

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2024
23 | 6

УМЖ

UMJ

Учредитель и издатель

Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Дата выхода в свет 13.12.2024. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 12,25. Объем данных 4,1 Мб.

Редакция

Главный редактор

О. П. Ковтун, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан

В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия

А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Е. С. Ворошила, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения

Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия

А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан

А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия

О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия

Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия

Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, Алматы, Казахстан

А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия

О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия

И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия

Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан
А. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Кунлин Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жияков, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, доц., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Литературный редактор

К. А. Поташев, бакалавр издательского дела, магистр истории искусств, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

Е. В. Ровнушкина, специалист книжного дела, магистр техники и технологии, Екатеринбург, Россия

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg,
620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL No. FS 77 - 87080 (ЭЛ № ФС 77 - 87080) dated 22 April 2024.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

O. P. Kovtun, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, Lille, France

Editorial Board

S. T. Abdrakhmanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan

V. A. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

A. A. Astakhov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

V. V. Bazarnyi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

A. A. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

E. A. Volokitina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

E. S. Voroshilina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Z. U. Gevorkyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia

E. Z. Golukhova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

D. Yu. Grebnev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

V. V. Darwin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia

A. T. Djurabekova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan

A. I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

O. M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia

O. M. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia

N. V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

N. V. Isaeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia

E. L. Kazachkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

E. A. Kazachkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. K. Katarbaev, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan

A. I. Kuzin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

A. V. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

S. M. Kutevov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia

O. I. Letyaeva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia

I. Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia

D. Z. Mamarasulova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan
A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Moskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Copy Editor

K. A. Potashev, Bachelor (Pub.), Master (Art Hist.), Ekaterinburg, Russia

Designer

E. V. Rovnushkina, Specialist (Pub.), Master (Eng. Tech.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

<i>Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, Е. А. Мыларищикова, Ю. И. Нечаева</i> Ретроспективный анализ заболеваемости в когорте поздних недоношенных новорожденных.....	7
<i>О. В. Лазарева, С. В. Баринев, Е. М. Шифман, Л. Л. Шкабарня, Ю. И. Тирская, Т. В. Кадына, Ю. И. Чуловский, А. Е. Пуха</i> Клиническая характеристика и результаты лечения женщин с различными формами инфекционно-воспалительных заболеваний послеродового периода.....	18
<i>М. А. Карпов, А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, С. В. Залавина</i> Морфологическое исследование механизмов формирования спаек в брюшной полости и при воздействии окисленным декстраном в эксперименте.....	35
<i>Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Е. В. Кудрявцева</i> Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3	45
<i>Н. В. Чумоватов, Н. А. Черных, О. Г. Комиссарова, В. В. Романов</i> Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в качестве предоперационной подготовки у больных туберкулезом легких.....	58
<i>А. А. Григорьяни, В. А. Аксененко</i> Ошибки диагностики узлового аденомиоза на примере клинического случая.....	70
<i>М. А. Анашкина, Е. Н. Бессонова, Н. Ф. Климушева</i> Случай ретрансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы у пациента после эффективной противовирусной терапии гепатита С.....	80
<i>А. А. Кузнецов, Т. С. Петренко</i> Реабилитация когнитивных функций в виртуальной среде: систематический обзор	91
<i>В. Г. Сенцов, К. Ю. Гусев, Н. С. Давыдова, А. В. Чекмарёв</i> Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса).....	108
<i>И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, М. С. Тимофеева, Е. С. Тимофеев</i> Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей. Современный взгляд на проблему.....	132

Contents

<i>Evgenii V. Shestak, Olga P. Kovtun, Ekaterina A. Mylarshchikova, Iuliia I. Nechaeva</i> Retrospective Analysis of Diseases in a Cohort of Late Preterm Infants.....	7
<i>Oksana V. Lazareva, Sergey V. Barinov, Efim M. Shifman, Lyudmila L. Sckabarnya, Yulia I. Tirskaya, Tatyana V. Kadtsyna, Jurij I. Chulovskij, Anastasiya E. Pukha</i> Clinical Characteristics and Treatment Results of Women with Various Forms of Infectious and Inflammatory Diseases of the Postpartum Period.....	18
<i>Mikhail A. Karpov, Aleksandr P. Nadeev, Viacheslav A. Shkurupiy, Svetlana V. Zalavina</i> Morphological Study of the Mechanisms of Formation of Adhesions in the Abdominal Cavity and Exposure to Oxidized Dextran in an Experiment.....	35
<i>Leonid I. Kadnikov, Nadezhda. V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova, Elena V. Kudryavtseva</i> Assessment of Multimorbidity in Patients with COVID-19 and Polymorphisms C807T of the ITGA2Gene and T1565C of the ITGB3 Gene.....	45
<i>Nikita V. Chumovaton, Natalya A. Chernyh, Oksana G. Komissarova, Vladimir V. Romanov</i> The Effectiveness of the Use of Methods of Collapse Therapy and Valvular Bronchoblocation as Preoperative Preparation in Patients with Pulmonary Tuberculosis.....	58
<i>Armen A. Grigoryants, Viktor A. Aksenenko</i> Diagnostic Errors of Nodular Adenomyosis on the Example of a Clinical Case.....	70
<i>Maria A. Anashkina, Elena N. Bessonova, Natalia F. Klimusheva</i> Case Report: Retransplantation Due to Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Agents in Cirrhotic Patients.....	80
<i>Artyom A. Kuznetsov, Timur S. Petrenko</i> Rehabilitation of Cognitive Functions in a Virtual Environment: A Systematic Review	91
<i>Valentin G. Sentsov, Kirill Yu. Gusev, Nadezhda S. Davydova, Andrey V. Chekmarev</i> Paracetamol Poisoning: Epidemiology, Diagnosis, Treatment (Status of the Issue).....	108
<i>Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Maria S. Timofeeva, Evgeniy S. Timofeev</i> Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Children. A Modern View of the Problem.....	132

УДК 616-036.13

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7><https://elibrary.ru/BYDBUV>

Ретроспективный анализ заболеваемости в когорте поздних недоношенных новорожденных

Евгений Вячеславович Шестаков^{1,2✉}, Ольга Петровна Ковтун²,
Екатерина Алексеевна Мыларщикова¹, Юлия Игоревна Нечаева¹

¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ shestakev@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. В условиях перинатальных центров маршрутизация беременных женщин с акушерской и соматической патологией приводит к рождению значительного числа поздних недоношенных новорожденных, которые вносят высокий вклад в респираторную и церебральную.

Цель исследования — провести анализ респираторной и церебральной заболеваемости и терапии поздних недоношенных детей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ заболеваемости когорты поздних недоношенных детей (ГВ 34⁰–36⁶ недель), родившихся в период за 12 месяцев 2020 г. В исследование включено 508 новорожденных.

Результаты. Исследование показало, что поздние недоношенные новорожденные составляют более 10 % всех новорожденных и 66 % от числа недоношенных, родившихся в перинатальном центре, и характеризуются высокой заболеваемостью. Выделены основные нозологии: гипербилирубинемия — до 67 %; церебральная ишемия — до 55 %; внутрижелудочковое кровоизлияние — до 18 %; респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ новорожденных — около 46 %; врожденная инфекция — 12 %; врожденные пороки сердца — около 10 %. Более чем половине детей потребовалось проведение респираторной терапии, четверти новорожденных — антибактериальная терапия. В отделение реанимации новорожденных госпитализировано около 40 % пациентов, патологии новорожденных — около 80 %. Медиана общей продолжительности госпитализации в перинатальном центре составила 13 [9,7; 19,0] суток.

Заключение. В результате исследования получены данные о высокой частоте респираторной (до половины случаев) и церебральной (более 50 %) патологий; врожденной инфекции (до 12 %); потребности в проведении респираторной терапии более чем у половины детей и продолжительной госпитализации с медианой 13 суток у поздних недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: поздние недоношенные новорожденные, преждевременные роды, транзиторное тахипноэ новорожденных, респираторный дистресс-синдром, церебральная ишемия, ОРПН

Благодарности. Авторы выражают признательность за одобрение исследования главному врачу О. Л. Ксенофонтовой и заместителю главного врача по педиатрии Д. С. Додрову (Екатеринбургский клинический перинатальный центр), а также за ведение статистического учета пациентов М. А. Вотлецовой.

Конфликт интересов. О. П. Ковтун — главный редактор «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Этическая экспертиза исследования не проводилась, т. к. оно не подразумевало инновационных вмешательств, а только регистрацию клинических данных. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на использование клинических данных (с сохранением персональной информации) в научных целях.

Для цитирования: Ретроспективный анализ заболеваемости в когорте поздних недоношенных новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, Е. А. Мыларшчикова, Ю. И. Нечаева // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BYDBUV>.

Retrospective Analysis of Diseases in a Cohort of Late Preterm Infants

Evgenii V. Shestak^{1,2✉}, Olga P. Kovtun², Ekaterina A. Mylarshchikova¹, Iuliia I. Nechaeva¹

¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ shestakev@yandex.ru

Abstract

Rationale. In the conditions of perinatal centers, the routing of pregnant women with obstetric and somatic pathologies leads to the birth of a significant number of late premature newborns, which make a high contribution to the incidence of respiratory and cerebral pathologies.

Purpose of the study — to analyze respiratory and cerebral morbidity and therapy in late preterm infants.

Materials and methods. A retrospective analysis of a cohort of late preterm infants (GA 34⁰–36⁶ weeks) born within 12 months of 2020. The study involved 508 newborns. Retrospective analysis of the incidence of a cohort of late preterm infants (GA 34⁰–36⁶ weeks) born during the 12 months of 2020. The study involved 508 newborns

Results. The study showed that late premature infants account for more than 10% of all newborns and 66% of the number of premature infants born in the perinatal center and are characterized by high morbidity. The main nosologies were identified: hyperbilirubinemia — up to 67%; cerebral ischemia — up to 55%; intraventricular hemorrhage — up to 18% respiratory distress syndrome and transient tachypnea of newborns — about 46%; congenital infection — 12%; congenital heart defects — about 10%. More than half of the children received of respiratory therapy and a quarter of newborns received antibacterial therapy. About 40% of patients were hospitalized in the neonatal intensive care unit, and about 80% in the neonatal pathology unit. The median total duration of hospitalization in the perinatal center was 13 [9.7; 19.0] days.

Conclusion. The study revealed data on the high frequency of respiratory pathology (up to half of the cases) and cerebral pathology (more than 50%), congenital infection (up to 12%), the need for respiratory therapy (in more than half of the children) and prolonged hospitalization with a median of 13 days in late premature infants.

Keywords: late premature newborns, premature birth, transient tachypnea of newborns, respiratory distress syndrome, cerebral ischemia, NICU

Acknowledgments. The authors are grateful for the approval of the study by Chief Physician Olga L. Ksenofontova and Deputy Chief Physician for Pediatrics Dmitry S. Dodrov (Ekaterinburg Clinical Perinatal Center), as well as for maintaining statistical records of patients Marina A. Votletsova.

