AFTER APPENDECTOMY

¹Lavreshin P. M., ¹Minaev S. V., ¹Vladimirova O. V., ¹Korablina S. S., ²Gobedzhishvili V. V., ¹Brusnev L. A., ¹Uzdenov M. A.,
¹Shakhnazaryan N. G.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Mira St., 320), e-mail: postmaster@stgmu.ru

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia (119048, Trubetskaya St., 8/2)

The aim of the study was to predict the possibility of intra-abdominal adhesions in patients with acute appendicitis and to prevent their occurrence at all stages of treatment. The paper presents the results of examination and treatment of 240 patients with acute appendicitis. The observed patients were divided into 2 groups. Traditional appendectomy from the Volkovich–Dyakonov incision was performed in 120 patients, laparoscopic removal of the vermiform process was also performed in 120 patients. Prognostic factors for the development of the postoperative adhesions process were proposed, a group of patients with a predisposition to its development was determined, who underwent therapeutic measures aimed at preventing its occurrence. The assessment of the results of the measures taken was determined by the presence of antibodies in the blood serum of patients after appendectomy to a complex of protein antigens obtained from adhesions of the abdominal cavity. The proposed therapeutic and diagnostic complex made it possible to reduce the probability of their formation by 2.9 times in operated patients with a tendency to develop intra-abdominal adhesions. The clinical form of acute appendicitis is not a determining factor in the development of postoperative intra-abdominal adhesions. The study of the phenotype of rapid acetylation, the dynamics of the levels of proteins of the acute phase of inflammation in the peripheral blood and the determination of antibodies to the complex protein antigen in different titers of the blood serum in patients after appendectomy make it possible to establish their individual predisposition to the development of postoperative intra-abdominal adhesions. By determining antibodies to complex protein antigen in the peripheral blood of patients, it is possible to determine the effectiveness of anti-adhesion therapy.

Keywords: acute appendicitis, prognosis, prevention, intra-abdominal adhesions, treatment.

Введение

Доля аппендэктомий достигает 30–35% от всех неотложных хирургических вмешательств на органах

брюшной полости [1, 2]. К сожалению, существенно улучшить результаты лечения больных острым аппендицитом (ОА) не удается, летальность не снижается, оста-

ваясь на уровне 0,2–0,4% [1–4]. У 1–1,3% оперированных образуются послеоперационные сращения в брюшной полости, которые в 25–50% случаев являются причиной развития острой кишечной непроходимости с летальным исходом у 13–55% больных [5–7].

Цель исследования: прогнозирование возможности образования внутрибрюшных спаек (ВС) у больных острым аппендицитом и профилактика их возникновения на всех этапах лечения.

Материал и методы

В работе приведены результаты обследования и лечения 240 больных ОА. Наблюдаемые больные поделены на две группы. Традиционная аппендэктомия с элементами мультимодальной стратегии в их ведении из разреза Волковича–Дьяконова выполнена 120 больным, лапароскопическое удаление червеобразного отростка – также 120 пациентам. Критерий исключения – острый аппендицит с распространенным перитонитом, инфекционные раневые осложнения.

Катаральное воспаление червеобразного отростка диагностировано у 49 (20,4%) человек, гнойное воспаление – у 191 (79,6%): флегмонозный ОА – у 158 (65,8%), гангренозный ОА – у 33 (13,8%) пациентов.

Мужчин было 78 (32,5%), женщин – 162 (67,5%). Превалировали пациенты возрастной когорты 20–39 лет – 140 (58,3%) больных.

Ранняя госпитализация в сроки до 12 часов с момента появления первых признаков ОА осуществлена 164 (68,3%) пациентам, еще 55 (22,9%) больных госпитализированы в период от 12 до 24 часов от начала заболевания. Позже 24 часов – только 21 (8,8%) человек.

Помимо традиционных клинических, лабораторно-инструментальных методов диагностики проводили изучение белковых профилей образцов удаленных внутрибрюшных спаек: его осуществляли методом капиллярного электрофореза (патент № 2840490 от 26.05.2025). Уровень острофазовых белков в периферической крови исследовали методом высокоэффективного хроматографического анализа. Для прогнозирования склонности к развитию внутрибрюшных спаек определяли ацетиляторную активность организма. В зависимости от интервала отношения концентраций ацетизониазида к изониазиду в моче выделяли медленный (более 10% к принятой дозе) и быстрый (до 10%) фенотипы ацетилятора.

Склонность к формированию послеоперационного патологического адгезивного процесса в брюшной полости также изучали определением уровня антител в сыворотке крови после аппендэктомии. Из внутрибрюшных спаек, удаленных во время операций, выделяли комплекс белковых антигенов и иммобилизовали его на аффинный сорбент с магнитными свойствами создав противоспаячную тест-систему (ПТС).

Регистрация клинических данных, их статистическая обработка и графическое исполнение выполнены с использованием программы StatTech v. 2.0.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты исследования

При выполнении аппендэктомии открытым способом элементы ускоренной реабилитации выглядели следующим образом:

- перед операцией проводили ультрафиолетовое облучение кожи операционного поля в течение 3 минут;
- за полчаса до аппендэктомии выполняли прямую эндолимфатическую антибиотикопрофилактику

введением препаратов подкожно на тыльной поверхности стопы;

- аппендэктомии выполняли под тотальным внутривенным наркозом;
- для доступа к червеобразному отростку и обработки его брыжейки использовали бесконтактный метод разреза и коагуляции мягких тканей с помощью высокочастотных радиоволн от аппарата «Сургитрон»;
- после удаления червеобразного отростка его культя, не перевязываясь, погружалась в купол слепой кишки кисетным швом;
- отказ от введения дренажей в брюшную полость;
- на завершающем этапе операции брюшина не ушивалась, сводили края расеченных апоневроза и фасции, накладывали внутрикожный шов моноплетью Prolen.

При лапароскопической аппендэктомии ускоренная реабилитация заключалась в следующем:

- выполняли непрямую эндолимфатическую антибиотикопрофилактику введением препаратов подкожно на тыльной поверхности стопы за 30 минут до операции;
- предупреждали дооперационную гипотермию;
- осуществляли мультимодальное обезболивание: отдавали предпочтение препаратам короткого действия (пропофол) и синтетическим опиоидам (фентанил, ремифентанил); эпидуральной блокаде; неопиоидным анальгетикам (НПВП). Вводили анестетик под брюшину правой подвздошной ямки и брыжейку отростка;
- применяли мини-пневмоперитонеум (9 мм рт.ст.);
- отказались от рутинного применения дренажей, желудочных зондов, осуществляли раннее удаление мочевых катетеров.

В послеоперационном периоде для прогнозирования склонности к развитию послеоперационных сращений в брюшной полости изучали фенотип ацетилирования [8–11]. Разделение пациентов по скорости метаболизации тест-препарата оказалось следующим: 142 (59,2%) больных с медленным ацетилированием и 98 (40,8%) пациентов – с быстрым ацетилированием. Из 120 больных, оперированных традиционно, 53 (44,2%) оказались быстрыми ацетиляторами, медленными – 67 (55,8%). Среди больных, оперированных лапароскопически, быстрыми ацетиляторами оказались 45 (37,5%), а медленными – 75 (62,5%) человек.

При изучении после аппендэктомии изменения концентрации белков острой фазы воспаления в периферической крови наблюдаемые больные разделены на группы А и Б.

В качестве прогностических критериев развития послеоперационных ВС нами было установлено изменение концентраций белков острой фазы воспаления в периферической крови больных в послеоперационном периоде.

Определение в сыворотке уровней С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А (САА) и липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ) проводили до и через 72 часа и к концу 1-й недели после хирургической операции (табл. 1). Уровень протеинов в периферической крови у 140 (58,3%) больных группы Б через 72 часа послеоперационного периода характеризовался повышением концентрации СРБ от 85,0 мг/л до 105,0 мг/л, САА – от 9,3 мг/л до 22,1 мг/л и ЛСБ – от 4,2 мг/л до 4,41 мг/л. К концу 1-й недели после аппендэктомии констатировано приближение уровней острофазовых белков к дооперационным значениям.

Таблица 1

Изменение концентраций протеинов в периферической крови у больных после аппендэктомии (n=240)

Белки острой фазы воспаления	Период исследования			
	Группа	Предоперационный	Послеоперационный	
			через 72 часа	к концу 1-й недели
СРБ, мг/л	А	96,5±14,3	123,2±211*	164,3±2,47**
	Б	85,0±6,3	105,4±7,1*	89,5±6,8**
САА, мг/л	А	10,0±0,2	22,1±0,41*	53,6±0,25**
	Б	9,3±0,11	12, 2±1,1*	11,19±0,44**
ЛСБ, мг/л	А	4,38±1,6	4,6±0,28*	7,13±1,45**
	Б	4,22±1,2	4,41±1,27*	4,35±1,73

Примечание: А – пациенты со склонностью к развитию внутрибрюшных спаек, Б – пациенты без склонности к развитию внутрибрюшных спаек;

* – $p < 0,05$ в сравнении с дооперационным уровнем;

** – $p < 0,05$ в сравнении с 3 сутками.

В сыворотке крови 100 (41,7%) больных группы А через 72 часа после операции наблюдали нарастание концентрации СРБ от 96,5 мг/л до 123,2 мг/л, САА – от 10,0–15,0 мг/л до 100,0 мг/л и ЛСБ – от 4,38 мг/л до 4,5 мг/л, а к 7-му дню – увеличение (в сравнении с дооперационными показателями), соответственно: СРБ – более чем 160,0 мг/л, САА – более 53,0 мг/л и ЛСБ сыворотки крови – более 7,0 мг/л. Такое нарастание концентраций белков острой фазы воспаления в сыворотке периферической крови свойственно для хронизации воспалительной реакции, что наблюдается у больных со склонностью к развитию послеоперационных внутрибрюшных спаек.

Нами представлен протокол мультимодальной стратегии в ведении больных после аппендэктомии, который содержал следующее:

– с целью купирования болевого синдрома применяли 0,1 г 5%-ного кетопрофена в/м или в/в, по показаниям с 0,1 г 5%-ного трамадола, опиоидные анальгетики не назначались;

– ранняя активация пациентов (6 часов вне постели в первые сутки после операции).

С целью определения факта формирования послеоперационных ВС на 3–4-е сутки у всех больных после аппендэктомии определяли уровни антител в сыворотке крови с помощью ПСТ в иммуноферментном анализе (ИФА). Установленный диагностический титр соответствовал разведению сыворотки больного 1:80. Мы выявляли антитела к комплекснобелковому антигену (КБА) при 2-, 3- и 4-кратном разведении диагностического титра сыворотки периферической крови пациентов. Обнаружили их у 95 (39,6%) больных.

Из 98 (40,8%) больных с ОА, имевших высокую активность N-ацетилтрансферазы, у 32 (32,7%) верифицирован катаральный аппендицит, у 55 (56,1%) – флегмонозная его форма и у 11 (12,2%) – гангренозная. Количество больных с установленной предрасположенностью к развитию послеоперационных ВС при разных формах заболевания было разным: больше всего в процентном отношении при катаральном воспалении – 38 (77,6%); при флегмонозном и гангренозном воспалении – 26 (44,8%) и 16 (48,5%) соответственно.

Как следует из полученных нами результатов исследований, именно индивидуальная предрасположенность организма пациента играет ведущую роль в формировании послеоперационных сращений в брюшной полости. Установление этого факта у 98 (40,8%) больных ОА является по-казанием к комплексной противоспаечной терапии:

– медикаментозной (фрагмин 0,3 мл/сутки, лонгидаза 3000 ЕД, озонированный физраствор в/в 100 мл) № 2–3;

– физиотерапевтической (с 4-х суток после аппендэктомии – магнитотерапия и инфракрасное лазерное излучение по 7 процедур; спустя 21 сутки после операции – электрофорез с лонгидазой 5000 ЕД – 5 процедур).

Количество пациентов, у которых в сыворотке крови выявлены антитела к КБА (при разных ее разведениях) представлено в таблице 2.

Таблица 2

Результаты ИФА сывороток крови больных ОА (n=240)

Время исследования	Разведение			
	1:80	1:160	1:320	1:640
15-е сутки	117	78	57	34
30-е сутки	88	63	47	34
45-е сутки	57	49	40	34

Через 2 недели после аппендэктомии у 117 (82,4%) пациентов в диагностическом титре сыворотки периферической крови выявлены антитела к КБА. Через 1 месяц после операции таких больных было 88 (62,0%), а через 1,5 месяца – 57 (40,1%). При проведении к концу 1-го месяца ИФА с сыворотками крови больных при 2–4-кратном разведении диагностического титра количество пациентов, у которых выявлялись антитела к КБА, прогрессивно снижалось, но не ниже 34 (23,9%) случаев в максимальном разведении. Такая динамика указывает на процесс формирования послеоперационных ВС. Нам удалось проследить в отдаленном послеоперационном периоде (в сроки от 6 месяцев до 3 лет) всех 34 человек, у которых установлен факт формирования ВС: из них, по результатам их обследо-

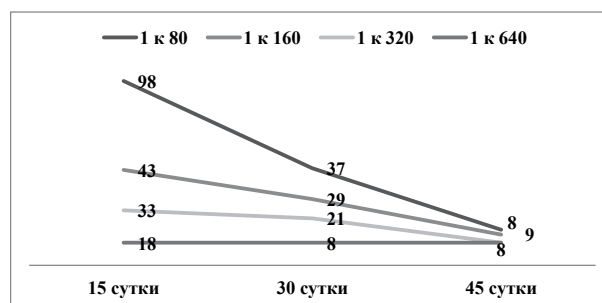


Рис. Результаты ИФА сывороток крови больных ОА, получивших противоспаечную терапию

ния (УЗИ – 26 человек, КТ – 3 человека) и выполненных в последующем оперативных вмешательствах на органах брюшной полости (5 человек), у всех выявлены ВС, у 23 (67,3%) оперированных традиционно и 11 (32,7%) оперированных лапароскопически.

Противоспаечная терапия проведена 98 больным с предрасположенностью к развитию послеоперационных ВС (рис.). Количество пациентов, у которых в диагностическом титре сыворотки крови в иммуноферментном анализе выявлены антитела к КБА, через 1,5 месяца сократилось более чем в 12 раз – до 8 (8,2%) человек. Та же тенденция зафиксирована и при 2–4-кратном разведении диагностического титра сыворотки – снижение количества больных с антителами до 8–9 (8,2–9,2%) пациентов. При наличии индивидуальной предрасположенности проведение комплексной профилактики развития послеоперационных ВС позволило сократить их формирование в 2,9 раза.

Обсуждение

Наше исследование показало взаимосвязь между наличием у пациентов факторов риска развития послеоперационных сращений в брюшной полости (фенотип быстрого ацетилирования, динамика уровней белков острой фазы воспаления в периферической крови и выявление антител к КБА в разных разведениях сыворотки крови) с их формированием у больных после аппендэктомии. Раннее выявление предикторов развития внутрибрюшных сращений, особенно динамики уровней белков острой фазы воспаления в периферической крови больных после аппендэктомии, должны учитываться при планировании лечебных мероприятий в послеоперационном периоде. Включение противоспаечной терапии в лечебно-профилактические мероприятия, проводимые у пациентов со склонностью к развитию внутрибрюш-

ных спаек, способствует снижению риска их развития после аппендэктомии. Благодаря несложному скринингу хирург сможет в большинстве случаев предотвратить развитие адгезивного процесса в брюшной полости и улучшить качество жизни пациента.

Выводы

1. Изучение фенотипа быстрого ацетилирования, динамики уровней белков острой фазы воспаления в периферической крови и определение антител к комплексному белковому антигену в разных титрах сыворотки крови у больных после аппендэктомии позволяют установить у них индивидуальную предрасположенность к развитию послеоперационных внутрибрюшных сращений.
2. Комплекс противоспаечных мероприятий, выполненный больным после аппендэктомии, имеющим склонность к развитию послеоперационных сращений, снижает вероятность их формирования в 2,9 раза.
3. Клиническая форма острого аппендицита не является определяющим фактором в развитии послеоперационных внутрибрюшных спаек. Лапароскопическое удаление червеобразного отростка в сравнении с открытой аппендэктомией снижает количество ВС в брюшной полости в 2,1 раза.
4. По определению в периферической крови больных антител к комплексно белковому антигену можно определять эффективность противоспаечной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Вшивцева Я.С., Кошкарёва Е.А., Петухова Е.И. Анализ частоты послеоперационных осложнений при остром аппендиците за 2021 год // Альманах молодой науки. 2023. № 2 (49). С. 6–8. [Vshivtseva Ya. S., Koshkaryova E. A., Petukhova E. I. Analysis of the frequency of postoperative complications in acute appendicitis for 2021. *Almanah molodoi nauki*. 2023; 2 (49): 6–8. (In Russ.)]
2. Зеничева А.В. Современные подходы к диагностике и лечению острого аппендицита и его осложнений // В сборнике: Молодежная наука и современность. Материалы 88-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых. В 4 томах. Курск, 2023. С. 349–351. [Zenicheva A. V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of acute appendicitis and its complications. In the collection: *Molodezhnaya nauka i sovremennost'*. Proceedings of the 88th International Scientific Conference of Students and Young Scientists. In 4 volumes. Kursk, 2023. P. 349–351. (In Russ.)]
3. Ключко Д.А. Спаечная болезнь брюшной полости и ее осложнения: современное состояние // Здоровоохранение (Минск). 2021. № 5 (890). С. 23–28. [Kluyko D. A. Adhesions of the abdominal cavity and its complications. *Zdravoohranenie*. 2021; 5 (890): 23–28. (In Russ.)]
4. Кошевский П.П., Алексеев С.А., Попков О.В. Хирургическое лечение острого аппендицита: лапароскопическая или открытая аппендэктомия? // Медицинский журнал. 2022. № 2 (80). С. 78–81. [Koshevsky P. P., Alekseev S. A., Popkov O. V. Surgical treatment of acute appendicitis: laparoscopic or open appendectomy? *Medical Journal*. 2022; 2 (80): 78–81. (In Russ.)]
5. Ревিশвили А.Ш., Оловянный В.Е., Калинин Д.В. и др. Летальность при остром аппендиците в России // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 10. С. 5–14. [Revishvili A. Sh., Olovyanyn V. E., Kalinin D. V. et al. Lethality in acute appendicitis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2022; 10: 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia20221015.
6. Матвиенко М.Д. Частота развития и факторы риска осложнений острого аппендицита в настоящее время // Кардио-

7. Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В. и др. Прогнозирование и профилактика развития внутрибрюшных спаек после аппендэктомии // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. [Lavreshin P. M., Gobedzhishvili V. K., Gobedzhishvili V. V. et al. Prognosis and prevention of the development of intra-abdominal adhesions after appendectomy. *Modern Problems of Science and Education*. 2018; 1. (In Russ.)]
8. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с. [Razin M. P., Minaev S. V., Skobelev V. A., Strelkov N. S. *Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta*: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
9. Разин М.П. и др. Новые возможности лечения аппендикулярного перитонита в детской практике // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 97–98. [Razin M. P. et al. New treatment options for appendicular peritonitis in pediatric practice. *Vyatka Medical Bulletin*. 2015; 2 (46): 97–98. (In Russ.)]
10. Разин М.П., Галкин В.Н., Игнатьев С.В., Скобелев В.А. Некоторые аспекты диспансеризации детей с угрозой развития спаечных осложнений // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009. № 1. С. 46–47. [Razin M. P., Galkin V. N., Ignatyev S. V., Skobelev V. A. Some aspects of medical examination of children with a risk of developing adhesive complications. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2009; 1: 46–47. (In Russ.)]
11. Патент РФ на изобретение № 2840490 / 26.05.2025. Бюл. № 15. Узденов М.А., Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К. Способ прогнозирования послеоперационных внутрибрюшных спаек. [Patent RUS № 2840490 / 26.05.2025. Bul. № 15. Uzdenov M. A., Lavreshin P. M., Gobedzhishvili V. K. *Sposob prognozirovaniya posleoperatsionnykh vntribryushnykh spaek*. (In Russ.)]

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

^{1,2}Походенько-Чудакова И. О., ²Карсюк Ю. В., ^{1,2}Лущик М. Д.

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь (220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83), e-mail: bsmu@bsmu.by

²ОО «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь (220017, г. Минск, ул. Кунцевщина, 22)

Дентальная имплантация на современном этапе является одним из наиболее востребованных населением методов медицинской реабилитации как при частичной, так и при полной адентии. Цель работы: определить клиническую эффективность применения лазеропунктуры, выполняемой для профилактики деструктивно-воспалительных осложнений после дентальной имплантации. Наблюдали 70 пациентов 18–52 лет, разделенных на три группы. Группа 1 (22 человека) получала стандартное послеоперационное лечение и служила контролем. Группе 2 (21 пациент) послеоперационное лечение и период сопровождения протезирования были дополнены курсами иглоукалывания. Группе 3 (27 человек) проводили комплекс послеоперационного лечения, а период сопровождения протезирования был дополнен курсами лазеропунктуры. Результаты оценивали через 6 месяцев после протезирования по индексу клинической эффективности на основании показателя микрокристаллизации (ПМК) ротовой жидкости. Анализ клинической эффективности по отношению к группе контроля на основании ПМК ротовой жидкости выявил следующее: $N_{\text{Iзффект.}}$ – 27 пациентов; $N_{\text{Iобщ.}}$ – 27 пациентов; $N_{\text{2зффект.}}$ – 14 пациентов; $N_{\text{2общ.}}$ – 22 пациента; $NNT = 1,4$ – эффективность лазеропунктуры гипотетически высокая. Применение лазеропунктуры в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, сопровождающих как послеоперационный период, так и этап протезирования, позитивно влияет на процессы остеоинтеграции и позволяет уменьшить число воспалительно-деструктивных осложнений, что имеет определенный социально-экономический эффект.

Ключевые слова: дентальная имплантация; мукозит; периимплантит; лазеропунктура; клиническая эффективность.

CLINICAL EFFICACY OF LASER ACUPUNCTURE IN PREVENTION OF INFLAMMATION AND DESTRUCTIVE COMPLICATIONS OF DENTAL IMPLANTATION

^{1,2}Pokhoden'ko-Chudakova I. O., ²Karsyuk Yu. V., ^{1,2}Lushchik M. D.

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus (220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83), e-mail: bsmu@bsmu.by

²Association of Oral and Maxillofacial Surgeons of the Republic of Belarus (220017, Minsk, Kuntsevshchyna St., 22)

Dental implantation is currently one of the most sought-after methods of medical rehabilitation for both partial and complete adentia. The aim of the work is to assess clinical effectiveness of laser acupuncture for prevention of destructive and inflammatory complications after dental implantation. There were 70 patients aged 18–52 years, divided into three groups. Group 1 (22 people) received standard postoperative treatment and served as a control group. In group 2 (21 patients), postoperative treatment and the period of prosthetics support were supplemented with acupuncture therapy. In group 3 (27 people), postoperative treatment and the period of prosthetics support were supplemented with laser acupuncture treatment. The results were evaluated 6 months after prosthetics based on the oral fluid microcrystallization index using the clinical efficacy index. The analysis of the clinical efficacy in relation to the control group has revealed the following: N_{IEffect} – 27 patients; N_{ITotal} – 27 patients; N_{2Effect} – 14 patients; N_{2Total} – 22 patients. $NNT = 1.4$ – the effectiveness of laser acupuncture is hypothetically high. The use of laser acupuncture in a complex of therapeutic and preventive measures accompanying both the postoperative period and the prosthetics stage has a positive effect on the processes of osseointegration and reduces the number of inflammatory and destructive complications, which has a certain socio-economic effect.

Keywords: dental implantation, mucositis, peri-implantitis, laserpuncture, clinical efficacy.

Введение

Дентальная имплантация (ДИ) на современном этапе является одним из наиболее востребованных населением методов медицинской реабилитации как при частично, так и при полной адентии.

Результаты успешного применения ДИ в качестве одного из основных методов медицинской реабилитации

стоматологических пациентов с адентией варьируют в пределах от 82,9% до 98,6% [1].

Известно, что частота осложнений дентальной имплантации составляет 6,0–23,0%. В последние годы отмечено увеличение доли осложнений ДИ до уровня 26,0–38,0% от общего числа фактов выполненных оперативных вмешательств данной категории [2]. Это может

быть связано с постоянным расширением внедрения данного вида медицинской реабилитации стоматологических пациентов и убеждает в своевременности проведенного исследования.

В то же время от общего числа осложнений ДИ развитие патологических процессов воспалительного генеза достигает, по сведениям А. Потривайло и соавт. (2020), от 3,0 до 35,0% [3]. Из чего очевидно, что доля осложнений ДИ воспалительного генеза увеличивается пропорционально росту общего числа осложнений данного вида медицинской реабилитации. При этом, по информации различных исследователей, мукозит развивается у 80,0% лиц, прошедших дентальную имплантацию, а перимплантит – у 28,0–56,0% [4].

Неоспоримо утверждение об имеющем место динамическом равновесии показателей ротовой жидкости (РЖ) с состоянием органов и тканей челюстно-лицевой области. Развитие патологических процессов челюстно-лицевой области и шеи отражается на гомеостазе организма пациента, а следовательно, и на показателях РЖ, в том числе микрокристаллизации [5].

В числе проанализированных источников специальной литературы имеются публикации, указывающие на возможность использования лазерной терапии для медицинской профилактики послеоперационных осложнений в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии хирургической [6, 7].

Имеются данные о положительных результатах воздействия лазерного излучения [8], а также лазеропунктуры [9], использованной с целью профилактики послеоперационных осложнений при дентальной имплантации.

Известны публикации, свидетельствующие о позитивных результатах лечения перимплантита с применением лазерного излучения [10].

При этом как в отечественных, так и в зарубежных периодических публикациях отсутствуют сведения об эффективности лазеропунктуры, осуществляемой для профилактики воспалительно-деструктивных осложнений дентальной имплантации.

Перечень указанных фактов обуславливает актуальность представляемой работы и обосновывает необходимость и целесообразность ее выполнения на современном этапе.

Цель работы – определить клиническую эффективность применения лазеропунктуры, выполняемой для профилактики деструктивно-воспалительных осложнений после дентальной имплантации.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований, Универсальной декларацией по биоэтике и правам человека. Авторы приняли все возможные меры для обеспечения анонимности пациентов, участвующих в работе. Проведению исследования предшествовало положительное заключение комиссии по биоэтике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» от 30.10.2024, протокол № 2.

Под наблюдением находилось 70 пациентов в возрасте от 18 до 52 лет: 33 (47,1%) мужчины и 37 (52,9%) женщины.

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов старше 18 лет; отсутствие соматической патологии, травм и операций, требующих медицинской реабилитации; наличие частичной вторичной адентии II класса по Кеннеди.

Критериями исключения из исследования были: возраст пациентов младше 18 лет; наличие в анамнезе соматической патологии, травм и операций, требующих медицинской реабилитации; частичная вторичная адентия I, III, IV классов по Кеннеди, у женщин – беременность и период лактации.

Все участники исследования случайным образом были разделены на три группы. Группа 1 состояла из 22 человек, получавших стандартное послеоперационное лечение, и служила контролем. Группа 2 включала 21 пациента, которым стандартное послеоперационное лечение и период сопровождения протезирования были дополнены курсами иглоукалывания. Группа 3 состояла из 27 человек, которым стандартный комплекс послеоперационного лечения и период сопровождения протезирования дополняли курсами лазеропунктуры.

Распределение пациентов в группах по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение пациентов в выделенных группах наблюдения по половому признаку

Распределение пациентов по половому признаку	Наблюдаемые группы пациентов					
	группа 1		группа 2		группа 3	
	абс. значения	%	абс. значения	%	абс. значения	%
Мужчины	10	14,3%	11	15,7%	12	17,1%
Женщины	12	17,1%	10	14,3%	15	21,5%

Таблица 2

Распределение пациентов в выделенных группах наблюдения по возрастным группам, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)

Распределение пациентов по возрастным группам	Наблюдаемые группы пациентов					
	группа 1		группа 2		группа 3	
	абс. значения	%	абс. значения	%	абс. значения	%
18–44 года	14	20,0%	14	20,0%	16	22,9%
45–52 года	8	11,4%	7	10,0%	11	15,7%

Данные, представленные в таблицах, убедительно свидетельствуют, что сформированные группы являются сопоставимыми по возрасту и полу ($\chi^2=18,43$, $p=0,001$ и $\chi^2=207,28$, $p=0,00$ соответственно).

Группам 2 и 3 рефлексотерапию осуществляли в соответствии с инструкцией по применению, предложенной И. О. Походенько-Чудаковой, Т. Л. Шевелой (2012) [11].

Группе 2 воздействие на акупунктурные точки (АТ) осуществляли первым вариантом тормозного метода. Пациентам группы 3 для воздействия на АТ использовали как стандартную акупунктурную иглу, так и лазерное излучение. Воздействие акупунктурной иглой соответствовало таковому у лиц группы 2. Плотность мощности светового потока при лазеропунктуре была не более чем 5 мВт/см², а время экспозиции – от 7 до 10 секунд на одну АТ. Рецепт на каждую процедуру строился так, чтобы суммарное время воздействия (учитывая, что раздражение наносится на симметричные АТ) не превышало 2 минут. Данный режим работы соответствовал суммарной плотности энергии воздействия от 0,5 до 1 Дж/см².

Курс профилактических мероприятий предусматривал 10 процедур, проводимых ежедневно, или через день. Первый курс процедур проводили непосредственно после операции дентальной имплантации. Второй курс – при фиксации ортопедической конструкции с опорой на дентальные имплантаты. Третий курс – в период начала ее эксплуатации. Временной интервал между курсами в соответствии с базовыми принципами рефлексотерапии составлял не менее 14 суток.

Всем лицам, участвовавшим в исследовании, осуществляли клиническое стоматологическое обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ: определяли индекс кариеса, пломб, удаленных зубов (КПУ), на основании которого рассчитывали уровень интенсивности кариеса (УИК); определяли упрощенный индекс гигиены полости рта Грина–Вермиллиона (О-HIS); комплексный периодонтальный индекс (КПИ).

Для исследования показателя микрокристаллизации (ПМК) сбор РЖ осуществляли под языком при помощи стерильной глазной пипетки в объеме 0,2–0,3 мл в утренние часы, натощак, не ранее чем через 30 минут после гигиены полости рта. Затем при помощи центрифугирования при 3000 об./мин. в течение 5 минут разделяли пробы на осадочную и надосадочную фракции. ПМК РЖ определяли в соответствии со способом, предложенным И. О. Походенько-Чудаковой, Ю. М. Казаковой, Н. Д. Походенько (2011) [12].

При проведении исследований была учтена возможность как прямого, так и опосредованного воздействия некоторых факторов на полученные результаты, а именно в полости рта пациентов не было пломб из амальгамы, металлических коронок.

Показатель микрокристаллизации исследовали в динамике: 1-е исследование – до проведения ДИ; 2-е исследование – через 14 суток после установки дентального имплантата (то есть через сутки после снятия швов); 3-е исследование – перед протезированием с опорой на дентальные имплантаты; 4-е исследование – через 14 суток после установки ортопедической конструкции; 5-е исследование представляло собой отдаленные результаты, которые анализировали через 6 месяцев

после протезирования (то есть не ранее чем через 1 год после хирургического этапа дентальной имплантации).

Диагноз периимплантит ставили на основании следующих клинических признаков: жалоб пациента на ощущение дискомфорта в зоне расположения дентального имплантата; боли; гиперемии и цианоза окружающей слизистой оболочки; наличия свищевого хода с небольшим количеством серозного или серозно-гнояного отделяемого; присутствия импланто-десневого кармана, глубина которого была более 3 миллиметров. Мукозит констатировали на основании классических симптомов воспаления в периимплантной зоне, таких как отек и гиперемия [13].

Оценку клинической эффективности применения лазеропунктуры для профилактики воспалительно-деструктивных осложнений ДИ выполняли на основании данных ПМК РЖ по формуле:

$$NNT = \frac{1}{\left(N_{1\text{эфф.}}/N_{1\text{общ.}}\right) - \left(N_{2\text{эфф.}}/N_{2\text{общ.}}\right)}, \text{ где}$$

NNT (Number Needed to Treat) – индекс числа пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить дополнительный положительный результат у одного пациента основной группы по сравнению с контрольной; $N_{1\text{эфф.}}$ – число пациентов, получивших изучаемую терапию и достигших положительного эффекта; $N_{1\text{общ.}}$ – общее число пациентов, получивших изучаемую терапию; $N_{2\text{эфф.}}$ – число пациентов, получивших стандартную терапию и достигших положительного результата; $N_{2\text{общ.}}$ – общее число пациентов, получивших стандартную терапию.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц Statistica 10.0. При распределении признака, отличным от нормального, рассчитывали медиану (Me), значения нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Значимость показателей сопоставляемых групп устанавливали на основании критерия Краскела–Уоллиса (H). Анализ качественных данных проводили по критерию χ^2 Пирсона. Результат принимали за статистически значимый при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все включенные в исследование пациенты имели средний УИК, значения которого находились в пределах 0,15–0,30. Их О-HIS соответствовал удовлетворительному уровню гигиены, значения которого варьировали в пределах 0,70–1,60. Данные КПИ располагались в интервале 0,1–1,0, что указывало на имеющийся риск поражения периодонта. Результаты, полученные при стоматологическом обследовании пациентов выделенных групп перед проведением оперативного вмешательства по поводу установки дентальных имплантатов, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная оценка результатов обследования стоматологического статуса пациентов в выделенных группах

Клинические показатели	Выделенные группы пациентов			Статистическая значимость
	группа 1	группа 2	группа 3	
УИК	0,17 (0,15–0,24)	0,16 (0,15–1,12)	0,91 (0,85–1,13)	$p=1,000000$
О-HIS	0,70 (0,69–1,49)	0,72 (0,70–1,61)	0,71 (0,69–1,60)	$p=1,000000$
КПИ	0,5 (0,1–0,9)	0,4 (0,1–1,0)	0,6 (0,2–0,9)	$p=1,000000$

Совокупность информации, полученной при анализе стоматологического статуса перед проведением ден-

тальной имплантации, согласуется с данными В. Р. Шашмуриной и соавт. (2022) [14].

Результаты стоматологического обследования, представленные в таблице 3, и сведения из анамнеза жизни, отраженные в предыдущем разделе работы, дают основание заключить, что сформированные группы лиц не имели достоверных различий как по стоматологическому, так и по соматическому статусу.

Анализ динамики ПМК РЖ в наблюдаемых группах пациентов убедительно свидетельствует в пользу

включения рефлексотерапевтических воздействий в комплекс лечебно-профилактических мероприятий, сопровождающих как послеоперационный период, так и этап протезирования, а также начало эксплуатации пациентами ортопедической конструкции с опорой на дентальные имплантаты. Данные сопоставления динамики ПМК РЖ выделенных групп приведены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная оценка динамики ПМК ротовой жидкости у пациентов выделенных групп

Номер исследования и сроки наблюдения	Выделенные группы пациентов		
	группа 1	группа 2	группа 3
1-е исследование (до операции ДИ)	1,52 (1,20–1,90)	1,50 (1,30–1,80)	1,53 (1,20–1,70)
2-е исследование (через 14 суток после ДИ)	1,81 (1,79–2,02)*	1,61 (1,52–1,90)*	1,63 (1,50–1,93)*
3-е исследование (непосредственно перед протезированием)	1,71 (1,59–2,00)#	1,52 (1,50–1,85)	1,51 (1,48–1,91)
4-е исследование (через 14 суток после фиксации ортопедической конструкции)	1,84 (1,80–2,10)*	1,69 (1,60–1,95)#	1,55 (1,50–1,85)
5-е исследование (через 6 месяцев после протезирования) – отдаленный результат	1,82 (1,76–2,05)*	1,52 (1,33–1,79)	1,51 (1,29–1,71)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с результатами 1-го исследования в сопоставляемых группах; # – тенденция к статистически значимому различию с результатами 1-го исследования в сопоставляемых группах.

Из представленных результатов отчетливо видно, что лазеропунктура создает наиболее благоприятные условия для течения процессов остеоинтеграции в течение всего периода наблюдения, что не противоречит данным исследования А. И. Яременко и соавт. (2018) [15].

При анализе отдаленных результатов периимплантит в группе 1 был диагностирован у 2 человек и у 3 – мукозит, что составило 9,1% и 13,6% соответственно к числу наблюдаемых лиц в данной группе и 2,9% и 4,3% соответственно к общему числу участников исследования. При этом еще 3 человека не достигли нормы по показателю ПМК ротовой жидкости, но у них не было отмечено каких-либо клинических признаков воспалительно-деструктивного процесса. В группе 2 был констатирован 1 факт мукозита, что составило 4,7% к числу наблюдаемых лиц в группе и 1,4% к общему числу пациентов, привлеченных к исследованию.

Воспалительно-деструктивных осложнений в группе 3 отмечено не было.

Анализ клинической эффективности по отношению к группе контроля на основании ПМК ротовой жидкости выявил следующее: $N_{\text{1эфф.}}$ – 27 пациентов;

$N_{\text{1общ.}}$ – 27 пациентов; $N_{\text{2эфф.}}$ – 14 пациентов; $N_{\text{2общ.}}$ – 22 пациента; $NNT = 1,4$ – эффективность лазеропунктуры гипотетически высокая.

Заключение

Применение лазеропунктуры в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, сопровождающих как послеоперационный период, так и этап протезирования и начало эксплуатации пациентами ортопедической конструкции с опорой на дентальные имплантаты, позитивно влияет на процессы остеоинтеграции и позволяет уменьшить число воспалительно-деструктивных осложнений, что имеет определенный социально-экономический эффект, проявляющийся в улучшении качества жизни пациентов, оптимизации общих сроков лечения и медицинской реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Beschmidt S.M., Cacaci C., Dedeoglu K. et al. Implant success and survival rates in daily dental practice: 5-year results of a non-interventional study using CAMLOG SCREW-LINE implants with or without platform-switching abutments. *Int J. Implant Dent.* 2018; (4): 33. DOI: 10.1186/s40729-018-0145-3.
2. Михальченко Д. В., Македонова Ю. А., Салымов Х. Ю. Современные методы диагностики постпротетических осложнений при дентальной имплантации // Вестник ВолгГМУ. 2020. Т. 74. № 2. С. 72–76. [Mikhalchenko D. V., Makedonova Yu. A., Salyamov Kh. Yu. Modern methods of diagnosis of post prosthetic complications during dental implantation. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2020; 74 (2): 72–76. (In Russ.) DOI: 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-72-76.
3. Потривайло А., Прикул В. Ф., Амхадова М. А. и др. Современное представление о профилактике и лечении периимплантита: обзор литературы // Медицинский алфавит. 2020. № 12. С. 8–11. [Potrivailo A., Prikul V. F., Amkhadova M. A. et al. Modern ideas about the prevention and treatment of periimplantitis: a literature review. *Medical Alphabet.* 2020; (12): 8–11. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2020-12-8-11.

4. Vervaeke S., Collaert B., Cosyn J. et al. A multifactorial analysis to identify predictors of implant failure and peri-implant bone loss. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17 (1): 298–307. DOI: 10.1111/cid.12149.
5. Македонова Ю. А., Александрова Е. С., Дьяченко С. В. и др. Анализ кристаллограмм ротовой жидкости в динамике лечения пациентов с патологией слизистой полости рта // Эндодонтия Today. 2022. Т. 20. № 1. С. 64–71. [Makedonova Yu. A., Aleksandrina E. S., D'yachenko S. V. et al. Analysis of crystallograms of oral fluid in the dynamics of treatment of patients with pathology of the oral mucosa. *Endodontics Today.* 2022; 20 (1): 64–71. (In Russ.) DOI: 10.36377/1683-2981-2022-20-1-64-71.
6. Thakkar A. B., Patel M., Makwani D. et al. Comparative assessment of the effectiveness of low-level laser therapy and chitosan in postoperative pain and bleeding management after primary molar extraction: a randomized clinical study. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2025; 43 (1): 111–119. DOI: 10.4103/jisppd.jisppd_491_24.
7. Palmisano B., Vecchio A. D., Passaretti A. A. et al. Potential of combined red and near-infrared photobiomodulation to mitigate pro-osteoclastic and inflammatory gene expression in human mandibular osteogenic cells. *Lasers Med. Sci.* 2024; 39 (1): 247. DOI: 10.1007/s10103-024-04180-2.

8. Кулаков А. А., Хамраев Т. К., Каспаров А. С., Амиров А. Р. Использование эрбиевого лазера для устранения осложнений имплантологического лечения // *Стоматология*. 2012. Т. 91. № 6. С. 55–58. [Kulakov A. A., Khamraev T. K., Kasparov A. S., Amirov A. R. Use of erbium laser for treatment of dental implant complications. *Stomatology*. 2012; 91 (6): 55–58. (In Russ.)]
9. Походенько-Чудакова И. О., Карсюк Ю. В. Лазеропунктура в профилактике перимплантита // *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 2 (108). Вип. 2. С. 94–97. [Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Karsyuk Yu. V. Laser puncture in prophylaxis of peri-implantitis. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014; 108 (2): 94–97. (In Russ.)]
10. Жекова А. А., Чунихин А. А., Базикян Э. А. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности применения беспиgmentной лазерной фотоабляции при лечении перимплантита // *Эндодонтия Today*. 2024. Т. 22. № 4. С. 398–404. [Zhekova A. A., Chunikhin A. A., Bazikyan E. A. Clinical and experimental substantiation of the effectiveness of non-pigmented laser photoablation in the treatment of peri-implantitis. *Endodontics Today*. 2024; 22 (4): 398–404. (In Russ.)] DOI: 10.36377/ET-0054.
11. Походенько-Чудакова И. О., Шевела Т. Л. Метод рефлексотерапии в составе комплексной реабилитации у пациентов с частичной вторичной адентией при дентальной имплантации: инструкция по применению № 099–1011: утв. МЗ Респ. Беларусь 13.04.2012. Минск: БГМУ. 2012. 7 с. [Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Shevela T. L. Reflexotherapy method as part of complex rehabilitation in patients with partial secondary adentia during dental implantation: instructions for use. No 099–1011: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 13.04.12. Minsk: BSMU; 2012. 7p. (In Russ.)]
12. Походенько-Чудакова И. О., Казакова Ю. М., Походенько Н. Д. Способ оценки эффективности проведенного лечебного мероприятия при гнойно-воспалительном заболевании челюстно-лицевой области // *Афіційні бюлетень. Вынаходства, карисні маделі, прамысловая ўзоры*. 2011. Т. 80. № 3. С. 137. [Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Kazakova Yu. M., Pokhoden'ko N. D. A method for evaluating the effectiveness of a therapeutic measure for purulent-inflammatory disease of the maxillofacial region. *The Official Bulletin. Invention, Utility Models, Industrial Surveys*. 2011; 80 (3): 137. (In Russ.)]
13. Щербак М. В., Головина Е. С., Гильмиярова Ф. Н. Особенности диагностики дентальных перимплантитов при минимальной тиреоидной недостаточности // *Стоматология*. 2008. Т. 87. № 5. С. 50–55. [Shcherbakov M. V., Golovina E. S., Gil'miyarova F. N. Dental periimplantitis distinctive features diagnostic in cases of minimal thyroid insufficiency. *Stomatology*. 2008; 87 (5): 50–55. (In Russ.)]
14. Шашмурина В. Р., Волченкова Г. В., Мишутин Е. А. Протоколы индивидуальной гигиены полости рта при дентальной имплантации // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24. № 12. С. 5–11. [Shashmurina V. R., Volchenkova G. V., Mishutin E. A. Individual oral hygiene protocols for dental implantation. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2022; 24 (12): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nydha-2686-6868-2022-24-12.
15. Яременко А. И., Зерницкий А. Ю., Зерницкая Е. А. Экспериментальное изучение фракционного лазерного воздействия на слизистую оболочку в зоне дентальной имплантации // *Пародонтология*. 2018. Т. 24. № 3. С. 59–63. [Yaremenko A. I., Zernitskiy A. Yu., Zernitskaya E. A. Clinical study of gingiva regeneration in implantation zone by LPM technology. *Parodontologiya*. 2018; 24 (3): 59–63. (In Russ.)] DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.10.

616-001.17-053.2-036(571.12)

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-29-32

ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА У ДЕТЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (ЗАПАДНАЯ СИБИРЬ)

^{1,2}Сахаров С. П., ^{1,3}Аксельров М. А., ¹Зотов П. Б.

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: sacharov09@mail.ru

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55)

³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75/2)

Проведен анализ ожогового травматизма в Тюменской области у детей в 2006–2019 гг. За этот период медицинская помощь в ожоговом отделении была оказана 11 297 детям с термической травмой, из них 44,2% – в стационарных условиях. Обнаружено, что на протяжении исследуемого периода выявилась тенденция к росту ожогового травматизма у детей, но число направляемых на стационарное лечение уменьшается. В среднем в течение года в стационар госпитализировалось 379 человек. На долю мальчиков пришлось 59,0%. Наибольшую долю составили дети в возрасте до 1 года (18,5%) и от 7 до 17 лет (20,3%). У детей до 1 года основным источником ожогов являются горячие жидкости или пища (92,1%). У детей от 4 до 6 лет увеличивается количество ожогов пламенем (35,3%), в школьном возрасте (7–17 лет) структура травмирующих агентов становится разнообразнее: лидирует кипяток (48%), добавляются пламя (24,8%), горячий раскаленный предмет (14,2%) и электрический ток (10,5%). Наиболее часто травмы регистрировались летом (25%) и осенью (28,5%). У 63,2% пострадавших наблюдается одновременное поражение нескольких зон, реже – изолированные ожоги нижних конечностей (9,3%) и стоп (7%). У 78,8% пациентов ожоговая поверхность не превышает 10% общей площади кожных покровов. Проведенный анализ детского ожогового травматизма в Тюменской области выявил общую тенденцию к росту количества пострадавших, при снижении доли госпитализированных с тяжелыми повреждениями. Эти данные согласуются с результатами исследований, приводимыми по другим регионам России, и могут быть использованы для разработки территориальной программы профилактики, лечения и реабилитации данной категории пациентов.

Ключевые слова: ожоги, ожоговая травма, дети, ожоги у детей, эпидемиология ожогов, Тюменская область.

BURNS IN CHILDREN IN TYUMEN REGION (WEST SIBERIA)

^{1,2}Sakharov S. P., ^{1,3}Aksel'rov M. A., ¹Zotov P. B.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: sacharov09@mail.ru

²Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Kotovsky St., 55)

³Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Melnikayte St., 75/2)

The incidence of burn injuries in children in Tyumen region in 2006–2019 has been analyzed. During this period, 11,297 children with thermal trauma underwent treatment, 44.2% of them – in inpatient setting. During this period, there was a tendency for an increase in burn injuries in children, but the number of referrals for hospital treatment decreased. On average, 379 people were hospitalized during the year. Boys accounted for 59.0%. Children under the age of 1 year account for 18.5%, from 7 to 17 years – 20.3%. In children under 1 year of age, the main cause of burns is hot liquids or food (92.1%). The number of flame burns is increased in children aged 4 to 6 years (35.3%). At school age (7–17 years) the traumatic factors are more diverse and include: boiling water (48%), flame (24.8%), a heated object (14.2%) and electric current (10.5%). Most frequently injuries were registered in summer (25%) and autumn (28.5%). 63.2% of the victims had simultaneous damage to several different areas, less often isolated burns of the lower extremities (9.3%) and feet (7%). In 78.8% of patients, the burn surface does not exceed 10% of the total skin area. To conclude, the analysis of childhood burn injuries in Tyumen region has revealed an increase in the number of victims, with a decrease in the proportion of those hospitalized with severe injuries. These data are consistent with the results of studies conducted in other regions of Russia and can be used to develop a territorial program for prevention, treatment and rehabilitation of patients.

Keywords: burns, burn injury, children, burns in children, epidemiology of burns, Tyumen region.

Введение

Ожоговая травма по ключевым показателям повреждения для организма относится к одной из самых тяжелых, со значительным риском развития соматических осложнений, требующих длительного лечения и реабилитации, а также с высокими показателями летальности [1, 2, 3]. В России в последние два десятилетия число термических травм динамично снижается. В 2005 году было зарегистрировано 362,8 тыс. случаев термических и химических ожогов, в 2015 г. – 278,2 тыс., в 2022 г. – 190,2 тыс. [4]. Однако эти цифры отражают лишь категорию пациентов, обращающихся за медицинской помощью. Реальное число случаев травм, вероятно, выше.

Термические поражения встречаются во всех возрастных группах. В общем контингенте пострадавших преобладают лица в возрасте 35–45 лет, чаще – мужчины (до 70%) [5, 6], в разные годы каждый третий-четвертый – ребенок [7, 8].

В период младенчества частота термических травм невелика, и связана преимущественно с неосторожными действиями взрослых. Резкий рост частоты ожогов регистрируется в период от 1 до 3 лет, что обусловлено быстро увеличивающейся физической активностью и особенностями психофизиологического развития детей, их страстью к познанию мира при отсутствии достаточных навыков осторожности и малом осознании опасности [9, 10]. Второй пик в возрасте 7–14 лет, как правило, связан с оставлением ребенка дома одного без присмотра родителей, самостоятельным выполнением домашних обязанностей (девочки), повышенным интересом к легковоспламеняющимся предметам (мальчики) и неконтролируемым использованием тепловых приборов [11, 12].

Практически во всех возрастных группах детей с термической травмой доминируют мальчики [9, 11]. Соотношение между пострадавшими мужского и женского пола в возрастной группе 1–3 года – 2,1:1, 3–7 лет – 1,2:1, 7–12 лет – 6,8:1 [9].

Среди причин повреждений на первое место приходится ошпаривание горячими жидкостями (до 80%) [9, 13, 14]. На втором у мальчиков – ожоги от воспламенения огнеопасных жидкостей и пламени костра, у девочек – контактные термические ожоги о раскаленные предметы (утюг, духовой шкаф, обогреватель и др.) [9, 15]. В последние годы в связи с ростом популярности электровелосипедов среди детей все чаще встречаются ожоги электрическим током, вызванные аккумуляторами этих транспортных средств [16].

Преобладает травма, полученная в бытовых условиях (91%), с пиком регистрации в летний и осенний периоды [17]. Большинство детей (79%) становятся

жертвами собственного поступка (неосторожность действий) [9].

По локализации травм доминируют множественные поражения различных участков тела (от 40,4 до 64,1%). При изолированных повреждениях чаще поражаются нижние конечности (17,2–18,9%), на втором месте по частоте – верхние конечности (11,1–18,3%) [9, 17].

В большинстве случаев (до 80%) ожоги носят поверхностный характер. Тяжелые ожоги, с долей поражения свыше 30% поверхности тела, встречаются чаще у мальчиков. Госпитализируется каждый третий (35%) пострадавший [17, 18], из них до 2/3 – дети в возрасте до трех лет [19].

В целом ожоговая травма у детей – крайне негативное явление, несущее страдание ребенку. Важным фактом является то, что перенесенная травма может иметь не только отдаленные соматические, но и негативные социально-психологические последствия, что определяет необходимость более глубокого изучения проблемы, разработки мер профилактики и реабилитации пострадавших [20, 21]. С этих позиций значимой является задача оценки эпидемиологических аспектов ожогов у детей на региональном уровне [22, 23].

Цель исследования: изучить распространенность термической травмы у детей в Тюменской области.

Материал и методы

Проведен анализ ожогового травматизма в Тюменской области у детей за период с 2006 по 2019 год по данным статистических отчетов о госпитализированных в ожоговое отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» г. Тюмень.

Математическая обработка осуществлялась методами описательной статистики с использованием пакета программ SPSS.

Результаты и их обсуждение

За период с 2006 года по 2019-й медицинская помощь в ожоговом отделении была оказана 11 297 детям с термической травмой, при этом на стационарном лечении находилось 4996 пациентов (44,2%).

Распределение детей с ожоговой травмой в зависимости от обращения по годам представлено на рис. 1.

Выявлено, что на протяжении исследуемого периода выявилась тенденция к росту ожогового травматизма у детей, но число направляемых на стационарное лечение уменьшается. Наибольшее количество госпитализированных пациентов было в 2013-м и 2014-м; начиная с 2015 года этот показатель неуклонно снижается.

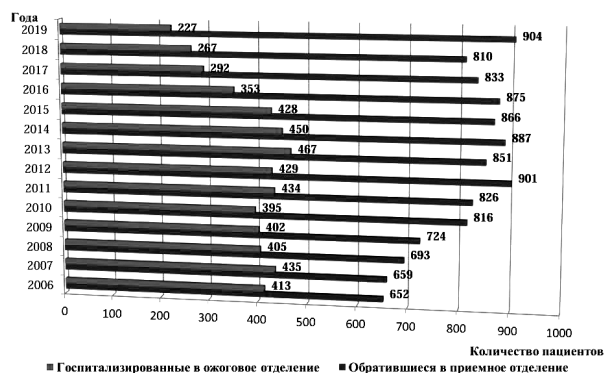


Рис. 1. Распределение детей с ожоговой травмой в зависимости от обращения и госпитализации за 2006–2019 гг. (в абсолютных цифрах по данным ожогового отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 1»)

В среднем в течение года в стационар госпитализируется $379 \pm 22,7$ человека.

На долю мальчиков приходилось 59% ($n=2948$) случаев госпитализации, а на долю девочек – 41% ($n=2048$).

Наибольшую долю составили дети в возрасте от 1 года до 3 лет – 5,7% ($n=2584$); от 7 до 17 лет – 20,3% ($n=1014$); до 1 года – 18,5% ($n=924$) и от 4 до 6 лет – 9,5% ($n=475$) пострадавших.

Выявлено, что в возрасте до 1 года основным источником ожогов являются горячие жидкости или пища (92,1%). На втором месте (5,1%) в этой группе – неосторожное соприкосновение с раскаленным предметом (обогреватели, батареи, духовки, утюги). В возрасте от 1 года до 3 лет дети наиболее подвержены термической травме. В структуре травмирующих агентов преобладает кипяток. У детей дошкольного возраста (от 4 до 6 лет) увеличивается количество ожогов пламенем (35,3%). В школьном возрасте у детей и подростков от 7 до 17 лет структура травмирующих агентов становится разнообразнее: по-прежнему лидирует кипяток (48%), добавляются пламя (24,8%), горячий раскаленный предмет (14,2%), электрический ток (10,5%) и химические вещества (2,5%). Анализ частоты возникновения ожогового травматизма по временам года выявил, что наибольшая частота ожоговых травм регистрировалась летом (25%) и осенью (28,5%).

Установлено, что у пострадавших наблюдается преимущественно одновременное поражение различных участков тела (63,2%). Второе место в общей структуре

занимают изолированные поражения нижних конечностей (9,3%) и стопы (7%). На ногах глубокий ожог чаще всего определялся на бедрах, и очень редко глубокое поражение кожи возникало на подошвах. Третье место по локализации ожогов занимают верхние конечности (3,9%) и кисти (8,4%). Ожоги верхних конечностей в 68,2% случаев сопровождались повреждением кисти. Плечи и кисти поражались глубоким ожогом чаще, чем предплечья. Ожоги туловища были у 5,0% пострадавших. Еще реже отмечены поражения головы, лица и шеи – в 2,6% случаев.

Площадь формирования ожоговой поверхности у пациентов была различной. В основном это были дети с ожогами до 10% поверхности тела (78,8%). Глубокие и обширные повреждения у детей наблюдались в 2,9% случаев. При этом необходимо отметить, что у мальчиков чаще, чем у девочек, встречались тяжелые ожоги с поражением свыше 30% поверхности тела и регистрировались в 2,1% и 1,0% случаев соответственно.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ детского ожогового травматизма в Тюменской области выявил общую тенденцию к росту количества пострадавших, при этом доля госпитализированных с тяжелыми повреждениями уменьшается. Отмечено, что на частоту, сезонность поражения городского и сельского населения, тяжесть термической травмы у детей оказывали существенное влияние социально-экономические условия проживания в данном регионе. В экономическом плане наибольшее значение имели глубокие и обширные ожоги, требующие длительного стационарного лечения с использованием дорогостоящих лекарственных препаратов и заканчивающиеся, как правило, летальным исходом.

В целом полученные клинико-эпидемиологические данные по Тюменской области согласуются с результатами, приводимыми по другим регионам России, и могут быть использованы для разработки территориальной программы профилактики, лечения и реабилитации данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Алексеев А. А., Бобровников А. Э., Малютин Н. Б. Экстренная и неотложная медицинская помощь после ожоговой травмы // Медицинский алфавит. 2016. № 2 (15). С. 6–12. [Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Malyutina N. B. Emergency and urgent medical care after burn injury. *Medical alphabet*. 2016; (15): 6–12. (In Russ.)]
- Santiso L., Tapking C., Lee J. O. et al. The epidemiology of burns in children in Guatemala: a single center report. *J. Burn Care Res*. 2020 Feb 19; 41 (2): 248–253. DOI: 10.1093/jbcr/irz157. PMID: 31504607.
- Шакиров Б. М. Реконструктивно-восстановительные операции в системе реабилитации пострадавших от ожогов стопы у детей // Академический журнал Западной Сибири. 2011. № 6. С. 35. [Shakirov B. M. Reconstructive and recovery operations in the rehabilitation system of victims of foot burns in children. *Academic Journal of West Siberia*. 2011; 6: 35. (In Russ.)]
- Здравоохранение в России. 2023: Стат. сборник / Росстат. М., 3-46 22023. 179 с. [Zdravookhraneniye v Rossii. 2023: Statistical collection / Rosstat. Moscow, Z-46 22023. 179 p. (In Russ.)]
- Müller M., Moser E. M., Pfortmueller C. A. et al. Aetiology of adult burns treated from 2000 to 2012 in a Swiss University Hospital. *Burns*. 2016 Jun.; 42 (4): 919–25. DOI: 10.1016/j.burns.2016.03.005. Epub 2016 Apr. 6. PMID: 27061890.

- Abarca L., Guilabert P., Martin N. et al. Epidemiology and mortality in patients hospitalized for burns in Catalonia, Spain. *J. Sci. Rep*. 2023 Sep. 1; 13 (1): 14364. DOI: 10.1038/s41598-023-40198-2. PMID: 37658072.
- Hai Jun W., Jie X., Jun Z., Feng T., Hui H. G. Comparable results of epidemiology of children with burns among different decades in a burn unit in Jin Zhou, China. *Burns*. 2011 May; 37 (3): 513–520. DOI: 10.1016/j.burns.2010.11.001. Epub 2010 Dec. 22. PMID: 21183280.
- Grivna M., Eid H. O., Abu-Zidan F. M. Epidemiology of burns in the United Arab Emirates: lessons for prevention. *Burns*. 2014 May; 40 (3): 500–505. DOI: 10.1016/j.burns.2013.08.010. Epub 2013 Sep. 3. PMID: 24011735.
- Занина И. А., Раздорская И. М., Чембарцева И. В. Медико-социальные аспекты ожогового травматизма у детей // Здоровье и образование в XXI веке. 2008. Т. 10. № 3. С. 449–450. [Zanina I. A., Razdorskaya I. M., Chembartseva I. V. Medical and Social Aspects of Burn Injuries in Children. *Health and Education in the 21st Century*. 2008; 10 (3): 449–450. (In Russ.)]
- Kemp A. M., Jones S., Lawson Z., Maguire S. A. Patterns of burns and scalds in children. *Arch. Dis. Child*. 2014 Apr.; 99 (4): 316–321. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304991. Epub 2014 Feb. 3. PMID: 24492796.

11. Шепетько Н.М., Дюбченко Е.В., Драер Ю.А. Анализ ожоговой травмы в г. Минске за период 2004–2021 гг. // *Здравоохранение*. 2022. № 19. С. 17–23. [Shepet'ko N.M., Dziubchanka E.V., Drayer Yu.A. Analysis of burns in children in Minsk for the period from 2004 to 2021. *Healthcare*. 2022; 19: 17–23. (In Russ.)]
12. Okon O., Zhu L., Kimble R.M., Stockton K.A. A review of campfire burns in children: The QLD experience. *Burns*. 2018 Aug; 44 (5): 1317–1321. DOI: 10.1016/j.burns.2018.02.028. Epub 2018 Mar. 27. PMID: 29602716
13. Kai-Yang L., Zhao-Fan X., Luo-Man Z. et al. Epidemiology of pediatric burns requiring hospitalization in China: a literature review of retrospective studies. *Pediatrics*. 2008 Jul; 122 (1): 132–142. DOI: 10.1542/peds.2007-1567. PMID: 18595996.
14. Schriek K., Sinnig M. Thermal injuries: Clinical and acute management in pediatric practice. *Hautarzt*. 2017 Oct; 68 (10): 784–789. DOI: 10.1007/s00105-017-4037-x. PMID: 28871333.
15. Henderson P., Mc Conville H., Höhlriegel N., Fraser J.F., Kimble R.M. Flammable liquid burns in children. *Burns*. 2003 Jun; 29 (4): 349–352. DOI: 10.1016/s0305-4179(03)00008-1. PMID: 12781612.
16. Zhao X., Shen Y. Injuries associated with electrical flash burns in children caused by e-bike batteries. *J. Burn Care Res*. 2023 Mar 2; 44 (2): 347–352. DOI: 10.1093/jbcr/irac072. PMID: 35640227.
17. Головкин О.В., Павленко Т.Н., Заришник Н.В. Клинико-статистический анализ детского травматизма в г. Оренбурге // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19. № 11. С. 128–132. [Golovko O.V., Pavlenko T.N., Zarishnyak N.V. Clinical and statistical analysis of child injury in Orenburg. *Health and Education Millennium*. 2017; 19 (11): 128–132 (In Russ.)]
18. Павленко Т.Н., Головкин О.В. Медико-социальные аспекты термической травмы у детей в городе Оренбурге // *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНиСО. 2015. № 4 (65). С. 35–38. [Pavlenko T.N., Golovko O.V. Medical and social aspects of thermal trauma in children in the city of Orenburg. *Public health and habitat*. 2015; 4 (65): 35–38. (In Russ.)]
19. Ханенко О.Н. Причины ожоговой травмы у детей // *Здравоохранение*. 2010. Т. 2. С. 78–80. [Khanenko O.N. Causes of burn trauma in children. *Healthcare*. 2010; 2: 78–80. (In Russ.)]
20. Rajan V., Abeyasundara S.L., Harvey J.G., Holland A.J. Exhaust burns in children. *Burns*. 2011 Mar; 37 (2): 273–276. DOI: 10.1016/j.burns.2010.09.008. Epub 2010 Oct. 20. PMID: 20965663.
21. Порханов В.А., Богданов С.Б., Бабичев Р.Г. и др. Актуальные аспекты организации оказания помощи пострадавшим от ожогов // *Скорая медицинская помощь*. 2017. № 1. С. 45–49. [Porhanov V.A., Bogdanov S.B., Babichev R.G. et al. Actual aspects of the organization of assistance to victims of burns. *Emergency medical services*. 2017; 1: 45–49. (In Russ.)]
22. Oseni O.G., Olamoyegun K.D., Olaitan P.B. Paediatric burn epidemiology as a basis for developing a burn prevention program. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31; 30 (4): 247–249. PMID: 29983674.
23. Иванов В.В., Разин М.П., Свазян В.В., Иллек Я.Ю. Клинико-иммунологические особенности течения ожоговой болезни у детей // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Т. 13. № 1.1. С. 18–20. [Ivanov V.V., Razin M.P., Svazyan V.V., Illek Ya. Yu. Clinical and immunological features of burn disease in children. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13 (1.1): 18–20. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13005.

УДК 617.55-616.37-007.43;617.586-007.58

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-32-36

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ ОРТЕЗНОЙ КОРРЕКЦИЕЙ ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП

Халимов Э.В., Михайлов А.Ю., Стяжкина С.Н., Тахиров Ш.У.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия
(42600, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: dr.alexandrmich@gmail.com

Цель: изучить влияние вальгусной деформации стоп в формировании послеоперационных вентральных грыж, предложить способ профилактики формирования послеоперационных вентральных грыж. На базе хирургического отделения БУЗ ГKB № 6 МЗ УР г. Ижевска в 2024–2025 гг. Проведено обследование 80 пациентов, из них 36 пациентов – с послеоперационными вентральными грыжами, которые составляли основную группу А, и 44 пациента с различной хирургической патологией без наличия послеоперационных вентральных грыж, составляющие группу В. В обеих группах оценивались наличие и выраженность вальгусной патологии стоп (ВПС), а также наличие косметических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) по шкале Бейтона. В определении ВПС использовали метод оценки постурального баланса (Шишкин С.Б., 2024 г.). У пациентов основной группы грыжевой дефект оценивали по классификации Shevrel J.P. – Ranh A.M. (SWR classification, 1999 г.), фиксировали длительность формирования грыжевого дефекта. Установлено, что в группе А признаки ДСТ обнаружены в 83,0% случаев, или в 9,2 раза чаще, чем в группе сравнения В. У пациентов группы А ВПС имеется в 100,0% случаев, из них III степень тяжести отмечена у 16,0% пациентов. Зафиксировано соответствие тяжести ВПС количеству рецидивов и размерам грыжевого дефекта. В комплексной программе профилактики формирования послеоперационных вентральных грыж важную роль играет коррекция ВПС; использование ортезной коррекции ВПС позволит предотвратить рецидив заболевания.

Ключевые слова: послеоперационные вентральные грыжи, вальгусная патология стоп.

PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS BY ORTHOSIC CORRECTION OF VALGUS DEFORMITY OF THE FEET

Khalimov E. V., Mikhailov A. Yu., Styazhkina S. N., Takhirov Sh. U.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (42600, Izhevsk, Kommunarov St., 281),
e-mail: dr.alexandrmich@gmail.com

Objective: to study the influence of hallux valgus in the formation of postoperative ventral hernias, to propose a method for preventing the formation of postoperative ventral hernias. In 2024–2025, 80 patients were examined at the surgical department of the State Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 6 of the Ministry of Health

of the Udmurt Republic of Izhevsk. Of these, 36 patients with postoperative ventral hernias, which constituted the main group A, and 44 patients with various surgical pathologies without the presence of postoperative ventral hernias, constituting group B. In both groups, the presence and severity of hallux valgus foot pathology (VFP), as well as the presence of cosmetic signs of connective tissue dysplasia (CTD) according to the Beighton scale were assessed. In determining VFP, the method of assessing postural balance was used (Shishkin S.B., 2024). In patients of the main group, the hernia defect was assessed according to the classification of Shevrel J.P. – Ranh A.M. (SWR classification 1999), the duration of the hernia defect formation was recorded. It was found that in group A, signs of CTD were detected in 83,0% of cases or 9,2 times more often than in the comparison group B. In patients of group A, valgus foot pathology is present in 100,0% of cases, of which grade III severity was noted in 16,0% of patients. The severity of valgus foot pathology corresponded to the number of relapses and the size of the hernia defect. In a comprehensive program for the prevention of postoperative ventral hernias, correction of valgus foot pathology plays an important role; the use of orthotic correction of valgus foot pathology will prevent relapse of the disease.

Keywords: postoperative ventral hernias, hallux valgus.