Conflict of interest. Olga P. Kovtun is the editor-in-chief of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Ethical review of the study was not carried out, since it did not imply innovative interventions, but only the registration of clinical data. All legal representatives of patients signed a standard informed voluntary consent for the use of clinical data (with preservation of personal information) for scientific purposes.

For citation: Shestak EV, Kovtun OP, Mylarshchikova EA, Nechaeva IuI. Retrospective analysis of diseases in a cohort of late preterm infants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):7–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7>. EDN: <https://elibrary.ru/BYDBUV>.

Список сокращений

АБТ — антибактериальная терапия

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние

ГВ — гестационный возраст

ГСД — гестационный сахарный диабет

ДИ — доверительный интервал

ЕКПЦ — Екатеринбургский клинический перинатальный центр

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИСПП — инфекция, специфичная для перинатального периода

НО — неонатальное отделение

ОПН — отделение патологии новорожденных

ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ — отношение шансов

РДС — респираторный дистресс-синдром

РНС — ранний неонатальный сепсис

сОР — скорректированный относительный риск

ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных

ЦИ — церебральная ишемия

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

BinCPAP — биназальный CPAP (*англ.* Bi Nasal CPAP)

CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure)

Me — медиана (*англ.* Median)

Q₁; Q₃ — нижний и верхний квартили (*англ.* Lower and Upper Quartiles)

Введение

Недоношенным считается ребенок, рожденный до завершения полных 37 недель беременности¹. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 15 млн детей ежегодно рождается недоношенными, а частота преждевременных родов значительно отличается в разных странах и составляет от 5 % до 18 % всех живорожденных детей². В свою очередь, по причине осложнений, связанных с преждевременными родами, происходит около 1 млн детских смертей в возрасте до 5 лет [1]. В России доля преждевременных родов стабильна и составляет около 6 %³.

Согласно российским клиническим рекомендациям⁴, а также гайдлайнам международных ассоциаций — Национального института детского здоровья и развития человека (*англ.* National Institute of Child Health and Human Development) [2], Американской академии педиатрии (*англ.* American Academy of Pediatrics) [3] и Американского колледжа акушеров и гинекологов (*англ.* American College of Obstetricians and Gynecologists) [4], — определена следующая классификация недоношенности:

- 1) экстремально недоношенные — гестационный возраст (ГВ) <28⁰ недель;
- 2) очень недоношенные — ГВ <32⁰ недель;

¹ Преждевременные роды // Всемирная организация здравоохранения. 2023. 10 мая. URL: <https://clk.ru/3DwVA3> (дата обращения: 17.10.2024).

² Преждевременные роды : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ.

³ Там же.

⁴ Там же.

- 3) умеренно недоношенные — ГВ 32⁰–33⁶ недель;
- 4) поздние недоношенные — ГВ 34⁰–36⁶ недель.

Смертность и частота инвалидизации тем выше, чем ниже срок гестации. Так, у новорожденных с ГВ 22⁰–23⁰ недели смертность составляет 97–98%, а с ГВ 24⁰–24⁶ снижается до 55%. Однако большинство выживших детей имеет неврологические нарушения [5]. С увеличением срока гестации недоношенный ребенок, безусловно, имеет более зрелые в своем развитии органы и системы, однако и в позднем недоношенном сроке сохраняются определенные нарушения здоровья, на основании чего клиницисты выделяют такую когорту детей в отдельную группу — поздние недоношенные. Рождение в недоношенном сроке ассоциируется с увеличением заболеваемости в сравнении с доношенными детьми. Среди патологий стоит выделить респираторный дистресс-синдром (РДС) и транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), гипогликемию, неврологическую патологию, гипербилирубинемию и др. [6]. В крупном популяционном исследовании К. К. Шапиро-Мендоза и др. (англ. С. К. Shapiro-Mendoza et al.) при сравнении 26 170 поздних недоношенных детей (34–36 недели) и 377 638 доношенных новорожденных с ГВ 37–41 выявлено, что рождение в недоношенном сроке ассоциируется с семикратным ростом заболеваемости, в то же время состояние здоровья матери оказывало на заболеваемость детей значимо меньшее влияние [6].

Маршрутизация беременных женщин с акушерской и соматической патологией приводит к значительному проценту рождения недоношенных детей, в т. ч. в позднем недоношенном сроке, что помимо прочего обосновывает цель создания перинатальных центров с наличием современных технологий для оказания медицинской помощи женщинам и новорожденным детям.

Цель исследования — провести анализ респираторной и церебральной заболеваемости и терапии поздних недоношенных детей.

Материалы и методы

Дизайн исследования — одноцентровое ретроспективное когортное наблюдательное исследование.

Условия проведения исследования — набор пациентов проходил на базе акушерского стационара № 1 Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) ретроспективно в период с 1 января по 31 декабря 2020 г.

Настоящее исследование является продолжением серии исследований по анализу респираторной и церебральной патологии у доношенных новорожденных [7–9].

Критерии соответствия. Выборка формировалась сплошным методом.

Критерий включения — поздние недоношенные новорожденные (ГВ 34⁰–36⁶ недель).

Критерий исключения — новорожденные, родившиеся в других гестационных сроках.

Целевые показатели исследования

Анализ проведен по 76 признакам, характеризующим анамнез беременности и родов, антропометрические показатели, клинические особенности течения заболевания, структуру диагнозов, особенности респираторной и антимикробной терапии, а также характер маршрутизации новорожденных внутри и вне перинатального центра:

- 1) факт и продолжительность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), неонатальное отделение (НО), отделение патологии новорожденных (ОПН);

- 2) проведение СРАР-терапии¹ в родовом зале; BinСРАР² и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в ОРИТН;
- 3) диагностированные церебральная ишемия (ЦИ), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), РДС, ТТН, ранний неонатальный сепсис (РНС), инфекция, специфичная для перинатального периода (ИСПП);
- 4) проведение антибактериальной терапии (АБТ).

Анализируемые данные получены из первичной медицинской документации (истории развития новорожденного и медицинской карты стационарного больного), а также из статистической базы данных ЕКПЦ.

Статистические методы

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы BioStat (AnalystSoft Inc., США). Количественные показатели измерялись по предмету соответствия нормальному распределению, для этого использовались критерии Шапиро — Уилка (при частоте признака менее 50) или Колмогорова — Смирнова (при частоте признака более 50). С учетом того, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, результаты представлены при помощи значений медианы (*англ.* Median, Me), нижнего и верхнего квартилей (*англ.* Lower and Upper Quartiles, Q₁; Q₃). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Формирование выборки исследования

Всего за 2020 г. в акушерском стационаре № 1 ЕКПЦ родилось 4 669 детей, из них доношенных новорожденных — 3 901 (83,5 %), недоношенных — 768 детей, из которых 508 родились в сроке гестации 34⁰–36⁶ недель (поздние недоношенные дети, составившие 10,8 % от всех новорожденных и 66,1 % от недоношенных детей).

Поздние недоношенные ($n = 508$) характеризовались следующим образом: ГВ — 35 [34,0; 36,0] недель; масса тела — 2 450 [2 180,0; 2 772,5] г; длина тела — 47 [45,0; 49,0] см при рождении; оценка по шкале Апгар на 1 минуте — 7 [6,0; 7,0] баллов, 5 минуте — 8 [7,0; 8,0] баллов; новорожденные мужского пола — 242/508 (47,6 %), женского — 266 (52,4 %).

Проведенный анализ беременности и родов показал, что поздние недоношенные новорожденные ($n = 508$) чаще рождались от одноплодной беременности (360/508; 70,8 %), в 142/508 случаях (27,9 %) от беременности двойней, 6/508 (1,1 %) — тройней. Беременности в 74/508 случаях (14,5 %) наступили в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У 125/508 матерей (24,6 %) новорожденных диагностирован сахарный диабет, в т. ч. гестационный. В течение беременности 124/508 женщинам (24,4 %) проведена стероидная профилактика РДС, из них полный курс (24 мг дексаметазона) получили 99/508 пациенток (17,4 %), неполный (менее 24 мг дексаметазона) — 25/508 женщин (4,9 %). Длительный безводный период (более 18 ч.) наблюдался у 25/508 пациенток (4,9 %). Дистресс в родах зафиксирован у 58/508 плодов (11,4 %), а родоразрешение путем кесарева сечения проведено более чем в половине случаев (300/508; 59,0 %).

¹ СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure).

² BinСРАР — биназальный СРАР (*англ.* Bi Nasal CPAP).

Анализ проведенной респираторной терапии пациентам общей выборки показал следующие особенности: любой вид респираторной терапии на каком-либо из этапов госпитализации в перинатальный центр — 283/508 (55,7 %); терапия кислородом в родовом зале — 3/508 (0,5 %); СРАР-терапия в родовом зале — 256/508 (50,3 %), продолжительность — 15 [10,0; 15,0] минут, интубация трахеи — 7/508 (1,3 %); ИВЛ в ОРИТН — 49/508 (9,6 %), продолжительность — 3 [1,0; 5,0] суток; BinCPAP — 198/508 (38,9 %), продолжительность — 1 [1,0; 1,0] сутки. Пневмоторакс в первые 24 ч. жизни зафиксирован у 2/508 пациентов (0,3 %); в обоих случаях не имел клинической значимости, признаков напряжения в грудной клетке и не потребовал дренирования.

В исследовании выделены основные диагнозы, с которыми пациенты лечились и наблюдались в отделениях ЕКПЦ:

- 1) ЦИ — 282/508 (55,5 %): легкой и средней степеней тяжести — 271/282 (96,0 %), тяжелой — 11/282 (4,0 %);
- 2) ВЖК — 94/508 (18,5 %): 1–2 степеней — 92/94 (97,8 %), 3–4 степеней — 2/94 (2,2 %) новорожденных;
- 3) дыхательные нарушения — 235/508 (46,2 %): РДС — 120/235 (50,8 %), ТТН — 115/235 (48,7 %);
- 4) ранняя неонатальная инфекция — 64/508 (12,5 %): врожденная пневмония — 26/64 (40,0 %); РНС — 22/64 (33,8 %); ИСПП — 16/64 (25,0 %);
- 5) гипербилирубинемия — 341/508 (67,1 %).

В анализ антимикробной терапии включены антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. АБТ среди новорожденных общей выборки получали 116/508 детей (22,8 %), из них 1 курса — 84/116 (72,4 %), 2 курса — 27/116 (23,2 %), 3 курса — 5/116 (4,3 %). Медиана общей продолжительности АБТ составила 7 [4,0; 9,0] суток, а дни лечения — 209,8.

Особенности маршрутизации общей выборки новорожденных следующие:

- 1) из родового зала в НО — 324/508 (63,7 %), в ОРИТН — 184/508 (36,2 %);
- 2) из НО в ОРИТН — 20/508 (3,9 %);
- 3) всего в ОРИТН — 204/508 (40,1 %), продолжительность госпитализации в ОРИТН — 1 [1; 3] сутки;
- 4) в ОПН — 417/508 (82,0 %), продолжительность лечения — 11 [9; 16] суток;
- 5) выписано домой без госпитализации в ОПН — 81/508 (15,9 %);
- 6) переведено в другую медицинскую организацию — 9/508 (1,7 %), диагнозы: динамическая кишечная непроходимость, атрезия пищевода, тромбоз портальной вены, перелом плечевой кости, гипоплазия дуги аорты, нарушение ритма сердца, дефект межжелудочковой перегородки, внутриутробный перитонит, постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия;
- 7) умерло — 2/508 (0,3 %): на 1 и 2 сутки жизни с диагнозом — ранний неонатальный сепсис;
- 8) медиана общей продолжительности госпитализации в перинатальный центр новорожденных группы выборки ($n = 508$) составила 13 [9,7; 19,0] суток.

Обсуждение

Резюме основных результатов

Проведенное исследование показало, что поздние недоношенные новорожденные составляют более 10 % всех новорожденных и 66 % от числа недоношенных в перинатальном

центре и характеризуются высокой заболеваемостью. Выделены основные нозологии: гипербилирубинемия (до 67 %), церебральная ишемия (до 55 %), ВЖК (до 18 %), РДС и ТТН (около 46 %), врожденная инфекция (12 %), ВПС (около 10 %). Более чем половине детей проведена какая-либо респираторная терапия и четверти новорожденных АБТ за время госпитализации в перинатальном центре. В ОРИТН госпитализировано около 40 % пациентов, в ОПН около 80 %. Медиана общей продолжительности госпитализации в перинатальном центре составила 13 суток.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести фактор одноцентрового наблюдения в течение непродолжительного периода (одного года), что может смещать значения анализируемых показателей.

Интерпретация результатов

По данным исследований, эпидемиология преждевременных родов в позднем недоношенном сроке составляет от 6 % до 11 % [10–12], что сопоставимо с нашими показателями в 10,8 %.

Среди анамнестических данных беременности и родов в исследуемой группе детей можно выделить доказанные факторы риска преждевременных родов. В настоящее время частота детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в популяции, составляет около 2 %, и этот показатель продолжает увеличиваться с каждым годом [13, 14]. В свою очередь, такие технологии ассоциированы с повышенным риском спонтанных преждевременных родов и низкой массы тела ребенка при рождении [15–17]. Многоплодная беременность чаще, чем одноплодная, завершается спонтанными преждевременными родами по причине более выраженного растяжения миометрия [18]. Вспомогательные репродуктивные технологии привели к увеличению числа многоплодных беременностей и, в свою очередь, спонтанных преждевременных родов [19]. В нашем исследовании 148 детей (29,1 %) родилось от многоплодной беременности, из них 142 ребенка — двойней, 6 детей — тройней. На долю ЭКО приходится 74 случая (14,5 %). Из 148 детей из многоплодной беременности лишь 46 (31,0 %) родилось с помощью ЭКО.

Прегестационный сахарный диабет у матери является фактором риска спонтанных преждевременных родов (ОШ — 1,6; 95 % ДИ — 1,2–2,2¹) и важным показанием для родоразрешения беременности до 37⁰ недель (ОШ — 8,1; 95 % ДИ — 6,0–10,9) [20]. Гестационный сахарный диабет (ГСД) ведет к большому числу осложнений со стороны матери, а у детей увеличивает частоту синдрома дыхательных нарушений после рождения [7, 21, 22]. ГСД увеличивает вероятность рождения крупного ребенка к сроку гестации или с макросомией, приводя к более частым осложнениям в родах [23]. В проведенном нами исследовании в четверти случаев зарегистрирован сахарный диабет у матери.

Стоит обратить внимание, что почти в 25 % случаев в группе исследования матерям во время беременности до 34 недели гестации проведена профилактика РДС дексаметазоном, что говорит о наличии риска преждевременных родов [24].

Отдельно стоит отметить преждевременное родоразрешение путем кесарева сечения, которое более чем в половине случаев выполняется при наличии показаний со стороны матери (преэклампсии, слабости родовой деятельности, длительного безводного периода и др.) и плода (например, дистресса плода, зарегистрированного в 58 случаях (11,4 %)). Так,

¹ ОШ — отношение шансов. ДИ — доверительный интервал.

по данным исследований, кесарево сечение при отсутствии родовой деятельности в 7 раз увеличивает риск развития дыхательных нарушений у новорожденного в сравнении с самостоятельными родами [25, 26].

В связи с перечисленными факторами мы видим, что клиническое состояние более половины детей в исследовании потребовало проведения респираторной терапии любого вида, в т. ч. СРАР на этапе родового зала (50 %), ИВЛ (10 %) и СРАР в неонатальной реанимации (до 40 % детей). В крупном шведском исследовании, в которое вошло около 1,7 млн новорожденных, показано, что поздние недоношенные дети в сравнении с доношенными ассоциировались с более высоким риском любых респираторных заболеваний (сОП¹ — 5,54; 95 % ДИ — 5,24–5,85), ТТН (сОП — 4,76; 95 % ДИ — 4,47–5,08), РДС (сОП — 46,53; 95 % ДИ — 38,59–56,10) и пневмоторакс (сОП — 2,99; 95 % ДИ — 2,50–3,58) [27]. Ранее проведенное нами исследование демонстрирует, что частота ТТН в группе доношенных новорожденных значительно ниже в сравнении с поздними недоношенными и сохраняется на уровне 6 % [8, 28]. Другое крупное исследование показывает, что помимо риска ТТН и РДС поздние преждевременные роды ассоциированы с инфекционной заболеваемостью — пневмонией (ОШ — 34 недели, 7,6; 95 % ДИ — 5,2–11,2) [25]. По данным нашего исследования, дыхательные нарушения вследствие РДС и ТТН после рождения наблюдались у 46 % детей, а вследствие врожденной инфекции (сепсиса, пневмонии и ИСПП) в 12 % случаев.

Большую озабоченность вызывают полученные результаты частоты церебрального повреждения — ЦИ (55,5 %) и ВЖК (18,5 %). Крупное популяционное исследование А. Миты и др. (англ. A. Mitha et al.) показало, что поздние недоношенные дети чаще имеют церебральное повреждение в отличие от доношенных новорожденных (ОР — 1,74, 95 % ДИ — 1,48–2,03) [27], а отдаленные исходы характеризуются более высокой частотой когнитивных нарушений в возрасте 6 лет [29], церебрального паралича [30], поведенческих нарушений [31], а также нарушениями со стороны зрения и слуха [32].

ВЖК возникает вследствие незрелости зародышевого матрикса в сосудистом сплетении и нарушения мозгового кровотока, связанного с гипоксией-ишемией, реперфузией, перепадами артериального и венозного давления [33]. Все перечисленные обстоятельства относятся в основном к недоношенным детям, а частота и тяжесть ВЖК возрастает с уменьшением срока гестации новорожденного [34]. Тяжелое ВЖК (3–4 степени) встречается редко даже в более ранних сроках гестации — 11 % и 7 % для 27 и 28 недель ГВ соответственно [35]. В исследуемой нами когорте выявлено всего 2 случая (0,3 %) тяжелого ВЖК.

По данным одного из исследований, частота развития гипербилирубинемии более чем в 10 раз выше у поздних недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными (47,7 % против 3,4 %) [36]; в нашем исследовании более 2/3 младенцев имели гипербилирубинемию — 341 (67,1 %). Эта патология связана с незрелостью путей конъюгации билирубина у недоношенных детей, а также более частым нарушением толерантности к энтеральному кормлению, замедляющему кишечно-печеночный метаболизм билирубина [27, 36].

Как итог, все перечисленные выше факторы повлияли на вероятность госпитализации в ОРИТН (40,1 %), ОПН (82,0 %) и общую продолжительность госпитализации с медианой 13 суток. Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследований, где частота госпитализации анализируемой когорты новорожденных в ОРИТН составила 36,5 % [25], а продолжительность госпитализации — 9–10 суток [34, 36]. Важным является десятикратное увеличение затрат на лечение поздних недоношенных новоро-

¹ сОП — скорректированный относительный риск.

жденных в сравнении с доношенными [37], однако в нашем исследовании этот показатель не оценивался.

Заключение

В результате проведенного исследования получены данные о высокой частоте респираторной (до половины случаев) и церебральной патологии (более 50 %), врожденной инфекции (до 12 %), потребности в проведении респираторной терапии более чем у половины детей и продолжительной госпитализации с медианой 13 суток у поздних недоношенных новорожденных.

Список источников | References

1. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022;6(2):106–115. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4).
2. Spong CY. Defining “term” pregnancy: Recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA*. 2013;309(23):2445–2446. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6235>.
3. Stewart DL, Barfield WD; Committee on Fetus and Newborn. Updates on an at-risk population: Late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20192760. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2760>.
4. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1139–1140. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437385.88715.4a>.
5. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):617–628. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>.
6. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223–232. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3629>.
7. Kovtun OP, Shestak EV, Ksenofontova OL. Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea of the newborn and allow predicting treatment tactics. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):71–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-71-75>.
8. Shestak EV, Kovtun OP, Ksenofontova OL, Dodrov DS. Efficacy and safety of standardized protocol of CPAP therapy for full-term newborns in delivery room at transient tachypnea: Clinical trial with historical control. *Current Pediatrics*. 2022;21(4):282–292. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2445>.
9. Shestak EV, Kovtun OP, Ksenofontova OL, Dodrov DS, Kalyakova NV. Respiratory strategies influencing the severity of transient tachypnea in newborns. *Vrach*. 2022;33(1):56–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-09>.
10. de Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;17(3):163–169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.02.003>.
11. Mento G, Nosarti C. The case of late preterm birth: Sliding forwards the critical window for cognitive outcome risk. *Translational Pediatrics*. 2015;4(3):214–218. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.06.02>.
12. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111–1124. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2257>.
13. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(3):1–28. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1>.
14. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):91–93. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1404371>.
15. Qin J, Sheng X, Wu D, Gao S, You Y, Yang T, et al. Adverse obstetric outcomes associated with in vitro fertilization in singleton pregnancies: A prospective cohort study. *Reproductive Sciences*. 2017;24(4):595–608. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719116667229>.
16. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: Meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(1):43–53. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.18930>.

17. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertility and Sterility*. 2015;103 (4):888–895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.119>.
18. Turton P, Arrowsmith S, Prescott J, Ballard C, Bricker L, Neilson J, et al. A comparison of the contractile properties of myometrium from singleton and twin pregnancies. *PLoS One*. 2013;8(5):e63800. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063800>.
19. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1998;41(1):3–11. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003081-199803000-00005>.
20. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, et al.; The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(6):1520–1524. DOI: <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107621>.
21. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1998;152(3):249–254. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.3.249>.
22. Shestak EV, Kovtun OP. Transient tachypnea of the newborn: Pathogenesis, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics*. 2022;21(1):11–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2381>.
23. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991–2002. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
24. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology*. 2023; 120(1):3–23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528914>.
25. Consortium on Safe Labor; Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4):419–425. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1015>.
26. Ryan CA, Hughes P. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: Influence of timing of elective caesarean section. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1995;102(10):843–844. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10861.x>.
27. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35–36 weeks of gestation: A Swedish Nationwide Population-based Study. *The Journal of Pediatrics*. 2021;233:43–50.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.066>.
28. Kalyakova NV, Shestak EV, Dodrov DS. Clinical rationale for the treatment tactics of term patients diagnosed with transient neonatal tachypnoea without parenteral nutrition. *Ural Medical Journal*. 2021;20(5):29–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-29-34>.
29. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*. 2010;126(6):1124–1131. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1536>.
30. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(4):374.e1–374.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015>.
31. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(3):262–273. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706475>.
32. Seikku L, Gissler M, Andersson S, Rahkonen P, Stefanovic V, Tikkanen M, et al. Asphyxia, neurologic morbidity, and perinatal mortality in early-term and postterm birth. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20153334. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3334>.
33. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatric Research*. 2010;67(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>.
34. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–456. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>.
35. Leone A, Ersfeld P, Adams M, Schiffer PM, Bucher HU, Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatrica*. 2012;101(1):e6–e10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02459.x>.
36. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775–780. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.775>.
37. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123(2):653–659. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1439>.

Информация об авторах

Евгений Вячеславович Шестаков  — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, анестезиолог-реаниматолог, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия; заведующий молодежной научной лабораторией промышленного дизайна и реинжиниринга медицинского оборудования, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: shestakev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: usma@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Екатерина Алексеевна Мыларщикова — неонатолог отделения патологии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия.

E-mail: brusnikaff@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1036-4586>

Юлия Игоревна Нечаева — неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yulianech2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1260-6133>

Information about the authors

Evgenii V. Shestakov  — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Anesthesiologist-Resuscitator, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia; Head of the Youth Scientific Laboratory of Industrial Design and Reengineering of Medical Equipment, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: shestakev@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: usma@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Ekaterina A. Mylarshchikova — Neonatologist of the Department of Newborn Pathology, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: brusnikaff@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1036-4586>

Iuliia I. Nechaeva — Neonatologist of the Neonatal Intensive Care Unit, Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yulianech2@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1260-6133>

Рукопись получена: 13 июня 2024. Одобрена после рецензирования: 22 августа 2024. Принята к публикации: 11 октября 2024.

Received: 13 June 2024. Revised: 22 August 2024. Accepted: 11 October 2024.

УДК 618.7-022-02-036.1-08

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.18>

<https://elibrary.ru/CZALAA>



Клиническая характеристика и результаты лечения женщин с различными формами инфекционно-воспалительных заболеваний послеродового периода

Оксана Вячеславовна Лазарева¹✉, Сергей Владимирович Баринов¹, Ефим Муневич Шифман^{2,3}, Людмила Леонидовна Шкабарня⁴, Юлия Игоревна Тирская¹, Татьяна Владимировна Кадцына¹, Юрий Игоревич Чуловский¹, Анастасия Евгеньевна Пуха¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Областная клиническая больница, Омск, Россия

✉ lazow@mail.ru

Аннотация

Введение. Вопросы ведения родильниц с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ) крайне актуальны в современных условиях.

Цель исследования — представить клиническую характеристику и особенности лечения родильниц с различными формами ИВЗ послеродового периода.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обследование 181 родильниц с ИВЗ, которые были разделены на 3 группы: А ($n = 122$) — пациентки с неосложненным эндометритом; В ($n = 43$) — с осложненными формами (несостоятельностью шва, метротромбофлебитом); С ($n = 16$) — с тяжелыми септическими осложнениями (параметритом, акушерским перитонитом).

Результаты. В группах В и С достоверно чаще диагностирован хориоамнионит в сравнении с группой А ($p_{A-B} = 0,002$, $p_{A-C} < 0,001$). При поступлении количество баллов по шкале NEWS2 статистически значимо выше в группах В ($p = 0,050$) и С ($p = 0,007$) в сравнении с группой А. У 25,42 % обследуемых отмечалось несовпадение назначенной эмпирической антибактериальной терапии высеваемому патогену. В группе В органосберегающая операция проведена у 55,81 % родильниц на 6,5 [4,8; 11,0] сутки, гистерэктомия — на 9,0 [6,0; 12,0] сутки после родов.

Заключение. Хориоамнионит в родах, оценка состояния по шкале NEWS2 в 2 и более баллов предполагают развитие осложненных форм послеродового эндометрита. При лечении следует отдавать предпочтение антибиотикам групп аминопенициллинов, амоксициллина и ингибиторов бета-лактамаз, карбапенемов и своевременно принимать решение о проведении повторного оперативного вмешательства, позволяющего выполнить органосберегающую операцию.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, послеродовый период, послеродовый эндометрит, акушерский перитонит, несостоятельность шва, интегральные шкалы, органосберегающая операция, гистерэктомия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на включение и участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 140 от 13 октября 2021 г.).

Для цитирования: Клиническая характеристика и результаты лечения женщин с различными формами инфекционно-воспалительных заболеваний послеродового периода / О. В. Лазарева, С. В. Баринов, Е. М. Шиф-

ман [и др.] // Уральский медицинский журнал. Т. 23, № 6. С. 18–34. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.18>.
EDN: <https://elibrary.ru/CZALAA>.

Clinical Characteristics and Treatment Results of Women with Various Forms of Infectious and Inflammatory Diseases of the Postpartum Period

Oksana V. Lazareva¹✉, Sergey V. Barinov¹, Efim M. Shifman^{2,3}, Lyudmila L. Sckabarnya⁴, Yulia I. Tirskaia¹, Tatyana V. Kadtsyna¹, Jurij I. Chulovskij¹, Anastasiya E. Pukha¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

✉ lazow@mail.ru

Abstract

Introduction. The issues of managing postpartum women with infectious and inflammatory diseases (IID) are extremely relevant in modern conditions.

The aim of the study is to present the clinical characteristics and features of treatment of women in labor with various forms of postpartum pulmonary dysfunction.

Materials and methods. A retrospective examination of 181 postpartum mothers with IID was carried out, who were divided into 3 groups: A ($n = 122$) — patients with uncomplicated endometritis; B ($n = 43$) — with complicated forms (suture failure, metrothrombophlebitis); C ($n = 16$) — with severe septic complications (parametritis, obstetric peritonitis).

Results. In groups B and C, chorioamnionitis was statistically significantly more often diagnosed during labor compared to uncomplicated endometritis ($p_{A-B} = 0.002$, $p_{A-C} < 0.001$). In the integrated the number of points on the NEWS2 scale was statistically significantly higher in group B ($p = 0.050$) and group C ($p = 0.007$) compared to group A. In 25.42 % of the subjects, there was a discrepancy between the prescribed empirical antibacterial therapy and the pathogen isolated. In group B, organ-preserving surgery was performed in 55.81 % of the mothers on day 6.5 [4.8; 11.0], and hysterectomy was performed on day 9.0 [6.0; 12.0] after delivery.

Conclusion. Chorioamnionitis during childbirth, a score on the NEWS2 scale of 2 or more points suggests the development of complicated forms of postpartum endometritis. When treating, preference should be given to antibiotics of the aminopenicillin group, amoxicillin and beta-lactamase inhibitors, carbapenems and a timely decision should be made on repeated surgical intervention, allowing for organ-preserving surgery.

Keywords: infectious and inflammatory diseases, postpartum period, postpartum endometritis, obstetric peritonitis, suture failure, integral scales, organ-sparing surgery, hysterectomy

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. All participants in the study signed an informed consent. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 140 dated 13 October 2021).

For citation: Lazareva OV, Barinov SV, Shifman EM, Sckabarnya LL, Tirskaia YI, Kadtsyna TV, et al. Clinical characteristics and treatment results of women with various forms of infectious and inflammatory diseases of the postpartum period. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):18–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.18>. EDN: <https://elibrary.ru/CZALAA>.

© Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И., Пуха А. В., 2024

© Lazareva O. V., Barinov S. V., Shifman E. M., Sckabarnya L. L., Tirskaia Y. I., Kadtsyna T. V., Chulovskij J. I., Pukha A. E., 2024

Список сокращений

АД — артериальное давление

ИБЗ — инфекционно-воспалительные заболевания

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

Me — медиана (*англ.* Median)

NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения 2 (*англ.* National Early Warning Score 2)

PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (*англ.* Arterial Partial Pressure of Carbon Dioxide)

pH — водородный показатель (*лат.* pondus Hydrogenii)

pO₂ — парциальное давление кислорода в крови (*англ.* Arterial Partial Pressure of Oxygen)

Q₁ & Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

qSOFA — упрощенная последовательная оценка органной недостаточности (*англ.* Quick Sequential Organ Failure Assessment)

SIRS — синдром системной воспалительной реакции (*англ.* Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания (ИБЗ) послеродового периода занимают ведущие позиции в структуре причин материнской смертности и являются актуальной медико-социальной проблемой в условиях демографического кризиса, несмотря на совершенствование системы оказания медицинской помощи [1–3]. Послеродовый эндометрит — распространенное инфекционное заболевание послеродового периода, которое является основой для генерализации инфекции и развития воспалительных осложнений, выходящих за пределы матки, таких как несостоятельность шва, параметрит, пельвиоперитонит, акушерский перитонит [4].

В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты оперативного родоразрешения. Несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, кесарево сечение остается сложной операцией и создает дополнительный риск для возникновения послеоперационных осложнений, среди которых преобладают воспалительные процессы. Риск развития инфекционных осложнений после кесарева сечения в 20 раз выше, чем после естественных родов [5, 6]. Эндометрит после оперативного родоразрешения отличается тяжелым течением, частым развитием осложненных форм, приводящих к повторной лапаротомии, гистерэктомии и нарушению репродуктивного здоровья и качества жизни женщины [7,8].

Степень тяжести ИБЗ послеродового периода определяется тремя основными компонентами: инфекцией, ответной реакцией организма на инфекцию и органной дисфункцией. Клинические проявления послеродовых ИБЗ варьируются от легких до тяжелых форм и не всегда соответствуют активности инфекционного процесса, что нередко приводит к их поздней диагностике и генерализации процесса, как следствие развитию осложненных форм: несостоятельности шва, метротромбофлебиту, параметриту, акушерскому перитониту [9]. Основным риском развития этих осложнений является оперативное родоразрешение. Среди рисков развития осложнений ИБЗ послеродового периода выделя-

ют экстренность операции, патологическую кровопотерю, расширение объема операции и технические погрешности в ходе ее выполнения, предлежание плаценты в рану, использование реактогенного шовного материала, неадекватную санацию матки, отсутствие интраоперационной антимикробной профилактики и резистентность патогенной микрофлоры [4, 6]. Осложненные формы послеродового эндометрита нередко требуют проведения повторного оперативного вмешательства, направленного на удаление очага инфекции. Проведение органосохраняющих операций при развитии осложненных форм ИВЗ послеродового периода является чрезвычайно важным в современных условиях и стало возможным благодаря появлению антимикробных средств нового поколения и методам экстракорпоральной детоксикации. К сожалению, нет четких критериев для выбора тактики оперативного вмешательства при осложненных формах послеродовых ИВЗ. Существуют определенные риски развития грозных осложнений после проведения органосберегающих операций. При выборе этой операции необходимо, чтобы медицинской учреждение обладало определенными условиями ведения таких больных: многопрофильным стационаром, способным обеспечить квалифицированную помощь смежными специалистами (хирургами, урологами, трансфузиологами и др.); реанимационным отделением с возможностью проведения экстракорпоральных методов лечения. Также необходима адекватная оценка клинической ситуации — наличие сепсиса является противопоказанием к сохранению матки.