Введение

Стандартом для пластики грыжевого дефекта в настоящее время является применение сетчатого эксплантата. Применение аллопластических материалов может носить как комбинированный, так и некомбинированный характер. Также аллогериопластика делится на натяжной и ненатяжной варианты [1]. Однако, по мнению ряда авторов, частота возникновения послеоперационных вентральных грыж (ПВГ) после плановых операций достигает 4,0–18,1%, а после urgentных – 18,5–58,7%. Результаты хирургического лечения ПВГ остаются неудовлетворительными из-за множества рецидивов, особенно у лиц пожилого и старческого возраста они достигают 10,0–45,5%, а при больших ПВГ – 60,0% [2, 3]. Для успешной витализации эксплантата в ткани брюшной стенки, особенно у пожилых пациентов, важным моментом является функциональное состояние мышечной ткани, отсутствие нарушения микроциркуляции, а также статическая стабильность трансплантата, особенно в раннем послеоперационном периоде (4–6 недель) [4].

В рецидиве ПВГ существенным моментом является индивидуальный биологический фактор, под которым понимается нарушение синтеза и свойств коллагена у больного [5]. К «большим предикторам» рецидивов ПВГ относится недифференцированная дисплазия соединительной ткани [6].

К вопросам профилактики ПВГ относятся ограничение физической нагрузки и ношение противорецидивного бандажа. Однако 60% пациентов не выполняют рекомендации по ограничению нагрузки, а 50% – по ношению бандажа [7]. Одним из многочисленных явлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является вальгусный вариант деформации стоп. Так, у пациентов с троакарной послеоперационной грыжей после лапароскопической холецистэктомии вальгусный вариант деформации стоп отмечен в 30,0% случаев [8].

Вальгусная деформация стоп вызывает сложный и многофакторный комплекс нарушений статико-динамической функции. Так, развитие данной патологии приводит к асимметрии тазового кольца, а значит и перераспределению векторов физической нагрузки на мышцы брюшной стенки [9]. Ряд авторов отмечает, что вальгусная деформация стоп в той или иной форме отмечена у 60,0% населения и приводит к нарушению осанки и неравномерному мышечному напряжению [10]. Функциональная нагрузка мышц, их равномерная нагрузка обеспечивается в большей степени адекватной и синхронизированной опорно-двигательной функцией, которая нарушается при патологии области стоп и голеностопного сустава [11]. При ВПС также возникает постуральный дисбаланс с формированием миофасциальной дисфункции, возникновением триггерных

точек [12]. Для успешной витализации сетчатого эксплантата важным фактором является функциональное состояние мышечной ткани [13].

Материал и методы

Исследование проведено на базе хирургического отделения БУЗ УР ГКБ № 6 МЗ УР г. Ижевска, клинической базе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская медицинская академия» МЗ РФ в 2024–2025 гг., у 80 пациентов. Были сформированы две группы: основная группа исследования – А, n=36 (45,0%) – из пациентов, поступивших на оперативное лечение с послеоперационными вентральными грыжами; и группа сравнения – В, n=44 (55,0%) – из пациентов, поступивших на плановое хирургическое лечение, без наличия грыжевых дефектов.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, гендерному составу. Средний возраст в группе А составил 47±8,5 года; женщин было 22 (61,1%), мужчин – 14 (38,9%). В группе В средний возраст 42±11,0 года, женщин в группе было 25 (56,8%), мужчин – 19 (43,2%). Оперативное лечение пациентам группы А было проведено на следующий день после поступления в хирургический стационар, средний койкодень составил 6,0±1,5 дня. В группе А (n=36) 8 пациентов были оперированы по способу onlay, 22 пациента – по способу sublay, 6 пациентов – по способу inlay по технологии «Bridge». Исследование проводилось у всех 80 пациентов в день поступления в хирургический стационар.

Для выявления признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) использовали шкалу Бейтона, включающую выполнение следующих заданий и их оценку в баллах: приведение большого пальца кисти к предплечью (если пациенту удалось коснуться большим пальцем руки предплечья – тест считается положительным, ставится по 1 баллу за каждую руку); разгибание мизинца (если угол при разгибании между мизинцем и кистью больше либо равен 90 градусам – тест считается положительным, ставится по 1 баллу за каждую руку); разгибание в локтевом суставе (если пациент может выгибать локти назад более чем на 10 градусов – тест считается положительным, ставится по 1 баллу за каждую руку); разгибание в коленном суставе (если пациент может выгибать колени назад более чем на 10 градусов – тест считается положительным, ставится по 1 баллу за каждую ногу); наклон туловища вперед (если пациент может положить ладони на пол – тест положительный, ставится 1 балл). При результате более 4 баллов фиксировали гипермобильность суставов, что является признаком ДСТ, максимальная сумма исследования составляет 9 баллов.

Дополнительно проводили плечевой тест на постуральный дисбаланс по методике Шишкина С.Б.

Определяли наличие косметических признаков ДСТ, таких как сандалевидная щель между первым и вторым пальцами ног, щель между зубами, приросшая мочка уха, экзофтальм.

Для выявления признаков вальгусной патологии стоп фиксировали положение коленных суставов. Гиперпронация свидетельствовала о наличии ВПС. Проверяли возможность раздвижения пальцев стоп, и при его отсутствии судили о мышечной гипотрофии стоп с развитием ВПС. Пациенты осматривались на подоскопе, где оценивались свод стоп, форма отпечатков, наличие деформаций или изменений в структуре, а также угол отклонения между осью первого пальца и осью стопы для определения степени ВПС. Полученные данные рубрифицировали следующим образом: I степень – менее 20%; II степень – 25–35%; III степень – более 35%.

У пациентов группы А грыжевой дефект оценивали по шкале Shevrel J.P. – Ranh A.M. (1999 г.), также

фиксировали длительность формирования грыжевого дефекта после оперативного лечения. Ширину грыжевых ворот определяли как наибольшее расстояние по горизонтали в сантиметрах между краями грыжевых ворот. Исследования были проведены при письменном согласии пациентов и полной информированности на основании Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан РФ» от 21.11.2024 № 323.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных средств (Statistica, MS Excel 2019). Оценка достоверности проводилась с использованием непараметрических показателей (Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни) Статистически значимое различие определялось при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные изучения ДСТ в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выраженность признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) по шкале Бейтона и наличии косметических синдромов ДСТ в изучаемых группах

Признаки ДСТ*	Приведение большого пальца кисти к предплечью	Разгибание мизинца кисти	Разгибание в локтевом суставе	Разгибание в коленном суставе	Данные шкалы Бейтона (баллы)	Наклон туловища вперед	Плечевой тест на постуральный дисбаланс	Наличие косметических признаков ДСТ
Группа А (n=36)	28 78,0%	24 67,0%	16 44,0%	8 22,0%	6±1,5 p≤0,01	28 78,0%	32 89,0%	30 83,0%
Группа В (n=44)	16 36,0%	14 32,0%	0 0%	0 0%	1,5±0,3 p≤0,01	14 32,0%	10 23,0%	4 9,0%

Зафиксировано, что в группе А признаки ДСТ выражены более значимо в отличие от группы В. Средние значения по шкале Бейтона составили 6,0±1,5 балла в группе А и 1,5±0,3 балла в группе В ($U=34,0$; $Z=-5,2$; $p<0,001$), что соответствует превышению в 4,0 раза. Данные ДСТ по шкале Бейтона 6±1,5 балла в группе А ($U=34,0$; $Z=-5,2$; $p<0,001$) превышают данные в группе В 1,5±0,3 балла ($U=34,0$; $Z=-5,2$; $p<0,001$) в 4,0 раза, по косметическим признакам ДСТ (группа А – 83%, группа В – 9%) превышение зафиксировано в 9,2 раза ($p<0,001$; $RR=9,22$; $p\leq 0,01$).

Признак ДСТ (плечевой тест на постуральный дисбаланс), обеспечивающий изменение векторов нагрузки на мышечные группы туловища, в группе А выражен в 89% случаев, что превышает встречаемость в группе В (23%) в 3,9 раза ($p<0,001$; $RR=3,87$; $p\leq 0,01$).

Результаты изучения ВПС в исследуемых группах, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Степень вальгусной патологии стоп (ВПС) в исследуемых группах

Признаки ВПС	ВПС I степени	ВПС II степени	ВПС III степени	ВПС всего
Группа А	n=20 56,0%	n=10 28,0%	n=6 16,0%	n=36 100,0%
Группа В	n=20 45,0%	n=4 9,0%	n=0 0%	n=24 54,0%

Исследование проводилось на подоскопе модели GreenFoot, без дополнительной фиксации исследуемого.

Достоверно установлено, что в группе А ВПС присутствует в 100,0% случаев, в группе В ВПС отмечена у 54,0% пациентов ($p<0,001$; $RR=1,85$; $p\leq 0,01$). Также выявлено, что III степень ВПС в группе В отсутствует, а в группе А имеется в 16,0% случаев (точный критерий Фишера $p=0,002$).

Соответствие степени ВПС клиническим проявлениям у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами по шкале Shevrel J.P. – Ranh A.M. (1999 г.) отражено в таблице 3. Длительность грыженосительства определяли по первичному эпизоду формирования послеоперационной вентральной грыжи.

Установлено, что у пациентов группы А с ВПС I степени в 50,0% случаев ширине грыжевых ворот соответствует параметр W_1 (≤ 10 см), у пациентов с ВПС II степени в 60,0% случаев преобладает параметр W_3 ($\leq 15,0$ см), у пациентов с ВПС III степени в 66,7% случаев грыжевые ворота превышают 15,0 см (W_4). Корреляционный анализ показал сильную положительную связь между степенью ВПС и шириной ворот: $\rho=+0,82$ ($p\leq 0,001$), что указывает на существенное увеличение размера дефекта с ростом деформации стопы.

Таким образом, зафиксировано соответствие ширины грыжевых ворот при послеоперационных вентральных грыжах степени ВПС. Отмечено также соответствие количества рецидивов в группе А: при ВПС I степени отмечен 1,0±0,0 рецидива, при ВПС II степени – 1,5±0,5 рецидива, а при ВПС III степени количество рецидивов

Таблица 3

Характеристика послеоперационных вентральных грыж по Shevrel J. P. – Ranh A. M. (1999 г.) и выраженность ВПС в группе А

Характеристика Степень ВПС	Локализация	Размеры грыжевых ворот	Частота рецидивов (R)	Длительность грыженосительства
ВПС I степени (n=20)	M=17 L3-3	W ₂ – 10 (50,0%) W ₃ – 9 (45,0%) W ₄ – 1 (5,0%)	R 1	10±2 месяцев (p≤0,01)
ВПС II степени (n=10)	M=9 L3-1	W ₂ – 1 (10,0%) W ₃ – 6 (60,0%) W ₄ – 3 (30,0%)	R 1,5	14±4,5 месяца (p≤0,01)
ВПС III степени (n=6)	M=5 L3-1	W ₃ – 2 (33,3%) W ₄ – 4 (66,7%)	R 2,5	20±5,2 месяца (p≤0,01)

возрастает до 2,5±0,8 случая. Между степенью ВПС и числом рецидивов выявлена умеренная корреляция ($\rho=+0,74$ ($p\leq 0,01$)).

Пациентам группы А и пациентам группы В с наличием ВПС в послеоперационном периоде назначалось ношение ортезных подпяточников для коррекции ВПС (Патент на полезную модель № 192847). Необходимо отметить, что в группе А после пробной фиксации стопы в ортопедически исходной позиции, подобранной ортезом, плечевой тест на постуральный дисбаланс фиксировался лишь у 42 пациентов – 10,0% случаев. Данный факт может свидетельствовать об оптимизации напряжения мышц, формирующих брюшную стенку, при коррекции ВПС, снижении риска транспозиции сетчатого эксплантата и в итоге снижении риска формирования послеоперационных вентральных грыж.

Выводы

1. Дисплазия соединительной ткани более выражена у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами по сравнению с группой сравнения, по шкале Бейтона в 4 раза, по косметическим признакам – в 9,2 раза. Признак ДСТ – постуральный дисбаланс, свидетельствующий о ВПС, – выражен в 3,9 раза чаще в группе А, чем в группе сравнения.

2. ВПС у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами имеется в 100,0% случаев, причем

III степень – в 16% случаев. У пациентов группы сравнения ВПС встречается лишь в 54% случаев, или в 1,9 раза реже, причем ВПС III степени в группе сравнения отсутствует.

3. Нами установлено, что с увеличением степени ВПС увеличиваются размеры грыжевых ворот и частота рецидивов послеоперационных вентральных грыж.

4. Коррекция ВПС подпяточным корректором приводит к ликвидации постурального дисбаланса при плечевой пробе, что свидетельствует об оптимизации векторов мышечно-фасциальной нагрузки.

5. Коррекция вальгусной деформации стопы показана в комплексной профилактике послеоперационных вентральных грыж. По данной проблеме получено свидетельство ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ «Способ профилактики послеоперационных вентральных грыж ортезной коррекцией вальгусной деформации стоп» № 14.2 от 20.05.2025. Одним из способов профилактики послеоперационных вентральных грыж может быть ортезная коррекция вальгусной деформации стоп.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Никитин Н. А., Головин Р. В. К вопросу о мониторинге внутрибрюшного давления при устранении послеоперационных вентральных грыж срединной локализации способами комбинированной аллогерниопластики // Вятский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 5–9. [Nikitin N. A., Golovin R. V. On the issue of monitoring intra-abdominal pressure in the elimination of postoperative ventral hernias of median localization by combined allogernioplasty. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2014; (2): 5–9. (In Russ.)]
2. Винник Ю. С., Петрушко С. И., Мичуров Е. И. и др. Современные способы хирургического лечения грыж и послеоперационная реабилитация больных с грыжами передней брюшной стенки // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 124. [Vinnik Yu. S., Petrushko S. I., Michurov E. I. et al. Sovremennye sposoby khirurgicheskogo lecheniya gryzh i posleoperatsionnaya reabilitatsiya bol'nykh s gryzhami perednei bryushnoi stenki. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; (2): 124. (In Russ.)]
3. Langer C., Liersch T., Kley C. et al. Twenty-five years of experience in incisional hernia surgery. A comparative retrospective study of 432 incisional hernia repair. *Chirurg*. 2003; 74 (7): 222–228.
4. Багаев А. Б., Гагиев П. П., Снукаев А. К. и др. Послеоперационные осложнения и летальность у больных старше 60 лет // Современные научные исследования и разработки. 2019. № 1 (130). С. 164–172. [Bagaeв A. B., Gagiev P. P., Snukaev A. K. et al. Posleoperatsionnye oslozhneniya i letal'nost' u bol'nykh starshe

- 60 let. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2019; 1 (130): 164–172. (In Russ.)]

5. Ступин В. А., Джафаров Э. Т., Черняк А. В. и др. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами // Вестник РГМУ. 2009. № 5. С. 7–10. [Stupin V. A., Dzhafarov E. T., Chernyak A. V. et al. Osobennosti soedinitel'noi tkani u patsientov s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami. *Vestnik RGMU*. 2009; (5): 7–10. (In Russ.)]

6. Федосеев А. В., Инютин А. С., Лебедев С. Н., Шкляр В. С. Предикторы развития послеоперационных вентральных грыж и их профилактика в urgentной хирургии // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2020. № 2. С. 68–75. [Fedoseev A. V., Inyutin A. S., Lebedev S. N., Shklyar V. S. Prediktory razvitiya posleoperatsionnykh ventral'nykh gryzh i ikh profilaktika v urgentnoi khirurgii. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ"*. 2020; (2): 68–75. (In Russ.)]

7. Тарасова Н. К., Дыньков С. М., Поздеев В. Н. и др. Анализ отдаленных результатов и качества жизни больных послеоперационными вентральными грыжами после различных методов хирургического лечения // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2022. Т. 12. № 3. С. 206–213. [Tarasova N. K., Dyn'kov S. M., Pozdeev V. N. et al. Analysis of long-term outcomes and quality of life in patients with postoperative ventral hernias after various surgical treatment methods. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*.

2022; 12 (3): 206–213. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-206-213.

8. Баженов А. А., Капустин Б. Б. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска образования троакарных грыж у больных с желчнокаменной болезнью // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2023. № 3. С. 52–55. [Bazhenov A. A., Kapustin B. B. Connective tissue dysplasia as a risk factor for trocar hernias in patients with cholelithiasis. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2023; (3): 52–55. (In Russ.)]

9. Виндерлих М. Е., Шечолова Н. Е. Эффективный способ лечения сколиоза с асимметрией таза и мобильной плоско-вальгусной деформацией стоп. VIII Пироговский форум травматологов-ортопедов. Москва, 15–16 ноября 2023 г. Сборник научных трудов. С. 139. [Vinderlikh M. E., Shchekolova N. E. Effektivnyi sposob lecheniya skolioza s asimmetriey taza i mobil'noi plosko-valgusnoi deformatsiei stop. VIII Pirogovskii forum travmatologov-ortopedov. Sbornik nauchnykh trudov. Moscow; 2023. P. 139. (In Russ.)]

10. Недопекин А. Е., Жилин В. В. Сегментация изображений для задачи диагностики плоско-вальгусной деформации стоп // Научный результат. Информационные технологии. 2024. Т. 9. № 1. С. 46–57. [Nedopekin A. E., Zhilin V. V. Image segmentation for the task of diagnosing flat-valgus deformity of the feet. *Nauchnyy*

rezul'tat. Informatsionnye tekhnologii. 2024; 9 (1): 46–57. (In Russ.)] DOI: 10.18413/2518-1092-2024-9-1-0-4.

11. Грибанов А. В., Шерстенникова А. К. Физиологические механизмы постурального баланса человека // Журнал медико-биологических исследований. 2013. № 4. С. 20–29. [Gribanov A. V., Sherstennikova A. K. Fiziologicheskie mekhanizmy postural'nogo balansa cheloveka. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2013; 4: 20–29. (In Russ.)]

12. Шишкин С. Б., Павлова Г. В., Балакин А. В., Балакина С. В. Использование приема «Плечевой тест» для оценки постурального баланса при гиперпронации стоп. Труды Ижевской ГМА. Сборник научных статей. Том 62. Ижевск: ИГМА; 2024. С. 176–177. [Shishkin S. B., Pavlova G. V., Balakin A. V., Balakina S. V. Ispol'zovanie priema "Plechevoy test" dlya otsenki postural'nogo balansa pri giperpronatsii stop. *Trudy ISMA. Sbornik nauchnykh statei*. Vol. 62. Izhevsk: ISMA; 2024. P. 176–177. (In Russ.)]

13. Халимов Э. В., Михайлов А. Ю. и др. ЛФК в раннем послеоперационном периоде у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2020. № 1. С. 49–52. [Khalimov E. V., Mikhailov A. Yu. et al. Physical therapy in the early postoperative period in patients with postoperative ventral hernias. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2020; 1: 49–52. (In Russ.)]

УДК 616.712-007.246-07

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-36-41

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА И КЛАССИФИКАЦИИ ПРИ АСИММЕТРИЧНЫХ КИЛЕВИДНЫХ ДЕФОРМАЦИЯХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

^{1,2}Шамик В. Б., ³Ковалев М. С., ⁴Разин М. П., ^{1,2}Чепурной М. Г., ⁵Шамик П. В., ¹Новошинов Г. В., ²Колесников В. Е., ¹Биналиев И. О.

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия (344056, г. Ростов-на-Дону, пр-т 339-й Стрелковой дивизии, 14)

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: pavelshamik2013@gmail.com

³ГБУ РО «Детская городская больница в Таганроге», Россия (347923, г. Таганрог, ул. Ломакина, 57)

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112)

⁵ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА «Ростовская клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия (344023, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, 34)

Целью исследования является совершенствование алгоритма диагностики и классификации асимметричных килевидных деформаций грудной клетки (КДГК). В исследование включены 139 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет с асимметричными формами килевидной деформации грудной клетки в период с 2011 по 2025 год. Проводился комплекс стандартных и специализированных методов обследования: клинический осмотр и торакометрия с оценкой симметрии/асимметрии, определением типа деформации (локальный/диффузный), оценкой биомеханических свойств передней грудной стенки (эластичная/ригидная) и выявлением торсии грудины. По гендерному типу преобладали лица мужского пола – 112 человек (80,6%). Средний возраст пациентов составил 15,2±1,8 года. Индекс податливости определялся путем мануального давления и оценки редукции деформации. Преобладали пациенты с ригидной формой КДГК – 96 пациентов (69,1%). Торсию грудины определяли при помощи спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки. Разработанная схема клинической оценки позволяет стандартизировать диагностический процесс. Использование оригинального торакометра позволяет полноценно отразить многоуровневый контур передней стенки грудной клетки и определить тип деформации: локальный – у 67 больных, диффузный – у 72 пациентов. При ригидных формах частичная редукция наблюдалась у 12 больных (12,5%), отсутствие редукции – у 84 (87,5%) обследованных. Торсия грудины диагностирована в 72 наблюдениях (51,8%) (преимущественно с диффузным типом). Для практического применения оптимальной служит классификация асимметричной килевидной деформации грудной клетки с выделением трех основных критериев – типа деформации, степени податливости грудной стенки и наличия или отсутствия торсии грудины.

Ключевые слова: асимметричная килевидная грудная клетка, диагностика, классификация.

IMPROVEMENT OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM AND CLASSIFICATION FOR ASYMMETRICAL PECTUS CARINATUM

^{1,2}Shamik V. B., ³Kovalev M. S., ⁴Razin M. P., ^{1,2}Chepurnoy M. G., ⁵Shamik P. V., ¹Novoshinov G. V., ²Kolesnikov V. E.,
¹Binaliev I. O.

¹Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia (344056, Rostov-on-Don, 339-th Infantry Division Ave., 14)

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29),

e-mail: pavelshamik2013@gmail.com

³Taganrog Children's City Hospital, Taganrog, Russia (347923, Taganrog, Lomakin St., 57)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirska St., 112)

⁵Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia (344023, Rostov-on-Don, Peshkov St., 34)

The study aims to improve the diagnostic and classification algorithm for asymmetric pectus carinatum (PC). 139 PC patients aged 13 to 17 years who had treatment between 2011 and 2025 were included in the research. Both standard and specialized examination methods were used, such as: physical examination and measurements of the chest to assess symmetry/asymmetry, determine the type of deformity (focal/diffuse), evaluate biomechanical properties of the anterior chest wall (elastic/rigid), and identify sternal torsion. Males predominated in the study population – 112 patients (80.6%). The average age of the patients was 15.2±1.8 years. The compliance index was determined by manual pressure and assessment of deformity reduction. Patients with the rigid form of PC predominated – 96 patients (69.1%). Sternal torsion was diagnosed using CT. The developed clinical assessment algorithm allows for standardization of the diagnostic process. Using an original thoracometer, it is possible to fully reflect the multi-level contour of the anterior chest wall and determine the type of deformity: localized in 67 patients and diffuse in 72 patients. In rigid forms, partial reduction was observed in 12 patients (12.5%) and no reduction was seen in 84 (87.5%). Sternal torsion was diagnosed in 72 cases (51.8%), primarily of the diffuse type. For practical application, a classification based on three main criteria – the type of deformity, the degree of chest wall compliance, and the presence of sternal torsion – is the optimal classification for asymmetric PC.

Keywords: asymmetric pectus carinatum, diagnostics, classification.

Введение

Врожденные деформации грудной клетки представляют собой актуальную проблему детской хирургии, оказывая значительное влияние не только на физическое, но и на психосоциальное развитие ребенка. Среди них килевидная деформация грудной клетки (КДГК, *pectus carinatum*) является второй по частоте после воронкообразной, составляя, по разным данным, от 7% до 35% всех врожденных пороков развития грудной стенки [1–3]. КДГК встречается с частотой 1 на 1000–1500 новорожденных. Особую сложность для диагностики и лечения представляют асимметричные формы КДГК, характеризующиеся сочетанным выпячиванием и западением различных отделов грудной стенки, а нередко – и торсией (скручиванием) грудины. В течение многих лет в мировой практике доминировала морфологическая классификация, предложенная еще в 60–70-е годы прошлого века [4]. Однако, как показывают работы последнего десятилетия, такой подход является недостаточным для планирования хирургического вмешательства при сложных асимметричных деформациях. Современные исследователи предлагают многокомпонентные классификации, учитывающие топографию, симметричность и биомеханические свойства деформации. Так, зарубежные авторы Janssen N., Coorens N. A., Franssen A. J. P. M. et al. (2024) в своем обзоре выделяют латеральную асимметрию, ротацию грудины и смешанные киле-воронкообразные деформации как отдельные, сложные для коррекции клинические случаи [5]. Они подчеркивают, что стандартные протоколы, эффективные при симметричных формах, часто дают неудовлетворительные результаты при асимметричных.

Эльнур А. А., Разумовский А. Ю. (2022) представляют детализированную классификацию деформаций грудной клетки, основанную на данных трехмерной компьютерной томографии. Авторы выделяют три основных типа асимметрии: 1) с преобладанием килевидного

компонента; 2) с преобладанием воронкообразного компонента; 3) тотальную S-образную деформацию с торсией грудины [6]. Данная классификация имеет непосредственное практическое значение, так как каждый тип требует принципиально разного хирургического подхода.

За последние 10 лет «золотым стандартом» в дооперационном планировании стала КТ грудной клетки с 3D-моделированием [7, 8]. Исследования И. А. Комолкина и соавт. (2019) демонстрируют, что 3D-модели позволяют с точностью до миллиметра оценить степень ротации грудины, угол деформации реберных дуг и объем подлежащей резекции ткани [9]. Это особенно важно при асимметричных формах, где визуальная оценка может быть обманчива. Важным диагностическим критерием, активно изучаемым в последние годы, является оценка ригидности грудной стенки [10, 11]. S. Martinez-Ferro и соавт. (2016) в своих работах по динамической корсетотерапии ввели понятие *compliance index* (индекс податливости), который определяется путем мануального давления и оценки редукции деформации [12]. Хотя этот метод субъективен, он широко используется в клинической практике для отбора пациентов для консервативного лечения. Объективизации этого параметра посвящена работа Sigrist R. M. S., Liau J., Kaffas A. E. et al. (2017), которые рекомендуют применение ультразвуковой эластографии для количественной оценки жесткости реберных хрящей [13]. Это перспективное направление, позволяющее прогнозировать успех как консервативного, так и оперативного лечения.

Каждая из предложенных современных классификаций КДГК учитывает преобладание тех или иных вариантов асимметричной деформации. Кроме того, дискуссионным является и вопрос широкого использования 3D-моделирования СКТ грудной клетки, т.к. деформации подвергается передняя часть ребер, состоящая из хрящевой ткани.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования является совершенствование алгоритма диагностики и классификации асимметричных килевидных деформаций грудной клетки.

Материал и методы

В исследование включено 139 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет с асимметричными формами килевидной деформации грудной клетки, находившихся на лечении в клинике детской хирургии и ортопедии ФГБОУ ВО «РостГМУ» на базе ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» и в клинике детской хирургии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» в период с 2011 по 2025 год.

Критерии включения пациентов в обследование:

- возраст 13–17 лет;
- наличие асимметричной формы КДГК;
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии;
- тяжесть деформации соответствовала II–III степени;
- наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст младше 13 и старше 18 лет;
- изолированная симметричная КДГК;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология (декомпенсированные пороки сердца, тяжелая бронхиальная астма);

- синдромальная патология (синдром Марфана, Элерса-Данлоса и др);
- ранее проведенные операции по поводу деформации грудной клетки (рецидивные формы).

Всем пациентам проводился комплекс стандартных и специализированных методов обследования: клинический осмотр с оценкой симметрии/асимметрии, определением типа деформации (локальный/диффузный), оценкой биомеханических свойств передней грудной стенки (эластичная/ригидная) и выявлением торсии грудины, а также определением степени тяжести деформации грудной клетки.

При сложных асимметричных КДГК обследование дополнялось визуальной оценкой в трех проекциях: передняя (выпячивание/западение); боковая (торсия); верхняя (ротация). Применяли пальпаторное исследование с определением локализации максимальной ригидности, точек фиксации и оценки подвижности ребер.

Среди обследованных по гендерному типу преобладали лица мужского пола – 112 человек (80,6%). Средний возраст пациентов составил $15,2 \pm 1,8$ года. У всех больных на этапе обследования диагностировали compliance index (индекс податливости), который определяется путем мануального давления и оценки редукции деформации [14]. По характеру деформации преобладали пациенты с ригидной формой КДГК – 96 пациентов (69,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и типу деформации (n, %)

Параметр	Мальчики (n=112)	%	Девочки (n=27)	%	Всего (n=139)	%
Эластичная форма	35	31,3	8	29,6	43	30,9
Ригидная форма	77	68,7	19	70,4	96	69,1

Применены также разработанные нами коэффициенты и индексы (определение площади и объема деформации, коэффициент деформации грудной клетки и др.) путем использования оригинального способа торакометрии [14], позволившие определить степень деформации (первая, вторая и третья), величину распространения деформации (локальный и диффузный типы) и форму (симметричная и асимметричная) (рис. 1, рис. 2). Торакометрия применена у 132 больных с асимметричными КДГК. Исключены из исследования 7 девочек с развиты-

ми молочными железами, затрудняющими применение торакометра.

Спиральная компьютерная томография с 3D-моделированием выполнялась у всех 139 пациентов для точной оценки степени деформации, торсии грудины и пространственных взаимоотношений с органами



Рис. 1. Исследование контуров передней стенки килевидной деформации грудной клетки у больного К., 15 лет, с помощью торакометра оригинальной конструкции



Рис. 2. Измерение параметров грудной клетки у больного К., 15 лет, с помощью оригинального устройства

средостения. Исследования проводились на 64-срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Perspective с параметрами: толщина среза – 0,6 мм, шаг реконструкции – 0,4 мм. 3D-реконструкция использовалась для объективизации асимметрии и планирования оперативного вмешательства.

Проводились:

- объемное моделирование грудной клетки в программе 3D Slicer;
- оценка пространственного соотношения структур;
- планирование оперативного вмешательства.

В основу современной классификации килевидной деформации грудной клетки положена предложенная нами ранее классификация патологии с использованием критериев типа, формы, вида, степени деформации, формы грудины и стадии заболевания [18]. С течением времени и появлением новых характеристик деформации (особенно это касается асимметричных форм), а также современных подходов к выполнению лечения патологии классификация эволюционировала и приобрела оптимизированный вариант, включающий тип деформации (диффузный или локальный), степень податливости грудной стенки (эластичная или ригидная) и положение грудины (с торсией и без торсии) (табл. 2). Эти критерии непосредственно влияют на выбор лечения и объем оперативного вмешательства.

Таблица 2

Практическая классификация асимметричных килевидных деформаций грудной клетки

Критерий	Асимметричные КДГК	
	диффузный	локальный
Тип деформации	диффузный	локальный
Форма грудины	без торсии	с торсией
Податливость грудной стенки	эластичная	ригидная

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 23.0 (IBM, США). Deskриптивная статистика: количественные данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные данные – в виде абсолютных и относительных частот (n , %). Сравнительный анализ: для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялись t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении, проверенном по критерию Шапиро–Уилка) или U -критерий Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса при ожидаемой частоте менее 5.

Сравнение показателей в динамике (до и после операции, в отдаленные сроки) проводилось с использованием парного t -критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона. Уровень значимости: различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследования в группах больных проведены в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266, и одобрены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Мин-

здрава России (выписка из протокола заседания ЛНЭК с применением дистанционных технологий № 18/24 от 21.11.2024). Родители всех пациентов, которых госпитализировали в клиническую больницу, подписывали согласие на участие в клинических исследованиях, организованных на ее базе.

Результаты и их обсуждение

Измерения параметров грудной клетки проведены у всех 139 больных с асимметричными формами килевидной грудной клетки. Выполнено сравнение пациентов с эластичными и ригидными деформациями по следующим критериям: передне-задний размер (см), поперечный размер (см) и степень асимметрии (%). Получены соответствующие результаты – $18,2 \pm 1,3$ и $21,7 \pm 1,8$ ($p < 0,001$); $26,4 \pm 1,5$ и $25,8 \pm 1,6$ ($p > 0,05$); $15,3 \pm 3,2$ и $28,7 \pm 4,1$ ($p < 0,001$). У больных с ригидными деформациями преобладали передне-задний размер и степень асимметрии. Разработанная схема клинической оценки позволяет стандартизировать диагностический процесс. Использование оригинального торакометра дает возможность полноценно отразить многоуровневый контур передней стенки грудной клетки от средней подмышечной линии с двух сторон и на его основе создать полноценную модель асимметричной деформации. Использование 3D-модели СКТ грудной клетки не дает полной картины деформации, т. к. большая часть деформированных ребер имеет хрящевую нерентгенконтрастную ткань.

Определение индекса податливости грудной стенки проводили с помощью мануального теста (табл. 3). Естественно, некоторые показатели носят определенную долю субъективизма, особенно параметры «частичная редукция» и «податливость тканей» в баллах. В дальнейшем для определения биомеханических свойств передней грудной стенки авторами будут использоваться объективные методы диагностики (например, ультразвуковая эластография хрящевых участков ребер [15–17]). Эластография обладает огромным теоретическим и практическим потенциалом для диагностики и мониторинга деформаций грудной клетки, но для его реализации необходимы целенаправленные исследования, направленные на создание нормативных баз и валидацию метода в данной специфической клинической группе. Надеемся, что «полуригидная форма» получит соответствующую количественную оценку.

Таблица 3

Характеристика биомеханических свойств грудной стенки при асимметричных КДГК

Параметр редуцируемости	Эластичная форма (n=43)	Ригидная форма (n=96)	p
Полная редукция	38 (88,4%)	0 (0%)	<0,001
Частичная редукция	5 (11,6%)	12 (12,5%)	>0,05
Отсутствие редукции	0 (0%)	84 (87,5%)	<0,001
Податливость тканей (по шкале 0–3 балла)	$2,8 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,4$	<0,001
Возраст манифестации прогрессирования (года)	$12,3 \pm 1,5$	$9,8 \pm 2,1$	<0,01

При ригидных формах проявление деформации начиналось в более раннем возрасте ($9,8 \pm 2,1$ года).

Торсионный компонент грудины определяли с помощью СКТ грудной клетки, выполнявшейся всем пациентам без исключения (рис. 3). Скручивание грудины в разной степени диагностировано практически

у половины больных и наблюдалось преимущественно при диффузных типах килевидной деформации грудной клетки (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика торсионного компонента грудины при различных типах асимметричных КДГК

Параметр торсии	Число пациентов (n=139)	%	Связь с типом деформации
Без торсии	67	48,2	Преимущественно локальный тип
С торсией грудины	72	51,8	Преимущественно диффузный тип
Ротационное смещение до 15°	38	27,3	Локальный и диффузный типы
Ротационное смещение 15–30°	25	18,0	Диффузный тип
Ротационное смещение >30°	9	6,5	Только диффузный тип
S-образная деформация	24	17,3	Только диффузный тип

После проведенных исследований и полученных результатов закономерно возникает вопрос: целесообразно ли вводить в классификацию асимметричных килевидных деформаций грудной клетки такие параметры, как степень, локализация деформации, стадия, течение заболевания, изолированная или синдромальная формы, сочетание с другими пороками? Авторы данной научной работы считают, что для полноты диагноза и всесторонней интерпретации порока необходимо учитывать все критерии, характеризующие заболевание. Но при выборе метода лечения и способа оперативной коррекции асимметричной килевидной деформации грудной клетки следует учитывать только тип деформации, биомеханические свойства передней грудной стенки и положение грудины.

Заключение

Для улучшения диагностики асимметричных килевидных деформаций грудной клетки и определения типа

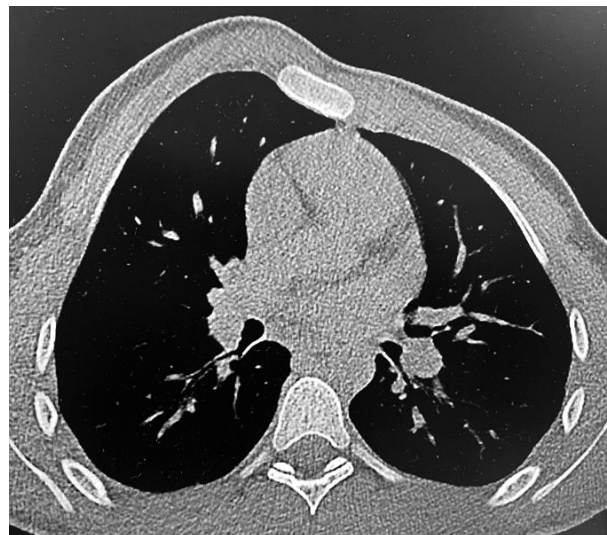


Рис. 3. СКТ грудной клетки пациента С., 14 лет, с асимметричной КДГК, торсия грудины

деформации целесообразно использовать торакометрические методы исследования. Биомеханические свойства передней грудной стенки достаточно эффективно определять мануальным методом с выделением эластичных и ригидных форм. Торсию грудины и степень скручивания наиболее благоприятно оценивать с помощью СКТ грудной клетки с 3D-моделированием.

Оптимальным вариантом для практического применения служит классификация асимметричной килевидной деформации грудной клетки с выделением трех основных критериев – типа деформации (локальный или диффузный), степени податливости грудной стенки (эластичная или ригидная формы) и формы грудины (наличие или отсутствие торсии).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Kelly R.E. Jr., Daniel A. Outcomes, quality of life, and long-term results after pectus repair from around the globe. *Semin. Pediatr. Surg.* 2018; 27 (3): 170–174. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.003.
- Edward K.R., John O.R., Jay G.M. et. al. Ten-year experience with staged management of pectus carinatum: Results and lessons learned. *J. Pediatr. Surg.* 2021; 56 (10): 1835–1840. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.01.027.
- Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Разин М.П. и др. Сравнительная характеристика эффективности различных способов оперативного лечения воронкообразной деформации грудной клетки у детей: мультицентровое исследование // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2018. № 1. С. 5–13. [Razumovskiy A. Yu., Alhasov A. B., Razin M. P. et al. Comparative characteristics of the effectiveness of various methods of surgical treatment of funnel chest deformity in children: a multicenter study. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2018; 1: 5–13 (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS615-13.
- Ravitch M.M. *Congenital Deformities of the Chest Wall and Their Operative Correction*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company, 1977. VIII+306 p.
- Janssen N., Coorens N.A., Franssen A.J.P.M., et al. Pectus excavatum and carinatum: a narrative review of epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, and classification. *J. Thorac. Dis.* 2024; 16 (2): 1687–1701. DOI: 10.21037/jtd-23-957.

- Эльнур А.А., Разумовский А.Ю. Хирургическая коррекция асимметричной килевидной деформации грудной клетки у детей (обзор литературы) // Детская хирургия. 2022. Т. 26. № 4. С. 220–227. [Elnour A.A., Razumovsky A. Yu. Surgical correction of asymmetric keeled deformity of the chest in children (literature review). *Detskaya khirurgiya*. 2022; 26 (4): 220–227. (In Russ.)] DOI: 10.55308/1560-9510-2022-26-4-220-227.
- Rimessi A., Mazzucco A., Fieschi S., Torre M. Narrative review of therapeutical options in pectus carinatum in young patients. *Pediatr. Med.* 2019; 2: 17. DOI: 10.21037/pm.2019.05.
- Servi M., Buonamici F., Furferi R. et al. Pectus Carinatum: a non-invasive and objective measurement of severity. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2019; 57 (8): 1727–1735. DOI: 10.1007/s11517-019-01993-0.
- Комолкин И.А., Мушкин А.Ю., Ульрих Э.В. Врожденные пороки развития грудной клетки: трехплоскостная модель, классификация и количественная оценка (новый подход к тактической систематизации патологии) // Медицинский альянс. 2019. Т. 7. № 3. С. 57–65. [Komolkin I.A., Mushkin A.Yu., Ul'rich E.V. Congenital malformations of the chest: 3D model, classification and quantification (new approach to tactical systematization of pathology). *Meditsinskii al'yans*. 2019; 7 (3): 57–65. (In Russ.)] DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-57-65.

10. Thaker S., Anderson M., Fezio J. et al. Pectus Carinatum: Factors That Contribute to Success and Failure of Nonoperative Treatment. *Conn. Med.* 2017; 81 (4): 203–208. PMID: 29714404.
11. Точилина А. С., Рыжиков Д. В., Виссарионов С. В. Ортезирование детей с килевидной деформацией грудной клетки (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 2. С. 237–246. [Tochilina A. S., Ryzhikov D. V., Vissarionov S. V. Bracing of children with pectus carinatum: a literature review. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2024; 12 (2): 237–246. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS625475.
12. Martinez-Ferro M., Bellia Munzon G., Fraire C. et al. Non-surgical treatment of pectus carinatum with the FMF® Dynamic Compressor System. *J. Vis. Surg.* 2016; 2: 57. DOI: 10.21037/jovs.2016.02.20.
13. Sigrist R. M. S., Liao J., Kaffas A. E. et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017; 7 (5): 1303–1329. DOI: 10.7150/thno.18650.
14. Шамик В. Б., Ковалев М. С., Франциянц К. Г., Романев А. Б. Возможности торакометрии в совершенствовании диагностики деформаций грудной клетки. // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 48. [Shamik V. B., Kovalev M. S., Frantsiyants K. G., Romaneev A. B. Possibilities of toracometry in improvement of diagnosis of thoracic deformation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1: 48. (In Russ.)] Доступно по: URL: science-education.ru/article/view?id=28548. Ссылка активна на 11.02.2019.
15. Шамик В. Б. О классификации и исходах торакопластик врожденной килевидной деформации грудной клетки // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002. № 1. С. 52–56. [Shamik V. B. O klassifikatsii i iskhodakh torakoplastik vrozhdennoi kilevidnoi deformatsii grudnoi kletki. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2002; (1): 52–56. (In Russ.)]
16. Аксельров М. А., Разин М. П., Сатывалдаев М. Н. и др. Килевидная деформация грудной клетки // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии; 2018; 8 (3): 45–52. [Aksel'rov M. A., Razin M. P., Satyvaldaev M. N. et al. Carinatum deformity of the chest. *Rossiyskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*; 2018; 8 (3): 45–52 (In Russ.)] DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-3-45-52.
17. Апросимова С. И., Дударев В. А., Аксельров М. А. и др. Воронкообразная деформация грудной клетки у детей: оценка качества жизни до и после оперативного лечения // Вятский медицинский вестник. 2018. № 3 (59). С. 4–11. [Aprosimova S. I., Dudarev V. A., Aksel'rov M. A. et al. Pectus excavatum in children: evaluation of life quality before and after operative treatment. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018; 3 (59): 4–11. (In Russ.)]

УДК 617.735

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-41-47

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ МАКУЛЯРНЫХ РАЗРЫВОВ СЕТЧАТКИ МАЛОГО И СРЕДНЕГО ДИАМЕТРА С СОХРАНЕНИЕМ ИНТАКТНОЙ ПАПИЛЛОМАКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ СЕТЧАТКИ

¹Шилов Н. М., ^{1,2}Тереженко А. В., ¹Юдина Н. Н., ¹Ерохина Е. В., ¹Новиков С. В.

¹Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, Калуга, Россия (248007, Россия, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, 5), e-mail: dr.novikov57@gmail.com

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского», Калуга, Россия (248023, г. Калуга, ул. С. Разина, 26)

Цель: оценить отдаленные клинические результаты хирургического лечения первичных сквозных макулярных разрывов (СМР) малого и среднего диаметра с сохранением интактной внутренней пограничной мембраны сетчатки в области папилломакулярного пучка (ПМП) нервных волокон. В исследование были включены 72 пациента (72 глаза), прооперированных по поводу первичных СМР сетчатки в период с 2021 по 2023 г. Критериями включения в исследование являлись СМР с минимальным диаметром не более 400 мкм. Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В контрольную группу вошел 31 пациент (31 глаз) в возрасте от 56 до 78 лет, оперированный методом верхнего лоскута. Основную группу составил 41 пациент (41 глаз) от 57 до 77 лет (67,4±0,8 года), прооперированный с использованием предложенной методики. В обеих группах выполняли стандартную 25G-вitrektomiю, проводили пилинг внутренней пограничной мембраны (ВПМ) концентрично макулярному отверстию, сохраняя интактной фовеолярную ВПМ сетчатки (зона шириной 0,5–0,8 мм концентрично МР). При этом в основной группе, в отличие от контрольной, интактной сохранялась также зона ВПМ сетчатки в проекции ПМП нервных волокон. Анатомическое закрытие СМР непосредственно после операции было получено у всех 72 пациентов. К концу срока наблюдения все функциональные показатели в основной группе наблюдения были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. К 18–20-му месяцам наблюдения в контрольной группе появились признаки формирования вторичной оптической нейропатии, проявлявшиеся снижением толщины слоя нервных волокон сетчатки и общей светочувствительности сетчатки. Сохранение ВПМ в зоне ПМП позволило повысить функциональный результат хирургического лечения за счет минимизации повреждающего воздействия на слой нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки, а также снизить риски развития оптической нейропатии в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: первичные сквозные макулярные разрывы, внутренняя пограничная мембрана сетчатки, область папилломакулярного пучка нервных волокон.

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY MACULAR RETINAL TEARS OF SMALL AND MEDIUM DIAMETER WITH PRESERVATION OF THE INTACT PAPILLOMACULAR AREA OF THE RETINA

¹Shilov N. M., ^{1,2}Tereshchenko A. V., ¹Yudina N. N., ¹Erokhina E. V., ¹Novikov S. V.

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Kaluga Branch, Kaluga, Russia (248007, Kaluga, Svyatoslav Fyodorov St., 5), e-mail: dr.novikov57@gmail.com

²Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovsky, Kaluga, Russia (248023, Kaluga, S. Razin St., 26)

The purpose of the study is to evaluate long-term surgical results of primary through-and-through macular holes of small and medium diameter with preservation of the intact internal limiting membrane of the retina in the area of the papillomacular bundle of nerve fibers. The study included 72 patients (72 eyes) who underwent surgery for primary full thickness macular retinal holes between 2021 and 2023. All the patients included in the study had through-and-through macular holes with a minimum diameter of no more than 400 µm. The patients were divided into two groups: main and control. The control group included 31 patients (31 eyes) aged 56 to 78 years who underwent surgery using the upper flap method. The main group consisted of 41 patients (41 eyes) aged 57 to 77 years (67.4±0.8), who were operated using the proposed technique. In both groups, a standard 25G vitrectomy surgery was performed. Internal limiting membrane peeling was performed concentrically to the macular hole, maintaining the foveal internal limiting membrane of the retina intact (a 0.5–0.8 mm wide zone concentrically to the macular hole). Moreover, in the main group, the zone of the internal limiting membrane of the retina in the projection of the papillomacular bundle of nerve fibers was also preserved intact. Immediate anatomical closure of full thickness macular holes was achieved in all 72 patients. By the end of the observation period, all the functional indicators in the main group were statistically significantly higher than in the control group. In 18–20 months of observation, in the control group signs of secondary optic neuropathy appeared, such as: decreased retinal nerve fiber layer thickness and overall retinal sensitivity. Preservation of the internal limiting membrane in the papillomacular bundle zone allows to improve the functional outcome of surgical treatment by minimizing the damaging effect on the layer of nerve fibers and retinal ganglion cells, as well as to reduce the risk of developing optic neuropathy in the late postoperative period.

Keywords: surgical treatment, primary through-and-through macular holes, internal limiting membrane of the retina, area of the papillomacular bundle of nerve fibers.

Введение

Учитывая высокую значимость проблем со зрительными функциями, обусловленных макулярными разрывами сетчатки, а также отсутствие единого обоснованного подхода к лечению, сохраняется потребность в поиске решений данной проблемы [1].

Основным методом лечения сквозных макулярных разрывов (СМР) является 25–27G-витрэктомия с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и тампонадой витреальной полости газовой воздушной смесью. С улучшением технологического уровня хирургии сетчатки повысились и требования к функциональным результатам лечения СМР, что послужило толчком к разработке щадящих подходов в хирургии данного заболевания.

Исследования, направленные на изучение клинических эффектов удаления ВПМ сетчатки, свидетельствуют о негативном влиянии пилинга ВПМ на микроархитектуру сетчатки и ее светочувствительность, с формированием в отдельных случаях абсолютных скотом [2–7].

Впервые прогрессирующее истончение слоя нервных волокон сетчатки и комплекса ганглиозных клеток после пилинга ВПМ было описано Tadayoni с соавторами в 2001 году, которые ввели термин – «диссоциация слоя нервных волокон» (ДСНВ). При этом было установлено, что ДСНВ не влияла на восстановление зрительных функций [8].

Авторы более поздних отечественных и зарубежных публикаций [3, 9, 10] также свидетельствовали о наличии диссоциации слоя нервных волокон у всех пациентов, которым в ходе хирургического лечения СМР был выполнен пилинг ВПМ [3, 9–11].

Кроме того, удаление ВПМ влечет за собой травматические изменения слоя нервных волокон сетчатки, что доказывают авторы некоторых работ, выявившие при гистологическом исследовании на удаленных образцах ВПМ ткань сетчатки и остатки клеток Мюллера [3, 9, 10].

Учитывая вышесказанное, разработка хирургических методик лечения СМР, с максимально щадящим отношением к ВПМ, является актуальной.

В 2022 г. в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» была предложена малотравматичная методика хирургического лечения СМР с сохранением интактной ВПМ сетчатки в области папилломакулярного пучка нервных волокон по типу «замочной скважины» [12].

Необходимость анализа функциональной эффективности данной методики и определила цель данного исследования.

Цель: оценить отдаленные клинические результаты хирургического лечения первичных сквозных макулярных разрывов малого и среднего диаметра с сохранением интактной внутренней пограничной мембраны сетчатки в области папилломакулярного пучка нервных волокон.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента (72 глаза), прооперированных по поводу первичных СМР сетчатки в период с 2021 по 2023 год.

Критериями включения в исследование являлись СМР с минимальным диаметром не более 400 мкм и давностью жалоб не более 12 месяцев. К критериям исключения были отнесены: предшествующая внутриглазная хирургия, кроме факозмульсификации неосложненной катаракты с имплантацией ИОЛ; вторичные макулярные

разрывы; миопия высокой степени (более 6 дптр и/или с длиной передне-задней оси (ПЗО) свыше 26,0 мм); другая серьезная офтальмологическая или тяжелая соматическая патология.

Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В контрольную группу вошел 31 пациент (31 глаз), из них 26 женщин и 5 мужчин в возрасте от 56 до 78 лет ($67,8 \pm 0,1$ года), оперированных методом верхнего лоскута (рис. 1а) [13]. Основную группу составил 41 пациент (41 глаз), из них 33 женщины и 8 мужчин в возрасте от 57 до 77 лет ($67,4 \pm 0,8$), прооперированных с использованием предложенной методики (рис. 1б) [12]. В обеих группах выполняли стандартную 25G-витрэктомию, затем проводили пилинг ВПМ концентрично макулярному отверстию, сохраняя интактной фовеолярную ВПМ сетчатки (зона шириной 0,5–0,8 мм концентрично МР). При этом в основной группе, в отличие от контрольной, интактной сохранялась также зона ВПМ сетчатки в проекции папилломакулярного пучка нервных волокон (интактная папилломакулярная зона сетчатки) (рис. 1б). Для закрытия макулярного отверстия формировали однослойный инвертируемый фрагмент ВПМ, которым накрывали и тампонировали МР. В обеих клинических группах операцию завершали заменой жидкости на воздух без дренирования жидкости через разрыв и без механического воздействия на края макулярного отверстия. ПФОС в ходе операции не применяли. Пациентам было запрещено ложиться на спину и рекомендовано предпочтительно положение «лицом вниз» в течение первых суток. Все операции были выполнены одним хирургом.

Сроки наблюдения составили 12 и 18–20 месяцев после операции.

Всем пациентам обеих групп проводили комплексное офтальмологическое обследование, которое помимо стандартных диагностических методов включало проведение спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) и микропериметрии.

СОКТ выполняли на приборе Solix (Optovue, США). Для оценки состояния сетчатки в макулярной области использовали протоколы Line с максимальным количеством сканов и Angio Retina 6,4×6,4 мм. Функция Follow-up позволила проводить повторное сканирование по тем же оптическим срезам, что и во время предыдущего исследования. При первичном обращении на линейных сканах оценивали минимальный диаметр МР – наименьшее расстояние между его краями, – максимальный диаметр МР – ширина разрыва на уровне пигментного эпителия сетчатки, – и высоту МР, а также оценивали структуру сетчатки в последующих наблюдениях.

При помощи протокола Angio Retina осуществлялась оценка положения лоскута ВПМ, сформированного для блокирования разрыва; состояния поверхности сетчатки; изменений на уровне фоторецепторного слоя, а также толщины комплекса ганглиозных клеток в макулярной области после хирургического лечения СМР в динамике.

Протокол Disc Cube с зоной сканирования 6×6 мм использовали для оценки перипапиллярной толщины слоя нервных волокон (СНВ) при первичном обращении и при последующих визитах в динамике.

Микропериметрию проводили на приборе MAIA (CenterVue, Италия). Регистрировали порог светочувствительности макулы, центральную светочувствительность (Сщц) по стандартной программе, тестирующей 37 точек в пределах 6° (0–3° от точки зрительной фиксации), и общую светочувствительность (Счо) по стан-

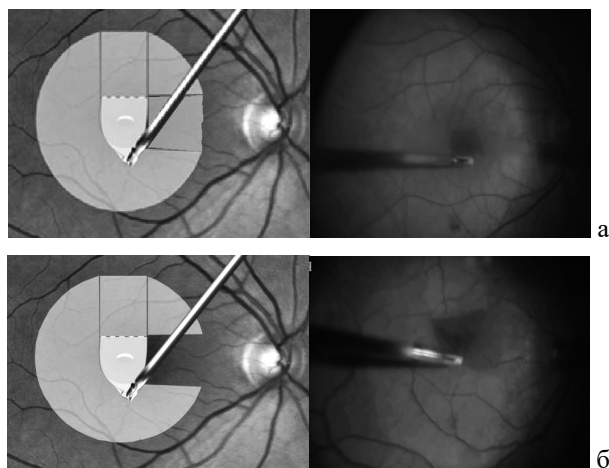


Рис. 1. Схема хирургии СМР: а) контрольная группа – зона пилинга ВПМ захватывает папилломакулярную зону; б) основная группа – сохранена интактная ВПМ в папилломакулярной зоне сетчатки

дартной программе 10-2°, тестирующей 68 точек в области центральных 20°, от 2° до 10°, расстояние между стимулами 2°, а также точку зрительной фиксации (ТФ) и стабильность фиксации. Функция Follow-up позволила автоматически проецировать стимулы в те же точки, что и в предыдущих исследованиях.

Для определения нормальности распределения использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Клинико-демографические и СОКТ показатели пациентов чаще имели нормальное распределение и представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение. Показатели, не имевшие нормального распределения, представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – первый и третий квартили.

Сравнение показателей в двух группах проводили с применением тестов для независимых выборок: при нормальном распределении использовали t-тест Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна – Уитни. Изменения в динамике оценивали с использованием парного t-теста Стьюдента, критерия Вилкоксона и корреляции Пирсона для нормального распределения и корреляции Спирмена для ненормального. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. При расчете средних величин остроты зрения данные, полученные по стандартным таблицам (децимальным), пересчитывали для таблиц ETDRS.

Результаты исследования

Перед хирургическим лечением оценивались исходные демографические и клинико-функциональные данные в сравниваемых группах, представленные в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, представленные показатели в сравниваемых группах не имели статистически значимых различий, за исключением минимального диаметра макулярного разрыва. При этом в основной группе глаза чаще имели большие показатели минимального диаметра разрыва, что ставит основную группу в более невыгодную позицию в сравнении с контрольной.

Анатомическое закрытие СМР непосредственно после операции было получено у всех 72 пациентов. Стоит отметить, что в 1-м случае в контрольной группе в послеоперационном периоде был зарегистрирован разворот лоскута ВПМ с дезадаптацией краев разрыва,

в связи с чем потребовалось повторное хирургическое вмешательство, в ходе которого положение лоскута было восстановлено и разрыв блокирован. Несмотря на то, что при последующих осмотрах рецидивирования СМР не наблюдалось, пациент был исключен из исследования при оценке функциональных результатов группы. Функциональные показатели по данному случаю за период наблюдения были проанализированы отдельно и не отличались от медианы соответствующих данных по всей группе.

Таблица 1

Демографические и клинико-функциональные данные пациентов основной и контрольной групп, $M \pm \sigma$ (мин. – макс.)

Показатель	Группа наблюдения	
	основная (n=41)	контрольная (n=31)
Общее количество пациентов (глаз)	41 (41)	31 (31)
Возраст, лет	67,4 $\pm$ 0,8 (57–77)	67,8 $\pm$ 0,1 (56–78)
Пол, ж/м	33/8	26/5
Длина передне-задней оси, мм	23,49 $\pm$ 0,1 (21,5–25,7)	23,5 $\pm$ 0,1 (21,4–25,7)
Минимальный диаметр макулярного разрыва, мкм	316,3 $\pm$ 11,2* (125–389)	275,4 $\pm$ 12,9 (69–377)
Максимальный диаметр макулярного разрыва, мкм	755,5 $\pm$ 38,8 (302–1275)	747,8 $\pm$ 43,8 (293–1290)
Толщина сетчатки в фoveальной области (высота макулярного разрыва), мкм	420,9 $\pm$ 10,3 (273–583)	430,4 $\pm$ 10,1 (340–444)
МКОЗ (максимально скорректированная острота зрения) букв ETDRS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	46,2 $\pm$ 2,3 [19,9; 65,1]	47,5 $\pm$ 2,2 [19,9; 65,1]
Общая светочувствительность, дБ,	25,1 $\pm$ 0,3 (18,8–29,2)	25,4 $\pm$ 0,3 (21,4–28,7)
Центральная светочувствительность, дБ	22,5 $\pm$ 0,37 (17,3–28)	22,0 $\pm$ 0,32 (18,7–26,8)

Примечание: * – отличие от контрольной группы статистически значимо с $p < 0,05$.

На всех сроках послеоперационного наблюдения в основной группе на ep-face-изображениях СОКТ, полученных из протокола Angio Retina 6,4 $\times$ 6,4 мм (с сегментацией на уровне поверхности сетчатки), определялись множественные различной степени выраженности дефекты (рис. 2) внутренних ее слоев в зонах пилинга ВПМ, не затрагивающие зону папилломакулярного пучка.

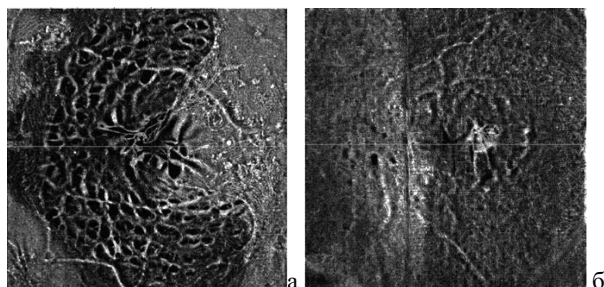


Рис. 2. Кастомизированное ep-face-изображение СОКТ на уровне поверхности сетчатки в основной группе после хирургии: а) зона ПМП интактна; б) интактная зона ПМП с локальным ЭРФ



Рис. 3. Кастомизированное ep-face-изображение СОКТ на уровне поверхности сетчатки в контрольной группе после хирургии: «верхний лоскут» ВПМ на поверхности сетчатки, множественные дефекты внутренних слоев сетчатки в зоне пилинга ВПМ

ка. В 37% случаев в области сохраненной папилломакулярной ВПМ обнаруживали участки локального эпиретинального фиброза (ЭРФ), которые не прогрессировали в течение всего периода наблюдения.

В контрольной группе, на аналогичных сканах (рис. 3), также определялись множественные дефекты внутренних слоев сетчатки в зоне пилинга ВПМ, но захватывающие папилломакулярную зону.

В зоне пилинга ВПМ отмечалось формирование «дугообразных борозд» по ходу волокон зрительного нерва, что сопровождалось снижением толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК). Описываемые изменения обнаруживались через 1–3 месяца после хирургии СМР и имели тенденцию к прогрессированию в сроке до 12 месяцев, к 18–20-му месяцам толщина КГК стабилизировалась и дальнейшей прогрессии дистрофических изменений не наблюдалось. Следует отметить, что более выраженное снижение толщины КГК было отмечено

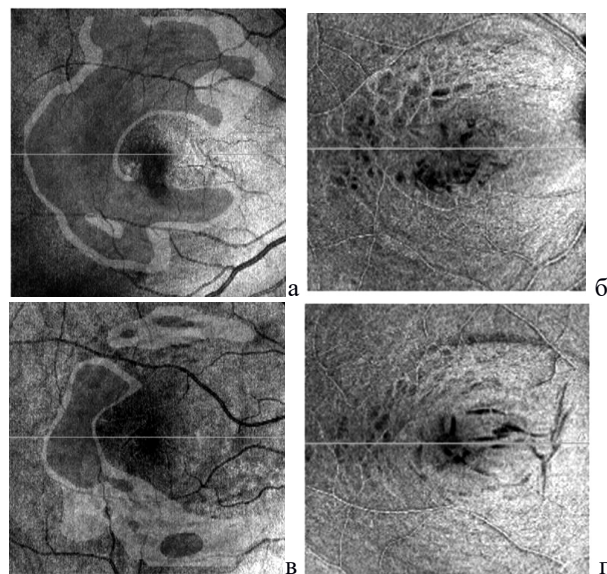


Рис. 4. Снижение толщины КГК и появление поверхностных дефектов сетчатки на ep-face-изображениях СОКТ на сроке 18–20 мес: а) контрольная группа – снижение толщины КГК концентрично СМР; б) контрольная группа – «дугообразные борозды» по ходу волокон зрительного нерва, включая ПМЗ; в) основная группа – снижение толщины КГК концентрично СМР; г) основная группа (ПМЗ интактна) – «дугообразные борозды» по ходу волокон зрительного нерва

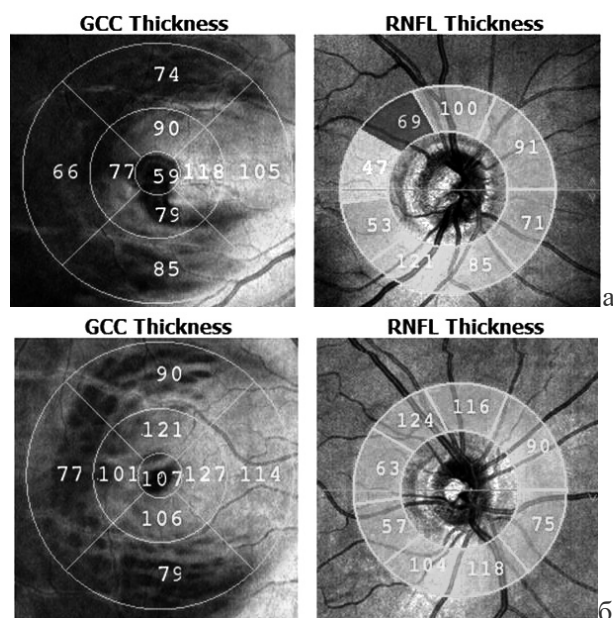


Рис. 5. СОКТ диска зрительного нерва на сроке наблюдения 18–20 мес.: а) контрольная группа: толщина СНВ снижена в перипапиллярной области верхне-темпорального сегмента; б) основная группа: перипапиллярная толщина СНВ сохранена

в контрольной группе, где был выполнен пилинг ВПМ с захватом ПМП (рис. 4а, 4б).

При оценке средних значений перипапиллярной толщины слоя нервных волокон (СНВ) по данным СОКТ

ДЗН на сроке наблюдения 1 месяц изменений в обеих группах исследования не наблюдалось. Однако в контрольной группе к 12-му месяцу наблюдения зарегистрировано снижение перипапиллярной толщины СНВ преимущественно в височном квадранте с 93,4 до 79,56 нм (табл. 2, рис. 5а). В основной группе (с интактной папилломакулярной зоной) снижения перипапиллярной толщины СНВ за весь период наблюдения выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Значения перипапиллярной толщины слоя нервных волокон в исследуемых группах по срокам наблюдения (нм)

	Основная группа	Контрольная группа
До операции	92,8±2,2	93,4±1,7
1 мес.	92,85±2,7	92,8±3,2
3 мес.	92,75±2,3	79,5±3,15
6 мес.	92,7±2,4	79,5±3,44
12 мес.	92,8±2,5	79,56±3,45
18–20 мес.	92,8±2,5	79,56±3,46

Примечание: для всех параметров, указанных в таблице, $p < 0,05$ имеет статистически значимое различие для основной и контрольной групп.

Наибольший интерес представляют изменения функциональных показателей в срок 12 месяцев и в отдаленном периоде, спустя 18–20 месяцев (табл. 3, 4).

Таблица 3

Данные функциональных показателей к 12-му и 18–20-му месяцам после операции

Показатель	12 месяцев		18–20 месяцев	
	основная (n=41)	контрольная (n=31)	основная (n=41)	контрольная (n=31)
МКОЗ (максимально скорректированная острота зрения) букв ETDRS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	80,2±0,28 [80,2; 80,2]	80,1±1,16 [69,9; 80,1]	80,1±0,7 [79,8; 80,2]	79,1±2,15 [69,9; 80,1]
Общая светочувствительность, дБ, М±σ (мин. – макс.)	27,3±0,2 (24,7–29,1)	26,4±0,3 (23,4–28,50)	25,9±0,5 (23,3–28,9)	22,72±0,3 (21,1–27,5)
Центральная светочувствительность, дБ, М±σ (мин. – макс.)	27,6±0,2 (25,7–29,6)	27,2±1,5 (24,6–28,9)	26,5±0,6 (24,4–28,5)	26,1±0,9 (22,3–26,9)

Примечание: для всех параметров, указанных в таблице, $p < 0,05$ имеет статистически значимое различие для основной и контрольной групп.

Таблица 4

Изменение функциональных показателей на сроке наблюдения 18–20 месяцев по отношению к 12 месяцам в основной и контрольной группах

Показатель	Группа наблюдения	
	основная (n=41)	контрольная (n=31)
МКОЗ букв ETDRS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	-0,3 [0; 1,2]	-1,2 [0; 4,4]
Общая светочувствительность, дБ, М±σ (мин. – макс.)	-1,22±0,9	-3,24±1,8*
Центральная светочувствительность, дБ, М±σ (мин. – макс.)	-1,54±0,4	-1,77±0,3

Примечание: знак «-» показывает уменьшение показателей по сравнению с предыдущим периодом наблюдения; * – значение имеет статистически значимое различие по критерию Уилкоксона.

Как видно из таблицы 3, к 12-му месяцу наблюдения функциональные показатели в основной группе имели больший прирост по сравнению с контрольной группой.

В основной группе наблюдения не было определено статистически достоверной динамики функциональных показателей (МКОЗ, центральной и общей светочувствительности) на сроке 18–20 месяцев. В контрольной группе было зарегистрировано статистически достоверное падение общей светочувствительности в отдаленном периоде наблюдения, изменения центральной светочувствительности и МКОЗ соответствовали погрешности измерения ($p < 0,05$) (табл. 4).

К концу срока наблюдения все функциональные показатели в основной группе наблюдения были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 3).

К 18–20-му месяцам наблюдения в контрольной группе появились признаки формирования вторичной

оптической нейропатии, проявлявшиеся снижением толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (рис. 5, табл. 2) и общей светочувствительности сетчатки (табл. 4). При проведении корреляционного анализа в контрольной группе наблюдения была выявлена прямая корреляционная зависимость снижения толщины СНВС и падения общей светочувствительности сетчатки ($r=0,52$, $p=0,044$), при сохранении высоких показателей МКОЗ и центральной светочувствительности сетчатки, что определяет зависимость функциональных показателей от объема пилинга ВПМ, особенно в функционально значимых зонах. Данный факт указывает на существенно более благоприятные функциональные результаты лечения СМР в основной группе, в которой хирургическое вмешательство было выполнено с сохранением ВПМ в папилломакулярной зоне сетчатки.