В медицине применяются различные шкалы для стандартизации в оценке состояния пациентов и прогнозе развития осложнений. Для выявления пациенток с неблагоприятным исходом при септических заболеваниях в клинической практике используются критерии синдрома системной воспалительной реакции (*англ.* Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), а также интегральные шкалы [10, 11]. Шкала qSOFA¹ рекомендуется как инструмент для идентификации пациентов с риском развития сепсиса. Количество баллов 2 и более является сильным предиктором неблагоприятного исхода [12]. Шкала NEWS2² служит для стандартизации осмотра и раннего выявления рисков клинического ухудшения, а также обеспечения преемственности при оказании медицинской помощи [13].

Массовое использование антибиотиков и резистентность к ним, выработанная микроорганизмами, являются важными вопросами, с которыми мы имеем дело в течение последних десятилетий при лечении ИВЗ [14]. Нерациональное применение антибактериальных препаратов в акушерской практике создало условия для селекции штаммов с приобретенной устойчивостью к антибиотикам из нескольких фармакологических групп, используемых для лечения родильниц с ИВЗ [15, 16].

Вопросы изучения клинико-лабораторных характеристик и особенностей лечения родильниц с ИВЗ послеродового периода требуют изучения для предотвращения осложнений, приводящих к нарушению здоровья женщины.

Цель исследования — представить клиническую характеристику и особенности лечения родильниц с различными формами ИВЗ послеродового периода.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе гинекологического отделения перинатального центра Областной клинической больницы (Омск) — многопрофильного стационара, оказывающего

¹ qSOFA — упрощенная последовательная оценка органной недостаточности (*англ.* Quick Sequential Organ Failure Assessment).

² NEWS2 — национальный индекс раннего предупреждения 2 (*англ.* National Early Warning Score 2).

помощь родильницам с инфекционно-воспалительными осложнениями послеродового периода. Выполнено ретроспективное контролируемое исследование, в которое включена 181 родильница с ИВЗ послеродового периода, подвергшаяся лечению за период с 2013 по 2023 г. Все пациентки госпитализированы с диагнозом — послеродовой эндометрит.

Проведен анализ данных анамнеза, особенностей родоразрешения, течения послеродового периода. Оценивался соматический статус, включающий в себя общее состояние, уровень сознания по шкале комы Глазго, температуру тела, артериальное давление (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД) и сердечных сокращений (ЧСС). Выполнялась интегральная оценка состояния родильниц с использованием критериев SIRS (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; ЧСС >90 ударов в мин.; ЧДД >20 движений в мин. или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2^1 <32$ мм рт. ст.); лейкоциты крови $>12 \times 10^9/\text{мл}$, или $<4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $>10\%$), шкал qSOFA (оценка по шкале комы Глазго, систолическое АД в мм рт. ст.; ЧДД в мин.), NEWS2 (ЧДД в мин.; периферическая сатурация кислорода в %; потребность в оксигенации; систолическое АД в мм рт. ст.; ЧСС в мин.; температура тела в $^{\circ}\text{C}$; нарушение сознания) [13]. Проводилась оценка лабораторных (развернутого и биохимического анализов крови, коагулограммы, показателей кислотно-основного состояния, уровня интоксикации по методу Малаховой [17], бактериологического исследования отделяемого полости матки и брюшной полости) и инструментальных (трансвагинального ультразвукового исследования малого таза) методов исследования.

Родильницы разделены на 3 группы: А ($n = 122$) — пациентки с неосложненными формами эндометрита, подвергшиеся консервативному лечению; В ($n = 43$) — с осложненными формами (несостоятельностью шва после кесарева сечения, метротромбофлебитом); С ($n = 16$) — с тяжелыми осложнениями (параметритом, акушерским перитонитом).

Критерии включения в исследование: наличие ИВЗ послеродового периода после кесарева сечения (послеродового эндометрита, несостоятельности шва после кесарева сечения, метротромбофлебита, параметрита, акушерского перитонита); возраст от 16 до 49 лет.

Критерии исключения: возраст младше 16 лет; родильницы с активным течением специфических инфекционных (туберкулеза, вирусных гепатитов В, С) и венерических (сифилиса, гонореи) заболеваний; женщины с COVID-19, тяжелой экстрагенитальной патологией; пациентки после родов, случившихся вне стен лечебного учреждения; наличие документально подтвержденного врожденного либо приобретенного иммунодефицита, в т. ч. связанного с приемом препаратов (иммуносупрессоров, цитостатиков); наличие любого онкологического заболевания в течение 3 лет до включения в исследования, за исключением полностью излеченного рака *in situ*.

Всем пациенткам групп В и С выполнено повторное хирургическое вмешательство. Условия для проведения органосохраняющей операции: несостоятельность шва на фоне послеродового эндометрита с распространением воспалительного процесса не более чем на 2 см выше и ниже линии рубца, отсутствие генерализации процесса с развитием гнойно-некротического панметрита, акушерского перитонита [18]. После релапаротомии, рассечения пузырно-маточной складки выполнялось низведение мочевого пузыря, затем иссекался некротически измененный шов на матке в пределах здоровых тканей на 2 см выше и ниже линии рубца и накладывались вторичные отдельные швы с использованием полусинтетических рассасывающих нитей (рис. 1).

¹ PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (*англ.* Arterial Partial Pressure of Carbon Dioxide).

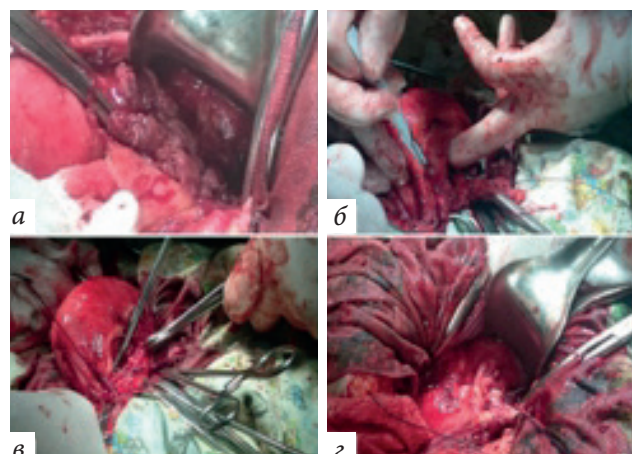


Рис. 1. Этапы проведения органосохраняющей операции при эндометриите после кесарева сечения и несостоятельности шва на матке:

- а* — вид несостоятельности шва после кесарева сечения при эндометриите;
б — иссечение некротически измененного шва; *в* — наложение вторичных швов;
г — вид матки после проведенной органосохраняющей операции

Гистерэктомия выполнялась всем пациенткам группы С (рис. 2).

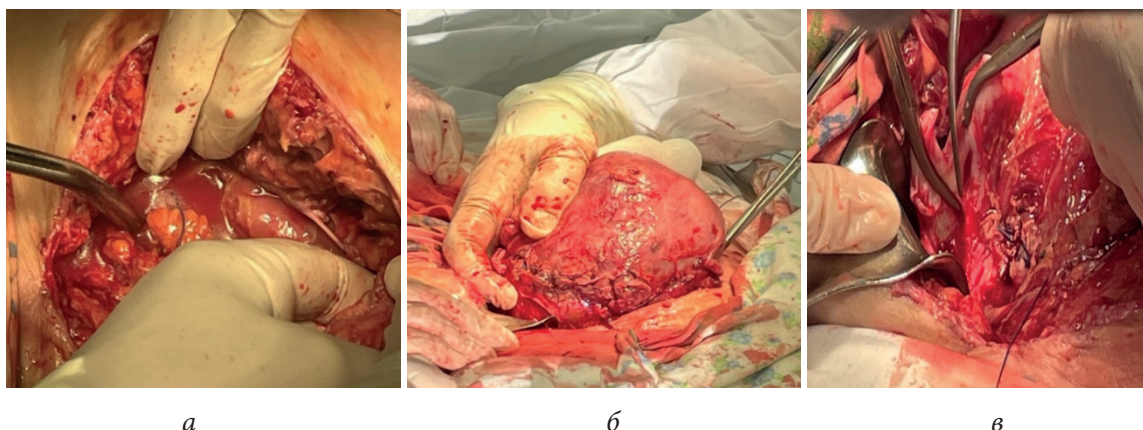


Рис. 2. Прогрессирующий эндометрит. Акушерский перитонит:

- а* — перитонит; *б* — нагноившийся шов на матке после операции кесарева сечения; *в* — гнойный панметрит

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи интегральных систем комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Перекрестные данные представлены в виде частот, процентных долей и статистики χ^2 -критерия Пирсона с определением *p*-значения. Для нормально распределенных переменных вычислялись среднее значение и стандартное отклонение. Для ненормально распределенных переменных вычислялись медиана (англ. Median, Me), первый и третий квартили (англ. First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3) в форме Me [Q_1 ; Q_3]. Для оценки статистической значимости различий между количественными признаками использовался *U*-тест Манна — Уитни. Для сравнения количественных показателей двух зависимых (парных) выборок для 1 и 3 дней лечения использовался парный ранговый тест Уилкоксона. Проверка нормальности распределения значений переменных выполнялась с помощью

критерия Шапиро (shapiro.test). В процедурах сравнения групп p критическое принималось равным 0,050.

Результаты

Средний возраст обследуемых женщин составил $(27,30 \pm 4,48)$ лет. Пациентки исследуемых групп сопоставимы по возрасту: $A — (26,10 \pm 5,21)$ лет; $B — (27,50 \pm 6,88)$; $C — (29,10 \pm 5,15)$ лет. 95/181 (52,49 %) родильниц — первородящие: $A — 68/122$ (55,74 %); $B — 20/43$ (46,51 %) ($p_{A-B} = 0,30$); $C — 7/16$ (43,75 %) ($p_{A-C} = 0,37$). Срок беременности на момент родоразрешения составил 37 [37; 40] недель: $A — 39$ [38; 40]; $B — 39$ [37; 40] ($p_{A-B} = 0,91$); $C — 38$ [36; 40] ($p_{A-C} = 0,65$).

Кесарево сечение выполнялось по экстренным показаниям у 150/181 (82,87 %) женщин: $A — 101/122$ (82,79 %); $B — 35/43$ (81,39 %) ($p_{A-B} = 0,83$); $C — 14/16$ (87,5 %) ($p_{A-C} = 0,65$). Кровопотеря во время операции составила 600 [600; 700] мл: $A — 620$ [600; 700]; $B — 640$ [600; 700] ($p_{A-B} = 0,97$); $C — 650$ [600; 720] ($p_{A-C} = 0,33$). Из особенностей кесарева сечения:

- перевязка маточных сосудов выполнена 47/181 (25,97 %) пациенткам: $A — 36/122$ (29,51 %); $B — 8/43$ (18,60 %) ($p_{A-B} = 0,160$); $C — 3/16$ (18,75 %) ($p_{A-C} = 0,370$);
- реконструктивно-пластическая операция по поводу вставания плаценты проведена 4/181 (2,21 %) женщинам: $A — 2/122$ (1,64 %); $B — 1/43$ (2,33 %) ($p_{A-B} = 0,770$); $C — 1/16$ (6,25 %) ($p_{A-C} = 0,240$).

Хориоамнионит в родах имел место у 12/181 (6,63 %) женщин: $A — 1/122$ (0,82 %); $B — 5/43$ (11,63 %) ($p_{A-B} = 0,002$); $C — 6/16$ (37,5 %) ($p_{A-C} < 0,001$).

Диагноз «эндометрит» у родильниц выставлен на 5,00 [3,00; 11,00] сутки послеродового периода: $A — 8,50$ [5,25; 10,75]; $B — 7,00$ [3,00; 11,00] ($p_{A-B} = 0,41$); $C — 3,50$ [2,50; 8,00] ($p_{A-C} = 0,04$) (табл. 1).

Таблица 1

Время начала заболевания, абс. (%)

Сутки после родов	Группа А, $n = 122$	Группа В, $n = 43$	Группа С, $n = 16$
До 3	14 (11,48)	11 (25,58)	7 (43,75)
4–7	24 (19,67)	12 (27,91)	3 (18,75)
8–11	45 (36,88)	8 (18,60)	2 (12,50)
12–20	33 (27,05)	7 (16,28)	2 (12,50)
Свыше 20	6 (4,92)	5 (11,63)	2 (12,50)

Госпитализированы в стационар из дома после выписки из родовспомогательного учреждения 87/181 (48,07 %) пациенток: $A — 71/122$ (58,20 %); $B — 12/43$ (27,91 %); $C — 4/16$ (25,00 %); из родильных домов, где произошли роды, — 62/181 (34,25 %) женщины: $A — 27/122$ (22,13 %); $B — 25/43$ (58,14 %); $C — 10/16$ (62,50 %); переведены из учреждений первого уровня — 32/181 (17,68 %) родильницы: $A — 24/122$ (19,67 %); $B — 6/43$ (13,95 %); $C — 2/16$ (12,50 %).

Основным клиническим симптомом являлась фебрильная температура тела ($>38^\circ\text{C}$), которая диагностирована у 144/181 (79,56 %) обследуемых: $A — 106/122$ (86,89 %); $B — 28/43$ (65,12 %) ($p_{A-B} = 0,002$); $C — 10/16$ (62,5 %) ($p_{A-C} = 0,010$). Также наблюдались:

- боль в животе — у 59/181 (32,60 %) пациенток: $A — 34/122$ (27,88 %); $B — 19/43$ (44,19 %) ($p_{A-B} = 0,050$); $C — 6/16$ (37,5 %) ($p_{A-C} = 0,430$);

- гнойные выделения — у 38/181 (20,99 %) родильниц: $A — 31/122$ (25,41 %); $B — 5/43$ (11,63 %) ($p_{A-B} = 0,060$); $C — 2/16$ (12,5 %) ($p_{A-C} = 0,260$);
- кровотечение из половых путей — у 22/181 (12,15 %) женщин: $A — 16/122$ (13,11 %); $B — 6/43$ (13,95 %) ($p_{A-B} = 0,890$);
- парез кишечника — у 6/181 (3,31 %) обследуемых: $B — 2/43$ (4,65 %); $C — 4/16$ (25,00 %).

С учетом клинических показателей проведена оценка состояния родильниц при поступлении с использованием интегральных шкал qSOFA и NEWS2 (табл. 2).

Таблица 2

Интегральная оценка состояния родильниц при поступлении, Ме [Q_1 ; Q_3]

Изучаемый показатель	Группа A, $n = 122$	Группа B, $n = 43$	Группа C, $n = 16$	p_{A-B}	p_{A-C}
qSOFA, балл	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,120	0,290
NEWS2, балл	1,50 [0,75; 2,00]	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,50; 3,50]	0,050	0,007

Примечания: для сравнения переменных использован U-критерий Манна — Уитни; за статистически значимый уровень различий принято значение $p \leq 0,050$ (выделено полужирным начертанием).

SIRS имел место у 62/181 (34,25 %) обследуемых: $A — 32/122$ (26,23 %); $B — 17/43$ (39,53 %) ($p_{A-B} = 0,150$); $C — 13/16$ (81,25 %) ($p_{A-C} = 0,040$; $p_{B-C} = 0,010$). Сепсис развился у 2/181 (1,10 %) пациентов: $B — 1/43$ (2,35 %); $C — 1/16$ (6,25 %).

Результаты бактериологического исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота встречаемости патогенных микроорганизмов у обследуемых пациенток, абс. (%)

Микроорганизм	Группа A, $n = 122$	Группа B, $n = 43$	Группа C, $n = 16$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 (24,59)	27 (62,79)	11 (68,75)
<i>Enterococcus faecalis</i>	39 (31,97)	24 (55,81)	6 (37,50)
<i>Escherichia coli</i>	41 (33,61)	23 (53,49)	9 (56,25)
<i>Enterococcus faecium</i>	12 (9,84)	26 (60,46)	6 (37,50)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1,64)	3 (6,98)	2 (12,50)
<i>Candida albicans</i>	5 (4,10)	1 (2,32)	2 (12,50)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (6,56)	3 (6,98)	3 (18,75)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12 (9,84)	4 (9,30)	—
<i>Peptostreptococcus spp</i>	8 (6,56)	3 (6,98)	—
<i>Streptococcus anginosus</i>	—	—	1 (6,25)
<i>Staphylococcus warneri</i>	2 (1,64)	1 (2,32)	—
<i>Pantoea agglomerans</i>	1 (0,82)	3 (6,98)	—

Также проанализированы данные о резистентности патогенных микроорганизмов к основным группам антибактериальных препаратов, используемых для лечения родильниц (табл. 4).

Таблица 4

**Резистентность патогенной микрофлоры
к основным группам антибактериальных препаратов, %**

Препарат	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>	<i>A. baumannii</i>
Цефалоспорины третьего поколения	29,41	4,35	65,75	—	100
Фторхинолон	—	33,33	13,40	47,73	100
Аминопенициллины	10,29	5,80	17,81	63,64	—
Амоксициллин ингибиторы бета-лактамаз	—	4,35	39,73	4,54	—
Карбапенемы	10,29	—	2,74	20,45	100
Клиндамицин	22,06	—	—	—	—
Аминогликозиды	—	—	27,40	—	100
Ванкомицин	—	—	—	6,82	—

Гематомы послеоперационного шва, по данным ультразвукового исследования, имели место у 17/43 (39,53 %) и 3/16 (18,75 %) пациенток групп В и С соответственно.

Всем родильницам при поступлении начато лечение, включающее в себя проведение эмпирической антибактериальной терапии, согласованное с клиническим фармакологом. Однако у некоторых пациенток отмечалось несовпадение антибактериальной терапии с чувствительностью выявленной микрофлоры: А — 30/122 (24,59 %); В — 12/43 (27,91 %); С — 4/16 (25,00 %). В последующем проведена смена антибактериальных препаратов с учетом чувствительности микрофлоры.

У родильниц групп В и С выполнено повторное оперативное вмешательство. Показания для лапаротомии:

- в группе В: несостоятельность шва после кесарева сечения — 24/43 (55,81 %); мезотромбофлебит — 9/43 (20,93 %); прогрессирующий эндометрит — 10/43 (23,26 %);
- С: акушерский перитонит — 14/16 (87,50 %); параметрит — 2/16 (12,50 %).

В группе В объем оперативного вмешательства в виде органосберегающей операции выполнен у 24/43 (55,81 %) пациенток, гистерэктомии — у остальных 19/43 (44,19 %). У 1/16 (6,25 %) женщины группы С выполнена органосберегающая операция, однако, вследствие прогрессирования воспалительного процесса, ей через 5 суток проведена тотальная гистерэктомия; остальные 15/16 (93,75 %) пациенток группы С оперированы в объеме тотальной гистерэктомии с маточными трубами.

В группе В органосберегающая операция выполнялась на 6,50 [4,80; 11,00] сутки после родов, гистерэктомия — 9,00 [6,00; 12,00] ($p = 0,840$). В этой группе время, прошедшее с момента диагностики эндометрита до проведения органосохраняющей операции, составило 1,00 [0,00; 3,50] день, гистерэктомии — 3,00 [1,00; 5,00] суток ($p = 0,340$). В группе С оперативное лечение выполнено на 6,00 [2,75; 15,50] сутки после родов (на 3,00 [1,75; 8,00] — после диагностики эндометрита).

В послеоперационном периоде родильницы группы В лечились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение 2 [1; 3] суток, С — 4 [3; 5] суток.

Проведена оценка показателей интегральных шкал в динамике при поступлении и на 3 сутки лечения (табл. 5).

Таблица 5

Интегральная оценка состояния родильниц при проведении терапии, Ме [Q₁; Q₃]

Изучаемы показатель	Группа А, n = 122			Группа В, n = 43			Группа С, n = 16		
	1 сутки	3 сутки	p	1 сутки	3 сутки	p	1 сутки	3 сутки	p
qSOFA, балл	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,770	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,610	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,75]	0,580
NEWS2, балл	1,50 [0,75; 2,00]	0,00 [0,00; 0,50]	0,001	2,00 [1,00; 3,00]	0,50 [0,00; 1,00]	0,008	2,00 [1,50; 3,50]	1,00 [0,25; 1,75]	0,540

Примечания: для сравнения переменных использован критерий Уилкоксона; за статистически значимый уровень различий принято значение $p \leq 0,050$ (выделено полужирным начертанием).

Изменения клинико-лабораторных показателей на 3 сутки терапии представлены в табл. 6.