Обсуждение

Многочисленные исследования подтвердили, что область распространения диссоциации слоя нервных волокон сетчатки (ДСНВ) ограничена зоной отслоения интрамедуллярного матрикса, то есть зоной пилинга ВПМ [10, 11, 14].

Для снижения травматизации сетчатки в ходе операции группой иностранных авторов (Michalewska Z. с соавт.) в 2015 г. был предложен способ лечения СМР с использованием техники «темпорального перевернутого лоскута» ВПМ, который позднее был модифицирован Файзрахмановым Р. Р. [15]. Авторы предложили после стандартной 25G-витректомии выполнять вертикальную насечку ВПМ с височной стороны на расстоянии 2 диаметра ДЗН от СМР и отделять лоскут ВПМ от сетчатки до расстояния 1 диаметра ДЗН, не доходя до точки зрительной фиксации, регистрируемой при помощи микропериметра. Полученный лоскут ВПМ переворачивали и укладывали на макулярное отверстие. Операцию заканчивали воздушной тампонадой с последующим позиционированием пациента лицом вниз [16]. Согласно проведенному исследованию, положительный анатомический результат был достигнут в 97,5% случаев, что сопоставимо с полученными нами результатами. По мнению авторов, указанные выше методики позволили сохранить интактной папилломакулярную зону сетчатки (ПМЗ), а также отнестись щадяще и сохранить точку зрительной фиксации за счет минимальной площади пилинга ВПМ.

Недостатком вышеуказанных исследований является относительно небольшой срок наблюдения пациентов. Кроме того, большая площадь интактной ВПМ – это риск для сохранения тангенциальных тракций на края разрыва и/или прогрессирования локальных эпиретинальных мембран, которые часто сопровождают первичные СМР. Также при формировании лоскута ВПМ с височной стороны, в отличие от его верхнего расположения, вероятны его смещение вниз под силой тяжести и разворот (ретроверсия) при принятии пациентом вертикального положения. Указанное выше может негативно влиять на анатомический результат лечения [17], приводить к повторной хирургии и снижать итоговый функциональный результат лечения [18].

В недавних работах Лыскина П. В. с соавторами [19] было предложено хирургическое лечение СМР без пилинга ВПМ с использованием бактериальной коллагеназы, богатой тромбоцитами плазмы крови (PRP), и тампонадой витреальной полости газоз воздушной смесью. Методика предполагает удаление остатков заднего ви-

треального кортекса и ЭРМ при помощи ферментного препарата. Кроме того, авторы данного исследования указывают на то, что используемая бактериальная коллагеназа не лишена токсических свойств, а ее применение ограничено сложностью приобретения данного ферментного препарата на территории РФ. Также следует отметить токсичность тампонады витреальной полости длительно рассасывающимися газами [2, 20–24].

В нашем исследовании особый интерес показали изменения пространственной микроархитектуры внутренних слоев сетчатки в области пилинга ВПМ в основной и контрольной группах исследования, а именно: зарегистрированные на en-face-изображениях СОКТ с сегментацией на уровне поверхности сетчатки дефекты, сопровождавшиеся снижением толщины КГК. Признаки «диссоциации» слоя нервных волокон в зонах проведенного пилинга ВПМ регистрировались в виде «дугобразных борозд» по ходу волокон зрительного нерва с 1–3-го месяцев послеоперационного наблюдения, прогрессировали до 12-го месяца, а к конечному сроку наблюдения толщина КГК стабилизировалась. Следует отметить, что в основной группе прогрессирование снижения КГК было минимальным, а в группе контроля отмечались достаточно выраженные изменения, что было связано с большей площадью пилинга ВПМ, который захватывал зону ПМП. Кроме того, к концу срока наблюдения в контрольной группе отмечались морфологические признаки формирующейся вторичной оптической нейропатии (ОН), проявлявшиеся снижением перипапиллярной толщины СНВ в темпоральном квадранте, что было обусловлено пилингом ВПМ в проекции ПМП. В основной группе подобных изменений за все время наблюдения зарегистрировано не было, признаки вторичной ОН отсутствовали. Полученные нами результаты согласуются с данными аналогичных отечественных и зарубежных публикаций [3, 6, 16, 25–27].

Функциональные показатели (МКОЗ, светочувствительность сетчатки) постепенно нарастали до года послеоперационного наблюдения. Так, в контрольной группе в среднем МКОЗ ETDRS увеличилась с $47,5 \pm 2,2$ до $80,1 \pm 1,16$, Сч общая с $25,4 \pm 0,3$ до $26,4 \pm 0,3$, Сч центральная с $22,0 \pm 0,32$ до $27,2 \pm 1,5$. В основной группе к 12-му мес. наблюдения все исследованные функциональные показатели были достоверно выше, чем в группе контроля: МКОЗ ETDRS увеличилась с $46,2 \pm 2,3$ до $80,2 \pm 0,28$, общая светочувствительность сетчатки (Счо) с $25,1 \pm 0,3$ до $27,3 \pm 0,2$, центральная светочувствительность (Счц) с $22,5 \pm 0,37$ до $27,6 \pm 0,2$.

В сроки наблюдения 18–20 мес. после операции мы обнаружили, что снижение общей светочувствительности в контрольной группе является статистически достоверным. Снижение общей светочувствительности, на наш взгляд, связано с дегенеративными изменениями КГК и слоя нервных волокон сетчатки. Полученные результаты согласуются с данными, полученным ранее российскими и зарубежными авторами [10].

Важно отметить, что в основной группе на сроке наблюдения 18–20 месяцев получены более высокие значения МКОЗ и СЧ сетчатки, в отличие от контрольной группы с пилингом ВПМ в папилломакулярной области, что говорит о важности щадящего отношения к данной зоне сетчатки. Сохранение интактной ВПМ в папилломакулярной зоне сетчатки не оказало отрицательного влияния на анатомический результат хирургического лечения (даже в случаях наличия локальных участков ЭРФ в этой зоне).

Заключение

Таким образом, помимо сохранения интактной фовеолярной зоны сетчатки в ходе хирургии СМР малого и среднего диаметра, сохранение ВПМ в папилломакулярной зоне позволило повысить функциональный результат хирургического лечения за счет минимизации повреждающего воздействия на слой нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки, а также снизить риски развития оптической нейропатии в отдаленном послеоперационном периоде.

Предложенная методика сводит к минимуму непреднамеренные интраоперационные ятрогенные повреждения одной из наиболее функционально значи-

мых зон сетчатки (папилломакулярной зоны сетчатки) хирургическим инструментом во время пилинга ВПМ.

Разработанная методика, являясь безопасной и эффективной, может быть рекомендована для применения в хирургическом лечении первичных СМР малого и среднего диаметра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Bikbova G., Oshitari T., Baba T., Yamamoto S., Mori K. Pathogenesis and management of macular hole: review of current advances. *J. Ophthalmol.* 2019; 3467381. DOI: 10.1155/2019/3467381.
2. Лыскин П. В., Володин П. Л., Макаренко И. Р. Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой // Российский офтальмологический журнал. 2023. Т. 16. № 4. С. 44–49. [Lyskin P. V., Volodin P. L., Makarenko I. R. Functional results of surgical treatment of macular holes with complete preservation of the internal limiting membrane in comparison with the traditional technique. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal.* 2023; 16 (4): 44–49. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49.
3. Лыскин П. В., Макаренко И. Р. Дополнительные аспекты пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки // Российская детская офтальмология. 2020. № 1. С. 40–44. [Lyskin P. V., Makarenko I. R. Additional aspects of peeling of the internal limiting membrane of the retina. *Russian pediatric ophthalmology.* 2020; 1: 40–44. (In Russ.)] DOI: 10.25276/2307-6658-2020-1-40-44.
4. Haritoglou C. H., Ehrt O., Gass C. A. Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 231–233. DOI: 10.1136/bjo.85.2.231.
5. Sakimoto S., Ikuno Y., Fujimoto S., Sakaguchi H., Nishida K. Characteristics of the retinal surface after internal limiting membrane peeling in highly myopic eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 158: 762–768. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.06.024.
6. Sebag J. Vitreous in health and disease. *Springer Science.* 2014: 580–590.
7. Tadayoni R., Svorenova I., Erginay A., Gaudric A., Massin P. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96: 1513–1516. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302035.
8. Tadayoni R., Pakes M., Massin P. et al. Appearance of the dissociated optic nerve fiber layer in the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology.* 2001; 108 (12): 2279–2283. DOI: 10.1016/S0161-6420 (01)00856-9.
9. Ito Y., Terasaki H., Takahashi A. et al. Dissociated Optic Nerve Fiber Layer Appearance after Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Macular Holes. *Ophthalmology.* 2005; 112: 1415–1420. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.02.023.
10. Ye X., Xu J., He S. et al. Quantitative evaluation of dissociated optic nerve fibre layer (DONFL) following idiopathic macular hole surgery. *Eye.* 2023; 37: 1451–1457. DOI: 10.1038/s41433-022-02150-y.
11. Mitamura Y., Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology.* 2005; 112: 1766–1770. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.04.026.
12. Терещенко А. В., Шилов Н. М., Новиков С. В., Юдина Н. Н. Патент РФ на изобретение № 2791656/17.06.2022. Бюл. № 8. Способ хирургического лечения первичного сквозного макулярного разрыва сетчатки с сохранением внутренней пограничной мембраны в проекции папилломакулярного пучка нервных волокон. [Tereshchenko A. V., Shilov N. M., Novikov S. V., Yudina N. N. Patent RUS № 2791656/06/17/2022. Byul. № 8. Sposob khirurgicheskogo lecheniya pervichnogo skvoznogo makulyarnogo razryva setchatki s sokhraneniem vnutrennei pogranichnoi membrany v proektsii papillomakulyarnogo puchka nervnykh volokon. (In Russ.)]
13. Терещенко А. В., Шилов Н. М., Юдина Н. Н. и др. Хирургическое лечение первичных сквозных макулярных разрывов сетчатки с применением «эффективного» фрагмента внутренней пограничной мембраны // Офтальмология. 2023. Т. 20. № 2. С. 245–252.
14. Tereshchenko A. V., Shilov N. M., Yudina N. N. et al. Surgical Treatment of Primary Penetrating Macular Retinal Tears Using an “Effective” Fragment of the Internal Limiting Membrane. *Oftalmologiya.* 2023; 20 (2): 245–252. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2023-2-245-252.
15. Alkabes M., Salinas C., Vitale L. et al. En face optical coherence tomography of inner retinal defects after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 8349–8355. DOI: 10.1167/iovs.11-8043.
16. Michalewska Z., Michalewska J., Dulciewska-Cicheka K. et al. Temporal Inverted internal limited membrane flap technique versus classic Inverted internal limited membrane flap for large macular holes. Technique: a comparative study. *Retina.* 2015; 35 (9): 1844–1850. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000555.
17. Файзрахманов Р. Р., Павловский О. А., Ларина Е. А. Оперативное лечение макулярного разрыва с сохранением внутренней пограничной мембраны // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2019. Т. 14. № 3. С. 69–74. [Faizrahmanov R. R., Pavlovsky O. A., Larina E. A. Surgical treatment of macular hole with preservation of the internal limiting membrane. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. N. I. Pirogov.* 2019; 14 (3): 69–74. (In Russ.)] DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.77.52.014.
18. Rizzo S., Tartaro R., Barca F. et al. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes a comparative study in a large series of patients. *Retina.* 2018; 38: 73–78. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001985.
19. Алпатов С. А., Щуко А. Г., Малышев В. В. Патогенез и лечение идиопатических макулярных разрывов. Новосибирск: Наука; 2005. 192 с. [Alpatov S. A., Shchuko A. G., Malyshev V. V. Patogenez i lechenie idiopatcheskikh makulyarnykh razryvov. Novosibirsk: Nauka; 2005. 192 p. (In Russ.)]
20. Лыскин П. В., Макаренко И. Р. Патент РФ на изобретение № 2695622/24.07.2019. Бюл. № 21. Способ хирургического лечения макулярных отверстий. [Lyskin P. V., Makarenko I. R. Patent RUS № 2695622/24.07.2019. Byul. № 21. Sposob khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh otverstii. (In Russ.)] patenton.ru/patent/RU2695622C1.
21. Hutter J., Luu H., LeRoy S. A biological model of tamponade gases following pneumatic retinopexy. *Curr. Eye Res.* 2002; 25: 197–206. DOI: 10.1076/ceyr.25.4.197.13487.
22. Jackman S. V., Thompson J. T. Effects of hyperbaric exposure on eyes with intraocular gas bubbles. *Retina.* 1995; 15: 160.
23. Thompson J. T. Kinetics of intraocular gases. Disappearance of air, sulfur hexafluoride, and perfluoropropane after pars planavitrectomy. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 687–691.
24. Thompson J. T. The role of patient age and intraocular gases in cataract progression following vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2003; 101: 485–498.
25. Uji A. Suprachoroidal gas injection as a complication of pars plana vitrectomy confirmed by computed tomography. *Clin. Ophthalmol.* 2012; 6: 533–536. DOI: 10.2147/OPHTH.S29185.
26. Liu J., Chen Y., Wang S., Zhang X., Zhao P. Evaluating inner retinal dimples after inner limiting membrane removal using multimodal imaging of optical coherence tomography. *BMC Ophthalmology.* 2018; 18: 155. DOI: 10.1186/s12886-018-0828-9.
27. Pichi F., Lembo A., Morara M. et al. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *Int. Ophthalmol.* 2014; 34 (2): 437–446. DOI: 10.1007/s10792-013-9831-6.
28. Schechet S., DeVience E., Thompson J. T. The effect of internal limiting membrane peeling on idiopathic epiretinal membrane surgery with a review of literature. *Retina.* 2017; 37 (5): 873–880. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001263.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 613.2.03

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-48-53

ПИЩЕВЫЕ ПРИВЫЧКИ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Кораблева Н. Н., Пузан А. Д., Росляков Д. Е.

ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия (167001, Республика Коми, г. Сыктывкар, Октябрьский пр-т, 55), e-mail: ssu@syktsu.ru

Пищевые привычки, физическая активность и режим дня подростков во многом определяют состояние здоровья в будущем. В статье проведен обзор одномоментного опросного исследования по анализу пищевых привычек и других факторов, влияющих на здоровье, у подростков 15–17 лет, проживающих в городе Сыктывкаре. Продемонстрировано, что в целом подростки привержены правильным пищевым привычкам, более половины опрошенных не посещают/крайне редко посещают кафе-фастфуд. Более половины подростков имеют депривацию сна. Ключевой вывод данного исследования: обоснование необходимости внедрения программ по здоровому образу жизни подростков.

Ключевые слова: пищевые привычки, физическая активность, образ жизни, здоровье подростков, профилактика.

EATING HABITS AND OTHER FACTORS AFFECTING THE HEALTH OF 15–17-YEAR-OLD ADOLESCENTS: A CROSS-CASE SURVEY STUDY

Korablyova N. N., Puzan A. D., Roslyakov D. E.

Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russian Federation (167001, Syktyvkar, Oktyabrsky Ave., 55), e-mail: ssu@syktsu.ru

Teenagers' eating habits, physical activity and daily routine largely determine their health in future. The article provides an overview of a one-time survey study of eating habits and other factors affecting health of teenagers aged 15–17 living in the city of Syktyvkar. It is demonstrated that in general, teenagers have healthy eating habits, more than half of the respondents do not visit or hardly ever visit fast food places. More than half of the teenagers have sleep deprivation. The key conclusion of this study is justification for creation and implementation of healthy lifestyle programs for teenagers.

Keywords: eating habits, physical activity, lifestyle, adolescent health, prevention.

Введение

В подростковом периоде развития ребенка происходят интенсивные физические, психические и социальные изменения, что делает юношей и девушек особенно уязвимыми к внешним воздействиям на их здоровье. Пищевые привычки, формируемые у подростков, оказывают значительное влияние на дальнейшее здоровье и качество жизни.

Кроме того, в последние годы наблюдается тенденция к ухудшению состояния здоровья подростков, что связано с ростом числа случаев ожирения, хронических заболеваний и других расстройств, связанных с образом жизни. Питание является одним из центральных факторов, влияющих на показатели здоровья, и часто подростки сталкиваются с проблемами неправильного выбора продуктов, что приводит к дефициту необходимых нутриентов или, наоборот, к избыточному потреблению вредных веществ [1].

Целью нашего исследования явился анализ пищевых привычек, режима питания, наличия физической активности, продолжительности сна и стрессовых факторов у подростков 15–17 лет на современном этапе для актуализации программ профилактики, направленных на сохранение и укрепление здоровья школьников.

Материал и методы

Дизайн исследования: проведено одномоментное опросное исследование путем индивидуального анкетирования.

Условия проведения: опрос проведен среди подростков, обучающихся в муниципальном автономном общеобразовательном учреждении «Средняя общеобразовательная школа № 16 г. Сыктывкара с углубленным изучением отдельных предметов» и государственном автономном общеобразовательном учреждении Республики Коми «Лицей для одаренных детей». Администрации всех образовательных организаций ответственными исследователями были ознакомлены с целью, задачами и методами исследования. Участие в исследовании обучающиеся организации подтверждали устно. В исследование включали подростков, давших устное добровольное согласие на проведение опроса. Всего в исследовании принял участие 201 обучающийся.

Период проведения исследования: от начала контакта с образовательными организациями до получения последних анкет – с 20 декабря 2024 г. по 20 марта 2025 г.

Критерии соответствия: в исследование включали подростков 15–17 лет, обучающихся в одной из участвующих в исследовании образовательных организаций.

Выборка не была сплошной, порядок включения подростков в исследование определялся произвольно. Критерии исключения из него запланированы не были.

Опрос проведен с использованием специально разработанной анкеты, включающей 23 вопроса. Для оценки 11 посвящено пищевым привычкам, 2 – физической активности, 1 – продолжительности сна, 4 – антропометрическим характеристикам подростка и 4 – отношению подростка к своему здоровью и наличию стрессовых факторов.

Валидность анкеты: анкета разработана авторами на основе литературных данных и рекомендаций ВОЗ по оценке пищевого поведения подростков. Для оценки понятности и однозначности вопросов проведено пилотное анкетирование на 20 респондентах (не включены в основную выборку). По результатам пилота уточнены формулировки 3 вопросов (частота употребления фаст-фуда, формулировка «правила здорового питания»).

Процедура проведения опроса: опросник выдавали респондентам во время классного часа. После объяснения цели, задач исследования и демонстрации опросника, подлежащего заполнению, исследователи запрашивали устное согласие на участие в анонимном опросе. После его получения подросткам предлагали заполнить опросник на бумаге, не покидая классного кабинета. Повторное включение в исследование исключали на основании подтверждения респондентом участия в анкетировании впервые. Участников опроса предупреждали о возможности получить разъяснения по возникающим при заполнении опросника вопросам. Заполненные опросники обучающиеся должны были вернуть сотруднику учреждения, проводившему опрос. Представители школ – участников исследования осуществляли сбор заполненных опросников по мере их накопления в учреждениях, а также после окончания опроса в каждой школе с последующей одномоментной передачей исследователям.

Обработка данных: данные из опросников были перенесены в электронные таблицы. Пропущенные значения (незаполненные поля в электронной базе данных) оставляли без изменений как пропуски (missing data). Ошибочные данные также представляли как пропуски. Для обнаружения ошибок ввода два исследователя, введшие данные, осуществляли выборочную несистематическую перекрестную проверку по окончании ввода всех данных.

Оценку физического развития и нутритивного статуса определяли по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рассчитывали значения величины Z-score (число стандартных отклонений, на которое значение антропометрического показателя отличается от медианного значения стандартной популяции) с помощью программы WHO AnthroPlus (2009) [2]. ИМТ рассчитан как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах квадратных).

Статистический анализ: необходимый объем выборки респондентов предварительно не рассчитывали. Анализ данных выполнен с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Office 2019). Описательные данные приведены в виде абсолютных и относительных величин, а также медианы (Me) и квартилей [Q₁–Q₃]. Для сравнения частот между группами (депривация сна/ норма, регулярная физическая активность/нет) использован критерий Пирсона χ^2 . Для расчетов применялся онлайн-калькулятор medstatistic.ru/calculators/calchi.html. P-значение $\leq 0,05$ интерпретировано как получение статистически значимого результата.

Этическая экспертиза: экспертиза протокола исследования в этическом комитете не проводилась. Информированное добровольное согласие от респондентов не получали, так как исследование являлось добровольным и анонимным, о чем участникам исследования сообщали предварительно.

Результаты исследования

Участники исследования: подробные характеристики исследуемой группы приведены в таблице 1. По полу респонденты разделились практически поровну, с небольшим преобладанием женского. Превалировали подростки в возрастной группе от 16 до 17 лет (81,6%). Из 201 опрошенного всего 8 (3,9%) подростков имели отклонение менее/более двух Z-score по индексу массы тела (ИМТ) (6 – недостаточность питания легкой и умеренной степени, 2 – избыток массы тела I степени).

Таблица 1

Характеристики исследуемой группы

Показатель анкеты	Варианты ответов (факт. значения; мин. – макс.)	Результаты абс. (%); Me [Q ₁ :Q ₃]
Пол	мужской женский	87 (43,2) 114 (56,8)
Возраст	15 16 17	37 (18,4) 70 (34,8) 94 (46,8)
Длина тела, см	150–195	170 [164–179]
Z-score длины тела	-1,92–3,54	1 [-0,1–1,18]
Масса тела, кг	40–100	58 [52–65]
Z-score массы тела	-2,21–2,77	0 [-0,578–0,758]
ИМТ	14,9–29,7	20,02 [18,71–21,72]
Z-score ИМТ*	-2,66–2,25	-0,22 [-0,85–0,45]

*ИМТ – индекс массы тела.

Результаты анкетирования, включающие оценку пищевых привычек, особенностей сна и физической активности подростков, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Пищевые привычки, физическая активность и продолжительность сна у подростков г. Сыктывкара

№	Вопрос	Варианты ответов	Всего ответов / результаты абс. (%)
1	Соблюдаете ли вы правила здорового питания?		200 (99,5)
		да	121 (60,5)
		нет	79 (39,5)
2	Употребляете ли вы колбасно-сосисочные изделия несколько раз в неделю или каждый день?		200 (99,5)
		да	109 (54,5)
		нет	91 (45,5)

№	Вопрос	Всего ответов / результаты абс. (%)
3	Часто ли ходите в кафе-фастфуд (пиццерии, гамбургерные и т.п.)?	200 (99,5)
	несколько раз в неделю	9 (4,5)
	раз в неделю	26 (13)
	раз в две недели	47 (23,5)
	один раз в месяц	80 (40,0)
	не хожу	38 (19,0)
4	Кушаете ли вы чипсы, сухарики?	197 (98,0)
	каждый день	4 (2,0)
	несколько раз в неделю	17 (8,6)
	раз в неделю	28 (14,2)
	раз в две недели	51 (25,8)
	один раз в месяц	59 (29,9)
5	Пьете ли вы газированные напитки?	199 (99,0)
	каждый день	8 (4,0)
	несколько раз в неделю	37 (18,6)
	раз в неделю	34 (17,1)
	раз в две недели	33 (16,6)
	один раз в месяц	43 (21,6)
6	Сколько ложек сахара вы кладете в чай, кофе?	201 (100,0)
	0	91 (45,3)
	1	17 (8,5)
	2	54 (26,7)
	3	26 (13,0)
	4	8 (4,0)
7	Употребляете ли вы майонез?	197 (98,0)
	несколько раз в неделю	36 (18,3)
	раз в неделю	14 (7,1)
	раз в две недели	16 (8,1)
	один раз в месяц	34 (17,3)
	не употребляю	97 (49,2)
8	Как часто вы употребляете свежие овощи?	200 (99,5)
	каждый день	102 (51)
	2–3 раза в неделю	77 (38,5)
	1 раз в неделю	21 (10,5)
9	Как часто вы употребляете свежие фрукты?	200 (99,5)
	каждый день	90 (45,0)
	2–3 раза в неделю	81 (41,0)
	1 раз в неделю	29 (14,0)
10	Завтракаете ли вы?	201 (100,0)
	да, каждый день	115 (57,2)
	иногда пропускаю	61 (30,4)
	не завтракаю	25 (12,4)
11	За сколько часов до сна последний прием пищи?	197 (98,0)
	0	3 (1,5)
	1	35 (17,8)
	2	57 (29,0)
	3	40 (20,3)
	4	44 (22,3)
	5	13 (6,6)
	6	5 (2,5)

№	Вопрос	Всего ответов / результаты абс. (%)
12	Количество приемов пищи за день?	201 (100,0)
	1	2 (1,0)
	2	31 (15,4)
	3	90 (44,7)
	4	58 (28,9)
	5	16 (8,0)
	6	4 (2,0)
13	Регулярно ли вы посещаете уроки физической культуры в школе?	200 (99,5)
	регулярно нерегулярно	165 (82,5) 35 (17,5)
14	Посещаете ли вы спортивные кружки, секции?	201 (100,0)
	да нет	93 (46,3) 108 (53,7)
15	Сколько часов в день вы спите?	201 (100,0)
	4	4 (2,0)
	5	17 (8,5)
	6	53 (26,4)
	7	65 (32,3)
	8	50 (24,8)
	9	6 (3,0)
	10	6 (3,0)
16	Считаете ли вы себя здоровым?	201 (100,0)
	да нет	173 (86,0) 28 (14,0)
17	Испытываете ли вы стресс в школе/дома?	200 (99,5)
	да нет	88 (44,0) 112 (56,0)
18	Хотите ли вы похудеть?	200 (99,5)
	да нет	63 (31,5) 137 (68,5)
19	Есть ли проблемы с лишним весом среди членов вашей семьи?	201 (100,0)
	да нет	59 (29,0) 142 (71,0)

Таблица 3

Уровень стресса, приверженность правильному питанию и Z-score индекса массы тела в зависимости от количества времени ночного сна

	Депривация сна +	Депривация сна -	P
Стресс +	51%	28%	<0,001
Приверженность правилам здорового питания +	56%	71%	<0,028
ИМТ (Z-score >±1)	20%	21%	<0,819

Мы оценили уровень стресса, приверженность правильным пищевым привычкам и ИМТ в зависимости от продолжительности (количества времени в часах) ночного сна. Депривацию сна (недостаток, недосып) определяли как уровень ночного сна менее 8 часов [3, 4]. Подростки, испытывающие депривацию сна, значимо

чаще отмечают наличие стресса в школе и семье и значительно больше привержены правильным пищевым привычкам. Депривация сна не ассоциирована с отклонениями менее/более чем на 1 Z-score ИМТ по данным нашего исследования.

Оценка уровня стресса, приверженности здоровому питанию и Z-score ИМТ в зависимости от физической активности подростков показала, что подростки, регулярно посещающие уроки физической культуры и секции, значительно реже отмечают наличие стресса и значительно больше привержены правильным пищевым привычкам.

Таблица 4

Уровень стресса, приверженность правильному питанию и ИМТ в зависимости от физической активности подростков

	Регулярная физическая активность +	Регулярная физическая активность –	Р
Стресс +	34%	64%	<0,001
Приверженность правилам здорового питания +	67%	52%	<0,031
ИМТ (Z-score >±1)	16%	32%	<0,407

Обсуждение результатов

Более половины подростков соблюдают правила здорового питания и в целом привержены правильным пищевым привычкам. Подростки с депривацией сна значительно чаще отмечают наличие стресса в школе и семье, а регулярно посещающие уроки физической культуры и спортивные секции значительно реже отмечают наличие стресса и значительно больше привержены правильному питанию.

Результаты нашего исследования актуализируют важность формирования правильных пищевых привычек и здорового образа жизни в целом в подростковом возрасте, что соответствует современным тенденциям в области здравоохранения и профилактики заболеваний. Данные, полученные в ходе исследования, могут стать основой для более глубоких и долгосрочных исследований в области здоровья подростков – сравнительных исследований в разных регионах, изучения динамики изменения пищевых привычек и образа жизни подростков в течение нескольких лет, разработки целевых программ профилактики с учетом выявленных факторов риска.

К ограничениям данного исследования следует отнести недостаточность выборки – исследование проведено среди подростков, обучающихся в двух образовательных организациях города Сыктывкара. Это ограничивает возможность обобщения результатов на более широкую популяцию подростков. Хотя исследование и выявляет некоторые взаимосвязи (например, между депривацией сна, стрессом и приверженностью здоровому питанию), для более глубоких выводов не хватает данных о других потенциально значимых факторах, которые могли бы влиять на здоровье подростков. Нельзя исключить, что на достоверность результатов могли повлиять анонимность опроса, а также желание скрыть стигматизирующую информацию (например, лишний вес, неприверженность правильным пищевым привычкам).

В современном мире фастфуд становится частью культуры питания, при этом дети и подростки не исключение [5]. По данным систематического обзора [6],

потребление фастфуда имеет положительную корреляционную связь с избыточной массой тела у взрослого населения. По данным проспективного исследования, проведенного в США, выявлена положительная корреляция между увеличением потребления фастфуда и ростом индекса массы тела у подростков [7]. По данным нашего исследования, из 81% положительно ответивших на вопрос о посещении кафе с фастфудом, более половины (63%) отметили, что употребляют фастфуд не чаще 1 раза в месяц / 2 недели. Среди опрошенных нами раз в неделю и чаще посещали кафе-фастфуд 17,5%. В австралийском исследовании 44% подростков 17 лет употребляют еду навынос чаще чем раз в неделю [8]. Не посещают кафе с фастфудом, по результатам нашего исследования, всего 19% опрошенных, в то время как по данным аналогичного исследования, проведенного в Российской Федерации (г. Самара), – 42% [9]. Важно обратить внимание родительского сообщества и образовательных организаций на неблагоприятную тенденцию к потреблению фастфуда подростками, поскольку энергоемкая пища с высоким содержанием сахара, жира, соли является нездоровой и несет неблагоприятные последствия для здоровья подростка. Следует отметить, что, по данным нашего исследования, чипсы и сухарики не реже одного раза в неделю употребляет каждый четвертый подросток. По данным исследования, проведенного среди подростков в Норвегии, употребление чипсов не реже одного раза в неделю составило 66% [10]. Одна из основных проблем употребления чипсов и сухариков – содержание в них большого количества жира (трансжиров), соли и пищевых добавок, оказывающих негативное влияние на здоровье человека [11].

Высокое потребление сахаросодержащих напитков связано с увеличением веса и хроническими заболеваниями [10]. Доля подростков, употребляющих сладкие газированные напитки чаще чем раз в неделю, в нашем исследовании составила 22,6%, в то время как в аналогичном исследовании у подростков в Бельгии – в три раза больше – 74,0% [12]. По данным норвежского исследования среди студентов 15–17 лет (93% опрошенных), ежедневное употребление безалкогольных сахаросодержащих напитков превалирует у юношей (61,0%) по сравнению с девушками (31,8%). Скорректированное отношение шансов ежедневного употребления напитков с добавленным сахаром у юношей и девушек составило 3,74 (95%-ный ДИ (доверительный интервал) 2,68–5,22) [10]. Не добавлять дополнительно сахар в горячие напитки (чай, кофе), по нашим данным, предпочитают 45% подростков. Сопоставимые результаты получены исследователями в Польше – 41% [13].

Важно обратить внимание на содержание в рационе ребенка подросткового возраста белка с высокой питательной ценностью. К категории наиболее ценных продуктов питания относятся мясо и мясопродукты, поскольку входящие в их состав компоненты служат исходным материалом для построения тканей и для покрытия высоких энергетических затрат организма подростка. Колбасно-сосисочные изделия относятся к группе мясных продуктов, однако их пищевая ценность уступает мясу, а в составе присутствуют скрытый жир и пищевые добавки. Наличие в рационе колбасно-сосисочных изделий среди опрошенных нами подтвердили 55% участников, схожие результаты получены исследователями в Санкт-Петербурге, где колбасы регулярно включали в рацион 61% и сосиски – 29% опрошенных подростков [14]. По данным опросного исследования, проведенного среди студентов вузов в г. Саратове,

95% опрошенных употребляют колбасные изделия, но только 14% опрошенных включают колбасы в рацион ежедневно, 26% – еженедельно, а 49% – очень редко [15]. Таким образом, удобство использования, доступность продукта, вкусовые качества колбасно-сосисочных изделий повышают представленность в рационе современной молодежи. В докладе Международного агентства по изучению рака, входящего во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), опубликованном в 2015 году, было указано, что чрезмерное употребление переработанного мяса может быть причиной развития у человека раковых опухолей [16].

Очень редкое употребление овощей и фруктов (1 раз в неделю) в нашем исследовании отметили 10,5% и 14,0% детей соответственно. По данным исследования, проведенного в Казахстане, у 17,3% подростков 15–16 лет фрукты присутствуют в рационе с периодичностью один раз в неделю [17]. По нашим данным, половина респондентов употребляют свежие овощи и фрукты ежедневно. Метаанализ 98 исследований с участием школьников (12–17 лет) (2019) показал, что в среднем подростки употребляли фрукты 1,43 раза в день, овощи – 1,75 раза в день [18]. Большой объем эпидемиологических данных свидетельствует о том, что высокое потребление фруктов и овощей помогает укрепить здоровье и предотвратить хронические заболевания [18].

Регулярность приемов пищи важна для поддержания здоровья, физической активности и умственной работоспособности подростков, находящихся в фазе интенсивного роста. По результатам нашего анкетирования, 73% подростков питаются не менее 3–4 раз в день. Сопоставимые данные получены среди польских подростков 15–19 лет – 72% [13] и школьников самого северного региона России – Республики Саха (Якутия) – 74% респондентов питаются 3–4 раза в день [19]. Ежедневный завтрак, по нашим данным, присутствует в рационе 57% опрошенных, что сопоставимо с данными норвежских подростков – 51% [10]. В Республике Саха (Якутия) доля приверженных к завтраку выше – 71,5% [19]. Последний прием пищи не менее чем за 2 часа до сна, по нашим данным, имеют почти половина (48,3%) подростков. Аналогичные данные получены у якутских подростков – 52,9% [19], а анонимный опрос подростков 15–18 лет в г. Иваново показал лучший результат – 73%.

Продолжительность сна подростка – необходимое условие нормального уровня психического и физического здоровья подрастающего поколения. Показано, что продолжительность сна больше страдает у школьников выпускных классов (9-го и 11-го) и в среднем составляет $6 \pm 0,5$ часа, при этом у 10-классников этот показатель выше – $8 \pm 0,5$ часа [20]. 87% школьников 10-го класса сельскохозяйственного района Сибири спят менее 8 часов в сутки, не соблюдают гигиену сна и режим чередования сна и бодрствования [21]. По нашим данным, более половины подростков имеют депривацию сна – 69,2%. Считаем, что депривация сна у подростков имеет многофакторное влияние и связана как со «световым загрязнением» [22, 23], так и с информационной перегрузкой [24], режимом и характером питания [25], иными факторами.

Неожиданным результатом стала более высокая приверженность здоровому питанию среди подростков с депривацией сна (56% против 71% в группе с нормальной продолжительностью сна, $p=0,028$). Это может объясняться несколькими причинами: 1) эффект «здорового сознания» – подростки, осознающие свой недосып, компенсаторно стараются соблюдать диету; 2) социальная

желательность ответов (те, кто меньше спит, могли завышать свою приверженность ЗОЖ); 3) недостаточная чувствительность вопроса о «правилах здорового питания» – он не был детализирован по отдельным компонентам рациона. Для проверки этой гипотезы необходимы проспективные исследования с объективным мониторингом сна и питания.

Физическая активность также является важным фактором, обеспечивающим физическое и психическое здоровье подростка, улучшающим школьную успеваемость и когнитивную функцию [17]. Стремление к спорту и высокому уровню физической активности, приобретенное в школьном возрасте, может сохраняться на протяжении всей жизни, тогда как более низкие ее уровни и малоподвижный образ жизни могут провоцировать ожирение [26]. По нашим данным, только 82,5% подростков регулярно посещают уроки физической культуры, а более половины (53,7%) не посещают спортивные кружки и секции. Регулярное посещение уроков физической культуры и спортивных секций ассоциировано с уменьшением стресса и увеличением приверженности правильным пищевым привычкам. В исследовании, проведенном в Казахстане (Алматы), выявлены как гендерные, так и возрастные различия среди подростков по отношению к физической активности: более высокая частота ежедневной физической активности зафиксирована среди 11-летних мальчиков по сравнению с 17-летними – почти двукратная. Такая же картина отмечена и для девочек, при этом снижение показателя с 11-ти к 17-летнему возрасту выражено еще в более значительной степени – почти пятикратное [17]. Выявленная невысокая приверженность подростков к спорту и регулярным физическим нагрузкам, по данным нашего исследования, диктует необходимость более широкого внедрения программ, повышающих физическую активность как в образовательных организациях, так и в семье, в общественных пространствах городов и сел.

Заключение

Переход от подросткового возраста к взрослой жизни является критическим периодом в отношении изменений в поведении, связанном со здоровьем. В целом, по данным нашего исследования, подростки продемонстрировали приверженность правильным пищевым привычкам и здоровому питанию. Однако такие формы поведения, ставящие под угрозу здоровье, как недостаточное количество ночного сна, малоподвижный образ жизни, также свойственны определенной доле подростков, что требует пристального внимания медицинского сообщества и незамедлительных мер для формирования программ профилактики, направленных на сохранение и укрепление здоровья школьников старшего возраста.

Благодарность. Мы хотели бы поблагодарить руководство МАОУ «Средняя общеобразовательная школа № 16 г. Сыктывкара с углубленным изучением отдельных предметов» и ГАОУ Республики Коми «Лицей для одаренных детей», учителей, школьников за участие в проведении данного исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные проблемы состояния здоровья подростков // Практическая медицина. 2022. Т. 20. № 7. С. 28–33. [Mal'tsev S. V., Mansurova G. Sh. Modern problems of adolescents' health. *Practical Medicine*. 2022; 20 (7): 28–33. (In Russ.)]
2. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. Available at: who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed 08.12.2025).
3. СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (в редакции Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 30.12.2022 № 24. [SanPiN 1.2.3685–21 «Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya» (in the edition of the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 30.12.2022 No. 24). (In Russ.)]
4. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S.M. et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015 Mar.; 1 (1): 40–43. DOI: 10.1016/j.sleh.2014.12.010.
5. Цутиева А.Ш., Дзгоева Ф.Х. Фастфуд и ожирение – под угрозой дети и подростки? // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19. № 1. С. 106–115. [Tsutueva A. Sh., Dzgoeva F. Kh. Fast food and obesity: risks to children and adolescents? *Obesity and metabolism*. 2022; 19 (1): 106–115. (In Russ.)] DOI: 10.14341/omet12755.
6. Lin M., Pan L., Tang L. et al. Association of eating speed and energy intake of main meals with overweight in Chinese pre-school children. *Public Health Nutr*. 2014; 17 (9): 2029–2036. DOI: 10.1017/S1368980013002176.
7. Niemeier H. M., Raynor H. A., Lloyd-Richardson E. E. et al. Fast Food Consumption and Breakfast Skipping: Predictors of Weight Gain from Adolescence to Adulthood in a Nationally Representative Sample. *J. Adolesc. Heal*. 2006; 39 (6): 842–849. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2006.07.001.
8. Gopinath B., Flood V.M., Burlutsky G. et al. Frequency of takeaway food consumption and its association with major food group consumption, anthropometric measures and blood pressure during adolescence. *British Journal of Nutrition*. 2016; 115 (11): 2025–2030. DOI: 10.1017/S000711451600101X.
9. Ивановская Ю.О., Шигапов Д.М. Характер пищевых привычек у детей и подростков // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов V Всероссийской (79-й итоговой) студенческой научной конференции. Самара, 2011 С. 129–130. [Ivanovskaya Yu. O., Shigapov D. M. Kharakter pishchevykh privyechek u detey i podrostkov // *Студенческая наука и медицина XXI века: traditsii, innovatsii i prioritety: sbornik materialov V Vserossiyskoi (79 Itogovoi) studencheskoi nauchnoi konferentsii*. Samara, 2011 P. 129–130. (In Russ.)]
10. Skeie G., Sandvør V., Grimnes G. Intake of Sugar-Sweetened Beverages in Adolescents from Troms, Norway-The Tromsø Study: Fit Futures. *Nutrients*. 2019; 11 (2): 211. DOI: 10.3390/nu11020211.
11. Макогонюк А.А. В чем опасность употребления чипсов и их воздействие на организм подростков // Сборник материалов III Международной студенческой научно-практической конференции среди образовательных учреждений СПО, Орел, 2019. Том 1. С. 141–145. [Makogonyuk A. A. V chem opasnost' upotrebleniya chipsov i ikh vozdeystvie na organizm podrostkov. *Sbornik materialov III Mezhdunarodnoy studencheskoy nauchnoprakticheskoy konferentsii sredi obrazovatel'nykh uchrezhdeniy SPO. Orel; 2019. Vol. 1. P. 141–145. (In Russ.)]*
12. Desbouys L., De Ridder K., Rouche M., Castetbon K. Food Consumption in Adolescents and Young Adults: Age-Specific Socio-Economic and Cultural Disparities (Belgian Food Consumption Survey 2014). *Nutrients*. 2019 Jul. 4; 11 (7): 1520. DOI: 10.3390/nu11071520.
13. Mizia S., Felińczak A., Włodarek D., Syrkiewicz-Świtała M. Evaluation of Eating Habits and Their Impact on Health among Adolescents and Young Adults: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18 (8): 3996. DOI: 10.3390/ijerph18083996.
14. Кордюкова Л.В., Беленцова Ю.С. Оценка фактического питания, пищевого поведения и образа жизни учащихся средних и старших классов // Актуальные вопросы гигиены: сборник научных трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2024. С. 95–107. [Kordyukova L. V., Belentsova Yu. S. Otsenka fakticheskogo pitaniya, pishchevogo povedeniya i obraza zhizni uchashchisya srednikh i starshikh klassov // *Актуальные вопросы гигиены: sbornik nauchnykh trudov IX Vserossiyskoy nauchnoprakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg: Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni I.I. Mechnikova*; 2024. P. 95–107. (In Russ.)]
15. Ажигитова А.Р., Конкина Е.А., Пичугина Н.Н. Роль колбасных изделий в рационе питания современной молодежи // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 698–699. [Akzhigitova A. R., Konkina E. A., Pichugina N. N. Rol' kolbasnykh izdeliy v ratsione pitaniya sovremennoy molodezhi. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6 (5): 698–699. (In Russ.)]
16. Bouvard V., Loomis D., Guyton K. Z. et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1.
17. Токмурзиева Г.Ж., Утеулиев Е.С., Попова Т.В. и др. Социальные детерминанты и здоровье подростков крупного мегаполиса: пищевое поведение и физическая активность // Journal of Health Development. 2018. Т. 3. № 28. С. 57–66. [Tokmurzieva G. Zh., Uteuliev E. S., Popova T. V. et al. Social Determinants and Health of Adolescents of the Large Megapolis: Food Behavior and Physical Activity. *Journal of Health Development*. 2018; 3 (28): 57–66. (In Russ.)]
18. Rasmussen M., Krølner R., Klepp K. I. et al. Determinants of fruit and vegetable consumption among children and adolescents: a review of the literature. Part I: quantitative studies. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act* 3, 22 (2006). DOI: 0.1186/1479-5868-3-22.
19. Баттахова С.Н., Лебедева У.М., Чиряева Л.М., Степанов К.М. Особенности пищевых привычек у детей и подростков самого северного региона России // Арктика – территория стратегических научных исследований: Сборник трудов II Арктического конгресса. Якутск: Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 2024. С. 36–40 [Battakhova S. N., Lebedeva U. M., Chiryayeva L. M., Stepanov K. M. Osobennosti pishchevykh nrayov u detey i podrostkov samogo severnogo regiona Rossii. *Arktika – territoriya strategicheskikh nauchnykh issledovaniy: Sbornik trudov II Arkticheskogo kongressa. Yakutsk: Severo-Vostochnyy federal'nyy universitet im. M. K. Ammosova*, 2024. P. 36–40 (In Russ.)]
20. Ненахова Е.В., Овчинников Н.А., Шантуева Н.А. Особенности нарушения сна подростков // Эпомен: медицинские науки. 2022. № 5. С. 113–120. [Nenakhova E. V., Ovchinnikov N. A., Shantueva N. A. Features of adolescent sleep disorders. *Epomen: Medical Sciences*. 2022; 5: 113–120 (In Russ.)]
21. Газенкамф К.А., Омеленчук Р.К., Емельянова и др. Циркадные нарушения сна у школьников старших классов сельскохозяйственного района Сибири // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12. № 2. С. 40–42. [Gazenkamp K. A., Omelenchuk R. K., Emelyanova V. N. et al. Circadian sleep disorders in schoolchildren of countryside of Siberia // *Russian Journal of Child Neurology*. 2017; 12 (2): 40–42. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-40-42.
22. Кельмансон И.А. Экологические и клинико-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон – бодрствование у детей и подростков // Биосфера. 2015. Т. 7. № 1. С. 131–145. [Kelmanson I. A. Environmental, biological, and clinical aspects of circadian sleep – wake rhythm disorders in children and adolescents. *Biosfera*. 2015; 7 (1): 131–145. (In Russ.)]
23. Губин Д. Г., Полуэктов М.Г. Световая гигиена, биологические ритмы и нарушения сна // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20. № 33. С. 6–12. [Gubin D. G., Poluektov M. G. Light Hygiene, Biological Rhythms and Sleep Disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024; 20 (33): 6–12. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-33-6-12.
24. Пчелина П.В., Сурсаев В.А., Полуэктов М.Г. Информационная перегрузка и нарушения сна // Медицинский совет. 2022. Том 16. № 11. С. 54–60. [Pchelina P. V., Sursaev V. A., Poluektov M. G. Information overload and sleep disorders. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16 (11): 54–60. (In Russ.)]
25. Нарбут А.М., Полуэктов М.Г. Влияние характера и режима питания на сон человека // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19. № 41. С. 12–18. [Narbut A. M., Poluektov M. G. Sleep and Nutrition: Diet's Effect on Sleep. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19 (41): 12–18. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-41-12-18.
26. Strong W.B., Malina R.M., Blimkie C.J., Daniels S.R. et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 146 (6): 732–737.

ВЛИЯНИЕ ЗУБНОЙ ПАСТЫ С БЕТУЛИНОМ НА СКОРОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ЗУБНОГО НАЛЕТА И ПАРОДОНТОПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ

Кренева В. А., Громова С. Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: kf32@kirovgma.ru

Заболевания пародонта являются серьезной и часто встречающейся проблемой в стоматологической практике. В Российской Федерации высокая распространенность данных заболеваний наблюдается как среди пожилых, так и среди молодых пациентов. Регулярные гигиенические процедуры, выполняемые пациентами в домашних условиях, имеют важное значение на этапе поддерживающей терапии и для профилактики стоматологических заболеваний. Для оценки гигиенического состояния рта предложено большое количество индексов, одним из которых является Axelsson's plaque formation rate index (PFRI). Цель исследования: оценить влияние зубной пасты с бетулином на пародонтопатогенную микрофлору и индекс PFRI. Исследование проведено на базе кафедры стоматологии Кировского ГМУ. В исследовании принимал участие 31 человек, который пользовался зубной пастой с бетулином в течение 45 дней. Обследование и забор материала проводился на 1-й, 14-й, 28-й и 45-й день. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ STATISTICA 12.0 и Microsoft Excel. Все исследуемые изначально имели высокие значения индекса PFRI. После 14 дней использования зубной пасты с бетулином индекс PFRI снизился на 31% и уменьшилось количество *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia*. Рекомендуемая длительность использования зубной пасты с бетулином составляет 2 недели. Данное средство гигиены можно использовать для профилактики заболеваний пародонта и для сокращения сроков подготовки к консервативному лечению пародонтита.

Ключевые слова: бетулин, профилактика, индивидуальная гигиена рта, индекс PFRI.

INFLUENCE OF TOOTHPASTE CONTAINING BETULIN ON DENTAL PLAQUE ACCUMULATION AND GINGIVAL MICROFLORA

Kreneva V. A., Gromova S. N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia, (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: kf32@kirovgma.ru

Periodontal disease is a serious and common problem in dental practice. In the Russian Federation, a high prevalence of the disease is observed among both elderly and young patients. Home oral care is an important part of dental disease prevention. A large number of indices have been proposed to assess oral health, Axelsson's plaque formation rate index (PFRI) is one of them. Our study aims to evaluate the effect of betulin toothpaste on periodontal pathogens and PFRI index. The study was conducted at the Department of Dentistry of Kirov State Medical University. The study included 31 people who used betulin toothpaste for 45 days. The examination and collection of material were carried out on days 1, 14, 28 and 45. Statistical data processing was carried out using STATISTICA 12.0 and Microsoft Excel. All the subjects initially had high PFRI. After 14 days of using betulin toothpaste, their PFRI decreased by 31%. The number of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Prevotella intermedia* also decreased. The recommended duration of using the prescription toothpaste is 2 weeks. It can be used to prevent periodontal disease and to shorten a preparation period for conservative-endodontic treatment of periodontitis.

Keywords: betulin, prevention, personal oral hygiene, PFRI index.

Введение

Заболевания пародонта представляют собой значимую и широко распространенную проблему в стоматологии. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. На территории Российской Федерации отмечается высокая частота встречаемости заболеваний пародонта как у пожилых, так и у молодых людей [2].

Воспалительные заболевания пародонта могут быть взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми патологиями, считаются фактором риска неблагоприятных исходов беременности, включая преждевременные роды, задержку внутриутробного роста плода, низкий вес при рождении, преэклампсию и гестационный диабет [3, 4]. Предполагается связь пародонтита с болезнью Альцгеймера [5]. Кроме того, заболевания пародонта мо-

гут приводить к потере зубов, что оказывает комплексное негативное воздействие на организм. Нарушается нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, снижается общее качество жизни [6].

Многочисленные исследования подтвердили, что воспалительные заболевания пародонта не возникают без наличия биопленки [7]. К пародонтопатогенам 1-го порядка («красный комплекс» по Socransky) относят такие микроорганизмы, как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola* относятся к пародонтопатогенам 2-го порядка – «оранжевый комплекс» [8]. Образование зубного налета и зубной бляшки в большинстве случаев вызвано двумя основными причинами: плохая гигиена полости рта или ее отсутствие и нарушение механизмов естественного самоочищения зубов.

В глобальной стратегии и плане действий по охране здоровья полости рта ВОЗ на 2023–2030 гг. говорится о принятии мер национальной политики по охране здоровья полости рта, направленных на устранение общих факторов риска, а также социальных и коммерческих детерминант развития тяжелых заболеваний пародонта [9].

Соблюдение правил индивидуальной гигиены полости рта служит фундаментом для профилактики стоматологических заболеваний.

Зубная паста и щетка являются основными средствами и предметами гигиены рта. Каждая зубная паста имеет свой определенный состав и назначение. На рынке широко представлены зубные пасты с противовоспалительным эффектом, содержащие антисептики или природные компоненты. В последнее время все больше пациентов отдают предпочтение зубным пастам с натуральным составом. В связи с этим актуальными являются разработка и исследование новых противовоспалительных компонентов природного происхождения.

Кафедрой стоматологии Кировского ГМУ получен патент на изобретение зубной пасты с бетулином [10].

Бетулин – это основной компонент бетулинола, являющегося комплексом тритерпеноидов коры березы [10]. Бетулин может проявлять антибактериальное действие, обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом [11, 12].

Для оценки гигиенического состояния полости рта применяют различные индексы. Индекс PFRI предназначен для количественной оценки условий и факторов, влияющих на образование зубного налета [13]. Этот индекс позволяет оценить вероятность возникновения кариеса у отдельных лиц. Скорость образования зубного налета зависит от количественного и качественного состава бактериальной флоры, скорости слюноотделения и других свойств ротовой жидкости, характера питания, применения фторидсодержащих профилактических продуктов, анатомических особенностей поверхностей зубов [14].

Цель исследования: оценить влияние зубной пасты с бетулином на пародонтопатогенную микрофлору и индекс PFRI.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе кафедры стоматологии Кировского государственного медицинского университета. После подписания добровольного информированного согласия в исследовании принял участие 31 человек в возрасте от 19 до 23 лет, медианный возраст 20 лет. Исследуемые пользовались зубной пастой с бетулином 2 раза в день в течение 45 дней. Контроль за выбором зубной щетки не проводился. Осмотр и оценка индекса проводились на 1-й, 14-й, 28-й и 45-й дни исследования. В данном исследовании был применен индекс скорости образования зубного налета – Axelsson's plaque formation rate index (PFRI), который далеко не часто используется. Индекс PFRI определяли через 24 часа после профессиональной гигиены рта. С помощью индикатора зубного налета Sherbet в палочках окрашивали оральную и вестибулярную поверхности всех зубов. Оценка налета проводилась на 6 участках каждого зуба: мезио-щечной, мезио-язычной, щечной, язычной, дистально-щечной и дистально-язычной. При выявлении налета каждой поверхности присваивался 1 балл.

Расчет индекса проводился по формуле:

$$PFRI = \frac{\text{Сумма баллов} \times 100}{\text{Количество зубов} \times 6}$$

Интерпретация индекса:

1-я степень – от 1% до 10%, очень низкий уровень развития кариеса.

2-я степень – от 11% до 20%, низкий уровень.

3-я степень – от 21% до 30%, умеренный.

4-я степень – от 31% до 40%, высокий.

5-я степень – более 40%, очень высокий риск развития кариеса.

Данный индекс опосредованно свидетельствует об изменении структуры ротовой жидкости и, соответственно, о скорости образования мягкого налета на зубах.

Забор биологического материала производили из межзубного промежутка центральных резцов с помощью стерильных бумажных пинов. Микробиологическое исследование включало проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. При постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали наборы «ДНК-экспресс», «Дентоскрин» комплектации OneStep-PB-96 (НПФ «Литех», Россия). На первом этапе выделяли ДНК бактерий экспресс-методом, на втором этапе готовили реакционные смеси с праймерами известных пародонтопатогенных бактерий, детекцию проводили в амплификаторе IQ-5 компании Bio-Rad (США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ STATISTICA 12.0 и Microsoft Excel.

Статистическая обработка данных включала описательную и аналитическую статистику. Выполнена проверка на нормальность распределения количественных учетных данных с помощью критерия Шапиро–Уилка, которая показала, что все данные имеют отличное от нормального распределение. Количественные данные, имеющие отличное от нормального распределение, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q₁–Q₃). Статистический анализ включал оценку статистической значимости различий количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение. Оценка парных количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение, выполнена с помощью Т-критерия Уилкоксона. В качестве критерия оценки уровня статистической значимости различий (p) выбрано значение p<0,05.

Результаты и их обсуждение

До исследования индекс PFRI в данной группе составлял 38,5% [31,5;39,2] и соответствовал 4-й степени, что указывает на высокий риск возникновения кариеса и повышенный риск развития гингивита.

На рис. 1 показано изменение индекса скорости образования зубного налета на протяжении исследования.

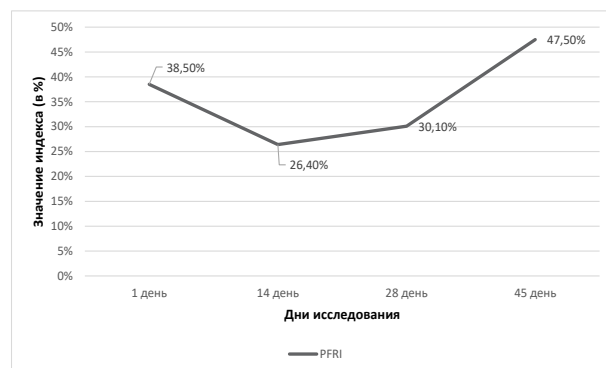


Рис. Изменение индекса PFRI на протяжении исследования (в %)

Индекс PFRI на 14-й день использования зубной пасты с бетулином снизился на 31%, его значение составило 26,4% [19,6; 27,8], $p < 0,01$ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение значений индекса PFRI на 1-й и 14-й дни исследования

Группа	Значение индекса PFRI (Me; Q ₁ –Q ₃ , %) до исследования	Значение индекса PFRI (Me; Q ₁ –Q ₃ , %) на 14-й день исследования	Уровень статистической значимости; p
Бетулин (n=31)	38,5 [31,5; 39,2]	26,4 [19,6; 27,8]	<0,01*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

На 28-й день исследования произошло увеличение значений индекса скорости образования зубного налета на 14% по сравнению с 14-м днем (30,1% [25,1; 36,5], $p > 0,05$). С 28-го по 45-й день исследования индекс PFRI резко возрос на 58% и составил 47,5% [42,1; 49,7], $p < 0,01$ (табл. 2). Возможно, это указывает на кратковременный эффект бетулина. Нужно учитывать, что на скорость образования зубного налета влияет множество факторов, таких как общая популяция бактерий полости рта, качество бактериальной флоры полости рта, анатомия и морфология поверхности зубного ряда, скорость саливации и другие свойства слюны, потребление ферментируемых углеводов, подвижность языка и губ, воздействие жевательных сил, индивидуальные привычки гигиены, поэтому не для всех пациентов использование только зубных паст с активными компонентами может быть достаточным для снижения скорости образования зубного налета.

Таблица 2

Сравнение значений индекса PFRI на 1-й и 14-й дни исследования

Группа	Значение индекса PFRI (Me; Q ₁ –Q ₃ , %) на 28-й день исследования	Значение индекса PFRI (Me; Q ₁ –Q ₃ , %) на 45-й день исследования	Уровень статистической значимости; p
Бетулин (n=31)	30,1 [31,5; 39,2]	47,5 [42,1; 49,7]	<0,01*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Изменение количества пародонтопатогенных микроорганизмов во время исследования представлено на рис. 2.

До исследования количество *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* составляло $1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^3$] КОЕ/мл. При использовании зубной пасты с бетулином, количество *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* не изменилось к 14-му дню ($1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^3$] КОЕ/мл, $p > 0,05$), затем увеличилось в 10 раз к 28-му дню исследования ($1,00 \times 10^3$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^3$] КОЕ/мл, $p > 0,05$) и на 45-й день вернулось к первоначальному значению $1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^3$] КОЕ/мл, $p > 0,05$).

Численность *Porphyromonas gingivalis* до начала исследования составляла $1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^4$] КОЕ/мл и на 14-й день эксперимента снизилась в 1,8 раза ($5,50 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^2$] КОЕ/мл, $p < 0,01$), (табл. 3), затем на 28-й день уменьшилась еще в 5,5 раза по сравне-

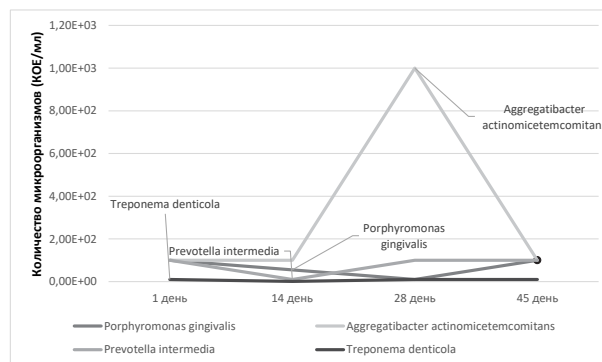


Рис. 2. Изменение количества пародонтопатогенных микроорганизмов с 1-го по 45-й день исследования (в КОЕ/мл)

нию с 14-м днем и составила $1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^2$], $p > 0,05$. К 45-му дню исследования число *Porphyromonas gingivalis* возросло в 10 раз и вернулось к исходному уровню ($1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^2$] КОЕ/мл, $p > 0,05$).

Количество *Treponema denticola* до исследования составило $1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^2$] КОЕ/мл и на 14-й день эксперимента редуцировалось в 10 раз ($1,00 \times 10^0$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^0$] КОЕ/мл, $p < 0,01$), (табл. 3). Затем к 28-му дню численность *Treponema denticola* вернулась к первоначальному значению ($1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^1$] КОЕ/мл, $p > 0,05$) и не менялась до конца исследования.

Количество *Prevotella intermedia* до эксперимента составляло $1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^3$] КОЕ/мл и также снизилось в 10 раз на 14-й день ($1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^2$] КОЕ/мл, $p < 0,01$), (табл. 3), далее увеличилось к 28-му дню ($1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^2$] КОЕ/мл, $p > 0,05$) и сохраняло свое значение до завершения исследования.

Таблица 3

Сравнение количества пародонтопатогенных микроорганизмов на 1-й и 14-й дни исследования. Данные представлены в виде Me и межквартильного размаха (Q₁–Q₃)

	1-й день исследования (КОЕ/мл)	14-й день исследования (КОЕ/мл)	Уровень статистической значимости; p
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	$1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^3$]	$1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^3$]	0,7
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	$1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^4$]	$5,50 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^2$]	<0,01*
<i>Prevotella intermedia</i>	$1,00 \times 10^2$ [$1,00 \times 10^2$; $1,00 \times 10^3$]	$1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^1$; $1,00 \times 10^2$]	<0,01*
<i>Treponema denticola</i>	$1,00 \times 10^1$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^2$]	$1,00 \times 10^0$ [$1,00 \times 10^0$; $1,00 \times 10^0$]	<0,01*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Выводы

1. После 2 недель использования зубной пасты с бетулином произошла редукция индекса скорости образования зубного налета на 31%, далее наблюдалось его постепенное увеличение.

2. Чистка зубов зубной пастой с бетулином в течение 14 дней приводит к статистически значимому снижению количества *Porphyromonas gingivalis* в 1,8 раза, количества *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* – в 10 раз. Изменение количества *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* не имело статистической значимости.

Из вышесказанного можно сделать заключение, что оптимальный срок использования зубной пасты с бетулином составляет 2 недели. Указанное средство гигиены

можно использовать для профилактики заболеваний пародонта, а также применение данного продукта сокращает срок подготовки к консервативному лечению пародонтита до 14 дней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Olujitan M., Ayanbadejo P.O., Umeizudike K. et al. Periodontal diseases in Africa. *Periodontol.* 2000. 2025 Jun; 98 (1): 45–55. DOI: 10.1111/prd.12617. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39494604; PMCID: PMC12842875.
2. Кайсина Т.Н., Гужавина Н.А., Мальцева О.А. и др. Сравнительная характеристика стоматологического статуса населения города Кирова и Российской Федерации в различных возрастных группах во временном аспекте // Вятский медицинский вестник. 2023. № 2 (78). С. 85–88. [Kaysina T.N., Guzhavina N.A., Mal'tseva O.A. et al. Comparative characteristics of the dental status of the population of Kirov and the Russian Federation in different age groups in the temporal aspect. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 2 (78): 85–88. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2023-2-85-88.
3. Ивасюк Г.В., Скочычева Л.Д., Собачкина Л.П. Влияние заболеваний пародонта на развитие сердечно-сосудистой патологии у спортсменов // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Сборник научных трудов (в рамках Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Хабаровск, 2015. С. 27–28. [Ivasyuk G. V., Skovycheva L. D., Sobachkina L. P. Vliyaniye zabolevaniy parodonta na razvitiye serdechno-sosudistoi patologii u sportsmenov. *Dokazatel'naya meditsina – osnova sovremennogo zdoravookhraneniya: Sbornik nauchnykh trudov (v ramkakh Natsional'nogo goda bor'by s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami)*. Khabarovsk, 2015. P. 27–28. (In Russ.)]
4. Komine-Aizawa S., Aizawa S., Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019 Jan; 45 (1): 5–12. DOI: 10.1111/jog.13782. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094895.
5. Borsa L., Dubois M., Sacco G., Lupi L. Analysis of the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Sep 3; 18 (17): 9312. DOI: 10.3390/ijerph18179312. PMID: 34501899.
6. Разбойникова Д.А., Соловьева Ю.А. Влияние заболеваний пародонта на качество жизни, ассоциированное со здоровьем полости рта // Российский медицинский журнал. 2020. № 5. С. 274–278. [Razboynikova D.A., Solov'yova Yu.A. Effects of periodontal diseases in the quality of life associated with oral health. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2020; 5: 274–278. (In Russ.)] DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-5-274-278.
7. Manoil D., Parga A., Bostanci N., Belibasakis G.N. Microbial diagnostics in periodontal diseases. *Periodontol.* 2000. 2024 Jun; 95 (1): 176–193. DOI: 10.1111/prd.12571. Epub 2024 May 26. PMID: 38797888.
8. Socranksy S. S. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1979; 6 (7): 16–21. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1979.tb02114.x.
9. Глобальная стратегия и план действий по охране здоровья полости рта на 2023–2030 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2024 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)]
10. Патент № 2784726 C1 Российская Федерация, МПК А61К 8/9789, А61К 8/25, А61К 8/34. Лечебно-профилактическая зубная паста на основе бетулина: № 2022127315: заявл. 20.10.2022: опубл. 29.11.2022 / Громова С.Н., Фалалеева Е.А., Гужавина Н.А. и др.; заявитель: ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. [Patent № 2784726 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A61K 8/9789, A61K 8/25, A61K 8/34. Lechebno-profilakticheskaya zubnaya pasta na osnove betulina: № 2022127315: zayavl. 20.10.2022: opubl. 29.11.2022 / Gromova S.N., Falaleeva E.A., Guzhavina N.A. et al.; zayavitel': Kirov SMU (In Russ.)]
11. Мальшева А.В. Противовоспалительный эффект зубной пасты с бетулином // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Материалы XXI Всероссийской научной заочной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Киров / Под редакцией Железнова Л.М., Разина М.П., Прокопьева Е.С., 2020. С. 444–446. [Malysheva A. V. Protivovospalitel'nyi ehffekt zubnoi pasty s betulinom. *Molodezh' i meditsinskaya nauka v XXI veke: Materialy XXI Vserossiiskoi nauchnoi zaochnoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem*. Kirov: 2020. P. 444–446 (In Russ.)]
12. Creneva V.A. A safe and effective alternative for fluoride in a toothpaste // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2025. С. 416–417. [Creneva V.A. A safe and effective alternative for fluoride in a toothpaste // *Molodezh' i meditsinskaya nauka v XXI veke*. Kirov: Kirov SMU; 2025. P. 416–417. (In Russ.)]
13. Helm T. Der Plaque Formation Rakte Index (PFR1) nach Axelsson [Axelsson's plaque formation rate index (PFR1)]. *Phillip J. Restaur. Zahnmed.* 1986 Oct; 3 (5): 203–5. German. PMID: 3027748.
14. Шабалина К.И., Балахничева А.Д., Михеева С.А. Влияние типа питания на образование зубного налета // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста. 2024. С. 313–317. [Shabalina K.I., Balakhnicheva A.D., Mikheeva S.A. Vliyanie tipa pitaniya na obrazovanie zubnogo naleta. *Aktual'nye voprosy stomatologii detskogo vozrasta*. 2024: 313–317. (In Russ.)]

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.61-008.331:616.379-008.64

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-58-63

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ I ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Быков Ю. В.