Таблица 6

Значение гематологических показателей при проведении терапии, Ме [Q₁; Q₃]

Изучаемый показатель	Группа А, n = 122			Группа В, n = 43			Группа С, n = 16		
	1 сутки	3 сутки	p	1 сутки	3 сутки	p	1 сутки	3 сутки	p
Гемоглобин (115,0–145,0), г/л	108,00 [99,00; 118,00]	110,00 [101,00; 116,00]	0,910	97,50 [89,25; 107,00]	91,00 [83,00; 99,00]	0,210	92,00 [77,00; 105,25]	83,50 [74,00; 97,00]	0,610
Лейкоциты (4,0–9,0), 10 ⁹ /л	9,80 [6,30; 12,00]	6,75 [5,30; 7,30]	0,003	12,90 [10,50; 14,20]	9,15 [7,85; 12,30]	0,040	15,20 [12,50; 17,40]	11,40 [9,90; 16,90]	0,260
Палочкоядерные нейтрофилы (1,0–6,0), %	6,00 [3,00; 9,50]	3,00 [1,00; 4,75]	0,030	10,00 [4,00; 15,50]	4,00 [2,00; 7,00]	0,050	10,00 [7,00; 18,00]	4,00 [2,00; 8,00]	0,710
Лимфоциты (18,0–40,0), %	19,50 [14,80; 24,80]	23,50 [19,00; 29,30]	0,010	14,00 [11,00; 16,00]	17,50 [12,50; 22,50]	0,050	7,00 [5,00; 9,00]	10,50 [8,00; 12,00]	0,680
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч.	37,00 [20,00; 55,00]	35,50 [14,25; 48,00]	0,570	51,00 [42,00; 54,00]	44,50 [36,50; 58,00]	0,400	53,00 [41,30; 61,00]	52,00 [32,80; 61,80]	0,810
Тромбоциты (150,0–400,0), 10 ⁹ /л	311,00 [234,00; 402,00]	309,00 [249,00; 369,00]	0,890	274,00 [194,00; 330,00]	270,00 [204,00; 341,00]	0,300	295,00 [218,00; 345,00]	301,00 [271,00; 357,00]	0,840
Лейкоцитарный индекс интоксикации, у. е.	6,10 [3,40; 7,10]	2,00 [1,40; 3,50]	0,010	6,10 [4,60; 9,80]	4,00 [3,40; 5,30]	0,070	7,30 [6,10; 14,70]	5,30 [4,40; 7,00]	0,410
С-реактивный белок, мг/л	135,00 [75,00; 181,00]	54,00 [7,50; 33,00]	0,060	170,00 [88,00; 210,00]	67,40 [46,50; 103,00]	0,050	210,00 [91,00; 310,00]	108,00 [120,00; 144,00]	0,060
Белок (65,0–85,0), г/л	63,00 [58,80; 70,00]	68,00 [63,00; 75,00]	0,820	58,00 [50,00; 62,00]	54,60 [45,20; 55,30]	0,060	54,00 [47,00; 57,00]	44,60 [39,00; 48,00]	0,030
Общий билирубин (3,4–21,0), мкмоль/л	6,80 [5,40; 8,80]	6,90 [5,10; 9,20]	0,420	6,90 [5,08; 11,80]	5,90 [4,65; 7,10]	0,140	6,90 [5,20; 9,40]	3,85 [3,75; 5,75]	0,280

Исследуемый показатель	Группа А, n = 122			Группа В, n = 43			Группа С, n = 16		
	1 сутки	3 сутки	<i>p</i>	1 сутки	3 сутки	<i>p</i>	1 сутки	3 сутки	<i>p</i>
Креатинин (53,0–97,0), мкмоль/л	74,50 [64,80; 77,00]	75,20 [58,60; 76,30]	0,730	57,00 [52,00; 68,00]	56,00 [52,30; 83,80]	0,810	61,50 [49,50; 76,50]	50,50 [45,50; 56,50]	0,460
Мочевина (2,7–7,5), ммоль/л	3,20 [2,80; 4,05]	3,40 [2,70; 4,50]	0,510	3,35 [2,60; 4,88]	3,50 [2,48; 5,35]	0,720	3,60 [3,10; 4,30]	2,80 [1,80; 4,65]	0,320
Лактатдегидрогеназа (200,0–400,0), у/л	280,00 [190,00; 320,00]	260,00 [180,00; 280,00]	0,720	442,00 [344,00; 450,00]	259,00 [194,00; 447,00]	0,150	445,00 [343,00; 520,00]	497,00 [510,00; 536,00]	0,830
Аланинаминотрансфераза (7,0–35,0), у/л	15,00 [12,00; 24,00]	14,00 [12,00; 21,00]	0,470	25,00 [12,80; 47,00]	11,60 [9,98; 19,40]	0,040	15,50 [11,00; 18,30]	10,00 [9,25; 13,30]	0,270
Аспартатаминотрансфераза (13,0–31,0), у/л	24,00 [21,00; 32,00]	21,00 [15,00; 28,00]	0,350	31,00 [18,60; 68,00]	11,60 [9,98; 19,40]	0,080	29,00 [20,00; 33,00]	18,00 [15,80; 23,30]	0,030
Фибриноген (2,0–4,0), г/л	3,12 [2,85; 3,60]	3,12 [2,16; 3,50]	0,890	3,85 [3,40; 4,88]	4,10 [3,65; 5,00]	0,830	4,05 [3,65; 4,88]	4,30 [3,98; 4,83]	0,930
Международное нормализованное отношение (0,9–1,1), ед.	1,16 [1,04; 1,18]	1,10 [0,90; 1,10]	0,670	1,25 [1,11; 1,35]	1,21 [1,16; 1,31]	0,890	1,14 [1,11; 1,20]	1,18 [1,13; 1,28]	0,870
Белок в моче, г/л	0,10 [0,00; 0,27]	0,10 [0,00; 0,12]	0,920	0,15 [0,00; 0,37]	0,30 [0,02; 0,38]	0,460	0,69 [0,37; 0,81]	0,34 [0,23; 0,69]	0,070
Площадь интоксикации на плазме (8,9–11,8), у. е.	12,69 [11,12; 15,86]	9,20 [8,90; 11,20]	0,060	11,66 [8,38; 16,31]	10,60 [9,09; 15,30]	0,009	12,67 [10,90; 18,12]	12,70 [11,20; 15,50]	0,780
pH ¹ (7,35–7,45)	—			7,44 [7,37; 7,49]	7,45 [7,44; 7,50]	0,100	7,39 [7,35; 7,47]	7,43 [7,41; 7,44]	0,110
PaCO ₂ (32–48)	—			27,90 [25,60; 33,20]	30,10 [30,10; 33,80]	0,560	25,40 [25,60; 32,00]	31,70 [27,70; 34,50]	0,090
pO ₂ ² (83,0–108,0)	—			61,10 [36,80; 79,60]	23,90 [23,20; 25,30]	0,060	90,90 [66,60; 135,90]	38,10 [37,10; 78,10]	0,060

Примечания: для сравнения переменных использован критерий Уилкоксона; за статистически значимый уровень различий принято значение $p \leq 0,050$ (выделено полужирным начертанием).

Среди осложнений послеоперационного периода имели место внутрибольничная пневмония в группе В — у 2/43 (4,65 %) пациенток, С — у 2/6 (12,50 %); псевдомембранозный колит в группе В — у 3/43 (6,98 %), С — у 2/16 (12,50 %); реактивный панкреатит в группе В — у 1/43 (2,33 %). Сроки пребывания в стационаре составили для пациенток группы А — 9,50 [8,00; 12,00] суток В — 16,00 [13,00; 20,00] ($p_{A-B} < 0,000$), С — 18,00 [15,75; 27,00] ($p_{A-C} < 0,000$).

¹ pH — водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii).

² pO₂ — парциальное давление кислорода в крови (англ. Arterial Partial Pressure of Oxygen).

Обсуждение

При анализе результатов исследования обращает на себя внимание молодой возраст женщин ($(27,3 \pm 4,48)$ лет). Половина родильниц были первородящими с доношенным сроком беременности.

Более чем у 80 % женщин родоразрешающая операция выполнена по экстренным показаниям, что подтверждает данные об увеличении риска развития послеродового эндометрита при выполнении кесарева сечения по экстренным показаниям [15]. Кровопотеря составила 600 [600; 700] мл и статистически не отличалась между группами.

Хориоамнионит как ведущий инфекционный фактор риска послеродовых ИВЗ [19, 20] статистически значимо чаще диагностирован у родильниц с осложненными формами эндометрита групп В ($p = 0,002$) и С ($p < 0,001$) в сравнении с группой А.

У большинства обследуемых пациентов симптомы эндометрита развивались в течение первых 8 дней послеродового периода, что подтверждает литературные данные о высоком риске развития инфекционных осложнений в 1 неделю послеродового периода [4, 21]. В группе родильниц с тяжелыми осложнениями (параметритом, акушерским перитонитом) эндометрит развивался статистически значимо раньше в сравнении с неосложненными формами ($p = 0,040$).

Основным клиническим симптомом во всех группах являлась фебрильная температура — самый распространенный среди послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, по данным литературы [21, 22]. Фебрильная температура регистрировалась статистически значимо чаще у пациенток с неосложненным течением эндометрита в сравнении с осложненными формами. Болевой симптом статистически значимо чаще отмечался у родильниц с несостоятельностью шва и метротромбофлебитом в сравнении с неосложненным эндометритом.

При оценке состояния родильниц при поступлении с использованием интегральных шкал qSOFA и NEWS2 не выявлены достоверные различия между группами при оценке по qSOFA. Однако имелись статистически значимые различия между группами А и В ($p = 0,050$), А и С ($p = 0,007$) по шкале NEWS2. При анализе диагностической ценности шкал qSOFA и NEWS2 в прогнозе неблагоприятного исхода большинство исследователей показывает, что шкала NEWS2 превосходит шкалу qSOFA в прогнозе госпитализации в ОРИТ, а также летальности у пациентов общехирургического и терапевтического профилей многопрофильного стационара [23–24]. Симптомы SIRS статистически значимо чаще диагностирован у пациенток группы С в сравнении с группами А ($p < 0,050$) и В ($p = 0,010$). Согласно данным литературы, этот синдром показал свою информативность, но не всегда высокую специфичность в сравнении со шкалами qSOFA и NEWS [25].

При исследовании показателей периферической крови во всех группах отмечалось снижение концентрации гемоглобина, более выраженное при тяжелых осложнениях, обусловленное угнетением эритропоэза, вызванного интоксикацией при инфекционно-воспалительных осложнениях. Уровень лейкоцитов был в 1,3 и 1,5 раза выше у пациенток групп В и С соответственно в сравнении с показателями в группе А. Число палочкоядерных нейтрофилов при осложненном течении в 1,6 раза превышало этот показатель при неосложненных формах эндометрита. Лимфопения отмечалась у женщин с осложненным течением эндометрита и была более выражена у пациенток группы С. Во всех группах отмечалось увеличение уровня С-реактивного белка; при этом в группах В и С в 1,3 и 1,5 раза выше соответственно, чем в группе А. Тяжелые метаболические изменения, интоксикация привели

к соответствующим нарушениям, усугубляющимся по мере утяжеления инфекционно-воспалительного процесса: снижению уровня белка, повышению показателя международного нормализованного отношения, увеличению площади интоксикации на плазме и эритроцитах, увеличению белка в моче. При характеристике кислотно-основного состояния крови в группах В и С отмечалось снижение PaCO_2 .