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)

²ГБУЗ Краевая детская клиническая больница минздрава Ставропольского края, Ставрополь, Россия (355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3), e-mail: yubikov@gmail.com

Цель: обзор и систематизация данных по механизмам острого повреждения почек (ОПП) у детей и подростков с диабетическим кетоацидозом (ДКА) I типа. Поиск литературы был проведен в базах PubMed, Scopus и eLIBRARY с использованием ключевых слов: «acute kidney injury», «diabetic ketoacidosis», «children», «type 1 diabetes». Публикации за период 2015–2025 гг., на русском и английском языках, включались при наличии данных по патофизиологии ОПП при ДКА у детской и подростковой популяции. Исключались исследования с неполными данными или только на взрослых. Всего найдено 232 статьи, из которых 43 соответствовали критериям включения. ОПП при ДКА является мультифакторным состоянием, включающим гипергликемию, осмотическую полиурию, гиповолемию, эндотелиальную дисфункцию, митохондриальные нарушения, липотоксичность, воспаление и оксидативный стресс. Эти процессы приводят к повреждению проксимальных канальцев и клубочков, ускоряя прогрессирование хронической почечной недостаточности. Гипергликемия и гиповолемия инициируют преренальное повреждение, митохондриальная дисфункция и накопление активных форм кислорода усиливают клеточный стресс, а воспаление и нарушение липидного обмена способствуют фиброзу почечной паренхимы. Комплексное понимание патогенеза ОПП при ДКА позволяет разрабатывать целевые терапевтические подходы: нормализацию гликемии и объема циркулирующей крови, модуляцию эндотелиальной функции, снижение митохондриального и оксидативного стресса, а также контроль воспалительных процессов. Ранняя диагностика и вмешательство критически важны для предотвращения необратимого повреждения почек у детей и подростков с ДКА.

Ключевые слова: острое повреждение почек, диабетический кетоацидоз, сахарный диабет I типа, дети и подростки, патогенез.

PATHOGENESIS OF ACUTE KIDNEY INJURY CAUSED BY TYPE I DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (A LITERATURE REVIEW)

^{1,2}Bykov Yu. V.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Mira St., 310)

²Regional Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Stavropol Territory, Stavropol, Russia (355029, Stavropol, Semashko St., 3), e-mail: yubikov@gmail.com

The research aims to organize and review data on the mechanisms of acute kidney injury (AKI) in children and adolescents with type I diabetes mellitus (T1DM) presenting with diabetic ketoacidosis (DKA). The literature search was conducted using the PubMed, Scopus, and eLibrary databases. The following keywords were used: «acute kidney injury», «diabetic ketoacidosis», «children», and «type 1 diabetes». Publications from 2015 to 2025, in Russian and English, were included if they contained data on pathophysiology of acute kidney injury in pediatric and adolescent population. Studies with incomplete data or those conducted exclusively in adults were excluded. A total of 232 articles were identified, of which 43 met the inclusion criteria. AKI in DKA is a multifactorial condition involving hyperglycemia, osmotic polyuria, hypovolemia, endothelial dysfunction, mitochondrial impairment, lipotoxicity, inflammation, and oxidative stress. These processes lead to damage of proximal tubules and glomeruli, accelerating the progression of chronic kidney disease. Hyperglycemia and hypovolemia trigger prerenal injury, mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species accumulation exacerbate cellular stress, while inflammation and lipid metabolism disturbances promote fibrosis of renal parenchyma. A comprehensive understanding of AKI pathogenesis in DKA allows for development of targeted therapeutic strategies: normalizing glycemia and circulating volume, modulating endothelial function, reduction of mitochondrial and oxidative stress, and control of inflammation. Early diagnosis and intervention are critical to prevent irreversible kidney damage in children and adolescents with DKA.

Keywords: acute kidney injury, diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes mellitus, children and adolescents, pathogenesis.

Введение

Сахарный диабет I типа (СД1) в детском возрасте представляет собой одну из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем, что связано с нарастающей заболеваемостью и выраженным негативным влиянием на качество жизни пациентов [1–3]. Ежегодно дебют СД1 регистрируется у до 96 000 детей младше 15 лет, при этом на детский и подростковый возраст приходится до 90% всех случаев заболевания [4, 5].

Раннее начало СД1 ассоциируется с достоверным сокращением продолжительности жизни, преимущественно вследствие развития острых и хронических диабетических осложнений, включая поражение почек, сердечно-сосудистую патологию и нейрокогнитивные нарушения [1, 2]. Острое повреждение почек (ОПП) является у 40–60% пациентов с СД1 [6–9] и характеризуется тяжелым течением, склонностью к хронизации и прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [10–12]. Даже единичный эпизод ОПП у детей с СД1 повышает риск поражения органов-мишеней и неблагоприятных нейрокогнитивных исходов [13].

Диагностика ОПП осуществляется по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) на основании повышения сывороточного креатинина или снижения диуреза [7]. Основными факторами риска развития ОПП при СД1 у детей и подростков являются гипергликемия, усиливающая ишемическую чувствительность почечной паренхимы, и диабетический кетоацидоз (ДКА), сопровождающийся метаболическим ацидозом, дегидратацией и активацией систем воспалительного ответа [9, 10]. ДКА является тяжелым острым осложнением СД1, индуцирующим осмотический диурез и преренальное ОПП [6, 14–16]. При рецидивах ДКА частота ОПП у детей и подростков может достигать 80% [8, 13].

Осложненное вмешательство при ДКА способствует трансформации функционального ОПП во внутренние, включая острый канальцевый некроз, что в значительном числе случаев приводит к ХПН у 30% пациентов [6, 17]. Выраженное снижение объема циркулирующей крови нарушает экскреторную функцию почек, усугубляя метаболический ацидоз и способствуя дальнейшей дисфункции почечных канальцев [18]. Наличие ОПП осложняет коррекцию ацидоза при ДКА, увеличивает продолжительность госпитализации и повышает риск летального исхода у детей [19, 20].

Несмотря на существующие современные стандарты диагностики и терапевтические подходы, систематическое изучение патогенеза ОПП у детей с ДКА остается актуальной задачей. Нарушения осмотического баланса, канальцевой перфузии и глюконеогенеза формируют каскад метаболических и сосудистых изменений, которые прямо определяют тяжесть и исход ОПП.

Цель настоящей работы – представить аналитический обзор данных литературы о механизмах формирования ОПП при ДКА у детей и подростков с СД I типа, с акцентом на роль гипергликемии, гиповолемии, эндотелиальной дисфункции, гипоксии, митохондриальных нарушений, воспаления, оксидативного стресса и липотоксичности.

Проведены поиск и анализ публикаций в базах PubMed, Scopus и eLIBRARY, посвященных патофизиологии ОПП при ДКА у детей и подростков с СД I типа. В обзор включались преимущественно публикации 2015–2025 гг. на русском и английском языках, содержащие данные о гемодинамических, метаболических,

воспалительных, эндотелиальных, митохондриальных и оксидативных механизмах повреждения почек. Всего найдено 232 статьи, из которых 43 соответствовали критериям включения.

Патофизиология острого повреждения почек при ДКА

Развитие ОПП на фоне ДКА определяется сочетанным действием гемодинамических, метаболических, воспалительных и клеточно-энергетических нарушений. Структурно-функциональные изменения сосудистого русла и эпителия почечных канальцев сопровождаются усилением продукции цитокинов и хемокинов, развитием ишемии, воспалительной реакции и преимущественным поражением проксимальных канальцев [21]. Механизмы ОПП при ДКА тесно взаимосвязаны: гемодинамические и метаболические нарушения усиливают митохондриальный стресс, который, в свою очередь, активирует воспалительные и липотоксические каскады, создавая порочный круг повреждения почечной паренхимы.

Несмотря на то, что обзор сосредоточен на патогенезе ОПП у детей и подростков с ДКА, часть экспериментальных данных, описанных ниже (например, эндотелиальная дисфункция, митохондриальная дисфункция и липотоксичность), получена на взрослых пациентах или in-vitro-моделях. Эти данные использованы для интерпретации потенциальных механизмов в педиатрической популяции с учетом ограниченности прямых исследований у детей. Соответственно, выводы статьи интерпретируются с осторожностью и подчеркивают необходимость дальнейших многоцентровых клинических исследований именно в детской популяции.

Эндотелиальная дисфункция является центральным патогенетическим механизмом ОПП при ДКА, поскольку эндотелий регулирует сосудистый тонус, микроциркуляцию и почечную гемодинамику. При СД наблюдается снижение продукции оксида азота (NO), синтезируемого эндотелиальной оксид азота синтазой (eNOS), что уменьшает способность сосудов к эндотелий-зависимой вазодилатации и повышает чувствительность к вазоконстрикторным агентам. Вследствие этого нарушается распределение кровотока в почках, особенно в клубочках и корковом слое, что повышает риск ишемического повреждения нефронов [21].

Гипергликемия стимулирует образование активных форм кислорода (АФК), вызывая апоптоз эндотелиальных клеток и дополнительное снижение биодоступности NO, формируя порочный цикл оксидативного стресса (ОС) [21, 22]. Это усиливает клубочковую гиперфильтрацию, ремоделирование гломерул и повреждение проксимальных канальцев, способствуя развитию ОПП.

Однако большинство данных эндотелиальной дисфункции в патогенезе ОПП получены из in-vitro-исследований или моделей взрослых пациентов, и их экстраполяция на детей ограничена. Некоторые клинические исследования в педиатрической популяции подтверждают, что эндотелиальная дисфункция способствует ишемическому и окислительно-воспалительному повреждению нефронов, увеличивая риск формирования ОПП у детей с ДКА [22, 23].

При ДКА гипергликемия вызывает осмотическую полиурию, приводя к дегидратации, гиповолемии и снижению почечной перфузии. Это вызывает метаболический стресс в проксимальных канальцах, инициируя адаптивное снижение скорости клубочковой фильтрации за счет активации вазоконстрикции [6, 7, 12]. Длительные или повторные эпизоды гипергликемии формируют

эффект «гипергликемической памяти», когда клеточные и эпигенетические изменения сохраняются даже при нормальном гликемическом контроле. Эти процессы активируют внутриклеточные сигнальные каскады, включая TGF- β 1 и JAK-STAT, способствующие накоплению внеклеточного матрикса, фиброзу и структурным изменениям паренхимы почек, что ускоряет прогрессирование ХПН [24–26].

Повышенная фильтрация глюкозы через почки усиливает работу транспортеров в проксимальных канальцах, увеличивая потребность в АТФ и кислороде. В условиях ограниченной перфузии это приводит к энергетическому дефициту, гипоксии и повышенной восприимчивости почечных канальцев к апоптозу, что является прямым фактором формирования ОПП [27–30].

Следовательно, острая гипергликемия при ДКА выступает ключевым метаболическим стрессором для проксимальных канальцев. Даже кратковременные эпизоды могут запускать сигнальные каскады, способствующие фиброзу и структурным изменениям, что потенциально определяет тяжесть ОПП и риск перехода к ХПН. Это подчеркивает важность ранней коррекции гликемии для защиты почечной паренхимы у детей с ДКА.

Липидная сигнализация и липотоксичность играют ключевую роль в патогенезе ОПП при ДКА [24]. Нарушение липидного обмена и избыточное накопление липидов в почечной ткани оказывают прямое токсическое воздействие на клеточные структуры, включая подоциты, что нарушает фильтрационную функцию клубочков. Избыточное образование липидов индуцирует ОС, провоцирует воспалительные каскады и апоптоз клеток, усиливая повреждение паренхимы и нарушая гомеостаз нефронов [24].

Ключевые молекулы, такие как SMPDL3b и JAML, участвуют в регуляции липидного метаболизма и формировании липотоксического повреждения при ОПП. Экспериментальные данные показывают, что ингибирование этих компонентов может снижать повреждение почечной паренхимы и сохранять ее функцию [24, 31]. Дополнительно сигнальные пути VEGF-B и mTORC1 модифицируют липидный метаболизм, способствуя локальной инсулинорезистентности и усилению воспалительных процессов. Ингибирование этих каскадов в моделях позволяет уменьшить липидную нагрузку и метаболический стресс [24, 32, 33].

Однако большинство данных о липотоксичности получено на экспериментальных моделях, часто взрослых животных или клеточных линиях. Прямое влияние этих механизмов на детей с ДКА требует дальнейшего подтверждения. Тем не менее клинические исследования указывают, что нарушения липидного обмена ускоряют прогрессирование ОПП и способствуют переходу к ХПН. Это подчеркивает потенциал таргетной терапии, направленной на модуляцию липидного метаболизма, для защиты почечной ткани у детей.

Митохондриальная дисфункция является ключевым патогенетическим механизмом поражения проксимальных канальцев при ОПП [34], поскольку нефроны характеризуются высоким содержанием митохондрий для обеспечения интенсивной АТФ-зависимой реабсорбции. Гиперфильтрация повышает потребность в АТФ, что усиливает ОС и истощает эндогенные антиоксидантные механизмы, снижая способность клеток справляться с метаболической нагрузкой [34].

Гипоксия в условиях ОПП приводит к нарушению баланса процессов митохондриального слияния и де-

ления, что способствует накоплению дефектных митохондрий. Дисфункциональные митохондрии усиливают продукцию АФК, вызывая повреждение и апоптоз проксимальных канальцев, способствуя прогрессированию ОПП [29, 35]. Одновременно гипергликемия индуцирует повышение экспрессии p53 в проксимальных канальцевых клетках, что усугубляет митохондриальную дисфункцию и нарушает энергетический гомеостаз [36].

Нарушение функции митохондрий активирует сигнальные каскады клеточной смерти: *in-vitro*- и *in-vivo*-модели демонстрируют повышенную восприимчивость проксимальных канальцев к апоптозу и активации каспазы в условиях гипергликемии и гипоксии. Таким образом, митохондриальная дисфункция формирует центральный механизм энергетической недостаточности и структурного повреждения канальцев при ОПП, связывая метаболические и гемодинамические нарушения с риском прогрессирования в ХПН [34].

Хотя большая часть данных о механизмах митохондриальной дисфункции получена на моделях взрослых или *in vitro*, некоторые исследования у детей с ДКА показывают, что энергетический дефицит канальцев, повышение АФК и нарушения АТФ-зависимой реабсорбции напрямую связаны с тяжестью ОПП. Эти данные подчеркивают, что митохондриальные нарушения усиливают клеточный стресс и апоптоз, замедляют восстановление после гипоперфузии и являются потенциальной терапевтической мишенью для снижения риска прогрессирования в ХПН.

Воспаление является ключевым механизмом в патогенезе ОПП [29], поскольку создает среду, способствующую прогрессированию повреждения почечной паренхимы. После эпизода ОПП резидентные и инфильтрирующие иммунные клетки – включая дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры и лимфоциты Т и В – формируют «провоспалительный микроклимат», усиливая клеточный и сосудистый стресс [29].

При ДКА гипергликемия создает метаболический фон, способствующий активации этих клеток и повышению их эффекторной активности [29]. Активированные иммунные клетки продуцируют цитокины, хемокины и компоненты комплемента, повреждая эндотелий и эпителий канальцев, что формирует порочный круг воспалительной реакции [29]. Канальцевые эпителиальные клетки также активно участвуют в воспалительном процессе: под влиянием гипергликемии они начинают синтезировать адгезивные молекулы, хемокины, ИЛ-8, АФК, TLR и компоненты комплемента, усиливая инфильтрацию иммунных клеток и локальное повреждение почек [29, 34, 37].

Хроническая гипергликемия дополнительно активирует внутрипочечный врожденный иммунный ответ, вызывая гиперплазию эпителия и фиброз, что способствует структурной перестройке паренхимы [38].

Доклинические и клинические наблюдения у педиатрической популяции с ДКА подтверждают, что выраженный провоспалительный статус усиливает тяжесть ОПП, замедляет восстановление функции канальцев и может способствовать риску хронизации и перехода к ХПН. Эти процессы подчеркивают потенциал противовоспалительных стратегий для защиты почек у детей с ДКА.

Энергозатратная реабсорбционная деятельность проксимальных канальцев делает их особенно уязвимыми к несоответствию между доставкой кислорода и потребностями клеток, что приводит к ишемическому повреждению почек и развитию гипоксии [34]. При вы-

раженной гипергликемии избыток глюкозы активно транспортируется вместе с Na^+ в эпителиальные клетки через SGLT-2 [34]. Хотя этот процесс не требует прямого расхода АТФ, он зависит от поддержания электрохимического градиента, создаваемого Na^+/K^+ АТФ-азным насосом, что связывает транспорт глюкозы с энергозатратными механизмами клеток [34].

Повышенная активность Na^+/K^+ АТФ-азного насоса усиливает потребление кислорода и метаболическую нагрузку на проксимальные канальцевые клетки, повышая их чувствительность к ишемическо-реперфузионному повреждению. Это запускает сигнальные каскады апоптоза и усугубляет структурное и функциональное повреждение канальцев при ОПП [34].

Гипоксия тесно взаимодействует с митохондриальной дисфункцией и воспалением: дефицит кислорода усиливает продукцию АФК, создает энергетический стресс и активирует провоспалительные сигнальные пути, что ускоряет фиброз и ремоделирование почечной паренхимы [34, 35].

Прямые измерения кислородного напряжения в почках у детей с ДКА отсутствуют. Однако клинические данные показывают, что повышение сывороточного креатинина и снижение диуреза в остром периоде ДКА коррелируют с признаками ишемического повреждения канальцев и тяжестью ОПП [6–9, 12]. Это подтверждает важность гипоксии как патогенетического механизма и делает ее потенциальной мишенью для раннего вмешательства и терапии.

ОС возникает при дисбалансе между избыточной генерацией АФК и ослабленной антиоксидантной защитой клеток [39, 40]. При ОПП наблюдается повышение концентрации индолов и карбонильных соединений, усиливающих системный ОС и создающих благоприятную среду для повреждения почечной паренхимы [41]. Дефицит внутриклеточного NO, синтезируемого eNOS, ингибирует цитохром с-оксидазу, что увеличивает продукцию АФК в митохондриях и активирует транскрипционные факторы HIF и Nrf-2, обладающие частично ренопротекторным эффектом [42]. Напротив, избыток NO может взаимодействовать с железом, формируя высокореактивные АФК и нитрозирующие соединения, что повреждает белки, липиды и нуклеиновые кислоты [42].

Оксидативное повреждение особенно критично для проксимальных канальцев, усиливая их энергетический дефицит, апоптоз и дисфункцию нефронов. ОС тесно взаимодействует с гипоксией, митохондриальной дисфункцией и воспалением, создавая порочный круг повреждения при ОПП [43].

Диагностика показателей ОС у детей с ДКА ограничена. Тем не менее повышение маркеров окислительного повреждения в крови и моче коррелирует с тяжестью ОПП, подтверждая клиническое значение этого механизма и открывая возможности для антиоксидантной терапии [39, 40, 42].

На основании анализа представленных данных можно предположить, что ОПП при ДКА у детей представляет собой не изолированное осложнение, а системный стресс-ответ организма на метаболическую катастрофу (рис.). Ключевым пусковым звеном является сочетание гипергликемии, кетонемии и гиповолемии, создающее условия для энергетического коллапса в клетках проксимальных канальцев. Возникающее нарушение митохондриального дыхания, усиление продукции АФК и активация провоспалительных каскадов формируют замкнутую петлю клеточного стресса, в которой каждая из подсистем – эндотелиальная, метаболическая и им-

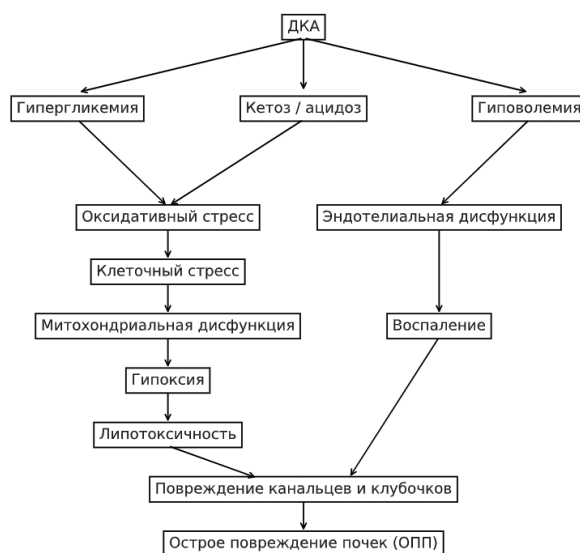


Рис. Патогенез ОПП при ДКА у детей (авторский рисунок)

мунная – взаимно усиливает повреждение. У детей эта петля разворачивается особенно быстро из-за меньшего объема циркулирующей крови, незрелости антиоксидантной защиты и лабильности микроциркуляции. Таким образом, ОПП при ДКА следует рассматривать как модель мультисистемного метаболического синдрома с первичным энергетическим дефицитом на уровне нефронов, где терапевтическая стратегия должна быть направлена не только на коррекцию гипергликемии, но и на прерывание митохондриально-воспалительного цикла, восстановление эндотелиальной функции и подавление липотоксического каскада.

Заключение

ОПП при ДКА у детей и подростков является результатом комплексного взаимодействия гипергликемии, гиповолемии, эндотелиальной и митохондриальной дисфункции, гипоксии, липотоксичности, воспаления и ОС, что приводит к повреждению проксимальных канальцев и клубочков и ускоряет прогрессирование ХПН. Каждый из этих механизмов создает уязвимость почечной паренхимы к ишемии и метаболическому стрессу, формируя порочный круг повреждения.

Раннее выявление биомаркеров ОПП и своевременное вмешательство позволяют снизить риск хронизации и необратимых структурных изменений. Понимание патофизиологических взаимодействий между механизмами повреждения открывает путь к разработке целевых терапевтических стратегий: нормализации гликемии и объема циркулирующей крови, модуляции эндотелиальной функции, контроля воспалительных процессов, снижения оксидативного и метаболического стресса, а также коррекции нарушений липидного обмена.

Таким образом, интеграция механистических данных и клинических наблюдений способствует созданию персонализированных подходов к профилактике и терапии ОПП у детей с ДКА, что может замедлить прогрессирование ХПН и улучшить долгосрочные клинические исходы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лаптев Д.Н. Сахарный диабет I типа у детей: впереди взрослая жизнь // Сахарный диабет. 2025. Т. 28. № 1. С. 18–25. [Laptev D.N. Type 1 diabetes mellitus in children: adulthood ahead. *Sakharnyi diabet*. 2025; 28 (1): 18–25. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM13252.
2. Быков Ю.В. Принципы профилактики сахарного диабета I-го типа в педиатрической практике // Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № S4. С. 21. [Bykov Yu. V. Principles of prevention of type 1 diabetes mellitus in pediatric practice. *Rossiyskii pediatricheskii zhurnal*. 2023(a); 26 (S4): 21. (In Russ.)]
3. Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета I типа в педиатрии // Доктор.Ру. 2024. Т. 23. № 3. С. 55–61. [Taranushenko T. E., Proskurina M. V. Modern view on the epidemiology and manifestation of type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Doktor.Ru*. 2024; 23 (3): 55–61. (In Russ.)]
4. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Сахарный диабет I типа у детей // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 1S. С. 4–40. [Peterkova V. A., Shestakova M. V., Bezlepina O. B. et al. Type 1 diabetes mellitus in children. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (1S): 4–40. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12504.
5. Сагитова Г.Р., Отто Н.Ю., Ледяев М.Я. и др. Особенности сахарного диабета I-го типа у детей, проживающих в Астраханской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. № 2 (70). С. 74–77. [Sagitova G. R., Otto N. Yu., Ledyayev M. Ya. et al. Features of type 1 diabetes mellitus in children living in the Astrakhan region. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; (2 (70)): 74–77. (In Russ.)]
6. Marzuillo P., Iafusco D., Zanfardino A. et al. Acute kidney injury and renal tubular damage in children with type 1 diabetes mellitus onset. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021; 106: e2720–e2737. DOI: 10.1210/clinem/dgab090.
7. Alyahyawi N., Alghamdi D., Almahmoudi A. et al. Risk factors of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *BMC Nephrol*. 2025; 26 (1): 254. DOI: 10.1186/s12882-025-04178-0.
8. Yang E., Lee H., Oh K., Kim C. Acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis. *Indian J. Pediatr*. 2021; 88: 568–573. DOI: 10.1007/s12098-020-03549-9.
9. Hoppood T., Han D. Y., Albert B. B., Jefferies C. Evaluating the Impact of Acute Kidney Injury and Diabetic Ketoacidosis on Subsequent HbA1c in the First 36 Months in Children and Adolescents with New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Paediatr Child Health*. 2025; 61 (8): 1270–1278. DOI: 10.1111/jpc.70106.
10. Алимханова Л.Е., Нездайминова Н.А., Янковская А.В. и др. Клинический случай сложной диагностики ренального абсцесса у больной сахарным диабетом I типа с острым повреждением почки // Медицина и экология. 2022. № 1. С. 87–94. [Alimkhanova L. E., Nezdayminova N. A., Yankovskaya A. V. et al. Clinical case of complex diagnosis of renal abscess in a patient with type 1 diabetes mellitus with acute kidney injury. *Meditsina i ekologiya*. 2022; (1): 87–94. (In Russ.)]
11. Косарева М.И. Особенности течения острой почечной недостаточности при сахарном диабете (клиническое наблюдение) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016. Т. 6. № 5. С. 520. [Kosareva M. I. Features of the course of acute renal failure in diabetes mellitus (clinical case). *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2016; 6 (5): 520. (In Russ.)]
12. Hursh B. E., Ronsley R., Islam N., Mammen C., Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171: e170020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0020.
13. Myers S. R., Glaser N. S., Trainor J. L. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association with Neurocognitive Outcomes. *JAMA Network Open*. 2020; 3 (12): e2025481. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25481.
14. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики // Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 2. С. 85–95. [Bykov Yu. V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik*. 2021; (2): 85–95. (In Russ.)]
15. Быков Ю.В. К вопросу о патофизиологии диабетического кетоацидоза: классические механизмы и новые гипотезы // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 5. [Bykov Yu. V. On the pathophysiology of diabetic ketoacidosis: classical mechanisms and new hypotheses. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2023 (b); (5). Доступно по: science-education.ru/ru/article/view?id=33009. Ссылка активна на 30.09.2025. (In Russ.)]
16. Васильева Е.В., Настаушева Т.Л., Кулакова Е.Н., Воловцев Г.Г. Острое повреждение почек при диабетическом кетоацидозе у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 4. С. 59–64. [Vasil'yeva E. V., Nastausheva T. L., Kulakova E. N., Volosovets G. G. Acute kidney injury in diabetic ketoacidosis in children. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo*. 2021; 100 (4): 59–64. (In Russ.)]
17. Devarajan P. Acute kidney injury: still misunderstood and misdiagnosed. *Nat. Rev. Nephrol*. 2017; 13: 137–138. DOI: 10.1038/nrneph.2017.9.
18. Huang S. K., Huang C. Y., Lin C. H. et al. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One*. 2020; 15 (10): e0239160. DOI: 10.1371/journal.pone.0239160.
19. Wolfsdorf J. I., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr. Diabetes*. 2018; 19 (27): 155–177. DOI: 10.1111/pedi.12701.
20. Uber A. M., Sutherland S. M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr. Nephrol*. 2018. DOI: 10.1007/s00467-018-4128-7.
21. Kaur A., Sharma G. S., Kumbala D. R. Acute kidney injury in diabetic patients: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (21): e33888. DOI: 10.1097/MD.00000000000033888.
22. Leung W. K., Gao L., Siu P. M., Lai C. W. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study. *Life Sci*. 2016; 166: 121–130. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.10.015.
23. Bjornstad P., Cherney D. Z. Renal hyperfiltration in adolescents with type 2 diabetes: physiology, sex differences, and implications for diabetic kidney disease. *Curr. Diab. Rep*. 2018; 18: 22. DOI: 10.1007/s11892-018-0996-2.
24. Antar S. A., Ashour N. A., Sharaky M. et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed. Pharmacother*. 2023; 168: 115734. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
25. Falkevall A., Mehlem A., Palombo I. et al. Reducing VEGF-B signaling ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease. *Cell Metab*. 2017; 25 (3): 713–726. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.01.004.
26. Tuttle K. R., Brosius III F. C., Adler S. G. et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a Phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018; 33 (11): 1950–1959. DOI: 10.1093/ndt/gfx377.
27. Peng J., Li X., Zhang D., Chen J. K., Su Y., Smith S. B., Dong Z. Hyperglycemia, p53, and mitochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015; 87: 137–150. DOI: 10.1038/ki.2014.226.
28. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev. Med*. 2015; 66: 255–270. DOI: 10.1146/annurev-med-051013-110046.
29. Gui Y., Palanza Z., Fu H., Zhou D. Acute kidney injury in diabetes mellitus: Epidemiology, diagnostic, and therapeutic concepts. *FASEB J*. 2023; 37 (4): e22884. DOI: 10.1096/fj.202201340RR.
30. Zeni L., Norden A. G. W., Cancarini G., Unwin R. J. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J. Nephrol*. 2017; 30: 701–717. DOI: 10.1007/s40620-017-0423-9.
31. Meng X., Tang P., Li J., Lan H. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015; 6: 82. DOI: 10.3389/fphys.2015.00082.
32. Lu Q., Wang W. W., Zhang M. Z. et al. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2021; 70 (2): 328–337. DOI: 10.2337/dbi20-0030.
33. Tomita I., Kume S., Sugahara S. et al. SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition e6. *Cell Metab*. 2020; 32 (3): 404–419. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.020.
34. Infante B., Conserva F., Pontrelli P. et al. Recent advances in molecular mechanisms of acute kidney injury in patients with diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 13: 903970. DOI: 10.3389/fendo.2022.903970.
35. Zhan M., Usman I. M., Sun L., Kanwar Y. S. Disruption of renal tubular mitochondrial quality control by Myo-inositol oxygenase in diabetic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015; 26: 1304–1321. DOI: 10.1681/ASN.2014050457.

36. Ma Z., Li L., Livingston M.J. et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2020; 130: 5011–5026. DOI: 10.1172/JCI135536.

37. Zhang X., Yang Y., Zhao Y. Macrophage phenotype and its relationship with renal function in human diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0221991. DOI: 10.1371/journal.pone.0221991.

38. Amorim R. G., Guedes G. D. S., Vasconcelos S. M. L., Santos J. C. F. Kidney disease in diabetes mellitus: Cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019; 112 (5): 577–87. DOI: 10.5935/abc.20190077.

39. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43. № 6. С. 6–13. [Bykov Yu. V. Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal.* 2023; 43 (6): 6–13. (In Russ.)]

40. Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А.П., Вартанян А.А. Нарушение антиоксидантной функции у детей с диабетическим кетоацидозом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2024. № 1. С. 39–42. [Bykov Yu. V., Baturin V. A., Vorobyeva A. P., Vartanyan A. A. Impaired antioxidant function in children with diabetic ketoacidosis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2024; (1): 39–42. (In Russ.)]

41. Piko N., Bevc S., Hojs R., Ekart R. The Role of Oxidative Stress in Kidney Injury. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1772. DOI: 10.3390/antiox12091772.

42. Dennis J.M., Witting P.K. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients.* 2017; 9: 718. DOI: 10.3390/nu9070718.

43. Tomsa A.M., Alexa A.L., Junie M.L., Rachisan A.L., Ciurmarnean L. Oxidative stress as a potential target in acute kidney injury. *Peer J.* 2019; 7: e8046. DOI: 10.7717/peerj.8046.

УДК 618.3

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-63-69

ПОД МАСКОЙ РАННЕГО ТОКСИКОЗА: ЧТО СКРЫТО ЗА ПРИВЫЧНЫМИ СИМПТОМАМИ?

¹Гафарова Е.А., ¹Фаттахова Ф.А., ²Шавалиева Р.Р., ³Шамсутдинова Д.И., ¹Юпатов Е.Ю.

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

(420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36 / ул. Муштары, д. 11, корп. 1), e-mail: eagarova1976@mail.ru

²ГАУЗ РТ «БСМП им. Р.С. Акчурина», Набережные Челны, Россия

(423803, г. Набережные Челны, Набережночелнинский пр-т, д. 18)

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

(420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49)

Рвота беременных – одно из самых распространенных осложнений преимущественно первой половины беременности. Это состояние чаще всего обусловлено биохимическими и гормональными изменениями, развивающимися в организме беременной женщины (повышение уровня ХГЧ, прогестерона, эстрогенов, окислительно-восстановительный стресс, механическое раздражение растущей маткой барорецепторов ЖКТ, дисфункция ЦНС), а также генетической предрасположенностью на фоне избыточной продукции белка GDF-15 при наличии гетерозиготной мутации C211G в гене GDF-15. Но под маской привычного для ранних сроков беременности симптома зачастую можно пропустить начавшееся впервые или обострившееся хроническое заболевание, без этиотропного лечения которого нельзя надеяться на успех. Заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, желчевыводящих путей, бактериальные, протозойные, глистные инвазии, нарушения обмена веществ и некоторые другие могут стать причиной тяжелого течения тошноты и рвоты беременных. В статье приводятся современные данные литературы о наиболее частых сопутствующих заболеваниях, имитирующих симптомы тошноты и рвоты беременных и клинический опыт и тактика ведения женщин с тяжелым течением рвоты беременных.

Ключевые слова: тошнота и рвота беременных, чрезмерная рвота беременных, осложнения беременности, клинические рекомендации.

UNDER THE MASK OF EARLY PREGNANCY TOXEMIA: WHAT IS HIDDEN BEHIND THE TYPICAL SYMPTOMS?

¹Gafarova E. A., ¹Fattakhova F. F., ²Shavaliyeva R. R., ³Shamsutdinova D. I., ¹Yupatov E. Yu.

¹Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36 / Mushtari St., 11, Build. 1), e-mail: eagarova1976@mail.ru

²Emergency Medical Hospital named after R. S. Akchurin, Naberezhnye Chelny, Russia

(423803, Naberezhnye Chelny, Naberezhnochelnskiy Ave., 18)

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49)

Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) is one of the most common complications mainly in the early pregnancy. This condition is most often caused by biochemical and hormonal changes in a pregnant woman's body, such as: increased levels of hCG, progesterone, estrogen, oxidative stress, mechanical irritation of baroreceptors of the gastrointestinal tract, the CNS dysfunction, as well as a genetic predisposition against the background of excessive production of protein GDF-15 in the presence of a heterozygous mutation of C211G in the GDF-15 gene. However, these early symptoms of pregnancy often mimic the symptoms of a newly diagnosed or chronic disease the patient might have, which require etiotropic treatment. Diseases of the central nervous system, gastrointestinal tract, liver, biliary tract, bacterial, protozoal, and parasitic infections, metabolic disorders and others can cause

severe nausea and vomiting. The paper below discusses the most common concomitant diseases and management strategy for patients with severe vomiting.

Keywords: nausea and vomiting in pregnancy, severe vomiting in pregnancy, pregnancy complications, clinical guidelines.

Введение

Рвота беременных – одно из самых распространенных осложнений (не менее 50–80%; по некоторым данным – до 90%) преимущественно первой половины беременности, проявляющееся диспепсией и нарушениями различных видов обмена веществ, а в тяжелых случаях – снижением работоспособности, качества жизни женщины, становясь частой причиной для госпитализации на ранних сроках [1–3]. Консультируя беременную с тошнотой и рвотой, следует обращать внимание на основную причину и сопутствующую патологию, на фоне которой развиваются симптомы диспепсии, от чего во многом будут зависеть эффективность терапии и исход беременности. Для этого необходимо четко понимать, с чем мы имеем дело: с рвотой, действительно обусловленной беременностью, или же с экстрагенитальной патологией, имитирующей и усугубляющей «ранний токсикоз». При относительно легком течении заболевания серьезной угрозы для здоровья женщины нет, однако в некоторых случаях оно может принимать тяжелое течение и даже требовать прерывания беременности по жизненным показаниям. Клиническая картина тошноты и рвоты беременных, как правило, манифестирует с 4–7-й недели гестации с максимальным проявлением симптомов на 9–10-й неделе, после чего симптоматика постепенно стихает, лишь у некоторых пациенток сохраняясь до 22 недель. Ранний токсикоз чаще всего протекает в легкой и умеренной формах (3–5-кратная рвота в сутки и другие диспепсические симптомы (отрыжка, вздутие живота, тошнота, изжога), незначительные изменения лабораторных показателей), беременная может принимать и удерживать жидкости и пищу. Тяжелая или чрезмерная рвота беременных (ЧРБ) с эпизодами рвоты более 10 раз в сутки (беременная не может удерживать пищу и воду) – крайне тяжелое состояние с выраженным снижением качества жизни, длительным течением (симптомы могут сохраняться вплоть до конца III триместра), снижением массы тела более 5% от исходного, гиперсаливацией, признаками обезвоживания, водно-электролитными, метаболическими расстройствами (вплоть до развития транзиторного гипертиреозидизма и энцефалопатии Вернике), как правило, протекает на фоне сопутствующей экстрагенитальной патологии, нарушения обмена веществ, патологии ЦНС и требует дополнительного обследования и соответствующего этиотропного лечения. Особенно внимательно нужно относиться к беременным с сочетанной экстрагенитальной патологией. Не последнюю роль в развитии и степени выраженности симптомов играют факторы риска ЧРБ, такие как ожирение, изменения со стороны эндокринной системы (сахарный диабет, повышение уровня тироксина, эстрогенов и др.), вегетативные расстройства, функциональные нарушения печени (снижение в сыворотке крови уровня общего белка, альбуминов, гамма-глобулина, повышение уровня конъюгированного билирубина и др.), нарушения липидного обмена и моторной функции желудка, психоэмоциональные расстройства [4, 5]. Неправильный образ жизни и вредные привычки также могут способствовать не только развитию симптомокомплекса раннего токсикоза, но и потенцировать его тяжелое течение.

Основными этиологическими и патогенетическими факторами, приводящими к обусловленному беременностью осложнению, сегодня принято считать дисфункцию центральной нервной системы, гиперпродукцию хорионического гонадотропина плацентой (при молярной и многоплодной беременности отмечается его повышенная продукция и чаще развиваются симптомы чрезмерной рвоты беременных), окислительно-восстановительный дисбаланс, генетические полиморфизмы генов, отвечающих за плацентацию, аппетит и отвращение к еде и ряд других (женский пол плода, молодой возраст матери).

Генетическим предиктором чрезмерной рвоты беременных является ген белка GDF-15 (Growth differentiation factor 15) [6]. Считается, что активация рецептора гена GDF-15 в области заднего мозга и бокового желудочка головного мозга приводит к развитию тошноты и рвоты, а некоторые сопутствующие патологические процессы (гипоксия тканей, хроническое воспаление, травмы, окислительный стресс) повышают его активность. Казалось бы, воспалительный процесс в эндометрии, на фоне которого часто наблюдаются другие осложнения беременности, должен провоцировать избыточную продукцию белка GDF-15, запуская механизмы развития чрезмерной рвоты, однако данные метаанализа Moberg T. et al., 2023 г., продемонстрировали обратную картину. Тошнота и рвота беременных чаще развиваются на фоне нормально функционирующей плаценты, продуцирующей достаточное количество ХГЧ, защищая таким образом от прерывания [7]. С другой стороны, избыточная продукция белка GDF-15 при наличии гетерозиготной мутации C211G в гене GDF-15 увеличивает риск развития чрезмерной рвоты как минимум в 10 раз [8].

В то же время активное развитие плаценты на ранних сроках беременности сопровождается повышенной метаболической активностью и увеличением активных форм кислорода, которые, в свою очередь, запускают окислительно-восстановительный стресс, что способствует развитию чрезмерной рвоты беременных. Исследования Şimşek Y. et al., 2021, продемонстрировали повышенный общий оксидативный статус (TOS) у беременных с ЧРБ, тогда как у здоровых беременных выше оказался общий антиоксидантный статус [3, 9]. На основании этих данных диета, богатая антиоксидантами, макро- и микроэлементами (цинк, селен, витамины С, Е, А) и восполнение их недостатка витаминными комплексами может способствовать предотвращению развития легких форм и нормализации состояния женщины. Поэтому прегравидарная подготовка у женщин группы риска является предпочтительной и более эффективной, чем лечение, начатое с развитием осложнения.

Еще одним из ведущих механизмов развития рвоты беременных является дисфункция центральной нервной системы (ЦНС). Избыточные импульсы от внутренних органов (ЖКТ, матка) и рассогласованность реакции на них со стороны ЦНС вызывают возбуждение в подкорковых структурах ЦНС, в центре регуляции продолговатого мозга и ретикулярной формации, в которых расположены хеморецепторная триггерная зона, центр рвоты, дыхательный, вазомоторный, слюноотделительный центры, обонятельные ядра мозга. Близкое распо-

ложение этих центров объясняет появление предвестников рвоты, таких как тошнота, а также вегетативные расстройства (повышение слюноотделения, учащение дыхания, тахикардия, бледность кожи вследствие спазма периферических сосудов). Избыточная секреция некоторых нейротрансмиттеров, таких как серотонин, который играет ключевую роль в регулировании некоторых вегетативных функций ЖКТ, может стать причиной возникновения рвоты. Поэтому антагонисты серотониновых рецепторов, которые в некоторых случаях становятся основными в подавлении чрезмерной рвоты беременных, оказывают более сильный эффект, чем препараты, блокирующие дофамин или гистамин. Результаты клинических исследований, показывающих превосходство этих антагонистов, остаются противоречивыми. Возможно, это связано с отсутствием дифференцированного подхода к назначению терапии беременным с рвотой, без учета преобладающего механизма развития осложнения в каждом конкретном случае.

При длительном сохранении симптомов раннего токсикоза, и тем более *при* их нарастании на фоне традиционного лечения, следует исключить экстрагениальную патологию, которая может имитировать симптомы этого осложнения беременности. Наиболее часто у беременных с рвотой выявляются заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, а наиболее сложными для дифференциальной диагностики являются заболевания и состояния центральной нервной системы.

В связи с гормональной перестройкой во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови, возрастает общая масса тела, увеличивается размер матки, повышается внутрибрюшное давление. Повышение секреции прогестерона, эстрогенов, других стероидных гормонов желтым телом и плацентой замедляет моторную функцию желудка, кишечника, желчных протоков и желчного пузыря. Одновременно гиперпродукция стероидных гормонов стимулирует образование и меняет реологические свойства желчи из-за уменьшения уровня желчных кислот, фосфолипидов и холестерина, что лежит в основе развития функциональных расстройств и обострения имеющихся заболеваний пищевода, желудка, желчевыводящих протоков, печени. Похожие изменения физико-химических свойств желчи и функции гепатобилиарной системы могут потенцировать и экзогенные гормоны, часто назначаемые в качестве сохраняющей терапии и для профилактики потери беременности у женщин из группы риска по невынашиванию [10], поэтому лечение прогестагенами всегда должно быть строго обоснованным. Для патологии печени и желчевыводящих путей во время беременности, лежащей в основе симптомов раннего токсикоза, характерны диспепсические расстройства с первых недель, преимущественно после нарушения диеты, режима питания. Обострение хронических процессов, как правило, отражается в показателях крови (повышение СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, умеренное повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), билирубина). Соответствующие анамнестические данные о наличии дискинезии желчевыводящих протоков, приступах острого холецистита до беременности, камней в желчном пузыре, перетяжек, загиба желчного пузыря требуют дополнительного осмотра терапевтом, гастроэнтерологом и подбора дифференцированной терапии [5, 11]. Для диагностики состояния желчевыводящих путей и исключения обструкции общего желчного протока проводится УЗИ органов брюшной полости, в некоторых случаях – МРТ.

У 3–5% беременных диагностируют те или иные формы патологии печени [12]. Выделяют поражения, вызванные собственно состоянием беременности (например, внутрипеченочный холестаз, острый жировой дистрофический процесс, поражения при преэклампсии и эклампсии, синдром HELLP), и заболевания, существовавшие до беременности и с ней непосредственно не связанные (острые и хронические заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП. НАЖБП – хроническое заболевание, широко распространенное в популяции, в том числе у женщин репродуктивного возраста, особенно у женщин с избыточным весом или ожирением, синдромом поликистозных яичников, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа [13], и характеризуется патологическим накоплением жира в клетках печени без связанной с алкоголем причины. Из-за гормональных колебаний и увеличения массы тела прогрессирование стеатоза и жировая дистрофия печени часто встречаются у беременных женщин [14, 15, 16], возможна клиническая манифестация ранее бессимптомной НАЖБП, которая при осложненном течении является признаком патологической адаптации [17]. Современные методы диагностики (УЗИ, МРТ, эластография) позволяют оценить структуру печени, степень жирового накопления и рубцевания. Отличительной особенностью тошноты, вызванной НАЖБП у беременной является отсутствие эффекта от терапии общепринятыми средствами и требует индивидуального подхода. На сегодня не существует универсального эффективного метода лечения НАЖБП, учитывающего все случаи, однако урсодезоксихолевая кислота, S-аденозил-L-метионин, эссенциальные фосфолипиды и низкомолекулярные сахара могут способствовать облегчению общего состояния беременной и быть патогенетически обоснованными и безопасными для матери и плода [18].

В свете патологии органов ЖКТ, печени и желчевыводящих протоков нельзя забывать и об инфекционной и гельминтной инвазии, которые могут служить причиной тошноты и рвоты во время беременности. Некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта могут быть связаны с инфекцией *H. pylori*, которая негативно влияет не только на здоровье матери, но и может привести к осложнениям беременности. *H. pylori* выявляется у 46% беременных. Поскольку заражение обычно происходит до беременности, считается, что гормональные и иммунные изменения во время беременности способны активировать латентную инфекцию, что неблагоприятно сказывается на матери (вызывая дефицит питательных веществ и повреждения органов) и на плоде (замедленный рост, пороки развития, смерть), проявляться у новорожденных и в более позднем возрасте [19]. *H. pylori* у беременных способствует развитию системного воспаления и усилению окислительного стресса, что, безусловно, усугубляет соответствующие изменения, происходящие во время беременности, и способствует развитию тошноты и рвоты беременных [20, 21]. *H. pylori*, возможно, за счет влияния бактерии на баланс электролитов в крови, вызывает алкалоз, гипохлоремию и гипокалиемию, усиливая симптомы раннего токсикоза [22]. На сегодня нет однозначных данных, оправдывающих проведение скрининга на эту инфекцию и лечения беременных при ее обнаружении, но применение ингибиторов протонной помпы, а также антибиотиков пенициллинового ряда и эритромицина в ограниченном числе случаев у беременных с выраженной рвотой приводит к облегчению симптомов, что, вероятно, связано с подавлением инфек-

ции. Метаанализ показал, что терапия с использованием ингибиторов протонной помпы даже в первом триместре не сопряжена с повышенным риском выкидыша, преждевременных родов или пороков развития у новорожденных [23]. Тем не менее эксперты рекомендуют отложить эрадикационное лечение до послеродового периода и завершения грудного вскармливания.

Еще одна распространенная острая и хроническая паразитарная болезнь человека – лямблиоз [24], она может проявляться в виде симптомных форм или носительства. Наличие очагов инфекции у беременной считается фактором риска развития акушерских и перинатальных осложнений. По статистике ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют около 200 миллионов случаев лямблиоза. В России заболеваемость составляет примерно 80–85 на 100 тысяч населения [25]. Исследования показывают, что у большинства беременных с гельминто-протозойными инфекциями возникает симптоматический комплекс, сходный с ранним токсикозом: тошнота, рвота, увеличение слюноотделения в сочетании с симптомами общей интоксикации [26]. У инфицированных женщин чаще наблюдаются нарушения ЖКТ: метеоризм, боли в области эпигастрия, нестойкий стул и аппетит, которые сохраняются весь период беременности и не снимаются препаратами первой линии лечения токсикоза. Отличительной особенностью беременных с диспепсическими расстройствами на фоне паразитарных инфекций в период беременности могут стать кожные проявления (зуд, высыпания, сухость, экземопоподобные изменения), возникающие более чем в два раза чаще, а также гипохромная анемия (40–55% инфицированных) и частые кровотечения без ясной причины в раннем послеродовом периоде. Специфическая диагностика лямблиоза у беременных включает анализ кала на цисты лямблий, но, к сожалению, на практике к этому исследованию прибегают крайне редко по ряду причин. Этиотропное лечение при подтверждении подозрений на инвазию могло бы облегчить состояние у таких больных и уменьшить диспепсические расстройства [27].

Заболевания ЦНС (внутричерепная гипертензия (ВЧГ), развившаяся непосредственно во время беременности или существовавшая ранее, но своевременно не диагностированная, опухоли головного мозга, особенно расположенные в задней черепной ямке, артериовенозная мальформация) зачастую сопровождаются симптомами, схожими с ранним токсикозом, однако могут иметь дополнительные признаки в виде изменений неврологического статуса, судорог, появления нистагма, асимметрии зрачков, отека зрительного нерва, гиперемии сосудов глазного дна и, как правило, не поддаются коррекции общепринятыми средствами для лечения раннего токсикоза. Это требует обязательного осмотра беременной неврологом, офтальмологом, проведения дополнительных инструментальных исследований (КТ/МРТ головного мозга без контраста, офтальмоскопии) [28, 29]. Причем нужно понимать, что риск использования лучевых методов минимален даже на раннем сроке беременности. Точная доза облучения плода при неконтрастной КТ головы составляет от 0,001 до 0,01 мГр (1 мГр = 0,1 рад), что значительно ниже дозы, считающейся безопасной (5 мГр) [30, 31, 32, 33].

Изменение сосудистого сопротивления, повышение сосудистой проницаемости и нарушения свертываемости крови могут приводить не только к специфическим осложнениям (эклампсии и преэклампсии), но и к неспецифическим проявлениям, таким как внутричерепная гипертензия. После исключения органической патологии

головного мозга и гидроцефалии (отек мозга, травма, кровоизлияние, опухоль) во время беременности нужно подумать об идиопатической внутричерепной гипертензии, которая могла усугубиться из-за набора веса, гормональных изменений или возникнуть впервые [34]. Вентрикуломегалия с незначительным расширением желудочков по необструктивным причинам не всегда воспринимается как серьезная проблема и может остаться недооцененной специалистами, но при этом способствовать развитию тяжелых, плохо купируемых симптомов тошноты и рвоты беременных.

В ходе наблюдения за беременными, поступившими в гинекологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи им. Р. С. Акчурина, г. Набережные Челны, мы отметили, что в структуре пациентов беременные с признаками тошноты и рвоты составляли примерно 8,4%. Поводом для госпитализации послужило снижение качества жизни на фоне умеренной и тяжелой рвоты беременных. Мы выявили интересную закономерность: у подавляющего большинства этих женщин не было признаков угрозы прерывания беременности, они реже жаловались на боли в животе и никогда не отмечали кровяных выделений из половых путей, у них практически не выявлено признаков кольпита, цервицита, а также отягощенного акушерского анамнеза, что подтверждает теорию о «защитной роли» раннего токсикоза. В ходе обследования у 30% беременных с диспепсическими симптомами удалось установить ряд экстрагенитальных заболеваний, таких как гастрит – у 0,4%, заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (НАЖБП, хронический холецистит, ДЖВП) – у 2,4%, ожирение – у 2,1%, заболевания ЦНС – у 0,4%. Однако выявление экстрагенитальной патологии и дифференцированный подход к назначению терапии рвоты беременных позволили нам более эффективно купировать симптомы раннего токсикоза.

Приводим один из клинических случаев тяжелого течения рвоты беременных. Беременная Н., 1996 г.р., 28 лет, поступила в гинекологическое отделение БСМП, г. Набережные Челны, Республика Татарстан, с диагнозом «Беременность первая, 8–9 недель. Рвота беременных тяжелой степени». Женщина жаловалась на усилившееся головокружение, неукротимую рвоту до 14 раз в сутки в течение 3 дней, невозможность удерживать жидкость и пищу, потерю веса на 3,5 кг за 7 дней. Из анамнеза установлено: данная беременность первая, желанная. Тошнота появилась с первых дней беременности, усиливалась в динамике, присоединились эпизоды рвоты до 2–3 раз в сутки с 5–6-й недель. До беременности отмечала частые эпизоды нарушения функции вестибулярного аппарата, проявлявшиеся тяжелыми приступами кинетоза (укачивания в транспорте), головную боль, периодические головокружения, по поводу чего не обследована, принимала симптоматическую терапию. При поступлении общее состояние средней тяжести, ИМТ 28,5, АД 110/70 мм рт. ст. по шкале Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) 13 баллов, что соответствует тяжелой рвоте беременных. Выявлены снижение калия, натрия, хлоридов крови, другие признаки дегидратации, при нормальных показателях биохимических анализов крови, что позволило исключить поражения со стороны печени и желудочно-кишечного тракта, положительный тест на ацетон мочи. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. Проведенная в течение 3 суток терапия первой линии и противорвотные средства должного эффекта не дали, в связи с чем назначен ондасетрон 8 мг в/в каждые 12 часов на протяжении 15 минут в течение

3 дней, на фоне которого появилась положительная динамика, рвота прекратилась, беременная начала самостоятельно есть и удерживать пищу. Спустя 2–3 дня после отмены ондасетрона симптомы вновь возобновились. Попытка снова начать применять препараты первой линии не дала облегчения, поэтому решено было повторить курс ондасетрона, на фоне которого беременная вновь почувствовала себя хорошо, но продолжительность «светлого» промежутка после отмены препарата не увеличивалась. На сроке 13–14 недель беременная повторно госпитализирована с сохраняющейся клиникой рвоты до 4–5 раз в сутки и отсутствием стабильного эффекта от терапии, при этом отмечена небольшая положительная динамика массы тела. С учетом нетипичной клинической картины пациентка была осмотрена невропатологом, офтальмологом, рекомендовано проведение МРТ головного мозга. Заключение невропатолога: «Персистирующее постурально-перцептивное головокружение, обострившееся на фоне беременности». При офтальмоскопии выявлены признаки отека диска зрительного нерва. МРТ головного мозга выявила некоторые признаки внутричерепной гипертензии, «локальную гидроцефалию», а именно: извитой ход зрительных нервов и расширение оболочки зрительного нерва, признаки интерстициального отека тканей головного мозга, что не позволило поставить конкретный неврологический диагноз, так как требовались дополнительные исследования, противопоказанные при беременности. Приступы головокружения, тошноты и рвоты сохранялись на протяжении всей беременности, их удавалось контролировать и нивелировать только на фоне периодического приема ондасетрона, благодаря чему удалось избежать тяжелых метаболических, электролитных нарушений и, самое главное, такого осложнения, как энцефалопатия Вернике.

Многие препараты с доказанной эффективностью и безопасностью у беременных со рвотой в России зарегистрированы с пометкой «при беременности противопоказаны». Однако они могут быть применимы в тяжелых случаях при неэффективности традиционного лечения, если польза превышает риск применения препарата согласно заключению врачебного консилиума [35].

В последней редакции руководства по ведению тошноты и рвоты во время беременности и чрезмерной рвоты беременных Королевского колледжа акушеров и гинекологов ондасетрон рекомендован с ранних сроков беременности без ограничения продолжительности применения [36]. Ондасетрон относится к противорвотным препаратам центрального действия, антагонистам серотониновых рецепторов. Механизм действия обусловлен способностью ондасетрона селективно блокировать серотониновые 5-НТ₃-рецепторы. Блокируя 5-НТ₃-рецепторы, он предупреждает возникновение рвотного рефлекса и угнетает центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТ₃-рецепторы дна IV желудочка (area postrema). Ондасетрон имеет более выраженный противорвотный эффект и меньше побочных реакций в сравнении с другими лекарствами. Помимо этого, при отсутствии положительного эффекта от лечения РБ и хронической рвоты беременных необходим комплексный подход, включающий препараты, которые регулируют функции ЦНС, блокируют рвотный рефлекс, инфузионные растворы для регидратации, дезинтоксикации и обеспечения парентерального питания, а также средства для нормализации обмена веществ и профилактики возможных осложнений.

Недооценка тяжести течения, несвоевременное определение основных причин рвоты беременных и, как

следствие, отсутствие этиопатогенетической терапии в крайних случаях может привести к развитию энцефалопатии Вернике (ЭВ), которая при беременности встречается крайне редко (0,04–0,13%), но влечет за собой порой необратимые последствия. В основе ЭВ лежит выраженное истощение депо тиамина (витамина В₁) в организме. Дефицит тиамина у беременной может развиваться на фоне тяжелой рвоты любой этиологии, приводящей к продолжительному, не менее 3–4 недель, нарушению удержания пищи и значительной (до 10 кг и более) потере массы тела, причем в этих условиях частыми осложнениями становятся угрозы выкидыша и внутриутробная задержка роста плода, а наиболее тяжелым осложнением является повреждение головного мозга (психические изменения, офтальмоплегия, атаксия, гипотермия, гипотония и кома). Прием пищи, богатой углеводами, или парентеральное введение глюкозы при этом усиливает развитие ЭВ. Патогенез развития ЭВ связан с недостатком тиамина, кофактора альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы и пируватдегидрогеназы. При его недостатке нарушается усвоение глюкозы нейронами, повреждаются митохондрии и уменьшается количество нейронов, преимущественно в области медиального гипоталамуса. Это объясняет развитие амнезии, поражение червя мозжечка, сосцевидных тел и ядер III, VI и VIII пар черепных нервов [37]. У беременной на фоне тяжелой чрезмерной рвоты без лечения чаще появляются отдельные симптомы, по которым сложно вовремя заподозрить заболевание и начать соответствующую терапию, поэтому акушер-гинеколог всегда должен быть настороже [38]. Ключевое значение для диагностики имеет МРТ с определением на томограммах двусторонних симметричных гиперинтенсивных очагов в области сосцевидных тел, таламуса, пластинки четверохолмия и вокруг водопровода мозга. Профилактика и своевременное лечение тошноты и чрезмерной рвоты беременных предохранит от развития ЭВ, этиопатогенетическое лечение развившейся ЭВ заключается в коррекции витаминного дефицита, прежде всего тиамина, что обосновано в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях [35, 38, 39, 40]. В настоящее время нет единых стандартов применения тиамина у беременных, предлагают внутривенное введение по 100 мг тиамина каждые 30 минут или 200 мг тиамина трижды в день до исчезновения симптомов (по мнению экспертов Европейского общества неврологов), а также пероральный прием витамина В₁ по 1,5–2,0 мг в сутки [41]. Полное выздоровление достигается примерно в 20% случаев при адекватной терапии.

Заключение

Таким образом, рвота беременных – многолика патология и может являться как самостоятельным состоянием, ассоциированным с беременностью, так и маской для различных экстрагенитальных заболеваний, требующих соответствующего избирательного подхода к терапии. Независимо от причин, приведших к развитию тяжелой рвоты беременных, могут возникнуть серьезные осложнения, угрожающие жизни матери и плода, что требует участия в терапии такой женщины врачей разных специальностей и согласованной тактики. В любом случае к этому симптому необходимо относиться очень внимательно, проводить дифференциальную диагностику и лечение, а дальнейшие исследования для разработки наиболее эффективных методов лечения рвоты беременных в связи с этим представляются весьма актуальными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Ранний токсикоз: обзор современных данных // Медицинский совет. 2022. № 5. С. 96–103. [Yupatov E. Yu., Filyushina A. V. Early Toxicosis: A Review of Current Data. *Meditsinskii sovet*. 2022; 5: 96–103. (In Russ.)]
2. Баранов И.И., Клименченко Н.И., Лимонова Е.М., Робертус А.И. Современные подходы к лечению рвоты беременных: обзор клинических рекомендаций // Доктор.Ру. 2025. Т. 24. № 5. С. 93–100. [Baranov I.I., Klimenchenko N.I., Limonova E.M., Robertus A.I. Modern Approaches to the Treatment of Pregnancy-Related Vomiting: A Review of Clinical Guidelines / *Doctor.Ru*. 2025; 24; (5): 93–100. (In Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-93-100.
3. Чикалова К.И., Гречканев Г.О., Андосова Л.Д. и др. Тошнота и рвота беременных – актуальные аспекты патогенеза (обзор) // Медицинский альманах. 2025. № 2 (83). С. 6–13. [Chikalova K.I., Grechkanev G.O., Andosova L.D. et al. Nausea and Vomiting in Pregnant Women: Current Aspects of Pathogenesis (Review). *Medical Almanac*. 2025; 2 (83): 6–13. (In Russ.)]
4. Веселова Е.Н., Чеботарева Ю.Ю., Асланов А.М., Ковтуненко С.Б., Дударева Л.А. Проблема патологий печени в период гестации // Терапевт. 2025. С. 6. [Veselova E.N., Chebotareva Yu. Yu., Aslanov A.M., Kovtunen S.B., Dudareva L.A. Problems of liver pathology during gestation. *Terapevt*. 2025. 6. (In Russ.)]
5. Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Иванов А.Н. и др. Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у беременных: что должен учитывать гастроэнтеролог? // Доказательная гастроэнтерология. 2025. Т. 14. № 2. С. 30–42. [Yakovenko E.P., Strokova T.V., Ivanov A.N. et al. Diseases of the Upper Digestive Tract in Pregnant Women: What Should a Gastroenterologist Consider. *Evidence-Based Gastroenterology*. 2025; 14 (2): 30–42. (In Russ.)]
6. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г., Уханова Ю.Ю. Роль фактора дифференцировки роста - 15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности // Астраханский медицинский журнал. 2022. № 1 С. 14–22. [Tishkova O.G., Dikareva L.V., Shvarev E.G., Ukhanova Yu. Yu. The role of growth differentiation factor – 15 (GDF-15) in the regulation and the development of pregnancy complications. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 1: 14–22. (In Russ.)]
7. Moberg T., Van der Veecken L., Persad E., Hansson S.R., Bruschetti M. Placenta-associated adverse pregnancy outcomes in women experiencing mild or severe hyperemesis gravidarum – a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 May 24; 23 (1): 375.
8. Fejzo M., Rocha N., Cimino I. et al. GDF-15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature*. 2024. 625 (7996): 760–767.
9. Şimşek Y., Şimşek G., Bayar Muluk N., Arikan O.K. Olfactory dysfunction and oxidative stress in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2021. № 304 (3): 657–661.
10. Аргунова И.А. Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестагенами при невынашивании беременности // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 24–28. [Argunova I.A. Drug-Induced Liver Injuries as a Complication of Therapy Gestagens for Miscarriage. *Effective Pharmacotherapy*. 2021; 17 (28): 24–28. (In Russ.)]
11. Dumonceau J.M., Garcia-Fernandez F.J., Verdun F.R. et al. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2012; 44: 408–424.
12. Григоренко Е.И., Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Заболевания печени у беременных // Казанский медицинский журнал. 2020. № 2. С. 21–31. [Grigorenko E.I., Maximova E.V., Klaritskaya I.L. Liver disease in pregnant women. *Kazan Medical Journal*. 2020; (2): 21–31. (In Russ.)]
13. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П. Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы // Медицинский совет. 2024. Т. 18. № 8. С. 90–95. [Bulatova I.A., Shevlyukova T.P. Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in women at different age periods: a review of the literature. *Meditsinskii sovet*. 2024; 18 (8): 90–95. (In Russ.)]
14. Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2023. № 7 (5). С. 310–317. [Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. *RMJ. Medical Review*. 2023; 7 (5): 310–317. (In Russ.)]
15. Абдуллаева Д.Т., Никитенко Е.В. Сочетание желчнокаменной болезни и неалкогольного стеатоза печени у беременных женщин с компонентами метаболического синдрома // Обмен научными знаниями: актуальные вопросы и перспективные направления развития: сборник научных трудов. Казань: ООО «СитИвент». 2021. С. 304–308. [Abdullaeva D.T., Nikitenko E.V. Sochetanie zhelchnokamennoy bolezni i nealkogol'nogo steatoza pecheni u beremennykh zhenshchin s komponentami metabolicheskogo sindroma. *Obmen nauchnymi znaniyami: aktual'nye voprosy i perspektivnye napravleniya razvitiya: sbornik nauchnykh trudov*. Kazan: SitEvent; 2021. P. 304–308. (In Russ.)]
16. Hershman M., Mei R., Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019; (15): 221–228.
17. Кузиев О.А. Нарушение функциональных печеночных тестов при поражении печени во время беременности // Экономика и социум. 2024. № 2–1. С. 117 [Kuziev O.A. Violation of functional liver tests in liver damage during pregnancy. *Economics and Society*. 2024; 2–1: 117. (In Russ.)]
18. Шевлюкова И.П., Булатова И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность // Пермский медицинский журнал. 2024. № 3. С. 77–85 [Shevlyukova I.P., Bulatova I.A. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy. *Perm Medical Journal*. 2024; (3): 77–85. (In Russ.)]
19. Brown H., Cantrell S., Tang H., Epplein M., Garman K.S. Differences in *Helicobacter pylori* Prevalence in the US: A Systematic Review. *Racial Gastro Hep. Adv*. 2022. № 1 (5): 857–868.
20. Wang S.J., Hsieh C.J., Su Y.H., Lin L.L., Chen W.C., Chen H.H., Tseng J.J. Assessment of adverse pregnancy outcomes associated with *Helicobacter pylori* infection. *Sci. Rep*. 2024; 14 (1): 32023.
21. Feng Y., Huang Q., Luo M. et al. The association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal disorders during pregnancy: A multicenter retrospective study. *Helicobacter*. 2024; № 29 (1): 13032.
22. Grooten I.J., Den Hollander W.J., Roseboom T.J., Kuipers E.J., Jaddoe V.W., Gaillard R., Painter R.C. *Helicobacter pylori* infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2017; 216 (5): 512.e1–512.e9.
23. Masaadeh A.H., Mathias P.C., Ford B.A., Bosch D.E. *Helicobacter pylori* Exposure in Nausea and Vomiting of Pregnancy Increases Risk of Preterm Delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2023; 28.
24. Cronise K., Kelly S.J. Maternal urinary tract infection alters water maze performance in the offspring. *Neurotoxicol. Teratol*. 2001. Vol. 23 (4): 373–379
25. Козлов С.С., Лобзин Ю.В. Руководство и атлас по паразитологии. СПб.: ТЕССА, 2005. 1438 с. [Kozlov S.S., Lobzin Yu. V. *Rukovodstvo i atlas po parazitologii*. St. Petersburg: TESSA; 2005. 1438 p. (In Russ.)]
26. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 2003. 814 с. [Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenital'noi patologii u beremennykh*. M.: Triada-X; 2003. 814 p. (In Russ.)]
27. Лобзина Ю.В., Козлова С.С., Ускова А.Н. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. СПб.: Феникс, 2001. 932 с. [Lobzina Yu. V., Kozlova S.S., Uskova A.N. *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam s atlasom infektsionnoi patologii*. St. Petersburg: Phoenix; 2001. 932 p. (In Russ.)]
28. Киселева М.К., Марков И.С., Аскерова М.Г. и др. Чрезмерная рвота беременных и неврологические расстройства (клинический случай) // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2019. № 35. С. 32. [Kiseleva M.K., Markov I.S., Askerova M.G. et al. Excessive vomiting in pregnant women and neurological disorders (a clinical case). *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019; (35): 32. (In Russ.)]
29. Godoy D.A., Robba C., Paiva W.S., Rabinstein A.A. Acute Intracranial Hypertension During Pregnancy: Special Considerations and Management Adjustments. *Neurocrit Care*. 2022; 36 (1): 302–316.
30. Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.K. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *J. Obstet. Gynecol*. 2008; (112): 333–340.

31. Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.* 2017; 130: e210–e216. Erratum in: *Obstet. Gynecol.* 2018; 132: 786.
32. Бодыков Г.Ж., Локшин В.Н., Джайнакбаев Н.Т., Рабандияров М.Р. Артериовенозная мальформация головного мозга у беременной. Пути решения проблемы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2025; 24 (5): 128–132. [Bodikov G. Zh., Lokshin V. N., Dzhaibakbaev N. T., Rabandiyarov M. R. Arteriovenous malformation of the brain in a pregnant woman. Ways to solve the problem. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2025; 24 (5): 128–132. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2025-5-128-132.
33. Byth L. A., Lust K., Jeffree R. L. et al. Management of idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *Obstet. Med.* 2022; Sep.; 15 (3): 160–167.
34. Nelson-Piercy C., Dean C., Shehmar M. et al. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG.* 2024; 131 (7): e1–e30
35. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рвота беременных», 2024 г. 50 с [Rvota beremennykh: Guidelines. 2024. 50p. (In Russ.)]
36. Kattah J. C. The Spectrum of Vestibular and Ocular Motor Abnormalities in Thiamine Deficiency. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; (17): 40.
37. Ткач В.В., Сулима А.Н., Ткач А.В. Ранняя диагностика и лечение синдрома Гаие – Вернике у беременной (случай из клинической практики) // Сибирский научный медицинский журнал. 2025. Т. 45. № 2. С. 172–177. [Tkach V.V., Sulima A.N., Tkach A.V. Early Diagnosis and Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome in a Pregnant Woman (A Case from Clinical Practice). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2025; 45 (2): 172–177. (In Russ.)]
38. Нетравати М., Синха С., Тали А.Б. и др. Энцефалопатия Вернике, вызванная гиперемезисом беременных: серийные клинические, электрофизиологические и МРТ-исследования. // Журнал неврологических наук. 2009. № 284. С. 214–216; [Netravati M., Sinha S., Tali A. B. et al. Wernicke's Encephalopathy Caused by Hyperemesis Gravidarum: Serial Clinical, Electrophysiological, and MRI Studies. *Journal of Neurological Sciences.* 2009; 284: 214–216. (In Russ.)]
39. Clinical Guidelines for the Treatment of Nausea and vomiting in Pregnant Women (ACOG, 2018).
40. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations for prenatal care to create a positive pregnancy experience. (In Russ.)]
41. Синайская Е.А., Землина Н.С., Мурашко А.В. и др. Рвота беременных – «маска» другого заболевания: клинический случай развития энцефалопатии Вернике // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2024. Т. 11. № 4. С. 490–498 [Sinayskaya E. A., Zemlina N. S., Murashko A. V. et al. Vomiting of pregnant women is a "mask" of another disease: a clinical case of the development of Wernicke's encephalopathy. *V. F. Snegirev's Archive of Obstetrics and Gynecology.* 2024; 11 (4): 490–498. (In Russ.)]

УДК 616.61-036.12:616-056.25

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-69-73

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гудей А.Б., Симонова Ж.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Представлен обзор современной литературы по вопросу сочетанного течения хронической болезни почек и ожирения. Цель обзора – выявить связь между ожирением и его патофизиологическими детерминантами и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП). Проанализированы данные о патофизиологических механизмах повреждения почек и нарушения почечной функции в связи с избытком жировой ткани. Особое внимание в работе уделяется воспалительным механизмам, реализующимся при избыточной массе тела, которые оказывают непосредственное патологическое воздействие на структурные компоненты почечного тельца, что приводит к ускоренному прогрессированию ХБП, особенно на фоне уже имеющихся нарушений почечной функции. Исследование направлено на выявление причинно-следственных связей между ожирением, его патофизиологическими детерминантами и динамикой развития хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ожирение.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH OBESITY: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Gudei A. B., Simonova Zh. G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

The study comprehensively examines the pathophysiological mechanisms of kidney damage and renal dysfunction associated with excess adipose tissue. Special attention is paid to the inflammatory mechanisms that develop under conditions of overweight and have a direct pathological effect on the structural components of the renal corpuscle. These mechanisms lead to accelerated progression of chronic kidney disease (CKD), especially in patients with pre-existing renal dysfunction. The research aims to establish causal relationships between obesity, its pathophysiological determinants, and the dynamics of chronic kidney disease development. The analysis reveals how excess adipose tissue triggers kidney damage and impairs renal function through complex inflammatory pathways.

Keywords: chronic kidney disease, obesity.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения. ХБП может привести к терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и является серьезным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ожирение глобальной пандемией, учитывая его широкое распространение и серьезное влияние на общественное здоровье. В глобальном масштабе проблема наиболее остро стоит в экономически развитых странах Европы, Северной Америки и Океании. В Европейском регионе ВОЗ около 59% взрослого населения имеют избыточный вес или страдают ожирением, при этом показатели различаются по половому признаку: ожирение чаще встречается у мужчин (63%) по сравнению с женщинами (54%) [2].

В России распространенность ожирения также вызывает озабоченность. Согласно данным Российского лонгитюдного мониторингового исследования, среди мужчин распространенность ожирения увеличилась с 8,5% в 1994 году до 16,6% в 2022 году, а среди женщин – с 21,1% до 27,5%. Данные Росстата показывают увеличение распространенности ожирения среди мужчин с 17,8% в 2018 году до 20,9% в 2022 году, а среди женщин – с 24,5% до 27,8%. Несмотря на рост показателей в предыдущие десятилетия, в последние годы темпы роста ожирения в России замедлились, особенно среди большинства возрастных и половых групп, за исключением мужчин 15–24 лет и женщин старше 65 лет. Это свидетельствует о некоторой стабилизации эпидемии ожирения в России, хотя рост показателей в последние годы во многом обусловлен старением населения [3].

Ожирение формирует сложный коморбидный профиль, включающий сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), болезнь Альцгеймера и отдельные формы онкологических заболеваний, что создает существенную медико-социальную проблему. В основе патофизиологических механизмов прогрессирования ХБП лежит множество факторов, включая механическое повреждение, биохимическое воздействие липидов, глюкозы, свободных радикалов, активных форм кислорода и других метаболитов, а также крупнейшая роль в почечном повреждении принадлежит выработке факторов воспаления (адипокинов) и реализации их патоморфологических эффектов, что приводит к развитию хронического медленно прогрессирующего воспаления [1].

Механизм влияния жировой ткани на почки на макроуровне

Паранефральная жировая ткань имеет определенные анатомические особенности, отличающие ее от жировой массы другой локализации/топики, благодаря уникальной анатомии, особой функциональной активности, прямому влиянию на почки и сердечно-сосудистую систему. Периренальный жир – особая жировая ткань вокруг почек, играющая важную роль в развитии гипертонии и ишемической болезни сердца. Основные особенности паранефральной жировой ткани: хорошая васкуляризация, развитая лимфатическая система, собственная иннервация, наличие полной фасциальной границы [4].

При этом паранефральная жировая ткань, оказывая механическое и гуморальное воздействие на почки, реализует множество отрицательных эффектов. Так, при избыточном накоплении жира в почечном синусе происходит механическое сдавливание почечных сосудов

(артерий, вен) и лимфатических путей. Это приводит к нарушению внутривисцеральной гемодинамики: повышается гидростатическое давление в почечной ткани и снижается интенсивность кровотока. В ответ на эти изменения активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, что вызывает развитие артериальной гипертензии. Формируется патологический замкнутый круг: повышенное давление дополнительно травмирует почечную ткань, что усугубляет нарушение кровоснабжения и усиливает активацию компенсаторных механизмов. Таким образом, избыток жировой ткани в почечном синусе запускает каскад патологических изменений, приводящих к прогрессирующему повреждению почечной ткани [5].

Кроме того, увеличение объема паранефральной жировой клетчатки приводит к увеличению внутривисцерального давления, что способствует образованию отека и хроническому воспалению [6].

Дислипидемия и функциональное состояние почек у пациентов с ожирением

В ранее проведенных исследованиях было показано, что нарушение регуляции метаболизма холестерина при ожирении приводит к повреждению подоцитов при ХБП [7].

В нескольких исследованиях было показано, что повышенный уровень ХС-ЛПНП и триглицеридов ассоциирован с риском прогрессирования ХБП [8, 9]. Связь же пониженного уровня ХС-ЛПВП остается несколько сложнее, показывая свой нелинейный характер. Оптимальной концентрацией ЛПВП в сыворотке является 50–59 мг/дл, такая концентрация связана с наименьшим риском прогрессирования почечного повреждения. При этом как низкие уровни (<30 мг/дл), так и высокие уровни (≥60 мг/дл) ХС-ЛПВП были связаны со значительным повышением риска прогрессирования заболевания [10]. Установлено, что повышенные уровни липопротеина (а) статистически значимо ассоциируются с ухудшением показателей функции почек: наблюдаются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение уровня протеинурии [11].

Гипергликемия и инсулинорезистентность: влияние на почечную функцию

Инсулинорезистентность представляет собой снижение биологического ответа органов-мишеней (прежде всего печени и скелетных мышц) на действие инсулина. При наличии ожирения данное состояние характеризуется нарушением индуцируемого инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в адипоцитах, скелетных мышцах и печени [12].

В условиях постоянной гипергликемии, которая приводит к дефициту эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), развивается комплекс патологических изменений: нарушается эндотелиальная функция, что ведет к повреждению почечных капилляров и развитию гломерулярной патологии. Это сопровождается мезангиальной экспансией, формированием микроаневризм, узловых поражений (K-W узлов) и гломерулосклероза. Нарушается почечный кровоток из-за эндотелиальной дисфункции, повышенного артериального давления и нарушенной регуляции сосудистого тонуса.

Развиваются воспалительные и фиброзные изменения, включающие макрофагальную инфильтрацию, тубулярные повреждения, интерстициальный фиброз и пролиферативные процессы. Нарушается почечная функция, что проявляется повышением уровня альбуминурии, увеличением размеров почек, нарушением фильтрационной функции и повышенной экскрецией мочи. Особенность данного поражения заключается

в том, что оно развивается даже при относительно невысоких уровнях глюкозы, что подчеркивает ключевую роль дефицита eNOS в развитии почечных осложнений при диабете [13].

Резистентность к инсулину вызывает задержку натрия и сужение сосудов эндотелия за счет антидиуретических эффектов, что в конечном итоге приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и накоплению липидов в почечных канальцах [14]. Кроме того, недостаточный контроль гликемии приводит к образованию конечных продуктов гликирования, которые, как известно, активируют различные провоспалительные сигнальные пути и вызывают окислительный стресс, взаимодействуя со своими мембраносвязанными рецепторами (RAGE) в почечном интерстиции и мезангии, тем самым усугубляя повреждение сосудов [15].

Доказано многими исследованиями, в том числе российскими, что у пациентов с сахарным диабетом II типа наличие ожирения вносит существенный вклад в манифестацию ХБП [16, 17, 18].

Воспалительная составляющая почечного повреждения

Большое количество исследований показало, что состояние ожирения характеризуется так называемым системным воспалением низкой степени выраженности, которое связано с возрастающим объемом белой жировой ткани [19–21].

При избыточном накоплении жировой ткани происходит дисбаланс адипокинов: снижается продукция противовоспалительных факторов (прежде всего адипонектина) и усиливается синтез провоспалительных медиаторов. К последним относятся ФНО- α , интерлейкин-6, лептин, резистин и ангиотензин II, которые оказывают негативное влияние на почечную ткань. Данная патологическая секреторная активность жировой ткани способствует развитию почечных повреждений, проявляясь в виде клеточной гипертрофии, накопления внеклеточного матрикса и фиброза почек, и положительно коррелирует с соотношением альбумин/креатинин в моче, которое является маркером повреждения почек, через многофакторное воздействие на почечную ткань указанных медиаторов [22].

Адипонектин и лептин являются ключевыми цитокинами, которые оказывают существенное влияние на развитие и прогрессирование почечной недостаточности при ожирении.

Известно из экспериментального исследования, что снижение уровня адипонектина, происходящее вследствие избытка жировой ткани, приводит к прогрессированию ухудшения почечной функции [23]. При избыточном количестве адипоцитов происходит нарушение механизма передачи гормонального сигнала от адипонектина к адипоцитам через рецептор ADIPOR1, что усугубляет негативные метаболические последствия, обусловленные сниженной концентрацией данного адипокина в организме. Данная патологическая ситуация формирует порочный круг, способствующий прогрессированию метаболических расстройств [24]. Таким образом, не реализуются положительные эффекты адипонектина, что приводит к прогрессированию ПН.

Концентрация сывороточного лептина пропорциональна массе жировой ткани. Перепроизводство лептина жировой тканью может быть вызвано несколькими факторами: гиперинсулинемией, хроническим воспалением и значительными нарушениями липидного обмена у пациентов с ХБП. Повышенный уровень лептина у паци-

ентов с ХБП может еще больше ухудшить функцию почек и привести к повышению сердечно-сосудистого риска [25]. Он обладает рядом провоспалительных свойств: активирует клетки врожденного иммунитета и стимулирует секрецию нескольких провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α . И наоборот, TNF- α и IL-1 усиливают выработку лептина [26]. Он также влияет на липидный и углеводный обмен, кровяное давление и кроветворение. Поэтому увеличение его выработки часто ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Патофизиологические эффекты лептина влияют на все анатомо-гистологические элементы почки, включая почечные клубочки и их структурные элементы: эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, подоциты; и проксимальные канальцы [27].

Лептин оказывает комплексное негативное влияние на почечную ткань, реализующееся через несколько патогенетических механизмов. Гормон стимулирует пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток почечных клубочков, активируя сигнальный путь R3K, что приводит к увеличению синтеза TGF β -1 — ключевого медиатора фиброгенеза. Это вызывает избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген I и IV типов, фибронектин и протеогликаны, что в итоге приводит к развитию клубочкового фиброза и гломерулосклероза. В подоцитах лептин подавляет экспрессию белков, необходимых для поддержания нормальной клубочковой функции (подоцин, нефрин, подопланин, подокаликсин), что нарушает фильтрационную функцию почек. Кроме того, лептин активирует симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, способствуя повышению артериального давления. Таким образом, лептин выступает важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования почечной недостаточности, оказывая многогранное повреждающее действие на различные структуры нефрона [27–33].

Важно отметить, что как окислительный стресс, так и воспаление являются важнейшими компонентами патологий, связанных с ХБП, которые могут негативно влиять на весь организм в целом, приводя ко многим нарушениям [34–36].

Уровень лептина также положительно коррелирует с уровнем СРБ у пациентов с ХБП. ХБП увеличивается как по мере прогрессирования заболевания, так и после него [34].

В нескольких ранее проведенных исследованиях показано, что повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 связаны с ускорением прогрессирования ХБП, повреждением клубочков почек, канальцев, фиброзом [37–39].

В условиях роста массы жировой ткани происходит ее инфильтрация активированными макрофагами, усиленно продуцирующими воспалительные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6. Они выходят в кровоток и начинают действовать за пределами жировой ткани [40].

Возможности коррекции прогрессирования ХБП у пациентов с ожирением

Для снижения влияния такого глобального фактора риска прогрессирования ХБП, как ожирение, и сопутствующих ему патофизиологических механизмов, необходимо минимизировать его влияние. Наиболее рациональным путем является снижение веса различными методами, включая немедикаментозные, медикаментозные и хирургические в виде бариатрической хирургии. Снижение веса положительно влияет на состояние почек:

улучшает микроальбуминурию, протеинурию, гиперфильтрацию, нормализует обмен веществ и СКФ [41].

Рост распространенности хронической болезни почек связан с увеличением числа пожилых людей, пациентов с ожирением, сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией. Это требует разработки новых стратегий профилактики и лечения. Исследования показывают, что комплексный подход к изменению образа жизни улучшает показатели почечной функции (СКФ, артериальное давление, альбуминурию) [42–44].

Бариатрическая хирургия демонстрирует высокую эффективность в замедлении прогрессирования ХБП и снижении смертности у пациентов с ожирением [45].

Особое внимание следует уделять контролю избыточного веса, так как ожирение напрямую влияет на функцию почек через метаболические нарушения, гормональный дисбаланс и нарушение почечной гемодинамики. При этом окружность талии является более значимым показателем риска, чем общий ИМТ [46].

Как уже известно, сочетание ХБП с заболеваниями пищеварительной системы оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов. При этом нет точных данных о патофизиологических механизмах течения указанной ассоциации [47]. Несомненно важность изучения сочетания ХБП и ожирения, актуализирующая поиск

новых направлений диагностического поиска с применением систем искусственного интеллекта.

Заключение

Несмотря на исследования связи ожирения и ХБП, механизмы усугубления почечного повреждения и надежные ранние маркеры остаются недостаточно изученными. При первых признаках ухудшения функции почек у пациентов с ожирением (повышение протеинурии, снижение клубочковой фильтрации) нужна комплексная терапия: контроль массы тела, коррекция обмена веществ и ингибирование РААС. Необходимо изучать молекулярные механизмы взаимодействия жировой и почечной ткани, разрабатывать новые биомаркеры и персонализированные программы снижения веса, оптимизировать лечение с учетом влияния на почки, а также создавать мультидисциплинарные центры и регистры для ведения пациентов с ожирением и риском ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Chang Y., Ryu S., Choi Y. et al. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: A cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164: 305–312.
- World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report / World Health Organization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. Available at: who.int/europe/publications/item/9789289057738.
- Юсенко С.Р., Зубкова Т.С., Сорокин А.С., Халтурина Д.А. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века // Общественное здоровье. 2024. Т. 4. № 3. С. 17–29. [Yusenko S.R., Zubkova T.S., Sorokin A.S., Khalturina D.A. Obesity in Russia: prevalence dynamics and gender and age structure since the end of the 20th century. *Public Health*. 2024; 4 (3): 17–29. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2782-1676-2024-4-3-17-29.
- Liu B.X., Sun W., Kong X.Q. Perirenal Fat: A Unique Fat Pad and Potential Target for Cardiovascular Disease. *Angiology*. 2019; 70 (7): 584–593.
- Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018; 30 (2): 241–246.
- Scurt F.G., Ganz M.J., Herzog C. et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes. Rev.* 2024; 25 (1): e13649.
- Bansal A. et al. Metabolic dysfunction-associated kidney disease: pathogenesis and clinical manifestations. *Kidney International*. 2018; 108 (2): 194–200.
- Lee C., Park J.T., Chang T.I. et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: results from the KNOWCKD. *Nutr. Metab. Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 410–419.
- Suh S.H., Oh T.R., Choi H.S. et al. Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: results from KNOW-CKD study. *Front Nutr.* 2022; 9: 1037618.
- Nam K.H. et al. Association between serum high-density lipoprotein cholesterol levels and progression of chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8 (6).
- Lewandowski N., Reinhardt W., Spitthöver R. et al. Impact of severe dyslipidemia on renal function: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2025; 104 (35): e44131.
- Leyking S., Fliser D. Insulin resistance in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9 (4): 638–640.
- Mohan S., Reddick R.L., Musi N. et al. Diabetic eNOS knockout mice develop distinct macro- and microvascular complications. *Lab Invest.* 2008; 88: 515–528.
- Lopes H.F., Correa-Giannella M.L., Consolim-Colombo F.M. et al. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2016; 8: 40.
- Steenbeke M., Speeckaert R., Desmedt S. et al. The role of advanced glycation end products and its soluble receptor in kidney diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3439.
- Яркова Н.А. Вклад ожирения в развитие хронической болезни почек у больных сахарным диабетом II типа // Медицинский альманах. 2014. № 5 (35). С. 128–131. [Yarkova N.A. The contribution of obesity to the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskii al'manakh*. 2014; 5 (35): 128–131. (In Russ.)]
- Первышин Н.А., Булгакова С.В., Комарова М.В., Чертищева А.А. Влияние ожирения на темп прогрессирования хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом II типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025. № 3 (235). С. 79–87. [Pervyshin N.A., Bulgakova S.V., Komarova M.V., Chertischeva A.A. The effect of obesity on the rate of progression of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Ekspierimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija*. 2025; 3–235: 79–87. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-79-87.
- Шептулина А.Ф., Брык Д.Д., Мамутова Э.М. и др. Клинические последствия саркопенического ожирения. Часть I. Неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет II типа, хроническая болезнь почек // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27. № 8. С. 114–120. [Sheptulina A.F., Bryk D.D., Mamutova E.M. et al. Clinical consequences of sarcopenic obesity. Part I. Non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease. *Preventive Medicine*. 2024; 27 (8): 114–120. (In Russ.)]
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2005; 115: 911–919.
- Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения // Медицинский совет. 2023. № 12. С. 75–82. [Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhailova E.G. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation against the background of obesity. *Meditsinskii sovet*. 2023; 12: 75–82. (In Russ.)]
- Пашенцева А.В., Вуколова Ю.Ю., Губарева И.В., Савельева Н.В. Взаимосвязь уровней маркеров воспаления со степенью ожирения у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 8. С. 228. [Pashentseva A.V., Vukolova Yu.Yu., Gubareva I.V., Savelyeva N.V. The relationship of levels of inflammatory markers with the degree of obesity in patients with metabolic syndrome. *Ekspierimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija*. 2024; 8: 228 (In Russ.)]
- Wang M.H. et al. Kidney damage caused by obesity and its feasible treatment drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (2).

23. Pessoa E.D.A. et al. Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR-gamma expression. *Nutrients*. 2020; 12 (6).
24. Geagea A.G., Mallat S., Matar C.F. et al. Adiponectin and inflammation in health and disease: an update. *Open Medicine Journal*. 2018; 5: 20–32
25. Korczynska J., Czumaj A., Chmielewski M. et al. The causes and potential injurious effects of elevated serum leptin levels in chronic kidney disease patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 4685. DOI: 10.3390/ijms22094685.
26. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2016; 98: 51–58.
27. Nasrallah M.P., Ziyadeh F.N. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney. *Seminars in Nephrology*. 2013; 33: 54–65.
28. Alix P.M., Guebre-Egziabher F., Soulage C.O. Leptin as an uremic toxin: deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*. 2014; 105: 12–21.
29. Mantzoros C.S., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2011; 301: E567–E584.
30. Zhu Q., Scherer P.E. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*. 2018; 14: 105–120.
31. Briffa J.F., Mcainch A.J., Poronnik P., Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2013; 305: 1629–1636
32. Mao S., Fang L., Liu F. et al. Leptin and chronic kidney diseases. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*. 2018; 38: 89–94.
33. Podkowińska A., Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress and inflammatory-mediated cardiovascular disease. *Antioxidants*. 2020; 9: 752.
34. Noor S., Alam F., Fatima S.S. et al. Role of leptin and dyslipidemia in chronic kidney disease. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 31: 893–897.
35. Ambarkar M., Pemmaraju S.V.L.N., Gouroju S. et al. Adipokines and their relation to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10: BC04-BC08.
36. Ocak N., Dirican M., Ersoy A., Sarandol E. Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with the hemodialysis and chronic renal failure. *Renal Failure*. 2016; 38 (10): 1639–1646.
37. Воротылов А.А., Михайлова З.Д. Фенотипы метаболического синдрома и особенности течения у мужчин молодого и среднего возраста // Клиническая медицина. 2024; 102 (3): 257–263. [Vorotylov A. A., Mikhailova Z. D. Phenotypes of metabolic syndrome and features of the course in young and middle-aged men. *Klinicheskaya meditsina*. 2024; 102 (3): 257–263. (In Russ.)]
38. Taguchi S., Azushima K., Yamaji T. et al. Effects of tumor necrosis factor α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. *Sci. Rep.* 2021; 11. DOI: 10.1038/s41598-021-02864-1.
39. Doberer K., Duerr M., Halloran P.F. et al. A Randomized Clinical Trial of Anti IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody Mediated Kidney Transplant Rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (3): 708–722. DOI: 10.1681/ASN.2020071106.
40. Kern L., Mittenbühler M.J., Vesting A.J. et al. Obesity-induced TNF- α and IL-6 signaling: The missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers*. 2018; 11 (1): 24–45. DOI: 10.3390/cancers11010024.
41. Gong X., Zeng X., Fu P. The impact of weight loss on renal function in individuals with obesity and type 2 diabetes: a comprehensive review. *Front. Endocrinol.* 2024; 15. DOI: 10.3389/fendo.2024.1320627.
42. Ma Q., Gao Y., Lu J. et al. The effect of regular aerobic exercise on renal function in patients with CKD: A systematic review and meta analysis. *Front. Physiol.* 2022; 13. DOI: 10.3389/fphys.2022.901164.
43. Драпкина О.М., Кобалава Ж.Д., Шестакова М.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепротекции. Междисциплинарный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025. Т. 24. № 6. С. 113–151. [Drapkina O.M., Kobalava Zh.D., Shestakova M.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioprotection. Interdisciplinary consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24 (6): 113–151. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4466.
44. Виллелевальде С.В., Звартау Н.Э. Хроническая болезнь почек при метаболическом синдроме // Российский кардиологический журнал. 2025. Т. 30. № 1. С. 48–58. [Villevalde S.V., Zvartau N.E. Chronic kidney disease in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025; 30 (1): 48–58. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6537.
45. Ardiles L.G. Obesity and renal disease: Benefits of bariatric surgery. *Front. Med.* 2023; 10. DOI: 10.3389/fmed.2023.1134644.
46. Nawaz S., Chinnadurai R., Al-Chalabi S. et al. Obesity and chronic kidney disease: a current review. *Obes. Sci. Pract.* 2023; 9 (2): 61–74.
47. Соснина В.С., Симонова Ж.Г. Диспептический синдром у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: прогнозирование при помощи модели логит-регрессии // Вятский медицинский вестник. 2025. № 2 (86). С. 9–14. [Sosnina V.S., Simonova Zh.G. Dyspeptic syndrome in patients with end-stage chronic kidney disease: prediction using a logit regression model. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2025; 2–86: 9–14. (In Russ.)]

УДК 616-097:616.314-7

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-73-79

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА К МЕТАЛЛАМ В СТОМАТОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Еlicheva M.M., Бурьгина Е.В., Хостелиди С.Н., Силин А.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), e-mail: merka87@inbox.ru

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЧЗТ) к металлам в соответствии с современной классификацией относят к IVa подтипу. За последние 20 лет наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа людей, имеющих металлоконструкции в ротовой полости. С внедрением новых стоматологических конструкций отмечается увеличение числа пациентов с непереносимостью металлических сплавов. Наиболее распространена ГЧЗТ на такие металлы, как никель, кобальт и хром. Согласно международным данным, подобный механизм гиперчувствительности на никель регистрируют у 17% женщин и 3% мужчин, на кобальт и хром – у 1–3% представителей обоих полов. В последнее время отмечается рост ГЧЗТ на другие металлы, такие как алюминий, бериллий, медь, золото, иридий, ртуть, палладий, платина, родий и титан. В группу повышенного риска развития ГЧЗТ на металлы входят пациенты с иммуноопосредованной патологией. В данной статье рассматриваются основные факторы риска, патогенетические механизмы, основные клинические проявления и современные методы диагностики гиперчувствительности замедленного типа к металлам, используемым в стоматологической практике.

Ключевые слова: гиперчувствительность замедленного типа, побочные эффекты стоматологических сплавов, кожные патч-тесты, гиперчувствительность, металлы, контактная аллергия на металлы.

METAL-INDUCED DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY IN DENTISTRY: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS

Elicheva M. M., Burygina E. V., Khostelidi S. N., Silin A. V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
(191015, Saint Petersburg, Kirochnaya St., 41), e-mail: merka87@inbox.ru

According to the modern classification, delayed-type hypersensitivity (DTH) to metals is classified as subtype IVa. Over the past 20 years, there has been a steady trend towards an increase in the number of people with metal structures in the oral cavity. With the introduction of new dental structures, an increase in the number of patients with intolerance to metal alloys has been noted. The most common DTH is to metals such as nickel, cobalt and chromium. According to the international data, a similar mechanism of hypersensitivity to nickel is recorded in 17% of women and 3% of men, to cobalt and chromium – in 1–3% of both sexes. Recently, an increase in DTH to other metals, such as aluminum, beryllium, copper, gold, iridium, mercury, palladium, platinum, rhodium, and titanium, has been noted. The risk group for developing DTH to metals includes patients with immune-mediated diseases (IMDs). This article discusses the main risk factors, pathogenetic mechanisms, main clinical manifestations and modern methods for diagnosing DTH to metals used in dental practice.

Keywords: delayed-type hypersensitivity, dental alloys, patch tests, hypersensitivity, metals, contact allergy.

Введение

Металлы, такие как кобальт, хром, молибден, титан и их сплавы широко применяются в современной имплантологии, протезировании и ортодонтии. Материалы, применяемые в стоматологии, отличаются своими физико-химическими и механическими характеристиками. Все они являются биосовместимыми и подходят для создания протезных конструкций, а также безопасны для использования у пациентов. Металлы используют при изготовлении искусственных коронок и мостовидных протезов, сборных штифтов и литых вставных элементов, бюгельных съемных протезов и зубных имплантатов, а также несъемных ортодонтических аппаратов [1].

За последние 20 лет наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа людей, имеющих металлоконструкции в ротовой полости. Например, в США число пациентов, имеющих хотя бы один зубной имплантат, увеличилось с 0,7% до 5,7% в период с 2000 по 2016 год. По оценкам экспертов, к 2026 году доля людей с зубными имплантатами может достичь 23%. Кроме того, прогнозируется рост использования несъемных ортодонтических аппаратов [1]. С внедрением новых стоматологических конструкций отмечается увеличение числа пациентов с непереносимостью металлических сплавов [2]. Согласно ряду исследований, гиперчувствительность замедленного типа на никель наблюдается у 17% женщин и 3% мужчин, а на кобальт и хром – у 1–3% людей [3]. Среди больных контактным аллергическим дерматитом распространенность аллергии на металлы еще выше [3].

В стоматологической практике наиболее широко применяются кобальт-хромовые, никель-титановые, никель-хромовые и титановые сплавы [1]. Основными контактными аллергенами среди них считаются никель, кобальт и хром [4].

В группу повышенного риска входят пациенты с иммуноопосредованными заболеваниями, а также гиперчувствительностью к металлам в анамнезе. Для определения реакций гиперчувствительности используют различные диагностические методы, в том числе патч-тестирование, тест трансформации лимфоцитов (ЛТТ), реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), тест активации базофилов (БАТ), иммуностимулирующий анализ лимфоцитов памяти (MELISA)[®] и определение специфических IgE-антител [5–9].

Реакции гиперчувствительности на металлы могут проявляться локальными симптомами воспаления, а также лихеноидными реакциями (появление белесых пятен, похожих на красный плоский лишай), металлической пигментацией, эрозией слизистой полости рта [10]. Также у пациентов с гиперчувствительностью к металлам наблюдается контактный аллергический дерматит при нанесении на кожу соответствующих веществ, например, в составе косметических средств или украшений. Также отмечаются замедленное заживление костной ткани, нестабильность и отторжение конструкции [11–13]. Подобные проявления значительно снижают качество жизни пациента и приводят к экономическим потерям.

В настоящей статье рассматриваются эпидемиология, основные факторы риска, этиология, патогенетические механизмы, основные клинические проявления и современные методы диагностики гиперчувствительности замедленного типа к металлам.

Цель исследования: на основании литературных данных проанализировать особенности патогенеза и клинических проявлений, основные факторы риска развития гиперчувствительности замедленного типа к конструкционным элементам из металла и оптимальные методы ее диагностики у пациентов в стоматологической практике.

Поиск информации осуществляли на платформах PubMed и e-library (на февраль 2025 г.) с помощью следующих ключевых слов: гиперчувствительность замедленного типа, побочные эффекты стоматологических сплавов, кожные патч-тесты, гиперчувствительность, металлы, контактная аллергия на металлы, delayed-type hypersensitivity, dental alloys, patch tests, hypersensitivity, metals, contact allergy.

Металлы представляют собой важный класс среди спектра веществ, вызывающих гиперчувствительность. Эти материалы широко распространены в окружающей среде, обычно присутствуют в почве, пище и воде. В настоящее время металлы применяются в промышленном производстве, присутствуют в потребительских товарах (ювелирные изделия, косметика, краски, кожа, протезные конструкции и имплантаты, товары для дома, красители, личные украшения, фармацевтические препараты и т.д.) [14]. В течение XX века индустриализация и современный образ жизни привели к увеличению воздействия этих металлов на кожу и, следовательно, риску роста

числа случаев гиперчувствительности замедленного типа к металлам (ГЧЗТ).

ГЧЗТ к металлам в основном вызвана длительным или неоднократным воздействием на кожу предметов потребления: ювелирных изделий, мобильных телефонов, застежек для одежды (таких как молнии, пряжки и крючки), изделий из текстиля и кожи, обработанных металлами. В некоторых странах значительная часть ГЧЗТ к металлам возникает в результате профессионального воздействия в металлургической и строительной промышленности [3].

В Европе распространенность аллергического контактного дерматита на никель, хром и кобальт составляла около 20%, 4% и 7% соответственно (данные Европейской системы надзора за контактной аллергией, ESSCA) [15]. Также в США распространенность аллергического контактного дерматита составляла около 14% на никель, 4% на хром и 9% на кобальт.

Согласно исследованию Lidén C., Bruze M., Menné T. (2006 г.), женщины страдают от никель- и кобальт-ассоциированного аллергического контактного дерматита чаще, чем мужчины, из-за пирсинга и ювелирных изделий, тогда как хром-ассоциированный аллергический контактный дерматит поражает преимущественно мужчин из-за профессиональной деятельности, связанной со строительной и металлургической промышленностью. В последнее время отмечается рост ГЧЗТ на другие металлы, такие как алюминий, бериллий, медь, золото, иридий, ртуть, палладий, платина, родий и титан [14].

В исследовании Constanze Olms et al. по результатам кожного тестирования с использованием patch-тестов на металлы была выявлена ГЧЗТ на никель в 29% случаев, на кобальт – в 23%, палладий – 13%, ртуть/амальгама – 11%, золото – 6%, титан – 3% [2]. Pier Paolo Poli et al. в 2021 году провели исследование, которое доказало, что считавшийся ранее инертным титан может вызывать ГЧЗТ и являться причиной отторжения имплантата. Несмотря на то, что ГЧЗТ на титан имеет низкую частоту возникновения, реакции гиперчувствительности к титану и его сплавам не следует недооценивать. Она должна быть распознана и диагностирована на ранней стадии, чтобы снизить риск возникновения осложнений [16].

Данные о распространенности контактной аллергии на металлы в России отсутствуют.

Патогенез гиперчувствительности замедленного типа к металлам

Патогенез гиперчувствительности к металлам может быть ассоциирован с разными типами реакций по классификации Gell и Coombs, но наиболее распространенной является реакция IV типа, проявляющаяся в виде хронического воспаления с лимфоидной инфильтрацией [1]. Согласно обновленной классификации Европейской академии аллергологии и иммунологии (EAACI, 2023), данный тип реакций, связанный с доминирующим участием Т-цитотоксических лимфоцитов, относят к IVa подтипу [EAACI-2023 nomenclature].

Установка стоматологических конструкций из металла приводит к постоянному воздействию металла на организм. Патогенетические механизмы гиперчувствительности поддерживаются окислительными процессами в ротовой полости с последующим выделением ионов металлов в ткани. Высвобождаемые ионы, которые по своей природе являются гаптенами, могут образовывать комплексы с эндогенными белками и активировать иммунную систему, индуцировать местную воспалительную реакцию и даже повреждать костные структуры [17, 18].

Ионы могут быть обнаружены в тканях, окружающих коронку или имплант, или в лимфатических узлах.

Биопсия слизистой ротовой полости пациентов с подозрением на гиперчувствительность к металлическим имплантатам выявляет периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, характерные для ГЧЗТ. В этих реакциях обычно доминируют Th1-клетки, но также наблюдаются эозинофилы, что указывает на участие Th2-клеток. Интересно, что остеолиз, высвобождение ионов металлов и расшатывание имплантатов могут быть взаимосвязаны: ионы металлов способствуют секретиции хемокинов, которые привлекают предшественников остеокластов, приводя к остеолитическим поражениям и дестабилизации имплантата [19].

Патогенез аллергии на металлы включает сенсибилизацию и эффекторную фазу, каждая из которых требует активации врожденного и адаптивного иммунитета. Сенсибилизация начинается при первом контакте слизистой ротовой полости с аллергеном, который может захватываться клетками Лангерганса. Раздражающее действие химических агентов создает воспалительную среду, что приводит к созреванию дендритных клеток и их миграции в лимфатические узлы, где они представляют Т-клеткам антигенные эпитопы. Активированные Т-клетки дифференцируются в эффекторные клетки и резидентные клетки памяти [20].

Недавние исследования показали, что активация врожденного иммунитета играет ключевую роль в развитии гиперчувствительности к металлам. Выявлены два основных механизма: 1) функциональная мимикрия патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs), приводящая к активации рецепторов врожденного иммунитета через гаптены; 2) реакция гаптен-с компонентами внеклеточного матрикса, что вызывает высвобождение DAMPs (молекулярных паттернов, связанных с повреждением), которые активируют рецепторы врожденного иммунитета. Никель и кобальт являются примерами функциональной мимикрии PAMPs, так как они взаимодействуют с гистиридиновыми остатками Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), что приводит к его димеризации и активации провоспалительных сигнальных путей, таких как IKK2/NF-κB. Это вызывает выработку ключевых провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и интерлейкин-8. Аналогичный механизм, вероятно, применим и к палладию, хотя точные детали его взаимодействия с TLR4 требуют дальнейшего изучения [21].

Кроме того, у пациентов с клиническими проявлениями гиперчувствительности к металлам наблюдаются изменения в мукозальном иммунитете, со значимым снижением уровней секреторного и сывороточного IgA, лизоцима в слюне [10].

Адаптивный иммунный ответ, вызванный металлами, в основном опосредован CD8⁺ Т-клетками, которые производят интерферон-γ и играют ключевую роль в развитии контактной гиперчувствительности. CD4⁺ Т-клетки способны выполнять регуляторную функцию, подавляя иммунный ответ через секрецию IL-4, IL-5 и IL-10. Однако в зависимости от типа металла могут преобладать и другие подтипы Т-клеток, такие как Th1, Th17, Th22 и Th9. Например, никель вызывает сильную активацию врожденного иммунитета и индукцию Th1/Th17/Th22-ответа, тогда как кобальт и хром преимущественно стимулируют Th17. Интересно, что Th9-клетки, продуцирующие IL-9, могут играть регуляторную роль в реакциях гиперчувствительности, вызванных никелем [21].

При повторном контакте сенсибилизированного индивидуума с аллергеном или перекрестно-реактивным веществом память Т-клеток инициирует быстрый и агрессивный вторичный иммунный ответ, что приводит к воспалительной реакции в месте контакта с аллергеном [20].

В сенсибилизированном организме дендритные клетки, макрофаги, клетки Лангерганса или кератиноциты захватывают гаптены и представляют их эффекторным Т-клеткам и резидентным Т-клеткам памяти (TRM), сформированным в фазе сенсибилизации. Инфильтрация Т-клеток в ткань начинается примерно через 24 часа после контакта с аллергеном (отсроченная гиперчувствительность) и запускается хемокинами и аларминами, выделяемыми эпителиальными и другими клетками. Регуляторные Т-клетки также участвуют в аллергической реакции на металлы, но их роль пока изучена мало. Ионы металлов могут накапливаться в лизосомах макрофагов, что также может приводить к реакциям гиперчувствительности IV типа [22].

Выделяют два основных типа тканевых реакций на высвобождаемые ионы: неспецифические гранулематозные реакции, опосредованные макрофагами, и лимфоцитарные реакции с преобладанием Т-лимфоцитов, высвобождающих цитокины. Тканевые реакции описывают в соответствии с преобладающим клеточным ответом либо как макрофагальный тип, либо как тип с доминированием лимфоцитов, описывающий Т-лимфоцитарную реакцию. Могут быть задействованы различные медиаторы воспаления: цитокины (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-17 и ИФН- γ), хемокины (MIP-1 α и MIP-1 β) и факторы роста (ГМ-КСФ и ФДГФ) [23].

Исключением является никель, который считают главной причиной контактного дерматита. Он способен активировать Т-лимфоциты путем взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости и Т-клеточным рецептором.

Соответствующий иммунный ответ может развиться в форме местных состояний, таких как лишеноидная реакция, или может вызывать обострение аутоиммунных заболеваний с поражением суставов, кожи и слюнных желез [1]. Помимо иммунных реакций некоторые металлы способны оказывать токсический или раздражительный эффекты, инициируя воспалительные реакции [6].

Также ионы металлов, поступающие в желудочно-кишечный тракт со слюной, потенциально могут накапливаться в различных тканях и органах. Тем не менее системный токсический эффект стоматологических сплавов сомнителен, поскольку ежедневное поступление ионов металлов из стоматологических конструкций намного ниже предельного значения токсичности [1].

Еще одной важной проблемой является гальванический ток, который может возникать при наличии в ротовой полости разнородных металлов, при этом электролитом служит слюна. Хроническая электрическая травма слизистой оболочки полости рта является фактором риска различных поражений слизистой, в том числе злокачественных поражений, таких как лейкоплакия и красный плоский лишай полости рта [1]. А гальваническая коррозия металлических конструкций обеспечивает постоянную длительную сенсибилизацию и усиливает риски формирования гиперчувствительности.

Тем не менее в ротовой полости трудно выявить ведущий механизм патогенеза, так как может наблюдаться синергический эффект нескольких факторов.

Основные клинические проявления

Основные клинические проявления гиперчувствительности к металлам разделяют на местные и системные [1]. Наиболее распространенными местными симптомами являются следующие:

1. Жжение во рту, без каких-либо видимых повреждений слизистой оболочки полости рта. По данным разных авторов, у пациентов с металлическими конструкциями в полости рта ощущение жжения наблюдалось с частотой от 17% до 33%. Нужно учитывать, что синдром жжения во рту может встречаться у пациентов с авитаминозом, гормональными изменениями, связанными с менопаузой, местными инфекциями полости рта, ксеростомией, поражениями, связанными с протезированием, аллергией и системными заболеваниями, включая сахарный диабет.

2. Красный плоский лишай полости рта и лишеноидная реакция, которые проявляются в виде множественных белых папул, сливающихся в характерную сетку Уйкхема. По данным разных авторов, эти явления встречаются с частотой от 12% до 78% среди пациентов с металлическими конструкциями в полости рта. Данные реакции являются предраковыми заболеваниями.

3. Пигментация слизистой оболочки полости рта, проявляющаяся в виде темного пятна на слизистой оболочке рядом с металлической конструкцией (чаще при контакте с амальгамой и серебросодержащими сплавами).

4. Лейкоплакия характеризуется появлением участков повышенного ороговения на слизистой оболочке. Распространенность лейкоплакии колеблется от 0,5% до 3,4%, и чаще всего она встречается у людей старше 50 лет. Частота злокачественной трансформации колеблется от 0,1% до 17%.

5. Эрозивно-язвенные поражения, которые в основном проявляются в виде рецидивирующего афтозного стоматита [1].

В крупном японском исследовании у 44% пациентов с подозрением на аллергию к металлам были положительные патч-тесты, а у более чем 42% наблюдались клинические симптомы, такие как стоматит, гингивит и пустулез ладоней и подошв. Неспецифические симптомы, такие как жжение во рту, металлический привкус и сухость во рту, также могут быть связаны с гиперчувствительностью. Системные симптомы включают боли в мышцах и суставах, проблемы с памятью, жалобы на ухо/горло/нос и усталость. Удаление имплантата часто приводит к улучшению, хотя в некоторых случаях эффективны и консервативные методы лечения [24].

В 2020 году Zigante et al. обследовали 228 пациентов с несъемными ортодонтическими аппаратами.

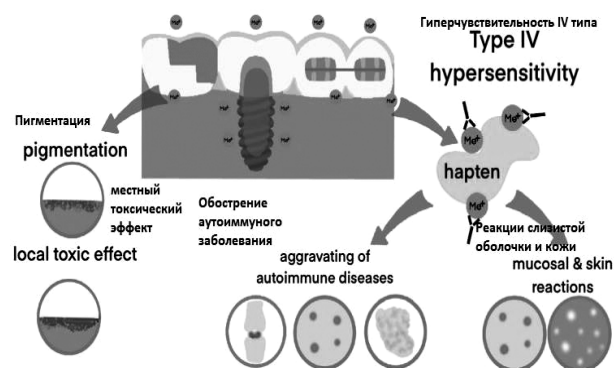


Рис. Местные и системные эффекты стоматологических сплавов (адаптировано из [1])

Распространенность аллергической сенсибилизации к никелю и титану составила 16%. Симптомы, связанные с гиперчувствительностью, были следующими: гипогевзия, гипосмия, отек языка или лица и слезотечение [25].

Ионы металлов, выделяемые из стоматологических сплавов, накапливаются в слизистой оболочке полости рта, вызывая ее пигментацию или хронические воспалительные реакции. У пациентов с аллергией ионы металлов могут вызывать ГЧЗТ IV типа, в основном поражающую кожу периоральной области и слизистую оболочку полости рта. Также ГЧЗТ к металлам может усугублять аутоиммунные заболевания, поражающие суставы, кожу и слюнные железы (рис.) [1].

Диагностика гиперчувствительности замедленного типа к металлам

Patch-тестирование

Золотым стандартом в диагностике гиперчувствительности замедленного типа является patch-тестирование. Большинство международных базовых серий для patch-тестов содержат никель, хром и кобальт. Существует множество металлов, имеющих все большее медицинское значение, которые не входят в рутинные программы patch-тестов. С развитием металлургии и биотехнологии такие металлы все шире используются в медицинских устройствах, например, в искусственных суставах, зубных имплантатах, сосудистых стентах, клипсах и кардиостимуляторах. Эти металлы не тестируются на регулярной основе, так как некоторые из них еще не доступны в продаже в качестве препаратов для patch-тестов [7].

В Российской Федерации данный метод в настоящее время является труднодоступным.

Для проведения patch-теста используется раствор аллергена на пористом носителе (марля, губка, гель), который прикладывают к обезжиренной коже предплечья или спины в различных концентрациях в соответствии с рекомендациями Международной научной группы контактных дерматитов (International Contact Dermatitis Research Group, ICDRG).

Результаты регистрируют через 24, 48 и 72 часа. Существуют готовые тест-системы в виде панелей производителей различных стран: International Contact Dermatitis Group, European Standard and Dental Material Series, Chemotechnic Dental Screening Series, TRUE Standard Series, German Contact Dermatitis Series, Stomatitis and Dental Hygienist Series, Dental Screening Series. В большинство панелей входят растворы солей золота, палладия, цинка, кобальта, хрома, никеля, железа в концентрациях порядка г/100 мл или моль/л [26]. Соли никеля входят в стандартные наборы для диагностики контактной аллергии. Тесты наносятся на кожу, оценка производится через 48–72 часа путем сравнения с контролем. Считают, что пациенты, имеющие положительные результаты тестов к металлам, входящим в состав МК-сплавов, входят в группу риска с высокой вероятностью развития ГЧЗТ в слизистой полости рта на всю стоматологическую конструкцию. В ситуации, когда протез установлен и patch-тест положительный, протез необходимо удалить.

Подготовка к patch-тесту заключается в следующем. Кожа спины пациента должна быть чистой от высыпаний, что позволит избежать ложноположительных результатов теста. В течение 5 дней до проведения обследования не рекомендовано использование гормональных мазей и ингибиторов лейкотриеновых рецепторов. Активные физические нагрузки, бани и сауны необходимо исключить за 2 дня до обследования. Проведение обследования возможно только в период

ремиссии дерматита, желательно через 1 месяц после обострения. Также важно учитывать, что у некоторых пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероидные препараты более 20 мг в день или подвергающихся химиотерапии, может наблюдаться снижение или отсутствие ответа на причинно-значимые агенты при проведении patch-теста.

Технология проведения patch-теста: химическое соединение в нетоксичной концентрации наносится на гипоаллергенный носитель-пластырь, который располагается на коже спины в межлопаточной области либо на коже предплечий. На сухую, чистую и обработанную антисептиком кожу наносят пластырь с тестируемыми образцами. Контур тестовых областей нужно очертить флюоресцентной ручкой или фломастером. В случае появления выраженного зуда или жжения кожи необходимо немедленно удалить тестируемые образцы.

Первичная оценка результатов patch-теста проводится через 24–48 часов с интервалом 30 минут после удаления тестируемых образцов. При необходимости проводится дополнительная оценка результатов через 72–120 часов после постановки тестов. Повторная оценка позволяет определить отсроченный ответ на аллергены и исключить ирритантную реакцию, так как некоторые ирритантные реакции, положительные через 24–48 часов, исчезают через 96 часов при повторной оценке.

Оценка результатов patch-теста проводится согласно шкале, рекомендованной ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) [27]:

- «-» – отрицательная реакция;
- «+» – слабopоложительная реакция (эритема, инфильтрация, папулы);
- «++» – положительная реакция (эритема, инфильтрация, папулы, одиночные везикулы);
- «+++» – резко положительная реакция (множественные везикулы, буллезная реакция);
- «+?» – сомнительная реакция (гомогенная эритема, отсутствие инфильтрации и везикул);
- «IR» – локальное контактное раздражение (разрозненные точечные участки эритемы, отсутствие инфильтрации);
- «NT» – не тестировались.

Также возможна оценка результатов patch-теста в балльной системе [26]:

- 1 балл – слабopоложительная реакция (эритема, зуд);
- 2 балла – умеренно положительная реакция (эритема, отек);
- 3 балла – сильно положительная реакция (к вышеуказанным проявлениям добавляется везикуляция за пределами контакта с аллергеном);
- 4 балла – очень сильно положительная реакция (к вышеуказанным симптомам добавляются общие клинические проявления).

Противопоказаниями к постановке patch-теста являются обострение дерматита и его распространенный характер, а также применение ингибиторов кальциневрина на область предполагаемого нанесения patch-теста в течение 5–7 дней до обследования. Также применение системных антигистаминных препаратов не рекомендовано за 5–7 дней до проведения patch-теста.

Большинство исследователей оценивают надежность (воспроизводимость) patch-теста в пределах 70–90%, то есть как высокую [8].

Аппликационные кожные тесты

Для проведения аппликационных кожных проб могут быть использованы готовые образцы сплавов метал-

лов, планируемых к использованию у каждого пациента. Образцы должны быть обработаны, чтобы не вызывали механические повреждения на коже, и иметь вид плоского диска толщиной 2 мм и диаметром не менее 1,5 см.

Во время первого посещения образец сплава металла фиксируется на тыльной стороне предплечья с помощью бинта. Через 48 часов во время второго посещения образец снимается и через 20 минут оценивается местная кожная реакция. При появлении у пациента ощущения резкого жжения или зуда в области фиксации образца необходимо его удалить, и в таком случае оценка результата исследования проводится в более ранние сроки. Кожная реакция оценивается визуально при помощи специальной шкалы, рекомендованной ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group). Противопоказаниями к проведению теста являются обострение основного заболевания и период острых инфекционных заболеваний [26].

Кожные пробы могут давать как ложноотрицательные результаты в случае пониженной реакции кожи и организма в целом, так и ложноположительные результаты при повышенной реакции. Поэтому результаты кожных тестов должны интерпретироваться только в совокупности с анамнезом, клиническим статусом пациента, а также тестами на слизистой ротовой полости [8].

Тесты на слизистой ротовой полости

Также для диагностики контактных реакций на металлы используют тесты на слизистой ротовой полости. Эти тесты обладают высокой чувствительностью, но их проведение требует большой осторожности, т.к. оно связано с высоким риском осложнений [8]. Подготовка к проведению тестов на слизистой ротовой полости такая же, как и для кожных тестов.

Одним из вариантов теста на слизистой ротовой полости является интратротоковой эпимуккозный аллергологический тест (ВЭАТ).

Перед введением исследуемого образца сплава металла в полость рта оценивается состояние слизистой оболочки и микроциркуляторного русла (МЦР) внутренней поверхности щеки. Исследование МЦР слизистой оболочки щек у пациентов проводится при горизонтальном положении кресла, при этом голова пациента должна быть фиксирована подголовником. Тубус микроскопа вводится в направлении, перпендикулярном исследуемому участку слизистой оболочки. Далее в полость рта вводится образец сплава металла и фиксируется на ранее исследованном участке с помощью интратротокового аллергопробника. Данное устройство, содержащее бранши, отличается тем, что бранши выполнены из пластмассы в виде П-образной скобы, один из консольных концов которой заканчивается кольцевым выступом, а другой – опорной пластиной, при этом кольцевой выступ снабжен съемной втулкой для фиксации ватного тампона с аллергеном внутри упомянутого кольцевого выступа (патент РФ № 2146490). Оценка результата теста производится через 2 часа. Образец сплава металла удаляется из полости рта, проводятся повторный осмотр, оценка слизистой оболочки рта и состояния МЦР в области контакта с образцом сплава металла. Оценка микроциркуляции проводится методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», г. Москва). Полученные результаты сравниваются с первоначальными показателями, которые были получены до постановки теста. При проведении ВЭАТ с оценкой состояния МЦР возможно только два варианта интерпретации результатов: положительный и отрицательный. Любые изменения со стороны МЦР, такие как структурные и функциональ-

ные изменения микрососудов, изменения кровотока, мутность капиллярскопического фона, расцениваются как положительная реакция на исследуемый материал. А отсутствие качественных и количественных изменений микроциркуляции при постановке пробы свидетельствует об отрицательном результате теста [26].

Лабораторные методы диагностики

Также были попытки диагностики контактных реакций на металлы с использованием различных лабораторных диагностических методов, таких как тест трансформации лимфоцитов (ЛТТ), реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), тест активации базофилов (БАТ), иммуностимулирующий анализ лимфоцитов памяти (MELISA)[®] и определение специфических IgE-антител.

Тест трансформации лимфоцитов (ЛТТ) основан на активации и пролиферации Т-клеток памяти после совместной инкубации периферических мононуклеарных клеток (PMBC) пациента с предполагаемым специфическим антигеном *in vitro*. Чувствительность ЛТТ колеблется от 58% до 89% для легких и умеренных аллергических реакций и от 25% до 75% для тяжелых буллезных реакций. Соответствующая специфичность находится в пределах от 93% до 100% для легких и умеренных аллергических реакций и от 63% до 100% для тяжелых буллезных реакций [9].

MELISA – это оптимизированная стандартизированная версия теста трансформации лимфоцитов (ЛТТ) [28]. Данный тест основан на оценке пролиферации лимфоцитов периферической крови *in vitro* после инкубации с ионами металлов [29]. По результатам проведенного исследования Radka Vrbova и соавторов, для каждого протестированного металла гиперчувствительность к данному металлу снизилась или была устранена после проведения терапевтических вмешательств, основанных на результатах и выданных рекомендациях первоначального теста (MELISA)[®].

Тест реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), или определение фактора торможения миграции (МИФ), основан на выделении лейкоцитов из крови пациента и добавлении к ним растворов с исследуемыми лекарственными препаратами или солями металлов. В случае если миграции лейкоцитов из зоны контакта с аллергеном не происходит, результат тестирования считается положительным, и наоборот. Специфичность РТМЛ на лекарственные препараты составляет 76,9%, чувствительность – 95,2% [30].

Тест активации базофилов (БАБ) – это лабораторный анализ, который позволяет количественно измерить увеличение экспрессии поверхностных маркеров базофилов после стимуляции аллергеном с помощью проточной цитометрии. Чувствительность и специфичность данного диагностического метода выше по сравнению с определением специфических IgE в сыворотке крови пациентов. Помимо выявления сенсибилизации у пациентов в определенный момент времени, БАБ может быть полезным инструментом для мониторинга динамических изменений гиперчувствительности, в том числе на фоне иммуномодулирующей терапии [31].

Другим лабораторным методом является определение специфических IgE-антител. Для количественного определения аллерген-специфических антител используют разнообразные методы: иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА), радиоаллергосорбентный тест (РАСТ). Признаком наличия аллергической реакции является обнаружение специфических IgE-антител к аллергенам в сыворотке крови. Таким образом, данные методы выявляют только состояние

сенситизации [6]. Частота выявления специфических IgE-антител при гиперчувствительности к протезным материалам выявляется не более чем в 15–20% случаев [8].

Заключение

За последние 20 лет наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа людей, имеющих металлоконструкции в ротовой полости, что приводит к росту количества пациентов с гиперчувствительностью замедленного типа к металлам. В группу повышенного риска входят пациенты с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, а также гиперчувствительностью к металлам в анамнезе.

Клинические проявления ГЧЗТ IV типа к металлам значительно снижают качество жизни пациента и приводят к экономическим потерям. Для определения реакций

гиперчувствительности используют различные диагностические методы.

На основании проведенного анализа литературы было показано, что аппликационные тесты являются наиболее информативным методом диагностики выявления ГЧЗТ на металлы, используемые при изготовлении замещающих конструкций и деталей ортодонтических аппаратов в стоматологии. Они позволяют установить или доказать участие того или иного причинного фактора в развитии клинической симптоматики у пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Arakelyan M., Spagnuolo G., Iaculli F. et al. Minimization of Adverse Effects Associated with Dental Alloys. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2022; 15 (21): 7476. DOI: 10.3390/ma15217476.
2. Olms C., Yahiaoui-Doktor M., Remmerbach T. W. Contact allergies to dental materials. *Swiss Dent. J.* 2019; 129 (7–8): 571–579. DOI: 10.61872/sdj-2019-07-08-555.
3. Basko-Plluska J. L., Thyssen J. P., Schalock P. C. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2011; 22 (2): 65–79. DOI: 10.2310/6620.2011.10055.
4. Thyssen J. P., Menné T. Metal allergy – a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem. Res. Toxicol.* 2010; 23 (2): 309–318. DOI: 10.1021/tx9002726.
5. Valentine-Thon E., Schiwar H. W. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2003; 24 (1–2): 57–64. DOI: 10.1515/labmed.2004.070.
6. Schmidt M., Goebeler M. Immunology of metal allergies. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2015; 13 (7): 653–659. DOI: 10.1111/ddg.12673.
7. Gupta R., Phan D., Schwarzkopf R. Total Knee Arthroplasty Failure Induced by Metal Hypersensitivity. *Am. J. Case Rep.* 2015; 16: 542–547. DOI: 10.12659/ajcr.893609.
8. Forte G., Petrucci F., Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2008; 7 (3): 145–162. DOI: 10.2174/187152808785748146.
9. The ESSCA Writing Group. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J. Eur. Acad. of Dermatol. Venereol.* 2008; 22 (2): 174–181. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2007.02359.x.
10. Poli P. P., de Miranda F. V., Polo T. O. B. et al. Titanium Allergy Caused by Dental Implants: A Systematic Literature Review and Case Report. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2021; 14 (18): 5239. DOI: 10.3390/ma14185239.
11. Лазаренко Л. Л. Определение IgE- и IgG-антител при аллергии к местным анестетикам и протезным материалам. Каково диагностическое значение? // Медицинский алфавит. 2011. № 4. С. 12–23. [Lazarenko L. L. Determination of IgE and IgG antibodies in allergies to local anesthetics and prosthetic materials, what is the diagnostic value? *Medical Alphabet*. 2011; 4: 12–23. (In Russ.)]
12. Hallab N. J., Jacobs J. J. Biologic effects of implant debris. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2009; 67 (2): 182–188. DOI: 10.1016/j.jes.2009.11.005.
13. Schwartz Ben L., Pithadia Deeti J., Chen Jennifer K. Hypersensitivity to Implanted Metal Devices. *Current Dermatology Reports*. 2023; 12 (2): 8–22. DOI: 10.1007/s13671-023-00381-0.
14. Granchi D., Cenni E., Tigani D. et al. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials*. 2008; 29 (10): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.11.038.
15. Riedel F., Aparicio-Soto M., Curato C. et al. Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (20): 10867. DOI: 10.3390/ijerph182010867.
16. Kitagawa M., Murakami S., Akashi Y. et al. Current status of dental metal allergy in Japan. *J. Prosthodont. Res.* 2019; 63 (3): 309–312. DOI: 10.1016/j.jpor.2019.01.003.
17. Frisken K. W., Dandie G. W., Lugowski S., Jordan G. A study of titanium release into body organs following the insertion of single threaded screw implants into the mandibles of sheep. *Aust. Dent. J.* 2002; 47 (3): 214–217. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00331.x.
18. Lohmann C. H., Hameister R., Singh G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2017; 103 (1S): 75–81. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.06.021.
19. Михайлова Е. С., Лобановская А. А. Диагностика непереносимости стоматологических конструкционных материалов. Санкт-Петербург: Человек, 2013. [Mikhailova E. S., Lobanovskaya A. A., editors. *Diagnosis of intolerance to dental structural materials*. Saint Petersburg: Chelovek; 2013. (In Russ.)]
20. Zigante M., Rincic Mlinaric M., Kastelan M. et al. Symptoms of titanium and nickel allergic sensitization in orthodontic treatment. *Prog. Orthod.* 2020; 21 (1): 17. DOI: 10.1186/s40510-020-00318-4.
21. Spiewak R. Assessment for Metal Allergy: Patch Testing. In: Jennifer K. Chen, Jacob P. Thyssen, editors. *Metal Allergy*. Springer; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-58503-1_11.
22. Капрук И. Ю. Применение вазелин-ланолиновой основы для диагностики аллергии на никель // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015. Т. 14. № 4. С. 50–56. [Kapruk I. Yu. Use of Vaseline-lanolin base for diagnosis of nickel allergy. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2015; 14 (4): 50–56. (In Russ.)]
23. Podzimek S., Tomka M., Sommerova P. et al. Immune markers in oral discomfort patients before and after elimination of oral galvanism. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013; 34 (8): 802–808. DOI: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00977.
24. Лебедев К. А., Митронин А. В., Понякина И. Д. Непереносимость материалов для протезирования зубов. М.: Либроком, 2010. [Lebedev K. A., Mitronin A. V., Poniakina I. D., editors. *Intolerance to dental prosthetic materials*. Moscow: Librokom; 2010. (In Russ.)]
25. Sachs B., Fatangare A., Sickmann A., Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J. Immunol. methods*. 2021; 493: 013136. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113036.
26. Stathopoulos I. P., Andrianopoulos N., Paschaloglou D., Tsarouchas I. Revision total knee arthroplasty due to bone cement and metal hypersensitivity. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2017; 137 (2): 267–271. DOI: 10.1007/s00402-016-2614-6.
27. Thomsen M., Rozak M., Thomas P. Pain in a chromium-allergic patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface-coated TKA – a case report. *Acta Orthop.* 2011; 82 (3): 386–388. DOI: 10.3109/17453674.2011.579521.
28. Valentine-Thon E., Müller K., Guzzi G. et al. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006; 1: 17–24.
29. Vrbova R., Podzimek S., Himmlova L. et al. Titanium and Other Metal Hypersensitivity Diagnosed by MELISA® Test: Follow-Up Study. *BioMed. Res. Int.* 2021; 2021: 1–10. DOI: 10.1155/2021/5512091.
30. Блинова Т. В., Лапин С. В. Лабораторная диагностика аллергических и ряда других иммунопатологических состояний в стоматологии // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 1 (41). С. 11–20. [Blinova T. V., Lapin S. V. Laboratory diagnostics of allergic and a number of other immunopathological conditions in dentistry. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2012; 1 (41): 11–20. (In Russ.)]
31. Santos A. F., Alpan O., Hoffmann H. J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2420–2432. DOI: 10.22541/au.159493194.42634850.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ АТОМОКСЕТИНА И АРОКСИБУТИНИНА В ЛЕЧЕНИИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Лисенкова М. А., Волкова Э. А., Соломанина О. О., Микуляк Н. И., Васильев В. С.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт Минобрнауки России, г. Пенза, Россия (440026, ул. Красная, д. 40), e-mail: mar_lisenkova@mail.ru

Традиционные методы лечения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) не всегда обеспечивают достаточную эффективность и хорошо переносятся пациентами. В качестве альтернативного подхода рассматривается фармакотерапия с использованием атомоксетина и оксибутинина/ароксибутинина, демонстрирующая потенциал в снижении выраженности симптомов и улучшении качества сна. Цель исследования: анализ данных клинических исследований, изучающих эффективность терапии с применением атомоксетина в сочетании с оксибутинином/ароксибутинином. Проведен поиск статей в журнальных базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru, работ, опубликованных в 2018–2025 гг. Процесс отбора публикаций проводился в соответствии с Кокрановским руководством PRISMA 2020. В обзор включены 5 исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения комбинированной фармакотерапии атомоксетина и оксибутинина/ароксибутинина. Комбинация атомоксетина и оксибутинина/ароксибутинина демонстрирует перспективные результаты в снижении тяжести СОАС и улучшении дневного самочувствия пациентов. Несмотря на наличие побочных эффектов, препараты в целом хорошо переносятся и могут рассматриваться в качестве потенциальной альтернативы традиционным методам лечения. Для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие масштабные и продолжительные исследования.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, AD109, атомоксетин, ароксibuтинин, фармакотерапия.

THE EFFECTIVENESS OF USING A COMBINATION OF ATOMOXETINE AND AROXYBUTYNIN IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A SYSTEMATIC REVIEW

Lisenkova M. A., Volkova E. A., Solomanina O. O., Mikulyak N. I., Vasil'yev V. S.

Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia (440026, Krasnaya St., 40), e-mail: mar_lisenkova@mail.ru

Traditional treatment methods for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) do not always provide sufficient efficacy or good tolerability for patients. As an alternative approach, pharmacotherapy using atomoxetine and oxybutynin/aroxycbutynin is being considered, showing potential in reducing symptom severity and improving sleep quality. Objective: to analyze clinical trial data evaluating the effectiveness of therapy combining atomoxetine with oxybutynin/aroxycbutynin. A literature search was conducted using PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY.ru databases for articles published between 2018 and 2025. The selection process followed the PRISMA 2020 Cochrane guidelines. Five studies assessing the efficacy and safety of combined pharmacotherapy with atomoxetine and oxybutynin/aroxycbutynin were included in this review. The combination of atomoxetine and oxybutynin/aroxycbutynin demonstrates promising outcomes in reducing the severity of OSAS and improving patients' daytime well-being. Despite some adverse effects, the medications are generally well tolerated and may be considered a potential alternative to traditional treatment approaches. Further large-scale and long-term studies are required to confirm these findings.

Keywords: obstructive sleep apnea, AD109, atomoxetine, aroxybutynin, pharmacotherapy.

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – одно из самых распространенных расстройств сна, характеризующееся повторяющимися эпизодами частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей во сне, что приводит к гипоксии, фрагментации сна, храпу и выраженной дневной сонливости.

По оценкам недавних исследований, в России около 40 миллионов человек страдают от обструктивного апноэ сна, что делает ее страной с наибольшим числом случаев в Европе [1]. Отсутствие своевременной терапии ОАС ассоциировано с повышенной частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нару-

шение ритма, хроническую сердечную недостаточность и острые нарушения мозгового кровообращения [2].

Методом лечения первой линии пациентов с СОАС по-прежнему остается применение устройств, создающих постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), обладающих доказанной клинической эффективностью [3, 4]. Тем не менее более 50% пациентов демонстрируют низкую приверженность к данной терапии из-за выраженного дискомфорта или плохой переносимости [5, 6]. Ротовые аппликаторы легче переносятся пациентами, но зачастую вызывают повышенное слюноотделение и дискомфорт при снятии. Хирургические методы реконструкции верхних дыхательных путей и вживление устройства для электрической стимуляции

подъязычного нерва не подходят большинству пациентов из-за высокой стоимости и недостаточной доказательной базы эффективности и безопасности. Вследствие этого многие пациенты остаются нелечеными, поэтому в настоящий момент активно проводятся исследования по разработке фармакологических стратегий, направленных на улучшение качества жизни людей с СОАС.

В патогенезе СОАС наряду с анатомическими предрасполагающими факторами значительную роль играют такие функциональные особенности дыхательных путей, как уменьшение тонуса мышц, участвующих в поддержании проходимости верхних дыхательных путей, и склонность глотки к коллапсу во время сна [7]. Применение препаратов с норадренергическим и антихолинергическим действием может повысить активность подбородочно-язычной мышцы (*m. genioglossus*) во сне. Особенно выраженный эффект наблюдается при их сочетанном применении: такая комбинация значительно снижает индекс апноэ-гипопноэ у большинства пациентов с СОАС. Среди препаратов из данных групп активно рассматриваются атомоксетин, одобренный в США для терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности, и оксибутинина применяемый при синдроме гиперактивного мочевого пузыря [8, 9–12].

Целью данного систематического обзора является анализ результатов клинических исследований, посвященных оценке эффективности фармакотерапии, основанной на сочетании ингибиторов обратного захвата норадреналина (атомоксетин) с антихолинергическими средствами (оксибутинин/ароксибутинин).

Материал и методы

Проведен поиск статей в журнальных базах данных PubMed и Google Scholar. Для включения исследований в обзор в них должна быть изучена комбинация атомоксетина и оксибутинина/ароксибутинина в качестве фармакотерапии СОАС. В обзор были включены двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Ограничения по языку и году публикации не предусмотрены. Основными причинами исключения явились: дизайн, не отвечающий требованиям РКИ, использование других комбинаций препаратов, низкое методологическое качество и дублирующие данные. Процесс отбора публикаций в соответствии с Кокрановским руководством PRISMA 2020 [13] представлен на рисунке.

Таким образом, в обзор включены 5 исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения комбинированной фармакотерапии атомоксетина и оксибутинина/ароксибутинина. Данные по результатам клинических испытаний представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Фиксированная комбинация препаратов, известная как AD036 (80 мг атомоксетина и 5 мг оксибутинина), в настоящее время находится в стадии разработки. Однако предварительные клинические испытания, особенно у пациентов с умеренной формой СОАС, продемонстрировали обнадеживающий терапевтический потенциал. Другая лекарственная форма – AD109 (атомоксетин в сочетании с ароксibuтинином), предположительно, обладает более благоприятным профилем безопасности из-за применения ароксibuтинина – R-энантиомера оксибутинина, который обеспечивает основное антихолинергическое действие препарата [10].

Компания Arnimed завершила проведение клинического исследования MARIPOSA фазы 2b, в котором

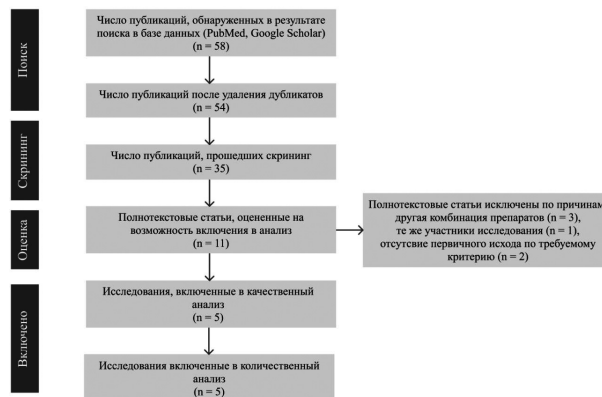


Рис. Блок-схема отбора исследований для систематического обзора в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020

оценивалась эффективность препарата AD109 в качестве потенциального средства лечения СОАС у широкой группы пациентов в течение одного месяца. Результаты исследования показали, что применение AD109 обеспечивало статистически значимое снижение индекса апноэ-гипопноэ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Также было установлено, что AD109 снижает выраженность дневной усталости – одного из наиболее изнуряющих симптомов СОАС [9].

В недавнем клиническом исследовании II фазы Schweitzer P. K. et al. (2023) сравнили эффективность и безопасность двух доз комбинации ароксibuтинина (2,5 мг) с атомоксетином (37,5 или 75 мг) (AD109), а также монотерапии атомоксетином в дозе 75 мг (Ato75) при 4-недельном курсе терапии у взрослых пациентов с легкой, умеренной и тяжелой формами обструктивного апноэ сна [11]. Было показано, что как обе дозы AD109, так и Ato75 способствовали снижению тяжести ОАС по сравнению с плацебо. Однако совокупные данные из клинических испытаний позволяют утверждать, что атомоксетин в качестве монотерапии не является полноценной терапевтической опцией при ОАС. Во-первых, в данном исследовании было показано, что атомоксетин значительно сокращает общее время сна по сравнению как с плацебо, так и с AD109. Это сопровождалось тенденцией к ухудшению субъективного качества сна и более частыми случаями бессонницы (37% против 24% при использовании AD109) и преждевременного прекращения лечения (19% против 12% при AD109). Во-вторых, по результатам предыдущих исследований [8, 14], атомоксетин не приводил к значимому снижению индекса апноэ-гипопноэ по сравнению с плацебо – в отличие от комбинации атомоксетина с оксибутинином [8, 12, 15] или ароксibuтинином [9, 10], где такое снижение наблюдалось.

Что касается побочных эффектов при применении комбинированной фармакотерапии, то пациенты чаще всего сообщают о тошноте, сухости во рту, бессоннице и затрудненном мочеиспускании. Однако эти проявления, как правило, исчезали в течение двух недель после начала терапии. Серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было; вероятно, из-за кратковременности курсов лечения.

Заключение

Результаты рассматриваемых исследований открывают новые перспективы в области патогенетически обоснованной фармакотерапии СОАС. Полученные

Таблица

Характеристика клинических исследований, включенных в обзор

Исследование	Страна	Метод	Кол-во участников	Длительность исследования, дней	Препараты	Побочные эффекты	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	ИАГ исходный уровень, событий/час	ИАГ экспериментальный, событий/час	ИАГ плацебо, событий/час	Медианное изменение	P	Результат
Таранто – Монтемурро, 2018	США	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	20	7	80 мг атомоксетина и 5 мг оксибутинина (ато-окси)	Затрудненное начало мочеиспускания, сухость во рту по утрам, головная боль по утрам, симптомы бессонницы (трудность начала и поддержания сна)	46–58	30,0–40,2	–	7,5 (2,4–8,6)	28,5 (10,9–51,6)	-15,9 (-35,3–-7,3)	<0,001	Снижение ИАГ примерно на 16 событий/ч, или на 63%, по сравнению с плацебо
Швейцер, 2023	США	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	181	30	AD109 5/75 мг	Сухость во рту, бессонница и затрудненное начало мочеиспускания	44–62	27,2–36,6	19,4 (13,7–26,4)	9,5 (6,1–19,3)	16,3 (11,1–28,9)	-7,20 (-10,97–-3,4)	<0,001	Снижение ИАГ на 45% при приеме AD109 по сравнению с плацебо
Розенберг, 2022	США	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	31	3	AD109 75/2,5 мг	Сухость во рту, снижение аппетита, жажда	47–62	27,0–33,1	13,5 (8,1–17,0)	5,5 (2,2–9,6)	13,2 (8,0–19,1)	–	<0,001	Более 40% пациентов имели улучшение ИАГ >90%
Швейцер, 2022	США	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	60	7	AD036 80/5 мг	Бессонница	25–65	18,5–40,0	–	4,8 (1,4–11,6)	6,2 (2,8–13,6)	–	<0,01	Величина эффекта была клинически значимой, с 54%-ным снижением медианного АНП по сравнению с плацебо
Айша, 2022	США	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	20	30	AD109 80/5 мг	Сухость во рту, диспепсия	36–56	26,0–34,0	–	24 (6–42)	13 (1–25)	–	0,09	ИАГ был снижен в первую ночь по сравнению с плацебо (изменение от исходного уровня –12±7 против 3±8 событий/ч; P<0,01) и имел тенденцию к снижению к ночи 30 (–8±16 против 1±5 событий/ч; P=0,09).

данные могут стать отправной точкой для дальнейших исследований, поскольку необходимы более масштабные и длительные клинические испытания для оценки долгосрочной эффективности и безопасности терапии.

Литература/References

1. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Global prevalence of obstructive sleep apnea in adults: estimation using currently available data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197: A3962.
2. de Araujo Dantas A.B., Gonçalves F.M., Martins A.A. et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep Breath.* 2023; 27: 2083–2109. DOI: 10.1007/s11325-023-02781-3.
3. Antic N.A., Catcheside P., Buchan C. et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011; 34 (1): 111–119. DOI: 10.1093/sleep/34.1.111.
4. Edwards C., Mukherjee S., Simpson L. et al. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11 (9): 1029–1038. DOI: 10.5664/jcsm.5004.
5. Weaver T.E., Grunstein R.R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (2): 173–178. DOI: 10.1513/pats.200708-119MG.
6. Weaver T.E., Sawyer A.M. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *Indian J. Med. Res.* 2010; 131: 245–258.
7. Veasey S.C., Rosen I.M. Obstructive sleep apnea in adults. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (15): 1442–1449. DOI: 10.1056/NEJMr1806655.
8. Taranto-Montemurro L., Messineo L., Sands S.A. et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 1267–1276. DOI: 10.1164/rccm.201809-1711OC.
9. Schweitzer P.K., Taranto-Montemurro L., Ojile J.M. et al. The combination of aroxbutynin and atomoxetine in the treatment of obstructive sleep apnea (MARIPOSA): a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208: 1316–1327. DOI: 10.1164/rccm.202303-0551OC.
10. Rosenberg R., Abaluck B., Thein S. Combination of atomoxetine with the novel antimuscarinic aroxbutynin improves mild to moderate OSA. *J. Clin. Sleep Med.* 2022; 18: 2837–2844. DOI: 10.5664/jcsm.10194.
11. Schweitzer P.K., Taranto-Montemurro L., Malhotra A. et al. Efficacy of atomoxetine plus oxybutynin in the treatment of obstructive sleep apnea with moderate pharyngeal collapsibility. *Sleep Breath.* 2023; 27 (2): 495–503. DOI: 10.1007/s11325-022-02739-7.
12. Aishah A., Loffler K.A., Toson B. et al. One month dosing of atomoxetine plus oxybutynin in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (4): 584–595. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202210-826OC.
13. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. Sangal R.B., Sangal J.M., Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. *Sleep Med.* 2008; 9 (5): 506–510. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.07.016.
15. Taranto-Montemurro L., Messineo L., Azarbarzin A. et al. Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin on OSA endotypic traits. *Chest.* 2020; 157 (6): 1626–1636. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.034.

УДК 615.015.8:615.33

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-83-89

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СТРАТЕГИИ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ

Кузнецова О.С., Мальчикова С.В., Чудиновских Т.И.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия
(610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112), e-mail: malchikova@list.ru

Антибиотики, ставшие одним из важнейших достижений медицины XX века, за десятилетия широкого и не всегда обоснованного применения привели к формированию глобальной проблемы устойчивости микроорганизмов. Антибиотикорезистентность (АР) представляет собой эволюционный ответ бактерий на селективное давление, вызванное интенсивным использованием противомикробных препаратов в медицине, сельском хозяйстве и ветеринарии. Ключевым механизмом распространения генов резистентности является горизонтальный перенос, который эффективно осуществляется как в микробных сообществах внутри медицинских учреждений, так и в естественных экосистемах за их пределами. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодные затраты на лечение заболеваний, связанных с АР, достигают 730 миллиардов долларов, а смертность приближается к 5 миллионам случаев в год. Особую тревогу вызывает появление панрезистентных штаммов, устойчивых ко всем доступным антибиотикам, включая препараты резерва. В данном обзоре рассматриваются современные представления о механизмах формирования резистентности, факторах, способствующих ее распространению, и перспективных стратегиях противодействия, включая новые подходы в рамках концепции «Единое здоровье».

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; механизмы устойчивости; антимикробная терапия; концепция «Единое здоровье».

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AS A GLOBAL HEALTHCARE CHALLENGE: CURRENT STATE, MECHANISMS OF DEVELOPMENT, AND COMBAT STRATEGIES

Kuznetsova O. S., Mal'chikova S. V., Chudinovskikh T. I.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112), e-mail: malchikova@list.ru

Antibiotics are one of the most significant medical achievements of the 20th century. Over decades of widespread and often unjustified use, they have led to the emergence of a global problem of antibiotic resistance. Antimicrobial resistance (AMR) represents an evolutionary response of bacteria to the selective pressure caused by a wide use of antimicrobial agents in medicine, agriculture, and veterinary practice. The transmission of resistance genes occurs predominantly through horizontal gene transfer, both within healthcare facilities and in the community. According to the World Health Organization, the annual costs of treating diseases associated with AMR are estimated 730 billion dollars, and nearly 5 million deaths are associated with AMR each year. Emergence of pan-drug resistant strains that are resistant to all currently available antibiotics, are of particular concern. This review discusses current concepts of the underlying mechanisms and factors promoting AMR, as well as promising strategies to combat it, including a "One Health" approach.

Keywords: antimicrobial resistance, resistance mechanisms, horizontal gene transfer, antimicrobial therapy, "One Health" strategy.

Введение

Открытие антибиотиков в XX веке произвело революцию в медицине, превратив многие ранее смертельные инфекционные заболевания в излечимые состояния. Однако уже спустя несколько десятилетий стало очевидно, что использование противомикробных препаратов имеет обратную сторону: микроорганизмы способны адаптироваться к их действию, формируя устойчивость. Согласно современным представлениям, под антибиотикорезистентностью (АР) понимают способность микроорганизмов противостоять действию лекарственных препаратов в дозах, которые обычно подавляют рост чувствительного штамма или уничтожают его [1].

Проблема АР приобрела настолько серьезный масштаб, что в 2024 году вопросы противодействия антибиотикорезистентности были рассмотрены Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций (ООН) и определили обязательства государств по снижению смертности от инфекций, вызванных резистентными патогенами, на 10% к 2030 году (по сравнению с исходным уровнем 2019 года в 4,95 миллиона смертей) и улучшению практики использования антибиотиков [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе бактериальная АР непосредственно ответственна за 133 тысячи смертей ежегодно и косвенно связана с 541 тысячей смертей [2]. Особую обеспокоенность вызывает появление так называемых супербактерий – микроорганизмов, устойчивых ко всем или большинству доступных антибиотиков. В России в 2024 году выделены единичные штаммы *Enterococcus faecium*, устойчивые ко всем доступным антимикробным препаратам, кроме линезолида, что потребовало экстренных мер по ограничению нерационального применения ванкомицина и других гликопептидных антибиотиков [3].

Эволюция антибиотиков и формирование устойчивости: историческая перспектива

Путь развития антимикробной химиотерапии охватывает период более 100 лет, начиная с синтеза сальварсана Эрлихом и заканчивая созданием новейших лекарственных средств. Наиболее продуктивным в этом отношении стал период 1940–1960-х годов, когда были открыты основные классы антибиотиков (β-лактамы, те-

трациклины, макролиды), многие из которых сохраняют клиническое значение и сегодня [4].

Вскоре после внедрения каждого нового антибиотика регистрировались случаи формирования устойчивости. Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) был обнаружен уже через год после начала применения метициллина, а ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE) появились спустя два десятилетия после введения ванкомицина в клиническую практику [5].

Современная ситуация характеризуется критическим дисбалансом между скоростью распространения резистентности и темпами разработки новых антибиотиков. После 1980-х годов открытие принципиально новых классов противомикробных препаратов практически прекратилось, а фармацевтические компании существенно сократили инвестиции в это направление из-за экономической непривлекательности [6]. Из 51 нового антибиотика, разработанного в последние годы, лишь единицы могут рассматриваться как инновационные препараты, остальные представляют собой модификации существующих молекул [7].

Механизмы антибиотикорезистентности

Традиционный подход к диагностике и лечению бактериальных инфекций базируется на категоризации патогенов как «чувствительных» или «резистентных» на основе определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика. Однако, как подчеркивают в своем обзоре Schrader S. M. и соавт. (2022), накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о том, что АР представляет собой значительно более сложный и многогранный феномен [8]. Авторы предлагают разделять два принципиально различных механизма: генетическую АР (необратимую, передающуюся по наследству) и фенотипическую АР (обратимую, индуцируемую факторами микроокружения).

Важно дифференцировать генетически детерминированную устойчивость на врожденную (природную) и приобретенную. Врожденная устойчивость обусловлена наличием у бактерий собственных хромосомных генов, обеспечивающих нечувствительность к определенным классам антибиотиков без предшествующего контакта с ними. Например, грамотрицательные бактерии благодаря строению внешней мембраны обладают

природной устойчивостью к антибиотикам, эффективным против грамположительных микроорганизмов [8].

Приобретенная устойчивость развивается в результате мутаций в хромосомных генах или получения экзогенного генетического материала через горизонтальный перенос генов (HGT). Бактерии могут обмениваться генетическим материалом тремя основными путями: захватывая внеклеточную ДНК (трансформация), получая гены от бактериофагов (трансдукция) или через прямой контакт с донорской клеткой, передающей плазмиды (конъюгация). Последний механизм считают наиболее значимым для быстрого распространения детерминант резистентности в микробных сообществах [9].

В роли индукторов фенотипической устойчивости могут выступать как иммунный ответ макроорганизма, так и проводимая антибиотикотерапия. В присутствии внутриклеточного окружения (фаголизосомы макрофагов) или субингибиторных концентраций антибиотиков бактерии могут временно активировать защитные механизмы – усилить экспрессию эффлюксных насосов, формировать биопленки, замедлять метаболизм. В отличие от генетически детерминированной резистентности, фенотипическая устойчивость обратима и исчезает после устранения индуцирующего фактора [10].

Кроме того, были описаны четыре ключевых сценария, которые могут быть как генетическими, так и фенотипическими по своей природе [8]. Первый – классическое повышение минимальной подавляющей концентрации (МПК-сдвиг), позволяющее бактериям размножаться при более высоких дозах препарата. Второй – толерантность, когда популяция гибнет медленнее обычного, хотя МПК не меняется. Третий – персистенция, обусловленная существованием небольшой субпопуляции клеток (персистеров), временно переходящих в «спящее» состояние и выживающих благодаря снижению метаболизма. Четвертый – гетерорезистентность, при которой лишь часть популяции сохраняет способность к росту в присутствии антибиотика, в то время как основная масса погибает.

Приобретенная генетическая устойчивость часто проходит через промежуточную стадию фенотипической устойчивости (толерантности или персистенции). Бактерии учатся выживать, не размножаясь (становятся толерантными), и лишь затем на этой базе появляются мутанты, способные к росту в высоких концентрациях препарата [11]. Таким образом, нелетальные фенотипы (персистенция) являются «трамплином» для развития классической приобретенной резистентности.

Молекулярные механизмы антибиотикорезистентности

На молекулярном уровне бактерии реализуют четыре основные стратегии защиты от действия антибиотиков: ограничение поступления препарата в клетку, модификацию молекулярной мишени, ферментативную инактивацию антибиотика и его активное выведение с помощью эффлюксных систем [12, 13].

Ограничение поступления антибиотика. Данный механизм особенно характерен для грамотрицательных бактерий, обладающих дополнительной внешней мембраной. Липополисахаридный слой этой мембраны выполняет функцию эффективного барьера, ограничивающего проникновение гидрофобных антибиотиков и других токсичных соединений [14]. Основными путями поступления гидрофильных антибиотиков (β-лактамов, фторхинолонов, тетрациклинов) служат пориновые белки – трансмембранные каналы, обеспечивающие пассивную диффузию. Снижение экспрессии поринов или

мутации, изменяющие структуру их каналов, приводят к уменьшению проницаемости внешней мембраны и формированию устойчивости к указанным классам препаратов [15].

Дополнительным фактором, затрудняющим достижение бактерицидных концентраций антибиотиков, является способность многих бактерий (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*) к формированию биопленок. Биопленка представляет собой структурированное сообщество микробных клеток, заключенных в синтезируемый ими внеклеточный полимерный матрикс. Этот матрикс служит физическим и химическим барьером, ограничивающим диффузию антибиотиков и защищающим клетки от действия факторов иммунной системы [16, 17].

Модификация молекулярной мишени. Бактерии способны изменять структуру тех клеточных компонентов, на которые направлено действие антибиотиков, что делает связывание препарата невозможным или неэффективным. Данный механизм чаще всего реализуется через спонтанные мутации в генах, кодирующих белки-мишени [12]. Классическим примером служат мутации в генах ДНК-гиразы (топоизомеразы II и IV), затрагивающие область, определяющую резистентность к хинолонам. Такие мутации изменяют конформацию фермента, и фторхинолоны теряют способность с ним связываться, что приводит к формированию высокого уровня устойчивости как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий [14].

Другим важным примером является приобретение гена *mecA* метициллин-резистентными штаммами MRSA. Этот ген кодирует синтез альтернативного пенициллин-связывающего белка (ПСБ2а), который обладает низким сродством ко всем β-лактамам антибиотикам. В то время как обычные пенициллин-связывающие белки ингибируются препаратом, ПСБ2а сохраняет свою ферментативную активность, обеспечивая продолжение синтеза клеточной стенки [13].

Ферментативная инактивация антибиотика. Продукция ферментов, разрушающих или химически модифицирующих антибиотики, представляет собой один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности [12]. Наибольшее разнообразие таких ферментов известно для β-лактамов антибиотиков. β-лактамазы гидролизуют β-лактамное кольцо, лежащее в основе структуры пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, что приводит к полной потере препаратом активности [18]. Эволюция этого механизма привела к появлению β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), способных разрушать цефалоспорины третьего поколения и монобактамы [18]. Дальнейшее селективное давление способствовало распространению карбапенемаз – ферментов класса A (KPC-тип), класса B (металло-β-лактамазы NDM, VIM, IMP-типы) и класса D (OXA-тип), которые гидролизуют карбапенемы, считающиеся антибиотиками резерва, что существенно ограничивает терапевтические возможности [12, 19].

Помимо гидролиза, распространена инактивация путем переноса химических групп. Наиболее часто встречается перенос ацетильных, фосфорильных или аденильных групп на аминокислоты, что препятствует их связыванию с рибосомами [12].

Активный эффлюкс. Эффлюксные системы (насосы) являются трансмембранными белками, которые с использованием энергии протонного градиента или аденозинтрифосфата (АТФ) активно выкачивают токсичные соединения, включая антибиотики, из цитоплазмы

во внешнюю среду. Функционируя как «насосы», они поддерживают внутриклеточную концентрацию препарата ниже пороговой, необходимой для проявления его бактерицидного или бактериостатического действия [12, 13].

По структуре и источнику энергии выделяют шесть основных семейств эффлюксных насосов: ABC (ATP-binding cassette), MFS (major facilitator super family), MATE (multidrug and toxic compound extrusion), SMR (small multidrug resistance), RND (resistance-nodulation-division) и DMT (drug metabolite transporter) [13]. Спектр субстратов различных насосов варьирует от узкоспецифичных (выводящих, например, только тетрациклины) до насосов с широкой субстратной специфичностью, способных удалять из клетки антибиотики разных классов, что приводит к формированию множественной лекарственной устойчивости [20].

Факторы распространения антибиотикорезистентности

Распространение АР бактерий определяется сложным взаимодействием множества факторов, которые можно разделить на несколько категорий.

Основной движущей силой селекции резистентных форм служит избыточное и нерациональное применение антибиотиков. Особенно остро эта проблема стоит в странах с ограниченными ресурсами, где широко распространены безрецептурный отпуск, а назначения антибактериальных препаратов зачастую делаются без должных показаний, в том числе при вирусных инфекциях. По некоторым данным, до половины госпитальных пациентов получают антибактериальную терапию без убедительных оснований [21].

Сельскохозяйственное использование антибиотиков вносит существенный вклад в глобальное распространение резистентности, особенно при отсутствии надлежащего регулирования применения антибиотиков в животноводстве и использовании препаратов не только для лечения, но и для стимуляции роста и профилактики заболеваний у здоровых животных. Согласно глобальному картированию антимикробной устойчивости у пищевых животных, проведенному в 2024 году, горячие точки резистентности прогнозируются в Китае, Индии, Бразилии, Чили, Центральной Азии и Юго-Восточной Африке. Наиболее высокая распространенность резистентности *E. Coli* и нетифоидной *Salmonella* при тестировании семи антимикробных препаратов отмечена к тетрациклинам (59% и 54% соответственно) [22].

Экологическая персистенция и передача. Антибиотики и гены резистентности (ARGs) рассматриваются как загрязняющие вещества, широко распространенные в окружающей среде. Исследования Ирландского агентства по охране окружающей среды (2024) подтвердили значительное загрязнение окружающей среды клинически значимыми резистентными микроорганизмами и генами резистентности, поступающими из медицинских учреждений и сельскохозяйственного сектора [23]. Горизонтальный перенос генов в микробных сообществах почвы и воды ускоряет распространение резистентности. Факторы окружающей среды – температура, pH, минерализация – существенно влияют на эффективность удаления ARGs [17].

Глобализация и путешествия. Современные транспортные возможности способствуют быстрому трансграничному распространению резистентных штаммов. Путешественники, посещающие регионы с высокой распространенностью грамотрицательных бактерий, в частности видов, продуцирующих БЛРС, могут ко-

лонизироваться резистентными бактериями, которые способны сохраняться в организме до 12 месяцев [24].

Экономические факторы. Рост валового внутреннего продукта (ВВП) в развивающихся странах парадоксальным образом способствует увеличению потребления антибиотиков [25]. Повышение уровня жизни сопровождается ростом потребления животного белка, что стимулирует интенсификацию животноводства и, соответственно, использование антибиотиков в сельском хозяйстве [26].

Клинические и экономические последствия

Антибиотикорезистентность микроорганизмов оказывает многоплановое воздействие на систему здравоохранения и общество в целом.

Рост заболеваемости и смертности. Инфекции, вызванные резистентными патогенами, характеризуются тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и ассоциированы с высокой летальностью. По данным ВОЗ за 2024 год, смертность от заболеваний, связанных с бактериальной АР, приближается к 5 миллионам случаев ежегодно [2].

Экономические последствия. Ежегодные прямые затраты на стационарное лечение заболеваний, ассоциированных с бактериальной АР, оцениваются в 730 миллиардов долларов [2]. Эта сумма включает стоимость госпитализации (длительность пребывания в стационаре увеличивается), затраты на антибиотики резерва и дополнительные диагностические процедуры. Косвенные потери от снижения производительности труда составляют около 191 миллиарда долларов ежегодно [2]. Согласно прогнозам Всемирного банка, без принятия комплексных мер к 2030 году АР микроорганизмов может привести к дополнительным расходам на здравоохранение на 1 триллион долларов к 2050 году и к сокращению глобального ВВП до 3,4 триллиона долларов в год [27].

Угроза медицинским вмешательствам. Антибиотикорезистентность ставит под угрозу успех многих медицинских процедур, требующих профилактического применения антибиотиков: химиотерапии онкологических заболеваний, трансплантации органов, эндопротезирования, интенсивной терапии недоношенных детей [28].

Появление панрезистентных штаммов. Наиболее тревожная тенденция последних лет – выделение штаммов, устойчивых ко всем доступным антибиотикам. Как уже отмечалось, в России в 2024 году среди 212 клинических изолятов *Enterococcus faecium* от госпитализированных пациентов зафиксированы единичные штаммы (0,94%), устойчивые ко всем доступным антимикробным препаратам, кроме линезолида, а также распространение энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы и устойчивых к комбинации цефтазидима с авибактамом [3, 19].

Стратегии противодействия антибиотикорезистентности бактерий

Борьба с бактериальной АР требует скоординированных действий на глобальном, национальном и локальном уровнях с вовлечением всех заинтересованных сторон: медицинских работников, пациентов, ветеринаров, аграриев, фармацевтических компаний и правительства.

Рациональное использование антибиотиков. Ключевым элементом сдерживания АР бактерий является оптимизация применения существующих антибиотиков. Это включает назначение препаратов только при подтвержденной или обоснованно предполагаемой бактериальной инфекции, выбор наиболее узконаправленного антибиотика по результатам микробиологического ис-

следования, соблюдение правильных доз и длительности терапии [19].

Программы антимикробного стюардства внедряются в медицинских учреждениях для мониторинга и оптимизации назначений антибиотиков. Исследование эффективности стратегии проспективного аудита и обратной связи в отделении интенсивной терапии показало значимое снижение использования карбапенемов с 217 до 162 дней терапии на 1000 пациенто-дней, повышение приверженности локальной антибиотической политике с 40% до 51,5% при уровне принятия рекомендаций 75% и без ухудшения исходов пациентов [21].

В нашей стране в 2018 году был представлен первый опыт работы стационаров по программе «СКАТ» («Стратегия контроля антимикробной терапии»), подтвердивший возможность сдерживания АР бактерий [19]. Использование протокола, основанного на локальных данных о бактериальной АР в многопрофильном стационаре, позволило значительно сократить потребление антибиотиков с 48,1 до 40,6 Defined Daily Dose (DDD)/100 пациенто-дней. Объем экономии денежных средств на закупку этой группы лекарственных препаратов составил 4 039 126 руб. Достигнуто достоверное сокращение средней длительности курса антимикробной терапии с 15,7 до 12,6 дня [29].

Инфекционный контроль и профилактика. Предотвращение распространения резистентных микроорганизмов в медицинских учреждениях достигается соблюдением гигиены рук, использованием барьерных средств предосторожности, изоляцией пациентов с колонизацией или инфекцией резистентными штаммами, регулярной обработкой медицинского оборудования и поверхностей [30].

Ограничение использования антибиотиков в сельском хозяйстве. ВОЗ призывает к поэтапному отказу от использования антибиотиков, критически важных для медицины человека, в качестве стимуляторов роста у животных. Альтернативные подходы включают улучшение гигиены содержания животных, вакцинацию, использование пробиотиков и пребиотиков. Глобальное картирование антимикробной устойчивости у пищевых животных позволяет идентифицировать регионы с наибольшей распространенностью резистентности и целенаправленно усиливать ветеринарный надзор [22].

Разработка новых антибиотиков и альтернативных подходов противодействия антибиотикорезистентности бактерий. Современное производство новых антибиотиков остается ограниченным. Стимулирование разработки новых молекул требует экономических механизмов, обеспечивающих рентабельность этого направления для фармацевтических компаний: продление патентной защиты, грантовое финансирование, гарантированные закупки.

Параллельно ведется поиск альтернативных стратегий, способных дополнить или заменить традиционную антибиотикотерапию [31, 32, 33]:

1. Фаготерапия – использование бактериофагов для лечения бактериальных инфекций. Преимущества включают высокую специфичность, способность к саморепликации в месте инфекции, отсутствие перекрестной резистентности с антибиотиками. Ограничения – узкий спектр активности, необходимость подбора фагов для конкретного штамма, возможные иммунные реакции.

2. Антивирулентные препараты блокируют факторы патогенности, не убивая бактерии, а лишая их способности вызывать заболевание. Такой подход создает меньшее селективное давление и не способствует отбору

резистентных мутантов. Для антивирулентных вмешательств предложено несколько бактериальных мишеней, среди которых особенно терапевтически значимыми являются биопленки, адгезины, токсины, система коммуникации бактерий, секреторные системы. На сегодняшний день многие препараты находятся на стадии научных разработок или доклинических испытаний, лишь несколько проходят клинические исследования, и только единицы зарегистрированы Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA). Моноклональные антитела раксикакумаб и облитоксакимаб блокируют бактериальные токсины при лечении сибиреязвенной инфекции, BabyBIG и гептавалентный ботулинический антитоксин нейтрализуют токсины *Clostridium botulinum*, не оказывая прямого воздействия на жизнеспособность бактерий [34].

3. Бактериоцины – антимикробные пептиды, продуцируемые бактериями для подавления конкурирующих штаммов. В настоящее время охарактеризованы сотни бактериоцинов, продуцируемых многими бактериями. Все они собраны в доступные базы данных и в последние десятилетия используются как в пищевой (для консервации готовых продуктов), так и в фармацевтической промышленности (для разработки антибактериальных препаратов).

4. Терапия на основе РНК представляет собой новый подход к борьбе с АР бактерий, используя уникальные механизмы молекул РНК для нацеливания и подавления роста бактерий. Например, РНК-интерференция может использоваться для подавления ключевых бактериальных генов, при этом малые интерферирующие РНК комплементарны бактериальной матричной РНК (мРНК), что приводит к ее деградации и затрудняет выживание бактерий. Аналогично, антисмысловая РНК использует синтетические РНК-цепи для блокировки трансляции мРНК у бактерий, эффективно предотвращая производство ключевых белков.

5. Разработка аптамеров (небольшие одноцепочечные олигонуклеотиды) может стать важным инструментом для расширения новых терапевтических факторов, основанных на их способности блокировать патогенные микроорганизмы через связывание непосредственно с мишенями, такими как белки и патогены. Использование аптамеров перед лечением может устранить необходимость назначения антибиотиков в высоких дозах за счет разрушения биопленок.

6. Ряд антимикробных пептидов уже более 10 лет достаточно активно используются в клинической практике. Наиболее широкую известность получили полимиксины В и Е (колистин) и даптомицин (инъекционный вариант – Cubicin). Несомненный интерес представляет сравнительно недавно открытый α -спиральный пептид Hrp1090 из яда скорпиона *Heterometrus petersii*, показавший на доклинических испытаниях активность против вируса гепатита С, и пептид Kp2–7, выделенный из яда скорпиона *Mesobuthus martensii*, широко активный против ряда резистентных бактерий и вирусов.

7. Вакцинопрофилактика. Вакцины играют двойную роль в борьбе с АР микроорганизмов: предотвращая инфекции, они снижают потребность в антибиотиках и, соответственно, селективное давление. Согласно отчету ВОЗ 2024 года, увеличение охвата вакцинацией существующими вакцинами против пневмококка, гемофильной палочки и брюшного тифа могло бы предотвратить до 106 тысяч смертей от инфекций ежегодно, 9,1 миллиона лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), больничные расходы в размере 861 миллиона долларов.

При достижении 90%-ного охвата вакцинацией против пневмококка детей и пожилых людей к 2030 году можно ежегодно экономить 33 миллиона доз антибиотиков [2]. Разработка и внедрение новых вакцин против возбудителя туберкулеза и клебсиеллы пневмонии способна предотвратить ежегодно 543 тысячи смертей. Вакцинация против туберкулеза потенциально способна сократить использование антибиотиков на 1,2–1,9 миллиарда доз ежегодно [2].

Экологический мониторинг и контроль. Учитывая роль окружающей среды в распространении АР бактерий, необходимы системы мониторинга контаминации антибиотиками и генами резистентности. Очистка сточных вод медицинских учреждений и животноводческих комплексов, оптимизация утилизации навоза и помета, контроль фармацевтических отходов – эффективные компоненты стратегии сдерживания [23, 35]. Изменение климата усугубляет проблему: повышение температуры окружающей среды и изменение гидрологического режима влияют на персистенцию противомикробных препаратов и мобильность генов резистентности в экосистемах, создавая дополнительные риски для пресноводных ресурсов [35].

Концепция «Единое здоровье»

АР микроорганизмов представляет классический пример проблемы, требующей подхода «Единое здоровье», признающего неразрывную связь здоровья людей, животных и окружающей среды. Этот подход официально был оформлен в 2018 году трехсторонним соглашением между ВОЗ, Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН и Всемирной организацией охраны здоровья животных. В 2022 году Трехстороннее партнерство официально стало Четырехсторонним, приняв Программу ООН по окружающей среде (ЮНЕП) в альянс для ускорения скоординированной стратегии в области здоровья человека, животных и окружающей среды [36].

В рамках концепции «Единое здоровье» реализуются интегрированный мониторинг антимикробной АР во всех секторах, совместные исследования механизмов передачи резистентности между экосистемами, согласованные стратегии контроля использования антибиотиков в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве, а также межсекторальное управление рисками [37].

Интеграция геномного надзора в стратегию «Единое здоровье» открывает новые возможности для прогнозирования и сдерживания АР бактерий. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет выявлять гены резистентности в образцах из различных источников – от клинических изолятов до проб воды, почвы, пищевых продуктов – и отслеживать их распространение в пространстве и времени. Филлодинамическое моделирование и машинное обучение помогают прогнозировать появление новых вариантов резистентности бактерий и оптимизировать схемы применения антибиотиков, повышая эффективность лечения в здравоохранении [38].

Современные исследования подтверждают необходимость включения в геномный надзор не только патогенных, но и комменсальных микроорганизмов. С одной

стороны, они могут служить резервуарами генов и мутаций, отвечающих за лекарственную устойчивость, которые могут горизонтально передаваться инфекционным патогенам, тем самым существенно способствуя расширению и распространению их АР. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что комменсальные микробы способны предотвращать инфекции, поддерживая устойчивость к колонизации за счет конкуренции и активной сигнализации рецепторов или метаболитов, подавляющих проникновение, выживание и эволюцию лекарственно-устойчивых патогенов [38].

При прогнозировании глобальной распространенности антимикробной АР и ее региональных тенденций необходим геномный мониторинг не только микробных сообществ в человеческих образцах, но и в источниках окружающей среды, таких как сточные воды, почва, воздух, фекалии скота и пищевые продукты [38].

Заключение

В XXI веке устойчивость бактерий к противомикробным препаратам занимает одно из центральных мест в структуре глобальных проблем системы здравоохранения. Развитие микробной антибиотикорезистентности, представляя собой закономерный эволюционный процесс, в последние десятилетия характеризуется значительным ускорением темпов. Распространение пан-резистентных штаммов микроорганизмов, ограниченность доступных терапевтических опций и практически полное отсутствие новых классов антибиотиков в стадии клинической разработки обуславливают высокую вероятность возврата к периоду, в котором инфекции, ранее относившиеся к категории широко распространенных, вновь приобретут статус трудноизлечимых.

Противодействие антибиотикорезистентности бактерий требует эффективных и скоординированных действий на всех уровнях – от глобального до локального, от политического до индивидуального. В число приоритетных направлений входят рационализация использования существующих антибиотиков, ужесточение контроля и ограничение применения противомикробных препаратов в сельском хозяйстве, разработка новых лекарственных средств и альтернативных терапевтических стратегий, широкое внедрение вакцинопрофилактики, а также совершенствование экологического мониторинга.

Концепция «Единое здоровье» представляет собой наиболее перспективный подход к решению рассматриваемой проблемы, поскольку учитывает сложные взаимосвязи между здоровьем человека, животных и состоянием окружающей среды. Интеграция геномного надзора, современных технологий и согласованное взаимодействие в медицинском, социальном и экономическом секторах создают основу для преодоления кризиса антибиотикорезистентности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Reza N., Dubey V., Sharland M., Hope W. Antimicrobial use and resistance. *BMJ*. 2025; 391: e082681. DOI: 10.1136/bmj-2024-082681.
2. World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. Geneva: WHO; 2024. Доступно по: [who.int/publications/item/9789240098787](https://www.who.int/publications/item/9789240098787). Ссылка активна на 17.10.2025.

3. Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности (референс-центр по клинической фармакологии) Минздрава России. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации: аналитический отчет. 2024 / ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2024. 105 с. [Metodicheskii verifikatsionnyi tsentr po voprosam

antimikrobnai rezistentnosti. Sostoyanie antibiotikorezistentnosti bakterialnykh vzbuditelei infektsii v Rossiiskoi Federatsii: analiticheskii otchet. 2024. Smolensk, 2024. 105 p. Доступно по: URL: antibiotic.ru/files/406/analiticheskii_otchet_202.pdf. Ссылка активна на 17.10.2025.

4. Salam M. A., Al-Amin M. Y., Salam M. T. et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (13): 1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946.

5. Uddin T. M., Chakraborty A. J., Khusro A. et al. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J. Infect. Public Health*. 2021; 14 (12): 1750–1766.

6. Brüssow H. The antibiotic resistance crisis and the development of new antibiotics. *Microb Biotechnol*. 2024; 17 (7): e14510. DOI: 10.1111/1751-7915.14510.

7. Kmietowicz Z. Few novel antibiotics in the pipeline, WHO warns. *BMJ*. 2017; 358: j4339. DOI:10.1136/bmj.j4339.

8. Schrader S. M., Botella H., Vaubourgeix J. Reframing antimicrobial resistance as a continuous spectrum of manifestations. *Curr. Opin. Microbiol*. 2023; 72: 102259. DOI: 10.1016/j.mib.2022.102259.

9. Amabile-Cuevas C. F., Lund-Zaina S. Non-Canonical Aspects of Antibiotics and Antibiotic Resistance. *Antibiotics*. 2024; 13 (6): 565. DOI: 10.3390/antibiotics13060565.

10. Sandoval-Motta S., Aldana M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med*. 2016; 8 (3): 253–267. DOI: 10.1002/wsbm.1335. PMID: 27103502.

11. Liu J., Gefen O., Ronin I. et al. Effect of tolerance on the evolution of antibiotic resistance under drug combinations. *Science*. 2020; 367 (6474): 200–204. DOI: 10.1126/science.aay3041.

12. Galgano M., Pellegrini F., Catalano E. et al. Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics and Resistance Genes: From Past to Future. *Antibiotics (Basel)*. 2025; 14 (3): 222. DOI: 10.3390/antibiotics14030222.

13. Sun S. Emerging antibiotic resistance by various novel proteins/enzymes. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2025; 44 (7): 1551–1566.

14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. М.: 2002. [Strachunsky L. S., Belousov Yu. B., Kozlov S. N., editors. *Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii*. Moscow; 2002. (In Russ.)]

15. Ковалева Е. В., Бочарова К. А., Иванова А. А. и др. Механизмы формирования и распространения резистентности бактерий к противомикробным препаратам // Биология и интегративная медицина. 2025; (1). [Kovaleva E. V., Bocharova K. A., Ivanova A. A. et al. Mechanisms of formation and spread of bacterial resistance to antimicrobials. *Biology and Integrative Medicine*. (In Russ.)] Доступно по: URL: cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-formirovaniya-i-rasprostraneniya-rezistentnosti-bakteriy-k-protivomikrobnym-preparatam. Ссылка активна на 17.10.2025.

16. Есипов А. В., Маркевич П. С., Алехнович А. В. и др. Антибиотикорезистентность микроорганизмов и возможные пути ее преодоления // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 6. С. 39–44. [Esipov A. V., Markevich P. S., Alekhovich A. V. et al. Antibiotic resistance of microorganisms and possible ways to overcome it. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2023; 344 (6): 39–44. (In Russ.)] DOI: 10.52424/00269050_2023_344_6_39.

17. Pan L., Yang Z., Liu L. et al. New Insights into Removing Antibiotic Resistance Genes: Environmental Factors, Technical Means, and Molecular Mechanisms. *Environ. Pollution Rep*. 2024; 10: 722–742. DOI: 10.1007/s40726-024-00320-y.

18. Механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам отдельных групп. Сайт «Антибиотики и антимикробная терапия» [Mechanisms of resistance to antibacterial drugs of certain groups. *Antibiotics and antimicrobial therapy*. (In Russ.)] Доступно по: antibiotics.ru/index.php?doc=98. Ссылка активна на 17.10.2025.

19. Программа «СКАТ» («Стратегия контроля антимикробной терапии») при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации / Под ред. Яковлева С. В., Сидоренко С. В., Проценко Д. Н., Брико Н. И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МедКом Про; 2025. 345 с. [Yakovlev S. V., Sidorenko S. V., Protsenko D. N., Briko N. I., editors. *Strategiya kontrolya antimikrobnai terapii pri okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi*: Russian practical recommendations. 3rd ed., rev. and add. Moscow, 2025. 345 p. (In Russ.)]

20. Todorovic A., Baskic D., Matic S. Efflux Pumps in Bacterial Cell: Mechanism of Multidrug Resistance to Antibiotics. Experimental and Applied Biomedical Research (EABR) Paradigm. 2025. DOI: 10.2478/eabr.2024-006.

21. Singh S. Transforming antimicrobial usage: unveiling the impact of prospective audit and feedback in curbing overuse through a quasi experimental prospective study. *Eur. Respir. J*. 2024; 64 (Suppl. 68): PA805.

22. Zhao C., Wang Y., Mulchandani R., Van Boeckel T. P. Global surveillance of antimicrobial resistance in food animals using priority drugs maps. *Nat. Commun*. 2024; 15 (1): 763. DOI: 10.1038/s41467-024-45111-7.

23. Morris D., Hooban B., Fitzhenry K. et al. Antimicrobial Resistance and the Environment – Sources, Persistence, Transmission and Risk Management (AREST). Environmental Protection Agency, Ireland; 2024. Report No.: 448.

24. Östholm Balkhed Å., Tärnberg M., Nilsson M. et al. Duration of travel-associated faecal colonisation with ESBL-producing Enterobacteriaceae – A one year follow-up study. *PLoS One*. 2018; 13 (10): e0205504. DOI: 10.1371/journal.pone.0205504.

25. Klein E. Y., Van Boeckel T. P., Martinez E. M. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 2018; 115 (15): E3463–E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115.

26. Tiseo K., Huber L., Gilbert M. et al. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (12): 918. DOI: 10.3390/antibiotics9120918.

27. Miller-Petrie M., Pant S., Laxminarayan R. Drug-Resistant Infections. In: Holmes K. K., Bertozzi S., Bloom B. R., Jha P., editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017. Chapter 18. PMID: 30212094.

28. Global Health Hub Germany. As new infections outpace new drugs, are we sleepwalking into a global health disaster? 2025. Available at: globalhealthhub.de/en/news/detail/as-new-infections-outpace-new-drugs-are-we-sleepwalking-into-a-global-health-disaster.

29. Гусаров В. Г., Нестерова Е. Е., Оприщенко И. В. и др. Клинические и фармакоэкономические результаты использования Протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2015. Т. 10. № 4. С. 100–103. [Gusarov V. G., Nesterova E. E., Oprishchenko I. V. et al. Clinical and pharmacoeconomic results of using the Protocol of empirical antimicrobial therapy in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2015; 10 (4): 100–103. (In Russ.)]

30. Al Bahrani S., Saad M., Alqahtani J. S. et al. Multicomponent Approaches to Reduce Multidrug-Resistant Organisms in Critical Care: Determining the Ideal Strategy. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2024; 14 (4): 1371–1380. DOI: 10.1007/s44197-024-00297-32026.

31. Singha B., Singh V., Soni V. Alternative therapeutics to control antimicrobial resistance: a general perspective. *Front. Drug Discov*. 2024; 4: 1385460. DOI: 10.3389/fddsv.2024.1385460.

32. Зигангирова Н. А., Лубенец Н. Л., Зайцев А. В., Пушкарь Д. Ю. Антибактериальные препараты, снижающие риск развития резистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23. № 2. С. 184–194. [Zigangirova N. A., Lubenets N. L., Zaitsev A. V., Pushkar' D. Y. Antibacterial drugs that reduce the risk of developing resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23 (2): 184–194. (In Russ.)]

33. Андриуков Б. Г., Недашковская Е. П. Вступая в пост-антибиотиковую эру: перспективные стратегии поиска новых альтернативных стратегий борьбы с инфекционными заболеваниями // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018. № 3. С. 36–50. [Andriukov B. G., Nedashkovskaya E. P. Entering the post-antibiotic era: promising strategies for finding new alternative strategies for combating infectious diseases. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2018; 3: 36–50. (In Russ.)] DOI: 10.5281/zenodo.1488026.

34. Dickey S. W., Cheung G. Y. C., Otto M. Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017; 16 (7): 457–471. DOI: 10.1038/nrd.2017.23.

35. Gomes M. P. The Convergence of Antibiotic Contamination, Resistance, and Climate Dynamics in Freshwater Ecosystems. *Water*. 2024; 16 (18): 2606. DOI: 10.3390/w16182606.

36. WOA. Agreement for renewal of the Memorandum of Understanding between FAO, WHO, UNEP and WOA (Quadrupartite) regarding cooperation to combat health risks at the animal-human-ecosystems interface in the context of One Health approach and including antimicrobial resistance. 2026/ Available at: woah.org/en/document/agreement-for-renewal-of-the-memorandum-of-understanding-between-fao-who-unep-and-woah-one-health-including-amr/.

37. Ohia C. M. D., Falodun O. I., Adebudo L. I., Bakarey A. S. A one health perspective on multidrug-resistant bacterial infections: integrated approaches for surveillance, policy and innovation. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2025; 15: 1614232. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1614232.

38. Liu C. S. C., Pandey R. Integrative genomics would strengthen AMR understanding through ONE health approach. *Heliyon*. 2024 Jul., 17; 10 (14): e34719. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34719.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

^{1,2}Минин А. В., ³Ишеков Н. С., ²Еремеева А. А., ^{2,3}Парамонов А. А., ²Горбань С. И., ²Титова И. В.

¹ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», Архангельск, Россия (163002, Россия, г. Архангельск, набережная Северной Двины, 17), e-mail public@narfu.ru

²ГБУЗ Архангельской области «Архангельская клиническая психиатрическая больница», Архангельская область, пос. Талаги, Россия (163530, Архангельская область, Приморский район, п. Талаги, д. 31)

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия (163069, Россия, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51)

Употребление психостимуляторов остается одной из ключевых проблем общественного здоровья, так как связано с развитием тяжелых расстройств и значительными социальными последствиями. Несмотря на накопленные данные о клинических проявлениях, нейрофизиологические механизмы их воздействия и формирования зависимости до конца не изучены. В условиях растущей распространенности амфетаминов, кокаина, MDMA и синтетических катинонов особую актуальность приобретают скрининговые методы, позволяющие объективизировать диагностику. Электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии покоя представляет собой перспективный метод выявления изменений биоэлектрической активности, связанных с употреблением психостимуляторов. В обзоре представлены данные о характерных изменениях спектральной мощности и функциональной связности: усиление активности в дельта- и тета-диапазонах у потребителей метамфетамина, повышение альфа-, бета- и тета-ритмов при употреблении MDMA, а также устойчивое повышение бета-активности у лиц, злоупотребляющих кокаином. Эти паттерны отражают нейротоксическое влияние психостимуляторов и могут быть использованы как потенциальные биомаркеры. Вместе с тем исследования по новым психоактивным веществам крайне ограничены, что подчеркивает необходимость дальнейших клинических наблюдений. Применение ЭЭГ в скрининге открывает возможности для раннего выявления злоупотребления, мониторинга динамики состояния и прогнозирования рецидива. Однако клиническая значимость метода требует дополнительной проверки и стандартизации протоколов.

Ключевые слова: электроэнцефалография, психостимуляторы, амфетамины, кокаин, синтетические катиноны.

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SCREENING OF PSYCHOSTIMULANT USERS

^{1,2}Minin A. V., ³Ishekov N. S., ²Eremeyeva A. A., ^{2,3}Paramonov A. A., ²Gorban' S. I., ²Titova I. V.

¹Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia (163002, Russia, Arkhangelsk, Northern Dvina Emb., 17), e-mail: public@narfu.ru

²Arkhangelsk Clinical Psychiatric Hospital, Arkhangelsk Region, Talagi village, Russia, (163530, Arkhangelsk Region, Primorsky District, Talagi village, 31)

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Russia, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: info@nsmu.ru

Psychostimulant use remains a significant public health problem as it is associated with severe disorders and significant social consequences. Although there's enough data on clinical manifestations, neurophysiological mechanisms of psychostimulant effect and dependence formation have not been fully studied. As amphetamine, cocaine, MDMA and synthetic cathinones are gaining a lot of popularity among users, screening tests that allow objectifying diagnostics are of particular relevance. Electroencephalography (EEG) at rest is a promising method for detecting changes in bioelectrical activity associated with the use of psychostimulants. The review presents data on typical changes in spectral power and functional connectivity, such as: increased EEG power in the delta and theta bands in methamphetamine users, increased alpha, beta and theta rhythms when using MDMA, an increase in beta activity in cocaine abusers. These patterns reflect the neurotoxic effect of psychostimulants and can be used as potential biomarkers. However, studies on new psychoactive substances are extremely limited, which emphasizes the need for further clinical observation. The use of EEG as a diagnostic and screening tool can help with early detection of psychostimulant abuse, as well as monitoring changes in the patient's condition and predicting relapse. However, clinical significance of the method requires additional verification and standardization of protocols.

Keywords: electroencephalography, psychostimulants, amphetamines, cocaine, synthetic cathinones.

Введение

Употребление психоактивных веществ (далее – ПАВ) остается актуальной проблемой современного общества [1, 2]. Особенно остро стоит проблема злоупотребления психостимуляторами.

По качественным оценкам Управления по наркотикам и преступности ООН, в 2021 году и на протяжении последнего десятилетия зарегистрирован рост потребления «традиционных» амфетаминов. По этим данным, в 2021 году амфетамины употребляли 0,7 процента ми-

рового населения, а вещества, подобные «экстази», – 0,4 процента взрослого населения мира [3]. За 2022 год мировые объемы культивирования листьев коки выросли на 13%, а производство кокаина увеличилось на 20% в сравнении с предыдущим годом. Вместе с тем потребление кокаина носит достаточно массовый характер, так за 2022 год кокаин употребляли 0,5 процента мирового взрослого населения [4].

Помимо традиционных ПАВ серьезную проблему составляет потребление психостимуляторов из группы новых психоактивных веществ (далее – НПАВ). По данным Управления по наркотикам и преступности ООН, потребление НПАВ в 2023 г. находилось на более низком уровне, чем «традиционных» наркотиков. Уровень потребления НПАВ снижается в Северной Америке и Европе, но в Восточной Европе, Азии и Африке можно ожидать роста потребления этих веществ в ближайшем будущем. Анализ использованных шприцев, собранных сетью ESCAPE в 2020 г. выявил наличие синтетических катинонов более чем в половине всех шприцев [5, 6]. В настоящее время на территории Российской Федерации складывается особая обстановка в части незаконного потребления психоактивных веществ. Последние десятилетия в России отмечается тенденция высокого потребления психостимуляторов, роста популярности НПАВ, замещения «классических» наркотиков «дизайнерскими» аналогами [7, 8].

Тяга к ПАВ и реакция организма на прием наркотика считаются центральными механизмами и критическими предикторами исхода употребления наркотиков и рецидива их приема [9, 10]. Эти механизмы включены в DSM-5 в качестве диагностического критерия для расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ [11]. Тяга к ПАВ, вызванная зависимостью, служит хорошим предиктором раннего предвестника употребления ПАВ [12], в то время как лечение, направленное на тягу, может снизить употребление наркотиков и предотвратить рецидив [13]. Ряд систематических обзоров и метаанализов подчеркивают, что тяга является одним из важнейших клинических показателей на всех этапах лечения, включая первичный этап оказания медицинской помощи [14, 15]. По-прежнему существует необходимость в исследовании нейробиологических механизмов, лежащих в основе тяги и расстройств, вызванных употреблением синтетических катинонов, для выявления когорты активных потребителей ПАВ [16, 17].

По сравнению с методами нейровизуализации, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), электроэнцефалография (ЭЭГ) имеет преимущество в виде простоты методики, широкой распространенности и низкой стоимости, что открывает эффективный путь для поиска биомаркеров влечения у лиц с расстройствами, вызванными употреблением синтетических катинонов [18, 19]. ЭЭГ-мониторинг позволяет провести оценку как в целом общемозговой активности, так и отдельных областей, что позволяет более точно визуализировать источник раздражения [20, 21]. Традиционно ЭЭГ-мониторинг используется для выявления аномальной мозговой активности при оценке эпилепсии [22], однако имеются исследования о полезности данного метода при диагностике и лечении депрессии [23]. Выявление ЭЭГ-сигнатур влечения может дать механистическое понимание влечения, предоставить новые мишени для головного мозга для разработки диагностики и лечения расстройств, вызванных употреблением психостимуляторов.

Цель: изучить и проанализировать литературные источники, содержащие информацию об электроэнцефалографических маркерах биоэлектрической активности головного мозга в скрининге потребителей психостимуляторов.

Авторами были отобраны актуальные публикации в открытых научных базах: РИНЦ, PubMed Central, Cochrane Library. В поиске по ключевым словам использовались сочетания названия психостимуляторов (амфетамин, кокаин, метамфетамин, катиноны, экстази, MDMA), которые были объединены с терминами, указывающими на ЭЭГ в состоянии покоя (количественная ЭЭГ, гамма-активность, мозговые колебания и т.д.).

Метод ЭЭГ в состоянии покоя

Электроэнцефалограмма покоя – это внутренний, свободный от задач, осциллирующий тип электрической активности мозга, обычно количественно определяемый по частоте, амплитуде, спектру, который отражает в некоторой степени отражает характер, интенсивность и когерентность нервных импульсов в различных функциональных состояниях мозга [24].

При оценке ЭЭГ традиционно выделяют пять частотных диапазонов: альфа (α): 8–12 Гц, бета (β): 12–30 Гц, дельта (δ): 0–4 Гц, тета (θ): 4–8 Гц, гамма (γ): 30–45 Гц. Частоты ЭЭГ связаны с различными функциями головного мозга. Современные исследования показали, что ритм альфа отражает нормальную работу мозга, ритмы бета и гамма считаются возбуждающим, а медленные диапазоны, включая дельта и тета, могут быть интерпретированы как торможение [25, 26].

Помимо оценки частот в ЭЭГ оценивается функциональная связность. Функциональная связность относится к синхронизации ритмов ЭЭГ в различных областях мозга, которая включает связность в зависимости от направления передачи информации. Элементы ЭЭГ оценивают количественно и определяют, как организована сеть связности головного мозга.

Влияние психостимуляторов на биоэлектрическую активность головного мозга

Психостимуляторы оказывают заметное влияние на биоэлектрическую активность мозга, которое отражается в изменениях частотных характеристик и функциональной связности ЭЭГ. При употреблении таких веществ наблюдаются устойчивые изменения мощности в различных частотных диапазонах, а также нарушения в синхронизации ЭЭГ. Эти изменения свидетельствуют о нейробиологических нарушениях, связанных с дефицитом определенных нейротрансмиттерных систем и структурными изменениями мозга.

Ниже представлена таблица, систематизирующая группы психостимуляторов с описанием изменений ЭЭГ и обоснованием наличия данных в литературе.

ЭЭГ в состоянии покоя при употреблении метамфетамина

Обобщенные характеристики изменений ЭЭГ при употреблении метамфетамина представлены в таблице. По данным обзора Liu et al., длительное употребление метамфетамина ассоциировано с дефицитом дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга. Эти нейробиологические изменения сопровождаются нарушениями биоэлектрической активности, которые сохраняются как в период кратковременного, так и более длительного воздержания и могут быть связаны с когнитивными нарушениями [27].

Согласно исследованию Newton et al., лица, зависимые от метамфетамина и находящиеся в состоянии абстиненции, демонстрируют глобальные изменения

Особенности изменений биоэлектрической активности головного мозга, выявленных методом ЭЭГ в состоянии покоя у потребителей психостимуляторов, на основе литературных данных

Группа	Основные ЭЭГ-изменения	Особенности	Ключевые источники
Метамфетамин	Краткое воздержание: $\uparrow \delta$, θ ; γ -гиперсинхронизация; $\downarrow$ связности Длительное воздержание: изменения связности (γ , δ); $\downarrow$ сложности	Дефицит нейротрансмиттерных систем	Liu et al., 2022; Yun et al., 2012; Zhang et al., 2022
MDMA	$\uparrow \alpha$, β , θ ; (вариабельно) $\downarrow \delta$	Дозозависимость: высокие дозы $\rightarrow \theta \uparrow \beta \uparrow \alpha \downarrow$; низкие $\rightarrow$ $\alpha \uparrow$; $\downarrow$ связности	Liu et al., 2022; Dafters et al., 1999; Gamma et al., 2000; Herning et al., 2005; Adamaszek et al., 2010
Кокаин	$\uparrow \beta$ (стабильно) При абстиненции: $\uparrow \alpha$, β ; $\downarrow \delta$, θ	Связь β -активности с риском рецидива	Mengad et al., 2023; Liu et al., 2022; Levin et al., 2007; Bauer, 2001; Prichep et al., 1999
Синтетические катиноны	Данные у человека отсутствуют	Только доклинические исследования	—

мощности ЭЭГ, сопровождающиеся снижением исполнительных функций и памяти. При этом авторы указывают на ограничения исследования, включая малый размер выборки и отсутствие исходных данных ЭЭГ до начала употребления, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

В работе Yun et al. особое внимание уделено снижению сложности электроэнцефалограммы. Показано, что значения энтропии ЭЭГ у лиц, злоупотребляющих метамфетамином, значительно ниже по сравнению со здоровыми испытуемыми, что может свидетельствовать о нарушении процессов интеграции и дифференциации корковой активности. Выявленные изменения также коррелировали с клиническими характеристиками, включая выраженность психопатологических нарушений и особенности употребления психоактивных веществ, что указывает на потенциальную диагностическую значимость данного показателя [28].

Дополнительные данные о нарушении организации нейронных сетей представлены в исследовании Zhang et al., где продемонстрировано снижение функциональной связности в различных диапазонах частот у потребителей стимуляторов амфетаминового ряда. Указанные изменения отражают дезорганизацию нейронной активности и могут лежать в основе выявляемых когнитивных дефицитов.

ЭЭГ в состоянии покоя при употреблении MDMA («экстази»)

Согласно данным, представленным в таблице, изменения ЭЭГ при употреблении MDMA характеризуются значительной вариабельностью. В обзорной статье Liu et al. отмечается, что употребление данного вещества сопровождается изменениями в альфа-, бета- и тета-диапазонах, однако полученные результаты остаются неоднородными и зависят от особенностей выборки и условий исследования.

Так, Dafters et al. описывают изменения ЭЭГ, сопровождающиеся нарушением функциональной связности, в том числе в структурах, связанных со зрительной обработкой информации, что может отражать нарушение сенсорной интеграции [29]. В работах Gamma et al. показано увеличение мощности ряда ритмов у лиц, находящихся в состоянии абстиненции [30]. В то же время Ronald I. Hering et al. не выявили значимых различий по ряду частотных диапазонов по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает неоднородность результатов [31].

Существенным аспектом является дозозависимый характер изменений, продемонстрированный в исследованиях Adamaszek et al. При увеличении кумулятивной дозы наблюдаются более выраженные нейрофизиологические сдвиги, что подтверждает гипотезу о нейротоксическом воздействии MDMA [32]. Дополнительным подтверждением служат данные Thomasius, указывающие на наличие когнитивных нарушений, включая снижение кратковременной и рабочей памяти, ассоциированных с выявляемыми изменениями ЭЭГ [33].

ЭЭГ в состоянии покоя при употреблении кокаина

Как показано в таблице, изменения ЭЭГ при употреблении кокаина характеризуются относительной устойчивостью и воспроизводимостью. В обзорной статье Aziz Mengard et al. отмечено, что при исследовании крупных выборок пациентов наиболее часто выявляется повышение активности высокочастотного диапазона [34]. В то же время данные отдельных исследований демонстрируют определенную вариабельность показателей в состоянии покоя с закрытыми глазами, что может быть связано с различиями в дизайне исследований.

При длительном воздержании от кокаина наблюдаются устойчивые изменения биоэлектрической активности, которые могут отражать перестройку нейромедиаторных систем [35, 36]. Особого внимания заслуживают данные о связи выявляемых изменений с риском рецидива: в ряде исследований показано, что определенные ЭЭГ-паттерны, регистрируемые в состоянии ремиссии, ассоциированы с более высокой вероятностью возврата к употреблению [37].

Возможные механизмы этих изменений включают хронические нарушения мозгового кровотока и структурные изменения коры головного мозга, а также дисфункцию дофаминергической и норадренергической систем.

ЭЭГ в состоянии покоя при употреблении новых психоактивных веществ

Употребление новых психоактивных веществ является одной из актуальных проблем последних десятилетий. В связи с относительной новизной данной группы соединений их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга остается недостаточно изученным. На сегодня отсутствуют клинические исследования, посвященные оценке ЭЭГ-показателей у потребителей синтетических катинонов.

Имеющиеся данные ограничиваются экспериментальными исследованиями на животных, что не позво-

ляет в полной мере экстраполировать результаты на клиническую практику. Это определяет необходимость проведения дальнейших исследований с участием человека для выявления возможных нейрофизиологических маркеров употребления данной группы веществ.

Сложность диагностики расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов, и их клиническое разнообразие делают актуальным поиск объективных нейрофизиологических маркеров употребления ПАВ [38]. ЭЭГ в состоянии покоя позволяет регистрировать спонтанную электрическую активность мозга, обладающую относительной стабильностью и воспроизводимостью, что делает данный метод перспективным для клинического применения.

Анализ представленных данных показывает, что различные группы психостимуляторов характеризуются специфическими профилями нейрофизиологических изменений. Для амфетаминовых психостимуляторов более характерны нарушения организации нейронных сетей и снижение сложности ЭЭГ, отражающие дисфункцию нейротрансмиттерных систем. В случае MDMA изменения носят более переменный и дозозависимый характер, что указывает на сложный механизм нейротоксического воздействия. В отличие от этого, при употреблении кокаина наблюдаются относительно стабильные паттерны биоэлектрической активности, причем некоторые из них могут рассматриваться как потенциальные маркеры риска рецидива.

Несмотря на выявленные закономерности, следует учитывать ограничения существующих исследований, включая малые выборки, различия в дизайне и отсутствие исходных данных ЭЭГ. Это затрудняет сопоставление результатов и требует стандартизации методологических подходов.

Полученные данные также указывают на значимую роль нарушений функциональной связности и взаимодействия между мозговыми областями, ответственными за эмоциональную регуляцию, систему вознаграждения и когнитивный контроль. Эти механизмы могут играть ключевую роль в формировании патологической тяги к психоактивным веществам.

Клиническая ценность использования ЭЭГ для скрининга наркологических расстройств в настоящее время остается окончательно не установленной. Вместе с тем метод обладает рядом преимуществ, включая возможность регистрации динамических изменений нейронной активности, что может быть использовано для разработки объективных диагностических критериев и мониторинга эффективности терапии.

Перспективным направлением является применение методов анализа ЭЭГ в сочетании с алгоритмами

искусственного интеллекта для прогнозирования риска рецидива и оценки выраженности тяги к психоактивным веществам. Особенно актуальным представляется дальнейшее изучение нейрофизиологических эффектов синтетических катинонов с привлечением клинических выборок и использованием унифицированных протоколов исследования.

Заключение

Анализ изменений ЭЭГ у потребителей психостимуляторов показывает, что данные спектрального анализа и функциональной связности могут использоваться в качестве потенциальных биомаркеров для выявления лиц, злоупотребляющих психостимуляторами. Системный подход к диагностике, основанный на совокупности параметров ЭЭГ, включает оценку изменений мощности в различных частотных диапазонах, динамических сдвигов в спектральных характеристиках и нарушений функциональной связности. Для различных групп психостимуляторов выявлены специфические особенности ЭЭГ:

1) у потребителей метамфетамина наблюдаются повышение мощности в дельта- и тета-диапазонах, снижение функциональной связности и гиперсинхронизация в гамма-диапазоне;

2) у лиц, употребляющих MDMA, отмечается увеличение мощности альфа-, бета- и тета-ритмов, что коррелирует с нейротоксическим эффектом вещества;

3) при употреблении кокаина фиксируется повышение мощности бета-диапазона, которое сохраняется даже в ремиссии и ассоциируется с риском рецидива.

Вместе с тем данные по новым психоактивным веществам крайне ограничены, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Несмотря на перспективность использования ЭЭГ для скрининга потребителей психостимуляторов, клиническое применение метода остается ограниченным.