При анализе микробного агента в зависимости от вида септического осложнения выявлено, что *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium* занимают лидирующие позиции независимо от формы осложнений. Это подтверждает данные литературы о ведущей в настоящее время роли представленных микроорганизмов в развитии ИВЗ послеродового периода [26, 27].

У обследуемых нами родильниц *A. baumannii* выявлялся в 4,3 и 7,6 раза чаще в группах В и С соответственно в сравнении с группой А с неосложненным эндометритом. В современных условиях выросла частота осложнений, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), которые являются возбудителями сепсиса у пациентов ОРИТ [7, 16]. Определенный интерес представляла высеваемость *K. pneumoniae*, которая в 2,8 раза чаще определялась у пациенток с акушерским перитонитом (группа С) в сравнении с неосложненным эндометритом (группа А). Присутствие таких микроорганизмов часто сопровождается тяжелыми септическими осложнениями.

При оценке назначаемой антибактериальной терапии определено, что у обследуемых пациентов в четверти случаев отмечалось отсутствие чувствительности к назначенному антибиотику, что подтверждает данные о реальной проблеме в медицине, связанной с биологической устойчивостью бактерий к этой группе лекарственных средств [14, 22]. Анализ резистентности микрофлоры показал, что среди основных патогенов отмечается низкая резистентность к аминопенициллинам, амоксицилину и ингибиторам бета-лактамаз, карбапенемам. Следует отдавать предпочтение этим препаратам при выборе рациональной антибактериальной терапии в лечении ИВЗ послеродового периода, а также для профилактической антибактериальной терапии во время оперативного родоразрешения. К цефалоспорином третьего поколения, которые широко используются в акушерских и многопрофильных стационарах, отмечена высокая резистентность у *E. coli* и *S. Epidermidis*, что подтверждает данные литературы о сформированной устойчивости патогенных микроорганизмов к такому типу антибиотиков в современных условиях [28].

При прогрессировании ИВЗ послеродового периода нередко встает вопрос о проведении повторного оперативного вмешательства. Всем родильницам с осложненными формами эндометрита проведена релaparотомия. У половины пациенток группы В выполнена органосберегающая операция на 6,5 [4,8; 11,0] сутки послеродового периода, гистерэктомия в этой же группе выполнялась на 9,0 [6,0; 12,0] сутки после родов. Это свидетельствует о необходимости более раннего принятия решения о проведении повторного оперативного вмешательства, позволяющего провести органосберегающую операцию. Не существует четких критериев для проведения подобных операций в условиях инфекционно-воспалительного процесса. Имеются единичные литературные данные о проведении таких операций, которые должны выполняться своевременно, когда на определенном этапе течения воспалительного процесса возможно сохранение репродуктивного органа [18, 29]. Мы считаем, что при проведении релaparотомии на фоне послеродовых ИВЗ необходимы: во-первых, своевременный и адекватный объем хирургического вмешательства; во-вторых, интенсивное и рациональное ведение послеоперационного периода [17]. Все родильницы групп В и С после повторной лапаротомии получали лечение в условиях ОРИТ.

При оценке эффективности терапии на 3 сутки отмечалось статистически значимое снижения количества баллов по шкале NEWS2 в группах с неосложненным течением эндометрита ($p = 0,001$), а также несостоятельностью шва и метротромбофлебитом ($p = 0,008$). В группе с акушерским перитонитом статистически значимого снижения этого показателя не отмечено ($p = 0,540$), что свидетельствует о тяжелом процессе, требующем большего времени для восстановления здоровья родильницы. В группах А и В к 3 суткам терапии отмечались статистически значимое снижение уровня лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, увеличение лимфоцитов; в группе В статистически значимо снижались уровни С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, показатель интоксикации на плазме. В группе С к 3 суткам терапии не отмечалось статистически значимого снижения показателей интоксикации.

Заключение

При развитии осложненных форм ИВЗ послеродового периода после кесарева сечения ведущим фактором риска является хориоамнионит в родах. У родильниц с тяжелыми осложнениями (параметритом, акушерским перитонитом) эндометрит имеет раннее начало — на 3,5 [2,5; 8,0] сутки после операции. При интегральной оценке состояния родильниц диагностическую ценность имеет шкала NEWS2 — оценка в 2 и более баллов предполагает развитие осложненных форм послеродового эндометрита. При лечении в выборе антибактериальной терапии необходимо отдавать предпочтение антибиотикам групп аминопенициллинов, амоксициллина и ингибиторов бета-лактамаз, карбапенемов и своевременно принимать решение о проведении повторного оперативного вмешательства при прогрессировании воспалительного процесса, что позволяет провести органосберегающую операцию.

Список источников | References

1. Ivannikov NY, Mitichkin AE, Dimitrova VI, Slyusareva OA, Khlynova SA, Dobrokhotova YE. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Medical Council*. 2019;(7):58–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-58-69>.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2019;220(4):B2–B10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.216>. Erratum in: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;224(2):224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.037>.
3. Lazareva OV, Barinov SV, Sckabarnya LL, Ivanenko OM, Tirskaia YI, Kadtsyna TV, et al. The structure of purulent-septic diseases of the postpartum period in the Omsk region. *Medical Science and Education of Ural*. 2023;24(3):66–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rfjtbtt>.
4. Faure K, Dessein R, Vanderstichele S, Subtil D. Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF pelvic inflammatory diseases guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2019;47(5):442–450. (In French). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.03.013>.
5. Pavoković D, Cerovac A, Ljuca D, Habek D. Post-cesarean peritonitis caused by hysterorrhaphy dehiscence with puerperal acute abdomen syndrome. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2020;224(6):374–376. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1203-0983>.
6. Shi M, Chen L, Ma X, Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: A retrospective analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22(1):696. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04982-8>.
7. Zejnullahu VA, Isjanovska R, Sejfića Z, Zejnullahu VA. Surgical site infections after cesarean sections at the University Clinical Center of Kosovo: Rates, microbiological profile and risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):752. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4383-7>.
8. Barinov SV, Lazareva OL, Shkabarnya LL, Savkulich VE, Sycheva AS, Tirskaia YuI, et al. Clinical and diagnostic criteria for the development of postpartum endometritis, depending on the method of delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):108–116. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.108-116>.

9. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2019;16(12):e1002984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002984>.
10. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2018;26(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0527-9>.
11. Qiu X, Lei YP, Xhou RX. SIRS, SOFA, and NEWS in the diagnosis and prediction of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2023;21(8):891–900. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2237192>.
12. Kulikov AV, Shifman EM, Protsenko DN, Shchegolev AV, Adamyan LV, Artymuk NV. Initial septic shock therapy in obstetrics (clinical guideline). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;(5): 5–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190515>.
13. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clinical Medicine*. 2019;19(3):260. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-3-260>.
14. Zhilinkova NG. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2019;7(3):70–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13010>.
15. Abu Shqara R, Bussidan S, Glikman D, Rechnitzer H, Lowenstein L, Frank Wolf M. Clinical implications of uterine cultures obtained during urgent caesarean section. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;63(3):344–351. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajo.13630>.
16. Lazareva OV, Barinov SV, Shifman EM, Popova LD, Shkabarnya LL, Tirskaia YuI, et al. Characterization of pathogenic microflora causing suppurative septic postpartum complications: A retrospective cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(3):15–24. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>.
17. Malakhova MY, Zubatkina OV, Maksevaeva SL. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferent Therapy*. 2000;6(4):3–14. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/iwkvgs>.
18. Barinov SV, Lazareva OV, Medyanikova IV, Tirskaia YI, Kadtsyna TV, Leont'eva NN. Organ-sparing surgery for postpartum endometritis after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(10):67–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.76-84>.
19. Lazareva OV, Barinov SV, Shifman EM, Kadtsyna TV, Tirskaia YuI, Chulovskii YuI, et al. Diagnosis of septic complications of postpartum endometritis and treatment of laboring women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(1):69–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20242401169>.
20. Shegolev AI, Tumanov UN, Serov VN. Chorioamnionitis: Diagnosis and role in complications during pregnancy and fetal development. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;(2):5–14. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rjgvjj>.
21. Singh N, Sethi A. Endometritis — diagnosis, treatment and its impact on fertility — a scoping review. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022;26(3):538–546. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>.
22. Smirnova SS, Egorov IA, Golubkova AA. Purulent-septic infections in maternity hospitals. Part 2. Clinical and pathogenetic characteristics of nosological forms, etiology and antibiotic resistance (literature review). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(2):244–259. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-227>.
23. Lim WT, Fang AH, Loo CM, Wong KS, Balakrishnan T. Use of the National Early Warning Score (NEWS) to identify acutely deteriorating patients with sepsis in acute medical ward. *Annals Academy of Medicine*. 2019;48(5):145–149. PMID: <https://pubmed.gov/31210251>.
24. Astafieva MN, Bagin VA, Moldovanov AV, Rudnov VA, Baum VA, Filippova DV, et al. Scales of Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) and National Early Warning Score (NEWS) aimed to predict outcomes in the patients in hospital ER: Prospective observation study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(3):84–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-84-85>.
25. Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One* 2019;14: e0211133. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211133>.
26. Phillips C, Walsh E. Group A streptococcal infection during pregnancy and the postpartum period. *Nursing for Women's Health*. 2020;24(1):13–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.11.006>.
27. Getaneh T, Negesse A, Dessie G. Prevalence of surgical site infection and its associated factors after cesarean section in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1):311. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03005-8>.
28. Igwemadu GT, Eleje GU, Eno EE, Akunaeziri UA, Afolabi FA, Alao AI, et al. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Women's Health*. 2022;18. DOI: <https://doi.org/10.1177/17455057221101071>.

29. Shukina NA, Buyanova SN, Chechneva MA, Budykina TS, Blagina EI, Sibryaeva VA. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;(4):80–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201616480-84>.

Информация об авторах

Оксана Вячеславовна Лазарева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Сергей Владимирович Баринов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Ефим Муневич Шифман — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. В. Владимирского, Москва, Россия; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Людмила Леонидовна Шкабарня — заведующий отделением гинекологии, Областная клиническая больница, Омск, Россия.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Юлия Игоревна Тирская — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Татьяна Владимировна Кадцына — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Юрий Игоревич Чуловский — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

Анастасия Евгеньевна Пуха — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: alpitts@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-1648>

Information about the authors

Oksana V. Lazareva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: lazow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Sergey V. Barinov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Efim M. Shifman — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Lyudmila L. Sckabarnya — Head of the Department of Gynecology, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

E-mail: l_shka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Yulia I. Tirskaya — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Tatyana V. Kadtsyna — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: tatianavlad@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Jurij I. Chulovskij — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: akusheromsk@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

Anastasiya E. Pukha — Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: alpitts@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3777-1648>

Рукопись получена: 24 мая 2024. Одобрена после рецензирования: 8 августа 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 24 May 2024