Таким образом, внедрение комплексного подхода к анализу ЭЭГ в рамках скрининга потребителей психостимуляторов может способствовать раннему выявлению злоупотребления и разработке превентивных мер, методик оценки динамики состояния пациента, однако требует дополнительных исследований и клинической валидации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Плотникова М.В. Оценка стоимости лечения наркомании в России // Вопросы наркологии. 2008. № 5. С. 93–101. [Ivanets N.N., Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Plotnikova M.V. Otsenka stoimosti lecheniya narkomanii v Rossii. *Voprosy narkologii*. 2008; 5: 93–101. (In Russ.)]
2. Царёв С.А., Скворцова Е.С. The cost of social consequences of narcotic substances using in Russian and European studies: publications review // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023. 31 (3). [Tsaryov S.A., Skvortsova E.S. The cost of social consequences of narcotic substances using in Russian and European studies: publications review. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023. 31 (3). (In Russ.)] DOI: 10.32687/0869-866X-2023-31-3-379-386.
3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Trends and Developments 2023–2024.

4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Trends and Developments 2022–2023.
5. European Union. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report: trends and developments 2019. Publications Office of the European Union, 2019.
6. Rivera J.V., Vance E.G., Rushton W.F., Arnold J.K. (2017). Novel Psychoactive Substances and Trends of Abuse. *Critical Care Nursing Quarterly*. 40 (4), 374–382. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000174.
7. Равшанов Ж.А., Абдукахарова Г.К., Рашидов А.И. и др. Синтетические катиноны и суицидальное поведение // Наркология. 2022. Т. 21. № 12. С. 44–54. [Ravshanov Zh.A., Abdukaharova G.K., Rashidov A.I. et al. Synthetic cathinones and suicidal behavior. *Narkologiya*. 2022; 21 (12): 44–54. (In Russ.)]
8. Шамрей В.К., Марков А.В., Курасов Е.С., Колчев А.И. Феноменологические особенности психотических расстройств у потребителей синтетических катинонов // Социальная и клиническая

психиатрия. 2022. Т. 32. № 1. С. 102–109. [Shamrei V.K., Markov A.V., Kurasov E.S., Kolchev A.I. Phenomenological features of psychotic disorders in synthetic cathinone users. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2022; 32 (1): 102–109. (In Russ.)]

9. Sayette M.A. The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2016; 12: 407–33. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351.

10. Wise R.A. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J. Abnorm. Psychol.* 1988; 97 (2): 118–32. DOI: 10.1037//0021-843x.97.2.118.

11. Zhang J., Chen T., Tan H. et al. Mindfulness-Based Intervention on Chinese Patients with Amphetamine-Type Stimulant Use Disorders: an EEG Functional Connectivity Study. *Mindfulness*. 2022; 13 (5): 1320–1332. DOI: 10.1007/s12671-022-01882-y.

12. Chase H.W., Eickhoff S.B., Laird A.R. et al. The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol. Psychiatry*. 2011. 70 (8): 785–793. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.05.025.

13. Childress A.R., Hole A.V., Ehrman R.N. et al. Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res. Monogr.* 1993; 137: 73–95.

14. Tian W., Zhao D., Ding J. et al. An electroencephalographic signature predicts craving for methamphetamine. *Cell Rep. Med.* 2024; 5 (1): 101347. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101347.

15. Vafaei N., Kober H. Association of Drug Cues and Craving With Drug Use and Relapse: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79 (7): 641–650. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1240.

16. Salaspuro M. Carbohydrate-Deficient Transferrin as Compared to Other Markers of Alcoholism. *Alcohol*. 1999; 19 (3): 261–271. DOI: 10.1016/S0741-8329(99)00044-0.

17. Viel G., Boscolo-Berto R., Cecchetto G. et al. Phosphatidylethanol in Blood as a Marker of Chronic Alcohol Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012; 13 (11): 14788–14812. DOI: 10.3390/ijms131114788.

18. Hou H., Wang C., Jia S., Hu S., & Tian M. Brain dopaminergic system changes in drug addiction: a review of positron emission tomography findings. *Neuroscience Bulletin*. 2014; 30 (5): 765–776. DOI: 10.1007/s12264-014-1469-5.

19. Volkow N.D., Wang G.-J., Fowler J.S., Tomasi D. Addiction Circuitry in the Human Brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2012; 52 (1): 321–336. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625.

20. Franken I.H.A., Booij J., Brink, W. van den. The role of dopamine in human addiction: From reward to motivated attention. *European Journal of Pharmacology*. 2005; 526 (1–3): 199–206.

21. Franken I.H.A., Stam C.J., Hendriks V.M., & van den Brink W. Electroencephalographic Power and Coherence Analyses Suggest Altered Brain Function in Abstinent Male Heroin-Dependent Patients. *Neuropsychobiology*. 2004; 49 (2): 105–110. DOI: 10.1159/000076419.

22. Shakeshaft A., Laiou P., Abela E. et al. BIOJUME Consortium. Heterogeneity of resting-state EEG features in juvenile myoclonic epilepsy and controls. *Brain Commun*. 2022; 4 (4): fcac180. DOI: 10.1093/braincomms/fcac180.

23. Wu W., Zhang Y., Jiang J. et al. An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (4): 439–447. DOI: 10.1038/s41587-019-0397-3.

24. Porjesz B., Begleiter H. Alcoholism and Human Electrophysiology. *Alcohol Res. Health*. 2003; 27 (2): 153–60.

25. Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Arnold O., & Pascual-Marqui R.D. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 2002; 24. Suppl. C: 97–120.

26. Saletu-Zyhlarz G.M. Differences in brain function between relapsing and abstaining alcohol-dependent patients, evaluated by EEG mapping. *Alcohol and Alcoholism*, 2024; 39 (3): 233–240. DOI: 10.1093/alcalc/agh041.

27. Liu Y., Chen Y., Fraga-González G. et al. Resting-state EEG, Substance use and Abstinence After Chronic use: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2022; 53 (4): 344–366. DOI: 10.1177/15500594221076347.

28. Yun K., Park H.K., Kwon D.H. et al. Decreased cortical complexity in methamphetamine abusers. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2012; 201 (3): 226–232. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.07.009.

29. Dafters R.I., Duffy F., O'Donnell P.J., & Bouquet C. Level of use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) in humans correlates with EEG power and coherence. *Psychopharmacology*, 1999; 145 (1): 82–90. DOI: 10.1007/s002130051035.

30. Gamma A., Frei E., Lehmann D. et al. Mood state and brain electric activity in Ecstasy users. *NeuroReport*, 2000; 11 (1): 157–162. DOI: 10.1097/00001756-200001170-00031.

31. Herning R.I., Better W., Tate K., & Cadet, J.L. (2005). Neuropsychiatric alterations in MDMA users: Preliminary findings. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053, 20–27. DOI: 10.1196/annals.1344.003.

32. Adamaszek M., Khaw A. v., Buck U. et al. (2010). Evidence of Neurotoxicity of Ecstasy: Sustained Effects on Electroencephalographic Activity in Polydrug Users. *PLoS ONE*, 5 (11), e14097. DOI: 10.1371/journal.pone.0014097.

33. Thomasius R., Zapletalova P., Petersen K. et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: the longitudinal perspective. *Journal of Psychopharmacology*, 2006; 20 (2): 211–225. DOI: 10.1177/0269881106059486.

34. Mengad A., Dirkaoui J., Ertel M. et al. The Contribution of Numerical EEG Analysis for the Study and Understanding of Addictions with Substances. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*. 2023; 14 (5): 326–333. DOI: 10.14569/IJACSA.2023.0140534.

35. Levin K.H., Herning R.I., Better W.E. et al. EEG Absolute Power During Extended Cocaine Abstinence. *Journal of Addiction Medicine*. 2007; 1 (3): 139–144. DOI: 10.1097/ADM.0b013e3180f493ee.

36. Pritchep L.S., Alper K., Kowalik S.C., Rosenthal M. Neurometric QEEG Studies of Crack Cocaine Dependence and Treatment Outcome. *Journal of Addictive Diseases*, 1996; 15 (4): 39–53. DOI: 10.1300/J069v15n04_03.

37. Bauer L. Predicting Relapse to Alcohol and Drug Abuse via Quantitative Electroencephalography. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25 (3): 332–340.

38. Marissen M.A.E., Franken I.H.A., Waters A.J. et al. Attentional bias predicts heroin relapse following treatment. *Addiction*. 2006; 101: 1306–1312. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01498.x.

УДК 616.9

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-94-99

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

¹Орлова Е. Ф., ¹Федоров А. Ф., ¹Федотова Т. Я., ¹Голенков А. В., ²Зотов П. Б.

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия (428015, г. Чебоксары, ул. Афанасьева, 5), e-mail: katerinaorlova999@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) нередко является причиной тяжелых патологий у плода, болезней у новорожденных и детей младшего возраста. Часто она остается невыявленной. Цель исследования: изучение эффективных методов пренатальной диагностики и возможностей неонатального скрининга ЦМВИ. В ходе исследования проводились поиск и систематический анализ данных из базы PubMed, по ключевым словам «cytomegalovirus infection» и «cytomegalovirus screening». В настоящее время не разработана безопасная и действенная вакцина против цитомегаловируса для беременных и новорожденных. Инфекция в первом триместре беременности может вызвать серьезные последствия для ребенка. Диагноз первичного инфицирования матери можно поставить с помощью серологического анализа. Амниоцентез, ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография используются для раннего выявления врожденной ЦМВИ. Эффективные методы пренатальной диагностики помогают снизить риски. Лечение валацикловиром может значительно уменьшить вероятность врожденной инфекции. Однако пока отсутствует унифицированная методика для скрининга ЦМВИ у беременных. Для выявления ЦМВИ у новорожденных и младенцев применяется метод полимеразной цепной реакции. Он позволяет обнаружить ДНК цитомегаловируса. Благодаря неонатальному скринингу удается своевременно диагностировать и начать лечение детей с врожденной ЦМВИ. В борьбе с врожденной ЦМВИ крайне важно усилить профилактику заражения матери и улучшить противовирусную терапию. Необходимо разработать и внедрить более совершенные методы диагностики, проводить скрининги среди беременных и новорожденных, а также усовершенствовать методы специфической профилактики и лечения этой инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг, цитомегаловирус.

PRENATAL DIAGNOSIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND POSSIBILITY OF SCREENING PREGNANT WOMEN AND NEWBORN CHILDREN FOR CYTOMEGALOVIRUS

¹Orlova E. F., ¹Fedorov A. F., ¹Fedotova T. Ya., ¹Golenkov A. V., ²Zotov P. B.

¹Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia (428015, Cheboksary, Afanasyev St., 5), e-mail: katerinaorlova999@yandex.ru

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54)

Cytomegalovirus infection (CMVI) is often the cause of severe fetal pathologies, diseases in newborns and young children. It often remains undetected. The goal of the research is to study effective methods of prenatal diagnosis and possibilities of neonatal CMVI screening. The data from PubMed database were searched, using the keywords "cytomegalovirus infection" and "cytomegalovirus screening". Currently, no safe and effective cytomegalovirus vaccine has been developed for pregnant women and newborns. Infection in the first trimester of pregnancy can result in serious consequences for the baby. Serological testing is used to diagnose primary maternal infection. Amniocentesis, ultrasound and MRI are used for early detection of congenital CMVI. Effective methods of prenatal diagnosis help to reduce the risk. Treatment with valacyclovir can significantly reduce the risk of congenital infection. However, there is still no single method for screening CMVI in pregnant women. The polymerase chain reaction method used in newborns and infants allows to detect cytomegalovirus DNA. Neonatal screening makes it possible to diagnose congenital CMVI in children and give timely treatment. To combat congenital CMVI, it is necessary to develop and implement more advanced diagnostic methods, conduct screening among pregnant women and newborns, as well as improve methods of specific prevention and treatment for this infection.

Keywords: cytomegalovirus infection, prenatal screening, neonatal screening, cytomegalovirus.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция является наиболее распространенной вирусной инфекцией у новорожденных [1–3]. Врожденная ЦМВИ встречается у 0,5–2,5% новорожденных, в среднем около 1%. Показатели в разных популяциях различаются. В странах с высоким уровнем дохода инфекция поражает 0,48% младенцев, а в странах с низким и средним уровнем дохода – 1,42% [2]. В развивающихся странах ЦМВИ диагностируется у 0,6–0,7% новорожденных [3]. В России точные данные отсутствуют [4]. С 2008 по 2018 год заболеваемость врожденной ЦМВИ в РФ снизилась с 0,15 до 0,09 на 100 тыс. населения. Однако эти цифры не отражают реального числа больных, которое значительно превышает количество зарегистрированных случаев [1, 5].

Инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) во время беременности способно привести к серьезным проблемам со здоровьем у детей [6]. ЦМВИ может стать

причиной пороков развития [1, 4]. Беременность, осложненная ЦМВИ, ведет к повышенному риску самопроизвольного аборта и внутриутробной гибели плода [7]. Примерно у 10% детей с врожденной ЦМВИ развивается клинически выраженное заболевание, и у большинства формируются поздние осложнения, чаще всего со стороны центральной нервной системы. Неврологические последствия перенесенной инфекции могут возникнуть у 5–15% детей с антенатальным заражением ЦМВ и бессимптомным течением болезни [4].

Врожденная ЦМВИ, несмотря на свою клиническую значимость, часто остается невыявленной [3]. Ранее врожденную ЦМВИ выявляли в рамках целевых программ скрининга или клинического наблюдения, но эти подходы не охватывали большинство новорожденных без симптомов при рождении [8, 9]. В последние годы внедрение неонатального скрининга затруднялось отсутствием подходящего теста для высокопроизводитель-

ных анализов [3]. Серологическое тестирование на ЦМВ обычно рекомендуют беременным с симптомами гриппа, мононуклеоза или гепатита, а также проводят при обнаружении аномалий у плода на УЗИ, таких как вентрикуломегалия, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, кортикальные аномалии, экзогенный кишечник, задержка роста, асцит или перикардиальный выпот. На сегодня не существует эффективных мер предотвращения заражения матери и инфицирования ребенка, нет безопасной лицензированной вакцины против ЦМВИ для беременных и новорожденных [3]. E. Ozdemir и соавт. рекомендуют проводить скрининг на ЦМВИ в первом триместре беременности всех беременных женщин примерно на 8-й и 14-й неделях гестации [10, 11].

Таким образом, программы скрининга для беременных и новорожденных не получили широкого распространения, не были разработаны и внедрены [12–14]. Специалисты не имеют четкого представления о сроках, объеме обследования и диагностической ценности различных лабораторных маркеров ЦМВИ.

Цель исследования: изучение эффективных методов пренатальной диагностики и возможностей неонатального скрининга цитомегаловирусной инфекции.

Проведен нарративный обзор по проблеме диагностики и профилактики ЦМВИ, преимущественно описанный в англоязычной научной литературе. Поиск информации осуществляли в базе данных PubMed по ключевым словам: «cytomegalovirus infection» и «cytomegalovirus screening». Выявленные иностранные источники отбирали с учетом соответствия теме и цели исследования. Предпочтение отдавали публикациям за последние пять лет.

Врожденная ЦМВИ развивается, когда вирус передается от матери к плоду при первичном заражении беременной [15, 16]. Это может также произойти при реактивации уже имеющейся ЦМВИ либо инфицировании другим штаммом вируса [1]. Степень поражения внутренних органов плода зависит от срока его внутриутробного развития, когда произошло инфицирование. Особенно опасным считается первичное заражение матери ЦМВИ именно на ранних сроках, в первые 12 недель беременности [2]. У беременных острая ЦМВИ часто протекает бессимптомно или с незначительными проявлениями. Поэтому важно своевременно выявлять первичное заражение ЦМВИ и активную репликацию вируса с помощью лабораторных методов [4]. Диагноз первичного материнского инфицирования ЦМВ во время беременности можно определить на основании появления ЦМВ-специфических IgG у ранее серонегативной женщины или обнаружения антител IgM к ЦМВ с низкой авидностью IgG, что свидетельствует о недавней первичной инфекции.

Для диагностики непервичной ЦМВИ, будь то реинфекция или реактивация, серологические методы не подходят. Единственный способ подтвердить непервичную ЦМВИ – это инвазивное тестирование. ЦМВИ плода обычно диагностируется с помощью амниоцентеза во втором триместре. Основным методом диагностики фетальной инфекции является идентификация вируса или вирусного генома (ДНК) в амниотической жидкости после амниоцентеза. Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. Провести амниоцентез и исследовать амниотическую жидкость на ДНК ЦМВ можно, если у беременной выявляются лабораторные маркеры острой ЦМВИ (антитела класса IgM, низкоавидные IgG-антитела, ДНК ЦМВ в крови).

Амниоцентез проводится не ранее 16-й недели, когда у плода установится мочеиспускание, и не позднее 21-й недели гестации. Амниоцентез также следует отложить на 5–7 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери. Положительное прогностическое значение (вероятность выявления заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) – 92–98%.

Если у плода обнаружена ЦМВИ, необходимо проводить регулярные УЗИ каждые 2–3 недели до родов. При этом особое внимание обращается на головной мозг плода. Если у матери выявлена ЦМВИ, но инфицирование плода не подтверждено, УЗИ плода нужно повторять каждые 2–3 недели до рождения. При подтвержденной инфекции плода, помимо УЗИ, на 28–32-й неделе беременности рекомендуется сделать МРТ головного мозга. Иногда исследование повторяют через 3–4 недели, чтобы оценить возможные поражения головного мозга плода [2]. Вентрикуломегалия, пороки развития коры головного мозга, кальцификация, гепатоспленомегалия, а также изменения сигналов в печени исключительно для врожденной ЦМВИ нехарактерны. Однако их выявление требует тщательного обследования на эту инфекцию [17].

Обычно плановое скрининговое УЗИ беременным делают на 18–20-й неделе. Ультразвуковой скрининг не является надежным предиктором поражения плаценты при ЦМВ-инфекции в первом триместре. Считается, что более сильное повреждение ворсинок и сосудов связано с тяжелыми последствиями для плода и, вероятно, способствовало передаче вируса плоду. Лечение, направленное на уменьшение повреждения ворсинок и сосудов, может предотвратить инфекцию и мертворождение в случаях ЦМВ в первом триместре [18]. Увеличение максимальной толщины трофобласта, измеренное с помощью трехмерного (3D) УЗИ в первом триместре, может быть связано с вертикальной передачей цитомегаловируса. Это может служить ранним неинвазивным маркером. Сочетание максимальной толщины трофобласта с результатами ПЦР на ЦМВИ в крови матери и сроками начала лечения повышает точность прогнозирования и может служить основанием для раннего консультирования и целенаправленного инвазивного тестирования [19]. При признаках внутриутробной инфекции, выявленных антенатально при УЗИ и МРТ-исследовании плода, рекомендуется новорожденному назначить обследование на ЦМВИ для своевременной диагностики и терапии врожденной ЦМВИ [1].

Специфическая диагностика ЦМВИ у новорожденного и младенцев первых месяцев жизни направлена на подтверждение факта антенатального, интранатального или раннего постнатального вирусного заражения, а также на установление этиологической роли ЦМВ при органических патологиях [20–22]. У 10–15% новорожденных трансплацентарное инфицирование в первом триместре может вызвать пороки развития и заболевания, в то время как остальные новорожденные с ЦМВИ выглядят клинически здоровыми при рождении [2]. Если в плаценте обнаружены характерные признаки поражения ЦМВИ или антигенов ЦМВ, рекомендуется обследовать новорожденного для своевременной диагностики и лечения врожденной ЦМВИ. Все дети, рожденные женщинами с подтвержденной или предполагаемой ЦМВИ, должны пройти обследование на ЦМВ в течение первых трех недель жизни для ранней диагностики инфекции [1]. Для этого используют анализ мочи или слюны. Новорожденные с признаками ЦМВИ при рождении могут полу-

чать лечение противовирусными препаратами, такими как валганцикловир или ганцикловир. Эти препараты снижают риск потери слуха у пяти из шести детей. В некоторых случаях они также улучшают долгосрочные показатели развития мозга [2].

Традиционно для диагностики врожденной ЦМВИ использовали метод выделения вируса из мочи или слюны с помощью тканевых культур. Этот метод является трудоемким, требует значительных ресурсов и культивирования тканей, что делает его непригодным для массового скрининга. Оптимизация технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени привела к значительному прогрессу в диагностике. Этот метод может быть автоматизирован, является недорогим, образцы устойчивы к не слишком строгим условиям хранения и транспортировки. Для новорожденных с подозрением на врожденную ЦМВИ рекомендуется использовать определение ДНК ЦМВ методом ПЦР в периферической и пуповинной крови. Антенатальное заражение ЦМВ подтверждается обнаружением ДНК вируса в любом биоматериале (мазке со слизистой оболочки ротоглотки, слюне, крови, моче, спинномозговой жидкости) в первые три недели жизни ребенка [1]. Все младенцы, заразившиеся ЦМВ при рождении, должны находиться под наблюдением врачей до двухлетнего возраста или дольше, в зависимости от состояния здоровья, с проверкой слуха и развития мозга [23, 24].

При постановке диагноза острой ЦМВИ ведущая роль принадлежит серологическим маркерам – выявлению в крови антител классов IgM, IgA и IgG с определением степени авидности. Метод иммуноблота, который позволяет обнаружить антитела к отдельным белкам ЦМВ, считается «золотым стандартом» для определения IgM. Однако этот метод дорогой и редко используется в практике. Определение антител класса IgM к ЦМВ может быть использовано для диагностики врожденной ЦМВИ, особенно если нет возможности проведения ПЦР или при сомнительных итогах анализа, но важно помнить о возможных ложноотрицательных и ложноположительных результатах. Чувствительность метода составляет от 40,7% до 84,4%, специфичность – 100%. Диагноз врожденной ЦМВИ не может быть установлен только на основании выявления антител класса IgG к ЦМВ у новорожденного [1].

В настоящее время в большинстве стран не рекомендуют проводить всеобщий скрининг на ЦМВИ во время беременности. Британский Национальный комитет по скринингу не рекомендует проводить всеобщий антенатальный или неонатальный скрининг на ЦМВ. Обычно тестирование на ЦМВ предлагается только женщинам, у которых во время беременности имеются симптомы гриппа, мононуклеоза или гепатита, а также тем, у кого при плановом УЗИ обнаружены аномалии плода, указывающие на возможную ЦМВИ [2].

Одним из важных ограничений пренатального скрининга на ЦМВ являлось то, что большинство новорожденных с врожденной ЦМВИ рождается у матерей с первичной инфекцией во время беременности. Хотя серологический скрининг на первичную материнскую ЦМВИ надежен, невозможно диагностировать первичную инфекцию с помощью материнской серологии. Диагностика первичной ЦМВИ во время беременности представляет собой сложную задачу, поскольку вирусологические или иммунологические маркеры первичной ЦМВИ еще не выявлены [3, 7]. Это означает, что скрининг будет иметь ценность только примерно в половине случаев ЦМВИ, т.е. при первичной инфек-

ции. В то же время, поскольку женщины с первичной инфекцией в первом триместре представляют наибольший риск врожденной ЦМВИ и ее последствий, они могут значительно выиграть от такой скрининговой программы.

В отличие от многих других инфекций, потенциально опасных для плода и новорожденного, пренатальный скрининг с использованием серологических тестов на ЦМВ у матери раньше не проводился из-за отсутствия эффективных методов лечения беременных с первичной ЦМВИ. До недавнего времени считалось, что отсутствие эффективной терапии не оправдывает всеобщего тестирования беременных женщин. Однако за последние годы были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ЦМВИ. Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась эффективность высоких доз перорального валацикловира (8 г в день). Пренатальный прием валацикловира при беременности, осложненной ЦМВИ у матери, снижает риск врожденной ЦМВИ [25]. Недавнее исследование показало, что раннее лечение валацикловиrom, начатое в первом триместре и до появления симптомов у плода, снижает риск заражения плода на 70% [26]. Это открытие показывает, что всеобщий скрининг на ЦМВ в первом триместре беременности возможен, что способствует внедрению всеобщего скрининга на ЦМВ [27].

Уже запущена пилотная программа такого скрининга. В рамках исследования в Барселоне беременные женщины сдавали анализ на антитела к ЦМВ в дополнение к скрининговым тестам первого триместра во время первого визита к врачу. Беременные женщины с первичной инфекцией направлялись в специализированную больницу для лечения, которое включает валацикловир. У новорожденных от матерей с первичной инфекцией при рождении проводилась ПЦР-диагностика ЦМВ. Инфицированные дети должны находиться под наблюдением в неонатальном периоде в течение как минимум 12 месяцев [27].

Однако скринингом проблема не решается полностью, потому что у 73–98% взрослого населения в нашей стране есть антитела класса IgG к ЦМВ [1]. Их наличие в крови почти всегда указывает на присутствие вируса в организме. Поэтому разработка вакцины против ЦМВИ является ключевым направлением научных исследований. На сегодняшний день нет безопасной лицензированной вакцины против ЦМВ для беременных и новорожденных [2]. Создание эффективной вакцины против ЦМВ затруднено сложным жизненным циклом вируса, его способностью уклоняться от иммунного ответа и отсутствием четкого понимания механизмов иммунной защиты. Тем не менее за последние годы достигнут значительный прогресс. Методы специфической профилактики врожденной ЦМВИ, основанные на вакцинации женщин из группы высокого риска, проходят клинические испытания. В ходе них изучаются различные стратегии вакцинации. Разработаны и протестированы несколько типов вакцин против ЦМВ, включая живые аттенуированные, белковые субъединичные, векторные, ДНК-вакцины. В 2009 году клинические исследования ЦМВ-вакцины показали эффективность 50% [1]. Защита была неполной, и многие вакцинированные люди заразились. Был зарегистрирован один случай врожденной ЦМВИ [28]. В 2021 году компания Moderna объявила о разработке вакцины м-РНК-1647 против ЦМВ. Целью было оценить способность препарата предотвращать заражение ЦМВ у женщин репродуктивного возраста, не имеющих иммунитета к патогену. Предварительные

данные показывали перспективы в предотвращении врожденной передачи ЦМВ [29]. Однако эффективность вакцины м-РНК-1647 оказалась крайне низкой – от 6 до 23% в зависимости от метода оценки. Результаты не оправдали ожиданий производителя и исключили возможность применения разработки в медицинской практике.

Врожденная ЦМВИ индуцирует образование ранее не описанного класса эффекторных клеток. Данные клетки служат связующим звеном между гуморальным и клеточным иммунитетом. Это открытие важно для разработки новых подходов к вакцинации в раннем детском возрасте [30].

Заключение

ЦМВИ серьезно влияет на здоровье плода и новорожденного ребенка. Значительные неонатальные последствия возникают после инфекции в первом триместре беременности. Ранняя диагностика первичной инфекции у матери с помощью серологических тестов помогает управлять рисками. Новые методы диагностики позволяют разрабатывать программы скрининга

и доступные терапевтические стратегии. Лечение валацикловиром может значительно снизить риск врожденной ЦМВИ и неврологических последствий, приближая перспективу широкомасштабной программы скрининга. Раннее выявление первичного заражения ЦМВ или активной репликации вируса, а также своевременное назначение терапии беременной и новорожденному помогут сохранить жизнь и качество жизни многим детям. Необходимы дальнейшие исследования для снижения рисков во время беременности и улучшения лечения детей с врожденной ЦМВИ. Важно иметь убедительные доказательства эффективности стратегий вмешательства. Стратегия должна включать разработку точных диагностических методов, реализацию программ скрининга новорожденных, улучшение методов лечения, а также разработку и испытание вакцин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Балашова Е.Н., Васильев В.В., Вайнштейн Н.П. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023. № 4. С. 68–87 [Balashova E.N., Vasil'yev V.V., Weinstein N.P. et al. Congenital cytomegalovirus infection (clinical recommendations). *Neonatology: news, opinions, training*. 2023; 4: 68–87. (In Russ.)] DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-4-68-87.
2. Khalil A., Heath P.T., Jones C.E. et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Screening, Diagnosis and Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG*. 2025; 132 (2): e42-e52. DOI: 10.1111/1471-0528.17966.
3. Marsico C., Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital. J. Pediatr*. 2017; 43 (1): 38. DOI: 10.1186/s13052-017-0358-8.
4. Шахгильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 70–82. [Shakhgil'dyan V.I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017; 3: 70–82. (In Russ.)]
5. Pesch M.H., Saunders N.A., Abdelnabi S. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes. *J. Midwifery Women's Health*. 2021; 66 (3): 397–402. DOI: 10.1111/jmwh.13228.
6. Kalb S., Diaz-Decaro J., Tossonian H. et al. Qualitative Assessment of Clinical Practice Guidelines and Patterns for Congenital Cytomegalovirus in the United States. *Int. J. Neonatal Screen*. 2023; 9 (3): 37. DOI: 10.3390/ijns9030037.
7. Pesch M.H., Schleiss M.R. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022; 150 (2): e2021055896. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.
8. Kabani N., Ross S.A. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J. Infect. Dis*. 2020; 221 (1): 9–14. DOI: 10.1093/infdis/jiz446.
9. Dunn J.K.E., Chakraborty P., Reuvers E. et al. Outcomes of a Population-Based Congenital Cytomegalovirus Screening Program. *JAMA Pediatr*. 2025; 179 (3): 332–339. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.5562.
10. Ozdemir E., Sarac Sivriköz T., Sarsar K. et al. Evaluation of congenital cytomegalovirus infection in pregnant women admitted to a University Hospital in Istanbul. *Viruses*. 2024; 16 (3): 414. DOI: 10.3390/v16030414.
11. Özdemir F.M.A., Taşçi Yıldız Y., Gümüşer Cinni R. et al. Short- and long-term neurological outcomes of congenital cytomegalovirus infection. *Türk. J. Med. Sci*. 2024 Jan. 5; 54 (3): 529–536. DOI: 10.55730/1300-0144.5819.
12. Leruez-Ville M., Ren S., Magny J.F. et al. Accuracy of prenatal ultrasound screening to identify fetuses infected by cytomegalovirus

which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2021 Jan.; 57 (1): 97–104. DOI: 10.1002/uog.22056.

13. Chen X.L., Zhang L.Q., Bai L.L. Ultrasound features of congenital cytomegalovirus infection in the first trimester: A case report. *World J. Clin. Cases*. 2025 Feb. 16; 13 (5): 97629. DOI: 10.12998/wjcc.v13.i5.97629.

14. Akilli F.M., Demir F., Onat T. Screening of Rubella Virus, Cytomegalovirus, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, HIV, Syphilis, and Toxoplasma gondii Antibodies in Pregnant Women. *Viruses*. 2026 Feb. 5; 18 (2): 206. DOI: 10.3390/v18020206.

15. Faure-Bardon V., Fourgeaud J., Stirnemann J. et al. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2021 Oct; 58 (4): 576–581. DOI: 10.1002/uog.23685.

16. Rybak-Krzyszowska M., Górecka J., Huras H. et al. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Prevention and Treatment Options: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023 Oct. 24; 15 (11): 2142. DOI: 10.3390/v15112142.

17. Diogo M.C., Glatte S., Binder J. et al. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat. Diagn*. 2020; 40 (1): 110–24. DOI: 10.1002/pd.5591.

18. Pena-Burgos E.M., Regojo-Zapata R.M., Caballero-Ferrero A. et al. The Spectrum of Placental Findings of First-Trimester Cytomegalovirus Infection Related to the Presence of Symptoms in the Newborns and Stillbirths. *Mod. Pathol*. 2025; 38 (9): 100808. DOI: 10.1016/j.modpat.2025.100808.

19. Bourgon N., Fernandez M., Chatzakis C. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using maximum trophoblast thickness and biomarkers in maternal blood and urine in first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2025; 66 (5): 598–605. DOI: 10.1002/uog.70019.

20. Rotundo S., Tassone M.T., Lionello R. et al. Emerging Prognostic and Predictive Biomarkers for Human Cytomegalovirus Infection During Pregnancy: Unmet Needs and Future Perspectives. *Viruses*. 2025 May 14; 17 (5): 705. DOI: 10.3390/v17050705.

21. Sartori P., Egloff C., Hcini N. et al. Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Viruses*. 2023 Mar. 23; 15 (4): 819. DOI: 10.3390/v15040819.

22. Chatzakis C., Sotiriadis A., Dinas K., Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2023 Feb.; 61 (2): 158–167. DOI: 10.1002/uog.26128.

23. Egloff C., Sibiude J., Vauloup-Fellous C. et al. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2023 Jan.; 61 (1): 59–66. DOI: 10.1002/uog.26039.

24. Karofylakis E., Thomas K., Kavatha D. et al. Cytomegalovirus-Specific Hyperimmune Immunoglobulin Administration for Secondary Prevention after First-Trimester Maternal Primary Infection: A 13-Year

Single-Center Cohort Study. *Viruses*. 2024 Aug. 2; 16 (8): 1241. DOI: 10.3390/v16081241.

25. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023; 61 (4): 436–444. DOI: 10.1002/uog.26136.

26. Castillo K.P., Guirado L., Cahuana A. et al. First-Trimester Universal One-Time Serology Screening for Cytomegalovirus: A Pilot Study at Two Tertiary Referral Centers in Barcelona (Catalunya, Spain). *Fetal Diagn. Ther.* 2025; 52 (4): 388–396. DOI: 10.1159/000544169.

27. Sanchez-Durán M. A., Maiz N., Liutsko L. et al. CITEMB Group. Universal screening programme for cytomegalovirus infection in the first trimester of pregnancy: study protocol for an observational

multicentre study in the area of Barcelona (CITEMB study). *BMJ Open*. 2023; 13 (7): e071997. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-071997.

28. Pass R.F., Zhang C., Evans A. et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (12): 1191–9. DOI: 10.1056/NEJMoa0804749.

29. Akingbola A., Adegbesan A., Adewole O. et al. The mRNA-1647 vaccine: A promising step toward the prevention of cytomegalovirus infection (CMV). *Hum. Vaccin. Immunother.* 2025; 21 (1): 2450045. DOI: 10.1080/21645515.2025.2450045.

30. Semmes E.C., Nettek D.R., Nelson A.N. et al. In utero human cytomegalovirus infection expands NK-like FcγRIII+CD8+T cells that mediate Fc antibody functions. *J. Clin. Invest.* 2024; 135 (1): e181342. DOI: 10.1172/JCI181342.

УДК: 617-002.3:571.27

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-99-104

НЕЙТРОФИЛЬНАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ: ОТ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА К КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Статина М.И., Гаврилюк В.П., Лисенко О.Г.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: mari.statina.94@mail.ru

Гнойные хирургические инфекции представляют собой значительную клиническую проблему как в сфере взрослой медицины, так и в педиатрической практике. Сепсис ежегодно диагностируется у приблизительно 50 миллионов человек по всему миру, из которых около 50% составляют дети младше 19 лет. Механизмы поддержания воспалительной реакции в гнойном очаге активно изучаются. В данном обзоре представлены неоднозначные механизмы функционирования нейтрофилов (НФ) периферической крови, участие в процессе синтеза активных форм кислорода (АФК) и процессе респираторного взрыва клеток. Нейтрофилы превосходят по численности все остальные иммунные клетки, присутствующие в кровотоке человека, и интенсивно мигрируют в поврежденные ткани. Их количественный показатель обладает выраженным клиническим значением, поскольку врожденные или приобретенные дефекты функциональной активности НФ могут служить предикторами развития тяжелых инфекционных осложнений. Это свидетельствует о необходимости поддержания строгой регуляции нейтрофильных механизмов для обеспечения контроля воспалительной реакции. Параметры интенсивности и продолжительности острого воспалительного процесса необходимо строго регулировать с целью, с одной стороны, обеспечения эффективного устранения первичного патогена, например, через уничтожение и выведение инфекционного агента, а с другой – предотвращения значительных повреждений окружающих тканей, развития хронических воспалительных реакций или аутоиммунных осложнений, которые могут возникнуть в условиях респираторного взрыва.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, дети, оксидантный стресс, нейтрофилы периферической крови, активные формы кислорода, баланс, про- и противовоспалительные цитокины.

NEUTROPHIL DYSREGULATION IN PURULENT INFLAMMATION IN CHILDREN: FROM IMMUNOPATHOGENESIS TO CLINICAL SIGNIFICANCE (A LITERATURE REVIEW)

Statina M.I., Gavriluk V.P., Liseenko O.G.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305041, 3, K. Marx St., Kursk), e-mail: mari.statina.94@mail.ru

Purulent surgical infection is a serious problem in both adults and pediatric patients. Sepsis is diagnosed in approximately 50 million people annually worldwide, of which about 50% are children under 19 years of age. The mechanisms of maintaining the inflammatory response in a purulent focus are actively studied. This review describes the mechanisms of functioning of peripheral blood neutrophils (NF), their participation in the processes of reactive oxygen species (ROS) generation and the respiratory burst. Neutrophils are the most numerous innate immune cells present in the human blood which migrate to damaged tissues. Their quantity has a clinical significance, since congenital or acquired defects in the metabolic and functional activity of NF can serve as predictors of the development of severe infectious complications. Thus, it is necessary to maintain strict regulation of neutrophil mechanisms to ensure control of the inflammatory response. The intensity and duration of the acute inflammatory process must be strictly controlled in order to eliminate the initial pathogen and avoid significant damage to surrounding tissues, as well as development of inflammatory or autoimmune complications possible with a respiratory cell burst.

Keywords: purulent inflammation, children, oxidative stress, peripheral blood neutrophils, reactive oxygen species, balance, pro- and anti-inflammatory cytokines.

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) у детей представляют собой одну из актуальных и сложных проблем как для медицинской науки, так и для общественного развития [1, 2]. Данный сегмент патофизиологических процессов характеризуется наличием ряда факторов, оказывающих значительное воздействие на клиническое течение заболеваний. В первую очередь важную роль играет эволюция микроорганизмов, обусловленная расширением спектра смешанной микрофлоры, внедрением новых антибактериальных препаратов и последующим развитием микробной резистентности. Вторым ключевым фактором является рост числа иммунодефицитных состояний, которые способствуют возникновению и прогрессированию гнойно-воспалительных заболеваний. Существенное значение имеет увеличение доли новорожденных и детей в возрасте до одного года, составляющей до 18,0%, что также оказывает влияние на эпидемиологические и клинические показатели данных патологий [3].

У детей в раннем возрасте сохраняется высокий уровень гнойно-септических осложнений, обусловленный сочетанием антибиотикорезистентности гетерогенной гнойной микрофлоры, морфофункциональной незрелости органов и тканей, а также недостаточностью как местных, так и системных иммунных защитных механизмов, что зачастую ведет к развитию септического состояния [1]. Статистические данные заболеваемости в детской хирургической практике показывают, что проблема не теряет своей актуальности по сей день [2, 4]. Заболеваемость гнойно-воспалительными патологиями у новорожденных детей остается на высоком уровне, и тенденции к снижению в течение последнего десятилетия не отмечается [5]. Раннее выявление и адекватная терапия ГВЗ у детей остаются актуальными задачами медицинской практики ввиду широкого распространения данных патологий, а также тяжелого клинического течения последних (вплоть до развития сепсиса) [4]. Во всем мире сепсис является причиной более 20% всех случаев смерти в детской возрастной группе, причем дети младше 5 лет особенно уязвимы [6]. Сепсис ежегодно диагностируется у приблизительно 50 миллионов человек по всему земному шару, из которых около 50% составляют дети младше 19 лет. Этот значительный показатель занимает важное место в ряду глобальных индикаторов детского здоровья и проявляется в инвалидизации ребенка на всю жизнь, а также в снижении возможностей для его полноценного развития. Экономические и социальные затраты, связанные с этим заболеванием, для детей, их семей и общества в целом существенно превышают объем инвестиций в профилактические меры, диагностику и лечение детского сепсиса, а также в последующую реабилитацию. Глобальные различия в уровне здравоохранения особенно усугубляют уязвимость детей, делая их более восприимчивыми к инфекциям. Кроме того, многие лечебные подходы при сепсисе остаются недостаточно подтвержденными клиническими исследованиями в педиатрической практике, что способствует росту вероятности проведения неоптимальной диагностики и выбора неподходящих методов терапии у большого числа пациентов [7].

Смертность при тяжелом сепсисе сильно различается в зависимости от географического региона и мо-

жет достигать 21% в Северной Америке, 29% в Европе, 32% в Австралии / Новой Зеландии, 40% в Азии, 11% в Южной Америке и 40% в Африке. Имеются данные, что среди выживших детей 28% имеют легкую степень инвалидности, в то время как 17% – умеренную на момент выписки из стационара [8]. В Российской Федерации, согласно данным Росстата и Минздрава РФ, инфекционные заболевания, включая тяжелую инфекционную патологию, остаются актуальной проблемой. В 2021–2023 годах было зафиксировано увеличение числа случаев тяжелых инфекций, что связано с ростом устойчивости бактерий к антибиотикам и сложности диагностики в условиях перегрузки системы здравоохранения.

Цель исследования заключается в систематическом анализе и синтезе существующих литературных данных, посвященных роли оксидантных механизмов нейтрофилов периферической крови в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний у педиатрической популяции, а также их влиянию на клиническое течение и исход таких патологий. Для отбора релевантных публикаций использовались открытые научные базы данных, такие как PubMed, РИНЦ и ELIBRARY. В качестве поисковых ключевых слов применялись терминологические сочетания: «гнойно-воспалительные заболевания у детей», «оксидантный стресс», «нейтрофилы периферической крови», «активные формы кислорода», «баланс про- и противовоспалительных цитокинов» и их английские аналоги, что обеспечило комплексный сбор научных источников по рассматриваемой теме.

Иммунопатогенез воспалительной реакции

Воспалительный процесс представляет собой сложную защитную реакцию организма, инициируемую в ответ на повреждение тканей, инфекционные агенты или иные патогенные факторы. Он играет ключевую роль в иммунном ответе, способствуя ликвидации вредных возбудителей и регенерации поврежденных структур. Однако само воспаление может проявляться как благоприятным, так и патогенным эффектом, особенно в случаях его хронической или неконтролируемой протяженности, что нередко приводит к патологическим последствиям [9]. Активация иммунных клеток и воспалительные реакции могут привести к спектру иммунной дисрегуляции, характеризующейся избыточным воспалением, компенсаторным подавлением иммунитета и иммуноопосредованным повреждением органов. Созревание иммунной системы происходит на протяжении всего периода детства [10, 11], однако то, каким образом данный процесс влияет на особенности и исходы ГВЗ у детей, активно изучается.

В данной работе особое внимание хотим уделить представителям врожденного звена иммунитета – нейтрофилам (НФ) периферической крови, являющимся терминально дифференцированными клетками врожденного иммунитета, выполняющими функцию первичной линии защиты организма от патогенов в очаге воспаления. Данные клетки имеют специальные рецепторы, способные распознавать микробные паттерны. Это является пусковым механизмом развития воспалительного процесса. Интенсивность адаптивного ответа макроорганизма обеспечивается различными сигнальными процессами внутри НФ [12]. Количество нейтрофилов значительно превышает численность других иммунных клеток,

присутствующих в крови человека, и они активно мигрируют в поврежденные ткани. Их численность имеет важное клиническое значение, поскольку врожденные или приобретенные состояния, приводящие к уменьшению уровня нейтрофилов в кровотоке, могут оказывать существенное влияние на исходы заболевания [13].

Будучи «профессиональными» фагоцитами, они содержат в своих гранулах обширный арсенал антимикробных веществ, что позволяет совместно с активными формами кислорода (АФК) осуществлять уничтожение патогенов внутри фагосом (процесс фагоцитоза). Нейтрофилы поглощают опсонизированные вещества, вызывающие воспаление, в течение нескольких минут. В процессе этого они захватывают бактерии и грибы, после чего входят в состояние покоя, сходное с обратимым апоптозом [14]. Механизм, зависящий от кислорода, работает с помощью АФК, а кислород-независимый – благодаря антимикробным веществам, находящимся в гранулах нейтрофилов [15]. Еще одним механизмом их защитной функции является высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET, от англ. Neutrophil Extracellular Trap). В совокупности с макрофагами, тучными клетками, эозинофилами, дендритными клетками и природными киллерами нейтрофилы формируют клеточный компонент врожденного иммунного ответа [16].

Однако, помимо защитных функций, антимикробная активность обладает потенциалом биотоксического воздействия, зачастую вызывая патологические повреждения тканей и приводя к самопроизвольному заболеванию, если ее не контролировать [17, 18]. Так, чрезмерное образование NET из-за нарушения регуляции и ослабленных механизмов элиминации может привести к неблагоприятным последствиям, таким как воспаление, аутоиммунная патология и сосудистая обструкция. Воспалительные состояния часто приводят к высвобождению NET, что может способствовать тромбозу, усиливать локальное повреждение тканей, приводить к органной недостаточности. Ярким примером дисфункции органа, связанной с чрезмерным образованием NET, является быстрое начало острого респираторного дистресс-синдрома [18]. Избыточное накопление НЭТ, их взаимодействие с тромбоцитами и эндотелиальными клетками стимулирует развитие каскадов заболеваний, завершающихся формированием значительных агрегатов. Это, в свою очередь, усугубляет патологические процессы, происходящие в очаге воспаления [19].

Помимо прочего, НФ обладают функцией продуцировать провоспалительные сигналы (ФНО- α , IL-1, IL-8, IL-12), тем самым привлекая остальные иммунные клетки к борьбе в очаге воспаления. В тканях, вовлеченных в процесс воспаления и очаге повреждения, НФ суть преобладающее звено, играющее непосредственную роль в процессах гомеостаза, поскольку выделяемые ими медиаторы способны моделировать антигензависимый иммунный ответ. Избыточная активация провоспалительного стимула может усугублять воспалительный процесс [20, 21]. Таким примером избыточного, неконтролируемого реагирования на патогенный паттерн является выброс медиаторов воспаления – «цитокиновый шторм» [22].

Другим повреждающим действием является способность НФ продуцировать АФК. В составе нейтрофилов выявлен ферментный комплекс NADPH-оксидаза, ответственный за окислительное восстановление молекулярного кислорода до активных форм кислорода. Активные формы кислорода представляют собой

свободные радикалы с неспаренными электронами в валентной орбитали, включая синглетный кислород, гипохлорит, оксид азота, пероксид водорода и супероксидный анион-радикал. Эти высокоактивные соединения при повышенной концентрации или при сниженном уровне антиоксидантных систем способны вызывать повреждение клеточной ДНК, окисление белков и липидов. Значительную роль в микробицидных процессах играет гипохлорная кислота (HOCl), которая образуется из пероксидов водорода (H_2O_2) посредством активности миелопероксидазы. Таким образом, происходит цепной процесс перепроизводства свободных радикалов, реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Избыточное образование хлорирующих агентов в очаге инфекции, кроме их бактерицидной функции, может приводить к повреждению и дегенерации тканей через механизмы цитодеструкции. Данный механизм способствует развитию окислительного стресса, который, в свою очередь, является фактором, пагубно воздействующим на течение заболевания [23–25]. Процесс регулирования окислительного стресса происходит за счет строгого баланса реакций ПОЛ и механизма контроля окисдации. В норме данная система пребывает в состоянии динамического равновесия, однако в условиях патологии происходит дисбаланс последней [26]. При этом основой для перехода процесса в хроническую форму является пагубное действие продуктов ПОЛ за счет их высокой концентрации, а именно – малонового диальдегида (МДА). МДА дестабилизирует клеточные мембраны, что приводит к склеротическим изменениям и персистенции деструктивных воспалительных изменений в местных тканях [27].

При отклонении про- и антиоксидантного баланса на уровне 50% и более от нижней границы установленного нормального диапазона указывается на тяжелое течение инфекционно-воспалительного процесса, а также на вероятность развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. Окислительный стресс определяется как процесс повреждения клеточных и органных структур активными формами кислорода. Он возникает в случае превышения уровня синтеза АФК над возможностями их нейтрализации и устранения системой. Мишенями окислительного повреждения служат дезоксирибонуклеиновая кислота, липиды и белковые компоненты клеток. Каждый свободный радикал, образующийся в организме, способен инициировать цепные реакции, протекающие до тех пор, пока не будут устранены свободные радикалы. Реакция на разрешение острого воспалительного процесса реализуется через несколько ключевых этапов: во-первых, прекращение инфильтрации воспалительного очага нейтрофильными гранулоцитами; во-вторых, восстановление сосудистой проницаемости; в-третьих, гибель нейтрофилов, преимущественно посредством апоптоза; в-четвертых, привлечение в очаг воспаления моноцитов, обладающих нефлогенными свойствами; и, наконец, фагоцитоз макрофагами апоптотических нейтрофилов и тканевого детрита [2]. Однако при синдроме интоксикации, отмечается ухудшение метаболизма в клетках, в том числе и в НФ. Происходит снижение фагоцитарной активности и одновременно усиление активности кислородзависимых систем. Данный механизм является условием развития гнойных осложнений и требует определенной коррекции с целью купирования чрезмерной воспалительной реакции и перехода процесса в хроническую форму [26].

Так, длительность и степень выраженности воспалительной реакции требуют строгого регулирования

ния с целью, с одной стороны, обеспечение устранения причинного агента, например, за счет его уничтожения и элиминации, а с другой – избежания существенного повреждения окружающих тканей, предотвращая переход воспаления в хроническую фазу и развитие аутоиммунных нарушений.

Исследования при гнойно-воспалительных заболеваниях в педиатрической практике

Влияние нейтрофилов на хронизацию процесса активно изучается во взрослой практике [28–33], хотим далее представить ряд исследований у детей.

Мухин В.Е. с соавт. проводили исследование недоношенных детей и выявили статистически значимое увеличение синтеза активных форм кислорода нейтрофилами в условиях стимуляции *E. coli* по сравнению с группами новорожденных, характеризующимися локализованным инфекционным процессом или отсутствием диагностированного инфекционного заболевания [34]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что чрезмерная продукция АФК связана с развитием неонатального сепсиса.

Малолетникова И.М. исследовала детей с пневмониями в зависимости от этиологического фактора [35]. Выявлялось увеличение показателей, связанных с образованием активных форм кислорода (НСТ-тест), а также повышение способности нейтрофилов к образованию NET-структур (NETст). Таким образом, комплексные нарушения про- и антиоксидантного статуса наряду со снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов были выявлены у больных с атипичными возбудителями пневмонии. Исследование Петренко Т.С. с соавт. подтвердило нарушения баланса про- и антиоксидантных систем [36]. В 2023 г. было проведено исследование при пневмококковой пневмонии у детей [37]. Были получены данные о том, что активация нейтрофилов и выход из гранул эндогенных антимикробных веществ способствуют усугублению клинического течения заболевания. Эти механизмы нередко стимулируют развитие микстинфекций и осложнений воспалительного процесса. Это подтверждается исследованием Зайцевой О. с соавт. при деструктивных пневмониях [38]. Авторы сообщают о том, что выход нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) направлен на локализацию и ограничение распространения патогенов. Тем не менее чрезмерное формирование НВЛ в условиях воспалительных процессов может способствовать развитию тромбозов в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, ведет к развитию органной дисфункции. Так, Голубева А.Д. использует процентный показатель НВЛ для определения неблагоприятного течения респираторных нарушений у новорожденных детей с пневмонией [39].

С другой стороны, также и недостаточность нейтрофильного звена иммунитета может сказываться на длительности течения заболевания. Так, имеются данные Меланичевой Т.Г. с соавт., что у детей, склонных к частым внебольничным пневмониям, наблюдается замедленное мигрирование нейтрофилов в бронхиальный секрет, что подтверждается развитием нейтропении на фоне выраженного увеличения числа нейтрофилов, сопровождающегося полной деструкцией и распадом цитоплазмы и ядерных структур [34].

Помимо данных при заболеваниях дыхательной системы, проводилось исследование при распространенном аппендикулярном перитоните у детей [40], в ходе которого продемонстрировано, что выраженный воспалительный ответ и эндотоксикоз, в том числе чрез-

мерное образование ПОЛ, оказывают прямое влияние на тромбоцитарный компонент гемостаза. Данное взаимодействие предполагает возможное развитие нарушений микроциркуляторного русла, что способствует усилению повреждения брюшины и повышает вероятность развития осложнений. При изучении функционально-метаболической активности НФ при различных формах остеомиелита у детей установлены выраженные изменения, недостаточно корригируемые при септикопиемической форме остеомиелита [41].

В зарубежной литературе представлены работы, где установлена взаимосвязь заболеваний детского возраста с дисбалансом антиоксидантной системы. Например, исследование при ожирении у детей [42], некротическом энтероколите [43], ожоговых повреждениях [44]. Описаны эффекты миелопероксидазы, экспрессируемой в НФ, и ее ведущая роль в течении хронического воспаления [33]. При остеомиелите также выявили присутствие окислительного стресса, влияющего на процесс ремоделирования костной ткани, и, как следствие, затяжного течения заболевания [45].

То есть, помимо очевидной мощной защитной антибактериальной функции НФ, раскрывается звено цитотоксической активности нейтрофилов, индуцирующее развитие деструктивно-дегенеративных патологических процессов, ведущих к возникновению аутоиммунных, дегенеративных заболеваний, а также поддержанию воспалительных реакций. Таким образом, анализируя современные концепции, мы видим, что респираторный взрыв, связанный с механизмами фагоцитоза, отражает функциональную активность фагоцитирующих клеток. Состояние врожденного звена иммунитета обладает выраженным клиническим значением, поскольку дефекты метаболическо-функциональной активности нейтрофилов могут служить предикторами развития тяжелых инфекционных осложнений. Это свидетельствует о необходимости поддержания строгой регуляции нейтрофильных механизмов для обеспечения контроля воспалительной реакции. Параметры интенсивности и продолжительности острого воспалительного процесса необходимо строго регулировать с целью, с одной стороны, обеспечение эффективного устранения первичного патогена, например, через уничтожение и выведение инфекционного агента, а с другой – предотвращения значительных повреждений окружающих тканей, развития хронических воспалительных реакций или аутоиммунных осложнений, которые могут возникнуть в условиях респираторного взрыва.

Выводы

1. Гнойно-воспалительные заболевания у детей по сей день представляют собой актуальную проблему гнойной хирургии у детей.
2. Состояние врожденного нейтрофильного звена иммунитета обладает выраженным клиническим значением и может влиять на исход заболевания.
3. Поддержание баланса между активацией и подавлением оксидантной системы является одной из важнейших клинических задач исследователей и врачей в области клинической иммунологии во всем мире.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Рузиев И.Б. Гнойно-септические заболевания в аспекте патоморфологии // *Eurasian J. Med. Nat. Sci.* 225 н. э.; Т. 5. Вып. 3. Часть 2. С. 128–133. [Ruziev I. B. Purulent-septic diseases in the aspect of pathomorphology. *Eurasian J. Med. Nat. Sci.* 225 n. e.; 5 (3–2): 128–133. (In Russ.)] DOI: 10.5281/zenodo.15153677.
2. Разин М.П. и др. Особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей в разных регионах Содружества Независимых Государств: мультицентровое исследование // *Национальный вестник медицинских ассоциаций.* 2025. № 2 (1). С. 21–25. [Razin M. P. et al. Features of the course of purulent-septic diseases in children in different regions of the Commonwealth of Independent States: a multicenter study. *National Bulletin of Medical Associations.* 2025; 2 (1): 21–25. (In Russ.)] DOI: 10.24412/3034-509X-2025-1-21-25.
3. Каримова З.К. и др. Динамика особенностей этиологии, клинического течения и структуры гнойно-воспалительных заболеваний у детей // *Апробация.* 2015. № 2 (29). С. 78–80. [Karimova Z. K. et al. Dynamics of etiology, clinical course and structure of purulent-inflammatory diseases in children. *Approbation.* 2015; 2 (29): 78–80. (In Russ.)]
4. Семакин А.С. и др. Современные особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей и место иммунозаместительной терапии в их комплексном лечении // *Вятский медицинский вестник.* 2020. № 2 (66). С. 9–13. [Semakin A. S. et al. Modern features of the course of purulent-septic diseases in children and the place of immunoreplacement therapy in their complex treatment. *Vyatska Medical Bulletin.* 2020; 2 (66): 9–13. (In Russ.)]
5. Адаманова Д.А., Сквозняков В.С., Крошкина Д.В. Частота встречаемости гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2020. Т. 10. № 11. С. 299–300. [Adamanova D. A., Skvoznjakov V. S., Kroshkina D. V. Frequency of occurrence of purulent-inflammatory diseases in newborns. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2020; 10 (11): 299–300. (In Russ.)]
6. Fleischmann-Struzek C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (3): 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
7. Watson R. S. et al. The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children. *Lancet Child Adolesc. Heal.* 2024; 8 (9): 670–681.
8. Weiss S. L. et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1147–1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
9. Жахонов А.Х. Патофизиология воспаления // *Mod. Educ. Dev.* 2025. Т. 22. № 2. С. 33–37. [Zhakhonov A. Kh. Pathophysiology of inflammation. *Mod. Educ. Dev.* 2025; 22 (2): 33–37. (In Russ.)]
10. Simon A. K., Hollander G. A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. R. Soc. B. Biol. Sci.* 2015; 282 (1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
11. Georgountzou A., Papadopoulos N. G. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front. Immunol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957.
12. Carty M., Guy C., Bowie A. G. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochem. Pharmacol.* 2021; 183: 114316. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114316.
13. Newburger P. E. Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2016; 1: 38–42.
14. Потапнев М.В., Гушина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // *Иммунология.* 2019. Т. 40. № 5. С. 84–96. [Potapnev M. V., Gushchina L. M., Moroz L. A. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations in norm and pathology. *Immunology.* 2019; 40 (5): 84–96. (In Russ.)] DOI: 10.24411/0206-4952-2019-15009.
15. Кренев И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента // *Иммунология.* 2021. Т. 42. № 4. С. 426–433. [Krenev I. A., Berlov M. N., Umnyakova E. S. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophil granulocytes as modulators of the complement system. *Immunology.* 2021; 42 (4): 426–433. (In Russ.)]
16. Быков Ю.В. и др. Нарушение антиоксидантной функции у детей с диабетическим кетоацидозом // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2024. № 10. С. 39–42. [Bykov Yu. V. et al. Impaired antioxidant function in children with diabetic ketoacidosis. *Pacific Medical Journal.* 2024; (10): 39–42. (In Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-39-42.
17. Ashchina L. A. et al. The role of neutrophils in the pathogenesis of COVID-19 (literature review). *Univ. proceedings. Volga Reg. Med. Sci.* 2024; (1). DOI: 10.21685/2072-3032-2024-1-18.
18. Tu H. et al. Dying to Defend: Neutrophil Death Pathways and their Implications in Immunity. *Adv. Sci.* 2024; 11 (8). DOI: 10.1002/advs.202306457.
19. Clark S. R. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13 (4): 463–469. DOI: 10.1038/nm1565.
20. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-Derived Cytokines: Facts Beyond Expression. *Front. Immunol.* 2014; 5. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00508.
21. Беляева А.С. и др. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // *Иммунология.* 2016; 37 (2): 129–133. [Belyaeva A. S. et al. Neutrophil granulocytes as regulators of immunity. *Immunology.* 2016; 37 (2): 129–133. (In Russ.)]
22. Потапнев М.В. Цитокиновый шторм: причины и последствия // *Иммунология.* 2021. Т. 42. № 2. С. 175–188. [Potapnev M. V. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunology.* 2021; 42 (2): 175–188. (In Russ.)]
23. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8. № 1. С. 7–18. [Nesterova I. V., Kolesnikova N. V., Chudilova G. A. A new look at neutrophil granulocytes: rethinking old dogmas. *Infection and Immunity.* 2018; 8 (1): 7–18. (In Russ.)]
24. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии // *Биоорганическая химия.* 2020. Т. 46. № 5. С. 466–485. [Shlapakova T. I., Kostin R. K., Tyagunova E. E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and the development of pathology. *Bioorganic Chemistry.* 2020; 46 (5): 466–485. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S013234232005022X.
25. Челомбитко М.А. Роль активных форм кислорода в воспалении. Мини-обзор // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2018. Т. 73. № 4. С. 242–246. [Chelombit'ko M. A. The role of reactive oxygen species in inflammation. Mini-review. *Bulletin of Moscow University. Series 16. Biology.* 2018; 73 (4): 242–246. (In Russ.)]
26. Конопля А.А. и др. Взаимосвязь коррекции иммунных нарушений и оксидантных нарушений со структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хронических сальпингоофоритах. Курск: ГОУ, 2009. 52 с. [Konoplya A. A. et al. Interrelation of correction of immune disorders and oxidative disorders with structural and functional properties of erythrocytes in chronic salpingo-oophoritis. Kursk; 2009. 52 p. (In Russ.)]
27. Гасанова А.К. и др. Малоновый диальдегид как показатель интенсивности перекисного окисления липидов в организме, в реакции к физической нагрузке // *Bədən Tərbiyəsi və İdman Akad. Elmi Xəbərləri.* 2019. № 1. С. 65–68. [Gasanova A. K. et al. Malondialdehyde as an indicator of the intensity of lipid peroxidation in the body, in response to physical activity. *Bədən Tərbiyəsi və İdman Akad. Elmi Xəbərləri.* 2019; 1: 65–68. (In Russ.)] DOI: 10.28942/ssj.v1i1.103.
28. Путилина М.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт: две стороны одного процесса – хроническое воспаление и окислительный стресс // *Эффективная фармакотерапия.* 2022. Т. 18. № 33. С. 30–34. [Putilina M. V. Chronic obstructive pulmonary disease and stroke: two sides of the same process – chronic inflammation and oxidative stress. *Effective Pharmacotherapy.* 2022; 18 (33): 30–34. (In Russ.)]
29. Порядин Г.В., Захватов А.Н., Паршина А.Ю. Патогенетическая взаимосвязь иммунологических нарушений при хроническом генерализованном пародонтите и ревматоидном артрите // *Архив внутренней медицины.* 2022. Т. 12. № 3. С. 203–211. [Poryadin G. V., Zakhvatov A. N., Parshina A. Yu. Pathogenetic relationship between immunological disorders in chronic generalized periodontitis and rheumatoid arthritis. *Archives of Internal Medicine.* 2022; 12 (3): 203–211. (In Russ.)]
30. Yamamoto-Furusho J. K., Mendieta-Escalante E. A. Diagnostic utility of the neutrophil-platelet ratio as a novel marker of activity in patients with Ulcerative Colitis. *PLoS One.* Edited by Mizoguchi E. 2020; 15 (4): e0231988. DOI: 10.1371/journal.pone.0231988.
31. Ramirez G. A., Manfredi A. A., Maugeri N. Misunderstandings Between Platelets and Neutrophils Build in Chronic Inflammation. *Front. Immunol.* 2019; 10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02491.

32. Prame Kumar K., Nicholls A.J., Wong C.H.Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018; 371 (3): 551–565. DOI: 10.1007/s00441-017-2753-2.
33. Lin W. et al. The Roles of Neutrophil-Derived Myeloperoxidase (MPO) in Diseases: The New Progress. *Antioxidants.* 2024; 13 (1): 132. DOI: 10.3390/antiox13010132.
34. Мухин В.Е. и др. Значение морфологических и функциональных особенностей нейтрофилов недоношенных новорожденных в развитии неонатальных инфекций // Иммунология. 2021. Т. 42. № 2. С. 140–147. [Mukhin V.E. et al. The importance of morphological and functional features of neutrophils of premature newborns in the development of neonatal infections. *Immunology.* 2021; 42 (2): 140–147. (In Russ.)]
35. Малолетникова И.М. Оценка про-/антиоксидантного статуса и показателей функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов у детей с острой пневмонией в зависимости от этиологического фактора // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19. № 6. С. 659–662. [Maloletnikova I.M. Assessment of pro-/antioxidant status and functional activity indicators of neutrophilic leukocytes in children with acute pneumonia depending on the etiological factor. *Journal of Grodno State Medical University.* 2021; 19 (6): 659–662. (In Russ.)]
36. Петренко Т.С. и др. Характеристика про-/антиоксидантного статуса детей с острой пневмонией в зависимости от тяжести патологического процесса и этиологического фактора // Клиническая практика. 2022. Т. 13. № 1. С. 22–29. [Petrenko T.S. et al. Characteristics of the pro-/antioxidant status of children with acute pneumonia depending on the severity of the pathological process and the etiological factor. *Clinical Practice.* 2022; 13 (1): 22–29. (In Russ.)]
37. Меликузиев О. Состояние маркеров системной активации нейтрофилов при пневмококковой пневмонии у детей // Журнал биомедицины и практики. 2023. № 1. С. 189–195. [Melikuziev O. State of markers of systemic neutrophil activation in pneumococcal pneumonia in children. *Journal of Biomedicine and Practice.* 2023; 1: 189–195. (In Russ.)] DOI: 10.26739/2181-9300-2021-1-27.
38. Зайцева О. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки при деструктивной пневмонии у детей // Актуальные вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 1. № 1. С. 102–103. [Zaitseva O. et al. Neutrophil extracellular traps in destructive pneumonia in children. *Current Issues in Practical Pediatrics.* 2023; 1 (1): 102–103. (In Russ.)]
39. Голубева А.Д. Использование метода ловушкообразования нейтрофильными гранулоцитами с целью прогнозирования осложненного течения респираторных инфекций у новорожденных // Достижения фундаментальной и клинической медицины и фармации. 2022. С. 97. [Golubeva A.D. Using the method of trap formation by neutrophil granulocytes to predict the complicated course of respiratory infections in newborns. *Achievements of Fundamental and Clinical Medicine and Pharmacy.* 2022: 97. (In Russ.)]
40. Юсупов Ш.Ш. и др. Степень эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом // Sci. Educ. 2023. Т. 4. № 9. С. 96–107. [Yusupov Sh.Sh. et al. The degree of endogenous intoxication in children with widespread appendicular peritonitis. *Sci. Educ.* 2023; 4 (9): 96–107. (In Russ.)]
41. Костин С.В. и др. Современные аспекты патогенеза острого гематогенного остеомиелита // Научные ведомости. 2018. Т. 41. № 4. С. 539–546. [Kostin S.V. et al. Modern aspects of the pathogenesis of acute hematogenous osteomyelitis. *Scientific News.* 2018; 41 (4): 539–546. (In Russ.)]
42. Cota-Magaña A.I. et al. Obesity Is Associated with Oxidative Stress Markers and Antioxidant Enzyme Activity in Mexican Children. *Antioxidants.* 2024; 13 (4): 457. DOI: 10.3390/antiox13040457.
43. Gershner G.H., Hunter C.J. Redox Chemistry: Implications for Necrotizing Enterocolitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (15): 8416. DOI: 10.3390/ijms25158416.
44. Harma B., Kıran T.R. Changes in oxidative stress markers in pediatric burn injury over a 1-week period. *Open Chem.* 2023; 21 (1). DOI: 10.1515/chem-2022-0298.
45. Massaccesi L. et al. Osteomyelitis, Oxidative Stress and Related Biomarkers. *Antioxidants.* 2022; 11 (6): 1061. DOI: 10.3390/antiox11061061.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.248-036.12-053.7-08

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-105-109

**ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ПОДРОСТКА:
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТРУДНОСТИ ТЕРАПИИ**¹Ильenkova Н. А., ¹Степанова Л. В., ²Алексеева О. В., ¹Федорко Д. Е.¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: danilarchi@mail.ru²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона» Красноярск, Россия (660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12а)

Бронхиальная астма остается одной из наиболее значимых проблем современной педиатрии и детской пульмонологии. Особое место занимают пациенты с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, для которых даже при проведении адекватной терапии сохраняется высокий риск жизнеугрожающих обострений. В статье представлено описание случая тяжелой аллергической бронхиальной астмы у девочки в возрасте 13 лет. В анамнезе отмечались повторные тяжелые обострения, требовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу астматического статуса. Ключевыми факторами, способствовавшими тяжелому течению заболевания, являлись нерегулярный прием базисной терапии, отягощенный аллергологический анамнез и постоянный контакт с триггерами (сенситизация к эпителию кошки и клещам домашней пыли). В описанном эпизоде тяжелое обострение бронхиальной астмы осложнилось развитием внебольничной пневмонии. Представленный клинический случай подчеркивает значимость строгого соблюдения режима базисной противовоспалительной терапии, необходимости элиминации причинно-значимых аллергенов и комплексного ведения пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, требующей применения терапии 4–5-й ступеней по Global Initiative for Asthma. Отмечается важная роль междисциплинарного подхода с участием педиатра, пульмонолога и аллерголога в достижении контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тяжелая астма, подростки, астматический статус, базисная терапия, аллергия.

**SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN A TEENAGER: CLINICAL FEATURES
AND TREATMENT DIFFICULTY**¹Ilyenkova N. A., ¹Stepanova L. V., ²Alekseeva O. V., ¹Fedorko D. E.¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1), e-mail: danilarchi@mail.ru²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia (660123, Krasnoyarsk, Instrumental'naya St., 12a)

Bronchial asthma remains one of the most significant challenges in modern pediatrics and pediatric pulmonology. Patients with severe or uncontrolled asthma who remain at high risk for life-threatening exacerbations are of particular concern. This article presents a clinical case of severe bronchial asthma observed in a 13-year-old girl. Her medical history includes repeated severe exacerbations requiring admission to the intensive care unit for status asthmaticus. The key factors contributing to the severe course of the disease included irregular use of medications, a history of allergies, and constant exposure to triggers (sensitization to cat dander and house dust mites). In this case, a severe asthma exacerbation was complicated by development of community-acquired pneumonia. This clinical case highlights the importance of strict adherence to anti-inflammatory medicines, the need to eliminate causative allergens, and comprehensive management of patients with severe, uncontrolled asthma requiring Global Initiative for Asthma steps 4–5 treatment. The importance of a multidisciplinary approach involving a collaboration of a pediatrician, a respiratory therapist, and an allergy specialist for disease control is emphasized.

Keywords: bronchial asthma, severe asthma, adolescents, status asthmaticus, background therapy, allergy.

Введение

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков.

Аллергия является причиной астмы почти в 80% случаев у детей и более чем в 50% случаев у взрослых. Заболевание характеризуется хроническим воспалением бронхиального дерева, гиперреактивностью бронхов и вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Согласно глобальной стратегии GINA (Global Initiative for Asthma), основными целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания, а также снижение риска будущих обострений и побочных эффектов терапии [3].

Несмотря на наличие эффективных фармакологических подходов, у 2–5% пациентов заболевание протекает по типу тяжелой бронхиальной астмы [4]. Под тяжелой БА понимают форму заболевания, требующую

терапии 4–5-й ступеней по GINA для предотвращения потери контроля либо остающуюся неконтролируемой, несмотря на адекватное лечение [3, 5]. Такие пациенты относятся к группе наибольшего риска по развитию жизнеугрожающих обострений, стойких нарушений функции дыхания и снижению качества жизни [6].

Факторами, способствующими тяжелому и неконтролируемому течению заболевания, являются низкая приверженность терапии, постоянный контакт с причинно-значимыми аллергенами и другими триггерами, коморбидные состояния, а также недостаточный мониторинг и отсутствие длительного наблюдения у профильных специалистов [7]. Особое значение имеет самовольная отмена базисной терапии при временном улучшении состояния, что нередко приводит к рецидиву и прогрессированию заболевания [8].

В статье представлено описание случая тяжелой аллергической бронхиальной астмы у девочки-подростка, иллюстрирующее особенности течения заболевания, трудности поддержания контроля и катастрофические последствия нарушения режима базисного лечения.

Целью данной статьи является анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных маркеров тяжести заболевания у подростка с тяжелой БА и обсуждение современных стратегий ведения подобных пациентов на основе представленного клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

В сентябре 2025 года в приемное отделение многопрофильного педиатрического стационара г. Красноярск бригадой скорой медицинской помощи (БСМП) была доставлена девочка 13 лет.

Ребенок предъявлял жалобы на малопродуктивный кашель, затрудненное дыхание, одышку в покое, насморк, повышение температуры тела до 37,5 °С, сухие свистящие дистанционные хрипы, беспокойство.

Из анамнеза болезни: 5.09.2025 г. появились боль в горле, необильная слизистая ринорея. На следующие сутки отмечалось повышение температуры тела до 37,5 °С. Через 2 дня присоединились малопродуктивный кашель и одышка в покое. Для купирования приступа мама самостоятельно проводила ингаляцию через компрессионный небулайзер с суспензией будесонида, эффекта от проводимой терапии не отмечалось, одышка усилилась. Была вызвана БСМП, на догоспитальном этапе отмечались следующие показатели: $SpO_2=88\%$, ЧДД – 35 в минуту, ЧСС – 125 уд./мин. Проведена оксигенотерапия, введен раствор преднизолона 60 мг внутримышечно, стабилизировать состояние ребенка не удалось, в связи с чем он был доставлен в стационар.

Данные анамнеза жизни: девочка от IV беременности, протекавшей без особенностей. Роды IV, срочные – путем кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Антропометрические показатели при рождении: масса 3620 г, длина 53 см. Дальнейшее развитие пациента проходило физиологически, в соответствии с возрастными нормами.

Семейный анамнез отягощен по аллергическим заболеваниям: у матери диагностированы поллиноз, атопический дерматит. У старшей сестры – хроническая крапивница и ангиоотеки, связанные с приемом пищевых аллергенов. У пациентки в возрасте 9 лет зафиксирован случай острой аллергической крапивницы. Первый эпизод бронхообструкции был диагностирован в 2015 году, в возрасте трех лет, на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Проводилась амбулаторная ингаляционная, бронхолитическая терапия. В 2020 году

повторный эпизод обструктивного бронхита, на фоне ОРВИ, проходила аналогичное амбулаторное лечение. В январе 2024 года в возрасте 11 лет, на фоне ОРВИ, состояние резко ухудшилось: появились экспираторная одышка, затруднение дыхания. На догоспитальном этапе БСМП введен преднизолон 30 мг внутримышечно. Доставлена в приемное отделение стационара.

Данные объективного обследования: состояние средней тяжести. Отмечалась одышка в покое, при аускультации – сухие свистящие хрипы. При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлена инфильтрация в средней доле правого легкого, что первоначально интерпретировалось как пневмония. Общий анализ крови – лейкоцитоз 11,4 тыс./мкл с нейтрофилизом (81%). Однако отсутствие выраженной интоксикации, лихорадки и наличие отягощенного аллергологического анамнеза позволили пересмотреть диагноз. Инфильтрация была расценена как ателектаз вследствие обструкции слизистыми пробками на фоне выраженного бронхоспазма, что подтвердилось отрицательной динамикой при контрольной рентгенографии после бронхолитической терапии (исчезновение инфильтративных изменений). На фоне терапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС) и бронхолитиками состояние улучшилось. Лабораторно подтвержден аллергический характер: уровень общего иммуноглобулина E (IgE) составил 860 Ед./мл (норма до 100–150 Ед./мл). Установлен диагноз: бронхиальная астма, аллергическая, средней степени тяжести, впервые выявленная, обострение тяжелой степени тяжести, ДН II. Был определен объем лечения, соответствующий 3-й ступени терапии: комбинация низких доз иГКС и длительно действующие бета-2-агонисты – будесонид/формотерол 320/9 мкг в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор.

Ключевой ошибкой, определившей дальнейшее тяжелое течение заболевания, стала самостоятельная отмена базисной терапии родителями через 14 дней после выписки в связи с исчезновением симптомов.

В феврале 2024 года после провокации холодным воздухом развилось жизнеугрожающее обострение БА с развитием астматического статуса: появились одышка в покое, дистанционные хрипы, фебрильная лихорадка; ингаляционные глюкокортикостероиды и бронхолитическая терапия были неэффективны. Девочка получала стационарное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с астматическим статусом, ДН II–III. Состояние при поступлении крайне тяжелое. Выраженная одышка, тахипноэ, диффузный цианоз. Аускультативно: дыхание ослаблено по типу «немного» легкого, масса сухих свистящих хрипов.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалась картина гиповентиляции на фоне выраженной бронхообструкции. В анализах крови: выраженный лейкоцитоз до $18,0 \times 10^9/\text{л}$, значительное повышение С-реактивного белка (СРБ) до 138 мг/л и прокальцитонина до 0,35 нг/мл. Уровень IgE составил >1060 Ед./мл. Была проведена спирография: проба с бронхолитиком оказалась положительная (прирост ОФВ1 составил 16%), легкая обструкция, что является диагностическим критерием БА.

Установлено тяжелое течение бронхиальной астмы. Выписана из стационара с диагнозом: «Бронхиальная астма, аллергическая, тяжелая, тяжелое обострение. Астматический статус. Пневмоторакс справа. ДН II–III ст.» с рекомендациями увеличить объем базисной терапии до уровня 4-й ступени будесонид/формотерол 640/18 мкг в сутки + тиотропия бромид 5 мг в сутки.

В марте 2024 года методом аллергочипа – ImmunoCAP выявлена сенсибилизация к эпителию кошки, собаки, клещам домашней пыли, пыльце березы и деревьев. Девочка проживает в благоустроенной квартире, дома имеется кошка, что является значимым триггером.

С марта по сентябрь 2024 года на фоне базисной терапии одышка отмечалась только при физической нагрузке. Девочка не болела, госпитализаций не было.

В июне 2024 г. на плановом приеме у аллерголога, учитывая отсутствие обострений БА, одышки в покое, – было принято решение снизить объем базисной терапии до 3-й ступени – будесонид/формотерол 320/9 мкг в сутки + тиотропия бромид 5 мг в сутки.

В декабре 2024 года – очередная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с повторным астматическим статусом, ДН II, без пневмонии. При поступлении состояние крайне тяжелое, выраженная одышка, затрудненное дыхание. При осмотре кожных покровов выявлена их бледность, цианоз носогубного треугольника. При дыхании – втяжение межреберных промежутков. Аускультативно – дыхание резко ослабленное, по типу «немного» легкого, по всем полям выслушиваются сухие свистящие хрипы. С помощью компьютерной томографии выявлена картина нарушения бронхиальной проходимости без данных за пневмонию или пневмоторакс. В анализах крови: лейкоцитоз 17,90 тыс/мкл, нейтрофилез 90,7%, повышение уровня СРБ до 139,01 мг/л. В газовом составе крови – картина тяжелой ДН: дыхательный алкалоз (pCO_2 – 30 мм рт.ст.) и метаболический ацидоз (HCO_3^- – 19,6 ммоль/л), гипоксемия (pO_2 44 мм рт.ст.).

Состояние стабилизировано к 9.01.2025 году. Диагноз при выписке: бронхиальная астма аллергическая, тяжелая, тяжелое обострение. Астматический статус II, ДН II.

При выписке увеличена базисная терапия до 4-й ступени: будесонид/формотерол 640/18 мкг в сутки + монтелукаст 5 мг/сут.

В мае 2025 года на плановом приеме у аллерголога: учитывая положительную динамику, отсутствие одышки в покое, рекомендовано уменьшить базисную терапию до 3-й ступени – будесонид/формотерол 320/9 мкг в сутки.

На фоне проводимой терапии у ребенка развился данный приступ БА, в связи с чем он был госпитализирован.

При поступлении в приемное отделение многопрофильного стационара г. Красноярск – состояние пациентки расценено как тяжелое. Наблюдалось угнетение сознания до степени оглушения (вялость, заторможенность, замедленная реакция на обращенную речь), респираторные нарушения в виде затрудненного дыхания и малопродуктивного кашля. При визуальной оценке визуализировался цианоз носогубного треугольника, кожные покровы были бледными. Дыхательная функция осуществлялась с участием вспомогательной мускулатуры. Перкуторно над легочными полями определялся коробочный оттенок звука. Аускультативная картина характеризовалась ослаблением везикулярного дыхания по всем легочным полям, наличием сухих свистящих хрипов, усиливавшихся после провокации кашлем, а также удлинением фазы выдоха. Зафиксирована экспираторная одышка с частотой дыхательных движений (ЧДД) до 42 в минуту. Показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ) был резко снижен и составлял 25–30% от должных значений. Сатурация кислорода (SpO_2) в атмосферном воздухе составляла 85–86%. При проведении оксигено-

терапии увлажненным кислородом через лицевую маску (FiO_2 0,4–0,6) отмечался положительный эффект в виде повышения SpO_2 до 92–93%. Со стороны сердечно-сосудистой системы аускультативно выявлена синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 130–135 в минуту. Артериальное давление (АД) составляло 105/65 мм рт.ст. При пальпации органов пищеварительной системы – живот мягкий, безболезненный; нижний край печени определялся у края реберной дуги; перистальтические шумы не выслушивались. Функция самостоятельного мочеиспускания сохранена.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки – правосторонняя полисегментарная пневмония.

Выставлен диагноз: бронхиальная астма аллергическая, тяжелая, тяжелое обострение. Астматический статус I, ДН II. Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, тяжелая, неосложненная, ДН II. Ребенок был госпитализирован в палату интенсивной терапии педиатрического отделения с постоянным наблюдением дежурного врача.

При обследовании в первые сутки зафиксированы признаки острого воспалительного ответа, тяжелой гипоксемии и аллергической сенсибилизации (табл. 1).

Таблица 1

Ключевые лабораторные показатели пациентки при поступлении (сентябрь 2025 г.)

Показатель	Результат	Норма	Комментарий
Воспалительный ответ:			
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	11,0	4,5–13,5	верхняя граница нормы
Нейтрофилы, %	89	40–60	выраженный сдвиг влево
СОЭ, мм/ч	20	2–15	умеренное ускорение
СРБ, мг/л	42,4	<5	значительное повышение
Аллергическое воспаление:			
Общий IgE, Ед./мл	985	<90	более чем 10-кратное превышение
Эозинофилы мокроты, %	20	<1	подтверждает бронхиальное воспаление
Газообмен и КОС:			
pO_2 , мм рт.ст.	27	80–100	тяжелая гипоксемия
SpO_2 (воздух), %	85–86	95–98	ДН II степени
pCO_2 , мм рт.ст.	37	35–45	нормокапния (истощение компенсации)
pH	7,36	7,35–7,45	компенсированный ацидоз
BE _{ecf} , ммоль/л	–5,9	–2...+2	метаболический ацидоз
Электролиты и метаболизм:			
Глюкоза, ммоль/л	7,4	3,3–5,5	стресс-индуцированная гипергликемия
Калий, ммоль/л	4,0	3,5–5,1	норма
Кальций, ммоль/л	0,78	1,0–1,3	снижение

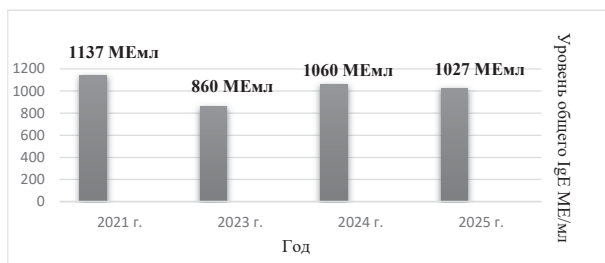


Рис. 1. Уровень общего IgE ME/мл

Наиболее значимыми отклонениями, определившими тяжесть состояния, явились: выраженная гипоксемия (pO_2 27 мм рт. ст.), метаболический ацидоз (BE –5,9) на фоне дыхательной недостаточности, гипергликемия (7,4 ммоль/л) как маркер стресс-реакции, а также крайне высокий уровень общего IgE (985 Ед/мл), подтверждающий устойчивый атопический фенотип БА.

Рентгенография грудной клетки: правосторонняя полисегментарная пневмония. По КТ органов грудной клетки выявлена картина множественных пластинчатых ателектазов. Общий анализ мочи патологии не выявил. В общем анализе мокроты эозинофилы составляли 20%.

Уровень общего IgE на протяжении всех госпитализаций – стабильно высокий – указан на рисунке 1.

Динамика уровня общего IgE за период наблюдения представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня общего IgE у пациентки в 2021–2025 гг.

Год	Общий IgE, ME/мл	Клинический контекст
2021	1137	первичное обследование
2023	860	плановое наблюдение
2024	>1060	госпитализация в ОРИТ, астматический статус
2025	1027	повторная госпитализация с пневмонией
Норма	<90	–

Как видно из таблицы, уровень IgE стабильно превышает норму в 6–11 раз, что подтверждает хроническое аллергическое воспаление. Пик (>1060 ME/мл) зафиксирован в 2024 году – в период наиболее тяжелого обострения.

Пациентка получала лечение:

- кислородотерапия увлажненным O_2 через лицевую маску (FiO_2 0,4–0,6) до достижения показателей SpO_2 не менее 95% при дыхании атмосферным воздухом – 5 дней;

- раствор фенотерола + ипратропия бромида 0,25 мг + 0,5 мг/мл – 1,0 мл + раствор натрия хлорида 0,9%-ный – 2–3 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер 4 раза в день, курсом 17 дней;

- суспензия будесонида 1,0 мг/мл – 2 мл + раствор натрия хлорида 0,9%-ный 2 мл в виде ингаляции через компрессионный небулайзер 2 раза в день, курсом 17 дней;

- раствор преднизолона 30 мг/мл – 3 мл (90 мг) + раствор натрия хлорида 0,9%-ный 47 мл внутривенно (в/в) через инфузомат 2,1 мл/час в течение 24 часов – однократно; затем раствор преднизолона 30 мг/мл – 4 мл (120 мг) + раствор натрия хлорида 0,9%-ный 47 мл в/в капельно 1 раз в день – курсом 4 дня; затем раствор преднизолона 30 мг/мл – 3 мл (90 мг) + раствор натрия хлорида 0,9%-ный 47 мл в/в капельно однократно – 1 день.

- раствор аминофиллина 24 мг/мл – 10 мл + раствор натрия хлорида 0,9%-ный 40 мл в/в через инфузомат, 15 мл/час, в течение 3 часов 20 минут – 2 раза в день – курсом 4 дня (по жизненным показаниям и по заключению врачебной комиссии в связи с тяжелым обострением БА и отсутствием достаточного клинического эффекта после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, иГКС, сГКС в течение 4 часов);

- магния сульфат (250 мг/мл) 4 мл + натрия хлорид (0,9%-ный) 100 мл × 1 раз в день, в/в капельно, в периферический катетер правой руки однократно. (В связи с отсутствием достаточного клинического эффекта после ингаляционной терапии КДБА, ипратропия бромидом, иГКС, сГКС, раствором аминофиллина в течение 8 часов);

- антибактериальная терапия – амоксициллин + клавулановая кислота (порошок д/р-ра д/инф.) (1000 мг + 200 мг) + натрия хлорид (0,9%-ный) 20 мл × 3 раза в день (7.00, 15.00, 23.00) – 3 дня, в/в струйно, медленно, в периферический катетер правой руки; затем ввиду отсутствия положительной клинической и лабораторной динамики – смена антибиотика на таблетки кларитромицина 500 мг по 1 таб. × 2 раза в день, внутрь после еды – курсом 14 дней;

- раствор дексаметазона (4 мг/мл) 2 мл × 1 раз в день, в/м, в ягодичную область ежедневно 3 дня.

На фоне проведенного лечения положительная динамика была зарегистрирована в виде снижения одышки до 23 в минуту на пятый день лечения, улучшения самочувствия (девочка стала активной, появился аппетит) – на четвертый день, стабилизации SpO_2 до 95–98% на дыхании атмосферным воздухом на 7-й день, полное купирование физикальных признаков бронхиальной обструкции на 11-й день лечения.

В результате динамического наблюдения инструментально-лабораторных показателей установлено в общем анализе крови – нормализация уровня лейкоцитов ($7,4 \times 10^9/л$) и СОЭ (7 мм/ч), СРБ (3,8 мг/л), купирование отклонений КОС.

Пациентка выписана из стационара на 17-е сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендацией базисной терапии, соответствующей 4-й ступени по GINA 2024: будесонид/формотерола 640/18 мкг в сутки – 6 месяцев + тиотропия бромид 2,5 мкг в сутки на 6 месяцев.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение отражает типичные, но крайне значимые проблемы, возникающие при ведении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой подросткового возраста. Заболевание у девочки дебютировало в 11 лет, и уже на раннем этапе был установлен правильный диагноз с назначением терапии, соответствующей 3-й ступени по GINA (будесонид/формотерол). Однако ключевым неблагоприятным фактором, предопределившим дальнейшее течение, стала самостоятельная отмена базисной терапии родителями через две недели после выписки, что противоречит основным принципам лечения БА, основанным на постоянном контроле хронического воспаления дыхательных путей [3, 8].

Отсутствие приверженности лечению привело к развитию жизнеугрожающего обострения с формированием астматического статуса, потребовавшего терапии в условиях ОРИТ. Этот случай подчеркивает важность образовательной работы с пациентом и его семьей: информирование о хроническом характере заболевания и необходимости длительного, непрерывного приема иГКС является неотъемлемой частью терапии [9].

Наличиеотягощенного семейного анамнеза (поллиноз, атопический дерматит, пищевая аллергия у родственников), а также стабильно высокий уровень общего IgE (до 1137 МЕ/мл) подтверждают аллергический фенотип БА [10]. Аллергологическое обследование выявило сенсibilизацию к эпителию кошки, клещам домашней пыли и пыльце деревьев, при этом в доме пациентки продолжала проживать кошка – источник постоянной антигенной стимуляции. Отсутствие элиминации аллергенов является одним из ключевых факторов, препятствующих достижению контроля над заболеванием [3, 11].

Сочетание тяжелого обострения бронхиальной астмы с внебольничной пневмонией, зафиксированное при госпитализации в 2025 году, иллюстрирует роль инфекционного фактора как триггера обострений у пациентов с тяжелой БА [7]. Ведение пациентки в стационаре соответствовало современным клиническим рекомендациям [3, 12]: проводилась интенсивная бронхолитическая терапия (β_2 -агонисты в комбинации с М-холинолитиком), применялись системные глюкокортикостероиды, оксигенотерапия; при недостаточном эффекте были назначены препараты второй линии – аминофиллин и сульфат магния.

Длительный подбор поддерживающей терапии и необходимость переходов между 3-й и 4-й ступенями GINA демонстрируют сложность достижения стабильного контроля у подростков с тяжелым течением БА. Рекомендация продолжить лечение в течение 6 месяцев на уровне 4-й ступени (будесонид/формотерол в высокой дозе + тиотропия бромид) является клинически обоснованной для профилактики повторных обострений [5].

Заключение

Дети и подростки с отягощенным аллергологическим анамнезом и повторными эпизодами бронхо-

обструкции на фоне ОРВИ составляют группу высокого риска по развитию БА и требуют раннего аллергологического обследования, систематического наблюдения и регулярной оценки контроля заболевания.

Тяжелое неконтролируемое течение БА в большинстве случаев обусловлено низкой приверженностью к лечению, нарушением режима базисной терапии, а не истинной терапевтической резистентностью. Эффективное ведение таких пациентов невозможно без тесного взаимодействия врача, пациента и семьи, направленного на формирование осознанного отношения к заболеванию.

Развитие астматического статуса и сопутствующих осложнений (в частности, пневмоторакса, внебольничной пневмонии, ателектазов) подчеркивает необходимость своевременной госпитализации и междисциплинарного подхода с участием педиатра, пульмонолога, аллерголога и психолога.

Представленный клинический случай демонстрирует сложности достижения контроля над тяжелой бронхиальной астмой у подростков и подтверждает, что успех лечения определяется не только фармакотерапией, но и постоянным образовательным и мотивационным сопровождением семьи. В дальнейшем пациентке показаны поддерживающая терапия 4-й ступени, соблюдение строгого элиминационного режима и рассмотрение возможности назначения биологической терапии при сохранении неконтролируемого течения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

References/Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Available from: ginasthma.org.
2. Papadopoulos N.G., Čustović A., Deschildre A. et al. Pediatric asthma: an unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (5): e13773. DOI: 10.1111/pai.13773.
3. Reddel H.K. et al. The GINA Asthma Strategy Report: What's new for primary care? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023. 33 (1): 22. DOI: 10.1038/s41533-023-00354-3.
4. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2020; 50 (6): 648–658. DOI: 10.1111/cea.13605.
5. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2024: the evidence base for asthma management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (12): 1420–1436. DOI: 10.1164/rccm.202402-0335PP.
6. Lang A. et al. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenges. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020. 26 (1): 61–69.
7. Papadopoulos N.G. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2018. 67 (8): 976–997.
8. Engelkes M. et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (2): 396–407.
9. Bruzzese J.M. et al. Asthma self-management: a randomized controlled trial of an intervention to improve adherence. *J. Adolesc. Health.* 2021; 69 (1): 38–45.
10. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol. Int.* 2021; 70 (3): 283–292.
11. Custovic A. et al. Environmental allergens and allergic respiratory diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (3): 1016–1025.
12. Nair P. et al. State of the Art: Management of severe asthma in the emergency department and ICU. *Chest.* 2021. 160 (5): 1651–1664.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА У ПАЦИЕНТА НА ФОНЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ И ХИМИОТЕРАПИИ

Коберник М.Ю., Недоступ С.Е.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26), e-mail: margo110875@yandex.ru

У пациента со злокачественным новообразованием после курса химиотерапии появилась болезненность в верхней части спины слева, которая затем захватила левую верхнюю часть груди и всю левую руку. В дальнейшем в проекции болевых ощущений возникли отечная эритема и на ее фоне множественные сгруппированные пузырьки, которые трансформировались в геморрагические корочки и изъязвления, покрытые струпом черного цвета. Пациент обратился за медицинской помощью через несколько дней от начала заболевания, был установлен диагноз: опоясывающий герпес, гангренозно-геморрагическая форма; сопутствующая патология: злокачественное новообразование ректосигмоидного отдела ободочной кишки T3N0M1 4-й стадии, гипертоническая болезнь 2-й стадии. Проводилась противовирусная (ацикловир) и противовоспалительная (ибупрофен) терапия, наружно использовались фукоцин и крем бетаметазона дипропионат с клотримазолом и гентамицина сульфатом. Эфлюоресценции регрессировали эпителизацией эрозий с образованием вторичной гиперпигментации и рубцеванием язвенных дефектов через 3 недели, постгерпетическая невралгия существовала в течение 1 месяца. Пациенты с онкологическими заболеваниями и химиотерапией относятся к группе риска по развитию опоясывающего герпеса. При этом клиническая картина характеризуется возникновением атипичных форм заболевания. Необходимы ранняя диагностика и начало лечебных мероприятий, а также комплексное ведение пациентов с участием дерматовенеролога и онколога.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, химиотерапия, опоясывающий герпес.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF HERPES ZOSTER IN A PATIENT ON THE BACKGROUND OF A MALIGNANT NEOPLASM AND CHEMOTHERAPY

Kobernik M. Yu., Nedostup S. E.

Perm State Medical University by Academician E. A. Wagner, Perm, Russia (614000, Petropavlovskaya St., 26), e-mail: margo110875@yandex.ru

After a course of chemotherapy, a patient with a malignant neoplasm developed pain on the left of the upper back, which then radiated to the chest and the left arm. Later, edematous erythema and multiple grouped blisters appeared. The latter transformed to hemorrhagic crusts and ulcers covered with a black scab. The patient sought medical help a few days after the onset of the disease, and was diagnosed with herpes zoster, a gangrenous hemorrhagic form. The concomitant pathology included stage 4 malignant neoplasm of the rectosigmoid colon T3N0M1, stage 2 hypertension. Antiviral (acyclovir) and anti-inflammatory (ibuprofen) therapy was performed, fucorcin and betamethasone dipropionate cream with clotrimazole and gentamicin sulfate were used externally. Efflorescence regressed by secondary hyperpigmentation after 3 weeks, postherpetic neuralgia persisted for a month. Cancer patients undergoing chemotherapy are at risk of developing herpes zoster. In this case, the clinical picture is characterized by the occurrence of atypical forms of the disease. Early diagnosis and initiation of treatment are necessary, as well as comprehensive management with participation of a dermatologist and an oncologist.

Keywords: malignant neoplasm, chemotherapy, herpes zoster.

Введение

Опоясывающий герпес – инфекционное заболевание кожи и нервной ткани, связанное с реактивацией вируса герпеса 3-го типа – *Varicella Zoster* [1]. Заболеваемость им в мире находится в пределах 1,5–11 случаев на 10000 человек в год [2]. Предрасполагающими факторами служат возраст старше 60 лет, эмоциональный стресс, переохлаждение, локальные травмы, оперативные вмешательства на позвоночнике, сахарный диабет и иммуносупрессивные состояния [3].

У крайне ослабленных больных (ВИЧ-инфекция [4], трансплантация внутренних органов, онкологические заболевания [5, 6], длительный прием глюкокортикостероидов и цитостатиков, лучевая тера-

пия и химиотерапия) заболевание может проявляться в атипичных формах: геморрагической, гангренозной, буллезной, генерализованной [7], иногда с вовлечением слизистых оболочек ротовой полости, глотки, гортани, органов зрения и слуха [8], а постгерпетическая невралгия может сохраняться в течение нескольких недель и месяцев [9, 10].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 1959 года рождения обратился с жалобами на выраженные болевые ощущения в левой части спины, груди, левой руке, приводящие к бессоннице, и высыпания в проекции пораженных нервных стволов.

Anamnesis morbi: заболел после окончания очередного курса химиотерапии по поводу злокачественного



Рис. 1. Геморрагические проявления опоясывающего герпеса

новообразования ректосигмоидного отдела ободочной кишки. В верхней части спины слева появилась болезненность, которая затем усилилась и распространилась на верхнюю часть груди слева, приобретая опоясывающий характер, и на всю верхнюю левую конечность. Примерно через двое суток на месте болевых ощущений пациент заметил покраснение кожи и отек, на фоне которых в большом количестве начали образовываться пузырьки. Постепенно пузырьки превращались в корочки красно-коричневого цвета, при этом болевые ощущения сохранялись, что и заставило обратиться за медицинской помощью.

В anamnesis vitae обращают на себя внимание сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии; злокачественное новообразование ректосигмоидного отдела ободочной кишки Т3N0M1, 4-й стадии, метастазы в правое легкое. Лапаротомия, резекция прямой кишки с расширенной лимфаденэктомией, десцендо-ректальным анастомозом. Торакотомия справа, мета-стазэктомия из нижней и верхней долей правого легкого. Химиотерапия.

В объективном статусе следует отметить ослабленное везикулярное дыхание в легких справа, АД 135/85 мм рт.ст., систолический шум на верхушке при аускультации сердца, умеренную болезненность в левой подвздошной области. Остальные данные физического исследования без особенностей.

Status localis: кожный патологический процесс унилатеральный, локализуется слева в верхней части спины с переходом на грудь и левую верхнюю конечность по ходу нервных волокон, характеризуется полиморфными высыпаниями в виде множественных сгруппированных везикул округлой формы, диаметром 0,3–0,5 см, с тонкой покрывкой с пупковидным вдавлением в центре, с прозрачным и мутным содержимым, эрозий, геморрагических корочек (рис. 1), изъязвлений, покрытых некротическими наложениями и струпом фиолетово-черного цвета (рис. 2).

Лабораторное исследование показало: в общем анализе крови лейкопению – $4,12 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,2\text{--}9,1 \times 10^9/\text{л}$), незначительный лимфоцитоз – 52% (норма 19–50%); в общем анализе мочи повышение удельного веса мочи до 1,043 ед. (норма 1,010–1,025 ед.); в биохимиче-



Рис. 2. Язвенно-некротический очаг опоясывающего герпеса

ском анализе крови увеличение уровней мочевины – 10,4 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л), билирубина общего – 24,4 мкмоль/л (норма 8,5–20,5 мкмоль/л), билирубина прямого – 8,8 мкмоль/л (норма 0–5,1 мкмоль/л).

Диагноз. Основное заболевание: опоясывающий герпес, гангренозно-геморрагическая форма. Сопутствующие заболевания: злокачественное новообразование ректосигмоидного отдела ободочной кишки Т3N0M1, 4-й стадии, гипертоническая болезнь 2-й стадии.

Комплексная терапия проводилась в течение 1 месяца и включала в себя противовирусные (ацикловир 800 мг 5 раз в день 14 дней) и противовоспалительные (ибупрофен 200 мг 2 раза в день весь период терапии) средства, наружно применялись фукоцин и крем бетаметазона дипропионат с клотримазолом и гентамицина сульфатом. Через 3 недели от начала лечения кожный патологический процесс разрешился эпителизацией эрозий с формированием вторичной гиперпигментации и рубцеванием язвенных дефектов (рис. 3). Болевые ощущения сохранялись до конца терапии.

Обсуждение

У пациента на фоне злокачественного новообразования и проводимой химиотерапии произошло снижение адаптивных резервов организма, что повлекло реактивацию вируса *Varicella Zoster* и развитие опоясывающе-



Рис. 3. Динамика кожных изменений через 3 недели после начала терапии

го герпеса. Помимо типичных симптомов заболевания в виде болевых ощущений опоясывающего характера и по ходу нервных волокон, отечной эритемы в проекции боли и множественных сгруппированных везикул отмечено формирование геморрагических корочек, изъязвлений и некротических изменений. Пациент обратился за медицинской помощью только спустя несколько дней от начала болезни, процесс принял затяжное течение и потребовал длительного курса терапии.

Заключение

1. Пациенты с онкологическими заболеваниями и химиотерапией относятся к группе риска по развитию опоясывающего герпеса.

Литература/References

1. Schmader K. Herpes Zoster. Clin. Geriatr. Med. 2016; 32 (3): 539–553. DOI: 10.1016/j.cger.2016.02.011.
2. John A.R., Canaday D.H. Herpes Zoster in the Older Adult. J. Infect. Dis. Clin. North Am. 2017; 31 (4): 811–826. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.016.
3. Marra F., Parhar K., Huang B., Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect. Dis. 2020; 7 (1): ofaa005. DOI: 10.1093/ofid/ofaa005.
4. Motet C., Libois A., Martin C., Dauby N. Awareness and acceptability of herpes zoster vaccination in people living with HIV. J. Prev. Med. Rep. 2025; 56: 103143. DOI: 10.1016/j.pmedr.2025.103143.
5. Sim Ji-Hoon, Cho Hyun-Seok, Kim Young-Do et al. The Association between Herpes Zoster and Increased Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Matched Control Study. J. Curr. Oncol. 2021; 28 (4): 2720–2730. DOI: 10.3390/currenol28040237.

2. Опоясывающий герпес у онкологических пациентов отличается длительным течением и яркой клинической картиной с развитием атипичных форм заболевания.

3. Необходимы раннее начало лечебно-диагностических мероприятий и преемственность между онкологом и дерматовенерологом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

6. Tayyar R., Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. J. Viruses. 2023; 15 (2): 439. DOI: 10.3390/v15020439

7. Dayan R.R., Peleg R. Herpes zoster – typical and atypical presentations. J. Postgrad. Med. 2017; 129 (6): 567–571. DOI: 10.1080/00325481.2017.1335574.

8. Zhang Y., Kong Y., Liu Z.H. Herpes zoster laryngitis. QJM. 2022; 115 (6): 402. DOI: 10.1093/qjmed/hcac109.

9. Опоясывающий герпес. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, 2015. [Opoyasyvayushchii herpes. Guidelines. The Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2015. (In Russ.)]

10. Wang L., Li A., Lan Z. et al. The association between age and acute pain sensitivity in patients with Herpes Zoster. J. Sci. Rep. 2025; 15 (1): 5495. DOI: 10.1038/s41598-025-88618-9.

УДК 340.6-618

DOI 10.24412/2220-7880-2026-2-112-117

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННОГО, СВЯЗАННОГО С РАЗВИТИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА, ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ И ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ПЛОДА

¹Фокина Е.В., ¹Фокин А.С., ^{1,2}Баринов Е.Х., ³Джувалыков С.Л., ⁴Мальцев А.Е., ⁵Алябьев Ф.В., ¹Черкалина Е.Н.

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121)

⁴ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Владимирская, 112)

⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1)

В статье рассматривается экспертный случай объективной оценки акушерско-гинекологической помощи пациентке, входящей в группу риска по наличию хронических заболеваний. Поводом для проведения судебно-медицинской экспертизы явилось обращение пациентки в суд с исковым заявлением о взыскании денежных средств по факту ненадлежащего оказания ей акушерско-гинекологической помощи и как итог смерти ее новорожденного ребенка. По мнению истца, медицинская помощь в учреждении ответчика была оказана несвоевременно и с недостатками. Истец считает, что в результате халатного отношения сотрудников учреждения ответчика они потеряли долгожданного ребенка.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, дефекты оказания медицинской помощи, беременность, фетоплацентарная недостаточность, гинекологические инфекции, хронические соматические заболевания.

FORENSIC INVESTIGATION OF AN UNFAVOURABLE OUTCOME IN A NEWBORN DUE TO RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, SEVERE ASPHYXIA AND INTRAUTERINE FETAL INFECTION

¹Fokina E. V., ¹Fokin A. S., ^{1,2}Barinov E. Kh., ³Dzhuvalyakov S. L., ⁴Mal'tsev A. E., ⁵Alyab'yev F. V., ¹Cherkalina E. N.

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20/1)

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6)

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya St., 21)

⁴Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vladimirskaia St., 112)

⁵Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1)

This article presents the results of an objective assessment of obstetric and gynecological care provided to a patient at risk for chronic diseases. The forensic medical examination was prompted by the patient's claim to recover damages for inadequate obstetric and gynecological care, which resulted in her newborn's death. The plaintiff states that medical care provided was not timely and appropriate. The plaintiff believes the staff's negligence was the actual reason why they lost their long-awaited child.

Keywords: forensic medical examination, defects in healthcare provision, pregnancy, fetoplacental insufficiency, gynecological infections, chronic somatic diseases.

Введение

Беременность – это физиологическое состояние организма, являющееся периодом высокой нагрузки на все органы и системы организма женщины. Обострение холецистопанкреатитов у беременных является одной из актуальных проблем в гинекологическо-акушерской практике. Во избежание серьезных осложнений со стороны плода лечение должно быть комплексным, последовательным и строго индивидуальным. Во время протекания беременности клиническая картина хронических заболеваний существенно меняется, что значительно затрудняет их диагностику. Физиологические и гормональные процессы, протекающие в организме женщины во время беременности, вызывают ответную реакцию организма на воспалительные процессы. Заболевания печени, поджелудочной железы, мочеполовой системы неблагоприятно влияют на течение беременности, что нередко заканчивается ее прерыванием, гибелью плода или новорожденного. Пациентки, имеющие ряд хронических заболеваний, входят в группу высокого риска по развитию как обострений, так и осложнений инфекционно-воспалительного процесса, а также патологического течения гестации, в связи с чем ведение таких беременных требует проведения комплекса лечебных и профилактических мероприятий, которые могут быть обеспечены адекватным взаимодействием акушеров-гинекологов, урологов и нефрологов, для обеспечения благоприятного исхода беременности и сохранения здоровья пациентки и ребенка. От адекватности оценки клинической ситуации, качества обследования и проведенного лечения зачастую зависит дальнейшая тактика ведения беременной, что, вероятнее всего, поможет избежать тяжелых осложнений инфекционно-воспалительных процессов и, следовательно, неблагоприятного перинатального исхода [1–8].

Цель: представить клиническое наблюдение и проведенное судебно-медицинское исследование тяжести течения беременности, осложненной обострением хронических соматических заболеваний, что явилось причиной неблагоприятного перинатального исхода.

Проведен анализ медицинской документации – материалов гражданского дела по иску к медицинской организации.

Представляем клиническое наблюдение и проведенное судебно-медицинское исследование тяжести

течения беременности, осложненной обострением хронических соматических заболеваний, что явилось причиной неблагоприятного перинатального исхода.

Экспертное наблюдение

По иску гр. О. 1998 г.р. к медицинской организации о компенсации морального вреда известно следующее: по мнению истицы, причиной развития у ребенка легочно-сердечной недостаточности является левосторонний пневмоторакс, который стал следствием ненадлежащего оказания медицинских услуг. Полагая, что права гр. О. и ее новорожденного ребенка на получение качественной медицинской помощи были нарушены, пациентка обратилась в страховую компанию, которой была организована экспертиза качества медицинской помощи. По результатам экспертизы в учреждениях ответчиков были выявлены дефекты оказания медицинской помощи, нарушения приказов Минздрава России, клинических рекомендаций. Из анализа материалов дела и медицинских документов известно, что гр. О. с 9–10-й недели встала на учет в женской консультации. Описание триместров: б/х скрининг – низкие риски. На 15–16-й неделе – установлена инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), бак. посев мочи: бактерии ++, лейкоциты – 1–2, 6–0, в анализе мочи по Нечипоренко – лейкоциты – 250, эритроциты – 250, проводилось лечение – пациентка принимала «Канефрон». Результаты биохимического анализа крови: АЛТ – 378,4 ед./л, АСТ – 256,5 ед./л, билирубин общий – 34,24 мкмоль/л, билирубин прямой – 16,14 мкмоль/л, ГГТП – 45,9 ед./л. По данным УЗИ брюшной полости: Группа кальцинатов в правой доле печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. Признаки хронического холецистита, деформация желчного пузыря. В ОАК: Нв – 97 г/л, эр. – $4,14 \times 10^{12}/л$, лейкоц. – $13,9 \times 10^9/л$, тромбоц. – $159 \times 10^9/л$. 20.09.2021 стали беспокоить боли в эпигастрии, тошнота, однократно рвота желчью, в связи с чем пациентка была госпитализирована в акушерское отделение с диагнозом: беременность II, 30–31-я неделя, роды 2. Острый панкреатит. Проводилось консервативное лечение: получала рингер 500 + но-шпа 2,0 + платифиллин 1,0 в/в капельно, гордокс 500 тыс. ЕД + физ. раствор 500 в/в капельно, омез 20 мг×2 раза, панкреатин по 1 таб. × 3 раза, анальгин 2,0 + димедрол 1,0 в/м. При осмотре гр. О. врачом-гематологом по результатам лабораторного исследования был установлен диагноз: «Анемия сложного генеза».

(хроническая железодефицитная, гравидарная), средней степени тяжести» (ОАК – Le – $7,5 \times 10^9/\text{л}$, Эр – $3,63 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв – 83 г/л, MCV – 69, MCH – 22,9, Tr – $170 \times 10^9/\text{л}$).

Из анамнеза известно, что пациентка страдает анемией длительный время: «...Анемия длительное время, беременность 2, в первую беременность тоже отмечалось снижение уровня Нв 109 г/л, получала препараты железа с эффектом...». На протяжении всей беременности у пациентки диагностируется гипотония. На сроке гестации 31 неделя 2 дня пациентка поступает в стационар, при поступлении состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести, связанное с электролитными нарушениями (гипокалиемия), гипогликемией, вторичными метаболическими нарушениями, анемией средней степени тяжести сложного генеза на фоне течения беременности. Была назначена и начата терапия: респираторная поддержка: дотация увлажненного кислорода; инфузионная терапия: 1000 мл сбалансированных кристаллоидов с коррекцией гипокалиемии раствором КС 14%-ного – 100 мл; с целью коррекции гипогликемии в/в введено 40 мл 40%-ной глюкозы.

После проведенного лечения пациентка выписывается с недостаточным уровнем восстановления органов кровообращения и органов гепатобилиарной системы, что подтверждается данными лабораторных анализов. После выписки улучшений состояния здоровья у пациентки не наблюдалось, что подтверждается данными осмотра врача-акушера-гинеколога: «...Жалобы на зуд ног, ладоней после госпитализации...».

Через 5 дней гр. О. была госпитализирована в акушерское отделение клиники и находилась на лечении с диагнозом: «Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Беременность вторая 33–34 недели, роды вторые. Продольное положение, головное предлежание. Хронический холецистопанкреатит, вялотекущее обострение. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести». Проведено лечение, пациентка выписана под наблюдение врача на амбулаторное лечение. Через 7 дней гр. О. стала ощущать дискомфорт в животе, начались схваткообразные боли внизу живота, через час пациентка была принята в родильное отделение ЦРБ. Пациентке сразу было проведена КТГ (кардиотокография) плода, диагностированы регулярные схватки низкой амплитуды, КТГ плода при поступлении оценивалась в 7–8 баллов, гипоксия быстро нарастала, состояние плода через 1 час оценивалось в 5–6 баллов. В связи с отсутствием в ЦРБ врача-анестезиолога-реаниматолога проведение родоразрешения по экстренным показаниям оказалось невозможным. По результатам консультации с санавиацией, врачами было принято решение о двухэтапной транспортировке пациентки в сопровождении акушерки в областную больницу. Когда пациентка была доставлена в областную больницу, ей после проведения КТГ экстренно провели операцию – экстренное кесарево сечение при сроке 34–35 нед. по поводу дистресса плода (5–6 баллов по КТГ).

У гр. О. родилась дочь (1950 г, 40 см), в асфиксии тяжелой степени, с оценкой по шкале Апгар 3/6/7 баллов, в тяжелом состоянии. После рождения через 20 мин. ребенок был помещен в детскую реанимацию. Профилактика РДС плода не проводилась, воды зеленые. Извлечен с оценкой по Апгар 3/6/7 баллов в асфиксии тяжелой степени. С рождения проводилась ИВЛ с FiO_2 – 0,5–0,6, при поступлении в ОРИТН (через 20 минут от рождения) эндотрахеально был введен сурфактант (курорсурф) 200 мг/кД. После введения сурфактанта временно

положительная динамика в виде снижения кислородной зависимости до 0,3.

Через 7 часов от рождения клинически и рентгенологически динамика отрицательная (снижение прозрачности легочных полей, обогащение легочного рисунка, нарастание кислородной зависимости). Через 21 час после рождения рентгенологически диагностирован левосторонний пневмоторакс, был установлен плевральный дренаж слева. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, прогрессировала отрицательная динамика. Проводилась медикаментозная терапия, в динамике прогрессировал смешанный ацидоз, нарастал уровень лактата. НСГ: признаки незрелости, диффузные изменения, выраженные ПВИ, ПВЗ тканей, в том числе базальных ядер. Неоднородность сосудистых сплетений. ВЖК I степени – субэпендимальные гематомы с обеих сторон, формирование СЭК слева. Незначительная дилатация боковых желудочков. По результатам ЭХО-КГ: сократительная способность миокарда в норме. Незначительная легочная гипертензия. По результатам ЭКГ: синусовая тахикардия 170–180 ударов в минуту, диффузные изменения в миокарде. Рентгенологически: отрицательная динамика. Признаки респираторного дистресс-синдрома. Рентгенологически: пневмоторакс слева, легкое поджато менее 1/4 объема. Рентгенологически: после дренирования положительная динамика пневмоторакса слева, дренаж после контроля подтянут хирургом.

Несмотря на проводимую терапию и протезирование витальных функций, состояние ребенка ухудшалось с прогрессированием полиорганной недостаточности. Зафиксирован эпизод стойкой брадикардии, реанимационные мероприятия в течение 30 минут были неэффективны, констатирована биологическая смерть. Прожил: 1 день 1 час 58 мин. Основная причина смерти: прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Заключительный клинический диагноз: врожденная пневмония неуточненная, дыхательная недостаточность III ст. Респираторный дистресс-синдром новорожденного. Осложнение: левосторонний спонтанный пневмоторакс. Кардиогенный шок. Легочно-сердечная недостаточность. Сопутствующий: гипоксический ишемический, геморрагический поражение головного мозга (субэпендимальные гематомы с двух сторон). Фоновое: асфиксия тяжелой степени при рождении. Недоношенность 34–35 нед. Операции: торакоцентез, дренирование левой плевральной полости. По данным патологоанатомического диагноза: Основное заболевание: врожденная двусторонняя очагово-сливная гнойная пневмония. Фоновое заболевание: респираторный дистресс-синдром: гиалиновые мембраны, ателектазы, дистелектазы в легких. Осложнение: левосторонний спонтанный пневмоторакс (по клиническим данным). Септический шок: общее венозное полнокровие, выраженные дистрофические изменения внутренних органов, очаговый некроз эпителия проксимальных канальцев почек, ДВС-синдром: очаговые кровоизлияния в паренхиму внутренних органов; отек головного мозга.

Сопутствующее заболевание: недоношенность 34–35 недель. Морфофункциональная незрелость тканей внутренних органов, очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени, селезенке. Операции: торакоцентез, дренирование левой плевральной полости. Патология плаценты: хроническая плацентарная недостаточность, фаза субкомпенсации. Облитерирующая ангиопатия, фиброз основных ворсин, очаги сближенных ворсин. Компенсаторные реакции неравномерные, смешанного,

местами с преимуществом сосудистого типа. Диффузно-очаговый экссудативно-продуктивный париетальный децидуит. Патология беременности и родов: хронический панкреатит, обострение. Хронический холецистит. Хроническая железодефицитная анемия. Инфекция мочевыводящих путей. Экстренное кесарево сечение.

Следует отметить, что пациентка гр. О. входила в группу перинатального риска: анатомически узкий таз (на что указывает пельвиометрия), преждевременные роды и рождение ребенка с низкой массой тела (1-я беременность), осложненное течение предыдущей беременности (анемия, холестаза), бактериально-вирусные гинекологические заболевания (герпес, ЦМВ-инфекция), болезни печени (хронический холецистит, холестаза беременных, кальцинаты в печени). Наличие у беременной или роженицы одного из таких факторов требует к ней особого внимания со стороны акушера-гинеколога и других специалистов, наблюдающих за ней во время беременности и родов. Применение метода интенсивного наблюдения за беременной способствует более благоприятному течению беременности и родов, уменьшаются также показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Состояние гр. О. при постановке на учет в женскую консультацию было недооценено. В ходе исследования установлена при постановке на учет при беременности в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ нормальная беременность. Профессиональные ассоциации – ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) (одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ), были допущены следующие недостатки:

- на этапе диагностики: анамнез собран не в полном объеме;
- нет уточнений причин, связанных с жалобами пациентки (...на периодическую тяжесть внизу живота...), не проведено общее физикальное обследование пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез;
- характер жалоб не уточнен, не проведена дифференциальная диагностика характера боли;
- не проведен гинекологический осмотр (осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование);
- измерение размеров таза указывало на отклонения от нормы, в соответствии с чем дополнительных измерений таза у пациентки не проводилось;
- не проведены дополнительные биохимические анализы крови, с учетом имеющихся заболеваний в анамнезе первой беременности (анемия, холестаза);
- не проводилось определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу краснухи в крови, определение антител к токсоплазме в крови. Целесообразно до наступления беременности или уже на ее ранних сроках провести определение всего спектра антител на группу TORCH-инфекций. При отсутствии антител класса G к краснухе при проведении данного теста до беременности необходимо провести вакцинацию;
- неполный акушерско-гинекологический анамнез – подробный сбор информации о предыдущей беременности (продолжительности, исходе, осложнениях в родах, после родов и аборт, масса новорожденного, развитии и здоровье имеющихся в семье детей, использовании контрацептивных средств);
- не полностью собрана информация об отце ребенка – состояние здоровья мужа, его группа крови и резус-принадлежность, а также наличие профессиональных вредностей;

– при объективном обследовании не проводится пальпация щитовидной железы и не дана оценка формы сосков;

– учитывая наличие у гр. О. ЖДА (железодефицитной анемии), нарушение всасывания, усвоения и депонирования железа (заболевания желудочно-кишечного тракта, печени), требовалось в биохимический анализ крови включить исследование уровня содержания ферритина и железосвязывающей способности сыворотки крови;

– в диагнозе при постановке на учет указано заболевание «Эрозия шейки матки», при этом не собран анамнез по данному заболеванию: наличие онкозаболеваний у близких родственников, особенности менструальной детородной функции (количество родов, аборт, характер контрацепции), перенесенные гинекологические заболевания (срок и длительность выявления патологии шейки матки, проводимое лечение);

– нет консультации врача-эндокринолога, для исключения заболевания щитовидной железы (к группе риска относятся женщины с наследственной предрасположенностью, бесплодием, выкидышами, преждевременными родами в анамнезе, сахарным диабетом и другими эндокринными расстройствами, тиреоидными антителами, анемией или гипонатриемией неясного генеза, повышенным уровнем холестерина и т.п.), не проведен анализ крови на ТТГ;

– нет полного спектра консультаций врачей-специалистов (врача-гематолога, врача-эндокринолога, врача-гастроэнтеролога, врача-офтальмолога) и с учетом заключений профильных врачей-специалистов нет заключения врача-акушера-гинеколога (до 11–12-й нед. беременности) о возможности вынашивания беременности. Окончательное заключение о возможности вынашивания беременности с учетом состояния беременной женщины и плода делается акушером-гинекологом до 22 недель беременности;

– в I триместре не проводились тесты: микробиологическое (культуральное) исследование средней порции мочи; на бактериальные патогены – однократно; на выявление бессимптомной бактериурии (при первом визите) – уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). Комментарий: раннее выявление бессимптомной бактериурии и проведение терапии снижает риск развития пиелонефрита, преждевременных родов и задержки роста плода;

– не проводились лабораторные исследования во втором и третьем триместрах на выявление нарушения углеводного обмена. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы.

Когда пациентка была выписана из стационара под наблюдение врачей женской консультации, контрольный анализ мочи был проведен только спустя несколько дней, он указывал на продолжающуюся инфекцию мочевыводящих путей (наличие бактерий ++ и плоского эпителия). Консультации уролога назначено не было, как и назначения немедикаментозного лечения: иммуномодулирующая терапия стимулятором репарации тканей – препаратом «Суперлимф» – проводится в комплексном лечении бессимптомной бактериурии для удлинения периода ремиссии. Фитотерапевтические препараты: растительные уросептики комплексного действия для профилактики рецидивов бессимптомной бактериурии (курс по 1–2 месяца с перерывами в 1–2 недели).

Критериями выздоровления при контрольном лабораторном обследовании через 1–2 недели после окончания курса антибактериальной терапии следует считать: отсутствие лейкоцитурии, бактериурии в общем анализе мочи; отсутствие роста микроорганизмов или рост $<10^2$ при микробиологическом исследовании мочи. Пациентка осмотрена врачом-акушером-гинекологом, установлен диагноз: беременность 21–22 нед.

Назначения: «Утрожестан» – необоснованно. У пациентки в результате клинического анализа крови наблюдается снижение гемоглобина, препараты железа не назначены, биохимический анализ крови не назначен. При обращении пациентки на приеме с жалобами на тяжесть в желудке после еды врачом ей был установлен диагноз «Хронический гастрит». Не проведены диагностические и лабораторные обследования в соответствии с жалобами и клиническими рекомендациями. Таким образом, учитывая вышесказанное, можно сделать вывод: принимая во внимание выявленные недостатки, медицинская помощь, оказываемая гр. О. в амбулаторных условиях за весь период наблюдения по беременности, не соответствовала существующим порядкам, стандартам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям. Обследование пациентки осуществлялось не в полном объеме, без интерпретации полученных объективных и лабораторных исследований, при неполноценной дифференциальной диагностике, что привело к несвоевременности постановки диагнозов, проведенных лечебных мероприятий.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что неполный сбор анамнеза в консультации, недооценка факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности при имеющейся соматической патологии, отсутствие плановой дополнительной диагностики (проведение УЗИ на сроке 20–22 недели) и лечения сопутствующей патологии (анемии, гипотонии) на протяжении всей беременности привели к утяжелению течения родов и ухудшению состояния плода, с развитием поздней задержки развития и гипоксии плода, и как следствие – к гибели ребенка.

Тяжесть состояния новорожденной связана с развитием респираторного дистресс-синдрома, причиной которого у новорожденных является структурно-функциональная незрелость легких и системы

сурфактанта¹, а также тяжелой асфиксией и внутриутробным инфицированием плода. Все указанные состояния явились осложнениями хронической фетоплацентарной недостаточности, приведшей к гипоксии, внутриутробной задержке плода с незрелостью легочно-сердечной системы. Также значительную роль во внутриутробной задержке плода сыграли имеющиеся у ребенка инфекции (вирус краснухи, цитомегаловирус, вирус герпеса) и наличие соматической патологии беременной (анемия, гипотония, гипогликемия, хроническая мочеполювая инфекция неустановленная, хронический холецистит, хронический панкреатит, холестаз, эрозия шейки матки, хронический сальпингоофорит).

Указанные заболевания у беременной явились predisposing факторами риска развития хронической фетоплацентарной недостаточности у плода, приводящей к гипоксии и задержке внутриутробного развития плода, ведущей к незрелости всех систем, в связи с чем уменьшается благоприятный прогноз развития беременности, родов и состояния новорожденного.

По данным пересмотра гистологического архива, представленного на исследование экспертам, было установлено судебно-гистологическое заключение: плацента и органы плода – по зрелости соответствующие III триместру беременности. Признаки внутриутробного инфицирования плода. Выраженное отложение периворсинчатого фибриноида, дистрофические и некротические изменения ворсин, глубже лежащих слоев хориона и децидуальной оболочки. Спазм центральной артерии пуповины. Судебно-гистологический диагноз: выраженный острый респираторный дистресс-синдром. Признаки гипоксии головного мозга. Дисциркуляторные

¹ Сурфактант – мономолекулярный слой на поверхности раздела между альвеолами и воздухом, основная функция которого заключается в снижении поверхностного натяжения альвеол. Синтезируется сурфактант альвеолоцитами II типа. Человеческий сурфактант состоит примерно на 90% из липидов и на 5–10% из протеинов. Основную функцию – снижение поверхностного натяжения и препятствие спадению альвеол на выдохе – выполняют поверхностно-активные фосфолипиды. Кроме того, сурфактант защищает альвеолярный эпителий от повреждений и способствует мукоцилиарному клиренсу, обладает бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов и стимулирует макрофагальную реакцию в легких, участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких.

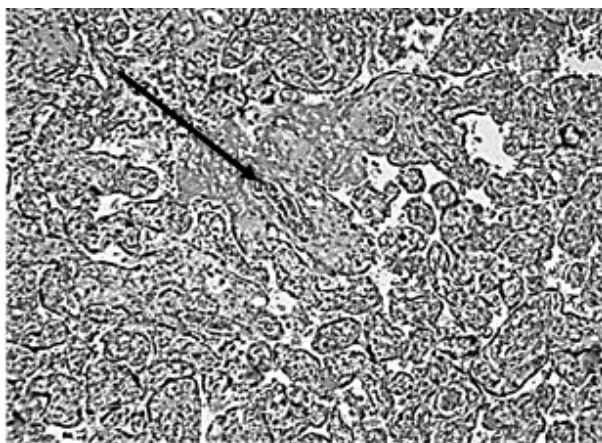


Рис. 1. Препарат «Плацента». Выраженное отложение периворсинчатого фибриноида, дистрофические и некротические изменения ворсин, глубже лежащих слоев хориона и децидуальной оболочки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 10$

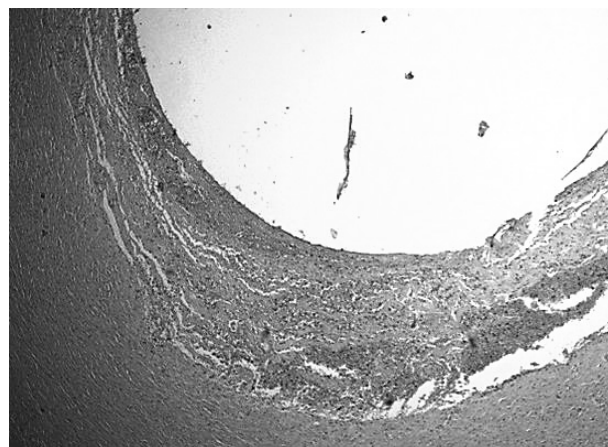


Рис 2. Препарат «Пупочная ямка». Массивные инфильтрирующие кровоизлияния в фиброзной ткани в области пупочной ямки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 5$

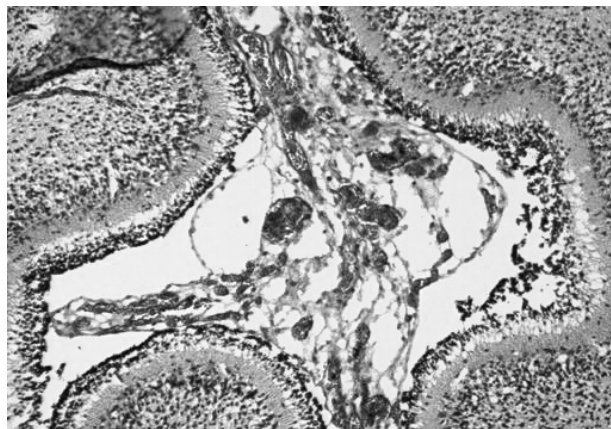


Рис. 3. Препарат «Головной мозг». Очаговая круглоклеточная инфильтрация в мягких мозговых оболочках мозжечка. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$

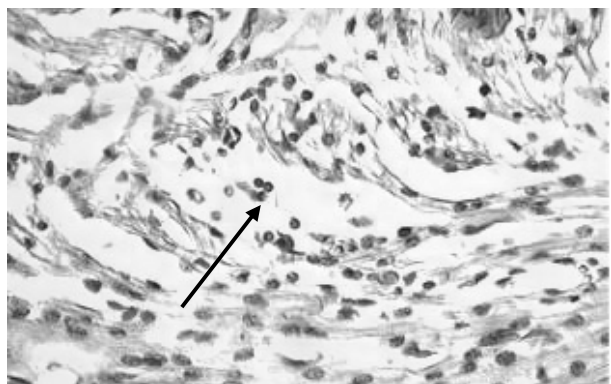


Рис. 4. Препарат «Сердце». Лимфогранулоцитарная инфильтрация в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$

расстройств с признаками ДВС-синдрома: полнокровие кровеносных сосудов внутренних органов со стазами и сладжами эритроцитов в капиллярах легких и головного мозга; деструктивные кровоизлияния в корковом слое надпочечника; расслаивающие кровоизлияния в стенке пуповины, инфильтрирующие кровоизлияния в фиброзной ткани из области пупочной ямки, миокарде, мягких мозговых оболочках, строме легкого, паренхиме почки, капсуле тимуса; формирующиеся тромбы в сосудах плаценты, фибриново-эритроцитарные тромбы в просветах крупных сосудов из области пупочной ямки. Отек головного мозга, стромы миокарда и поджелудоч-

Литература/References

1. Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие / Под ред. проф. Макарова О.В. 2007. 640 с. [Makarov O. V., editor. Akusherstvo. Klinicheskie leksii: Textbook. 2007. 640 p. (In Russ.)]
2. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г. и др. Акушерство: учебник для вузов. М.: 2009. 656 с. [Savel'yeva G. M., Shalina R. I., Sichinava L. G. et al. Akusherstvo: Textbook. Moscow; 2009. 656 p. (In Russ.)]
3. Акушерство. Курс лекций: учебное пособие / Под ред. Стрижак-ова А.Н., Давыдова А.И. 2009. 456 с. [Strizhakov A. N., Davydov A. I., editors Akusherstvo. Kurs leksii: Textbook. 2009. 456 p. (In Russ.)]
4. Баисова Б.И. и др. Гинекология: учебник / Под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г., 4-е изд., перераб. и доп. 2011. 432 с: ил. [Baisova B. I. et al. Ginekologiya: Textbook. Savel'yeva G. M., Breusenko V. G., editors. 4th ed., revised and add., 2011. 432 p. (In Russ.)]
5. Руководство к практическим занятиям по гинекологии: учебное пособие / Под ред. Радзинского В.Е. 2007. 600 с.: ил. [Radzinsky V. E. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po ginekologii. 2007. 600 p. (In Russ.)]

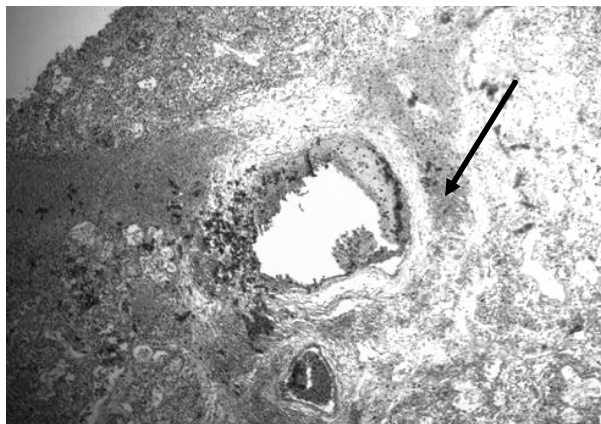


Рис. 5. Препарат «Легкое». Массивные инфильтрирующие кровоизлияния в строме легкого. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 5$

ной железы, интерстиция почек. Дистрофические изменения миокарда, паренхимы печени. Делипоидизация коры надпочечника. Просветление реактивных центров селезенки, фолликулов тимуса и лимфатических узлов. Множественные аденомы надпочечника. Умеренный фиброз тимуса. Десквамация слизистого слоя тонкого и толстого кишечника. Результаты продемонстрированы в фотографиях гистологических препаратов (рис. 1–5).

Заключение

В период постановки на учет по беременности и дальнейшего ведения беременных необходимо диагностировать опасные инфекции (герпес, цитомегаловирус, краснуха). Необходимо проведение серологических исследований в период планирования беременности, а также при первичном обращении женщин в женскую консультацию, для диагностики хронических инфекций, для профилактики внутриутробного инфицирования плода. До планирования беременности женщине необходимо пройти обследование у гинеколога, сдать анализы на «скрытые» (TORCH) инфекции, пролечить все хронические очаги, мочеполовые инфекции (вульвовагинит, аднексит, цистит, пиелонефрит и пр.) и провести плановую вакцинацию (корь, краснуха, грипп).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

6. Баринов Е.Х., Гецманова И.В., Поздеев А.Р. Практика применения специальных познаний судебной медицины в суде (монография). Москва: Проспект, 2017. 176 с. [Barinov E. Kh., Getsmanova I. V., Pozdeev A. R. Praktika primeneniia spetsialnykh poznanii sudebnoi meditsiny v sude. [monograph] Moscow: Prospekt; 2017. 176 p. (In Russ.)]
7. Баринов Е.Х. Потребности гражданского судопроизводства в судебной медицине (монография). LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 с. [Barinov E. Kh. Potrebnosti grazhdanskogo sudoproizvodstva v sudebnoi meditsine. [monograph] LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 p. (In Russ.)]
8. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О., Черкалина Е.Н., Михеева Н.А., Татаринцев А.В. Медико-правовая осведомленность медицинских работников (монография). М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2011. 120 с. [Barinov E. Kh., Romodanovsky P. O., Cherkalina E. N., Mikheeva N. A., Tatarintsev A. V. Mediko-pravovaia osvedomlennost' meditsinskikh rabotnikov [monograph]. Moscow: YurInfoZdrav; 2011. 120 p. (In Russ.)]

Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. xx,xx. Тираж 150 экз. Заказ № 1409.
Подписано в печать 19.06.2026. Дата выхода в свет СМИ: 26.06.2026. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru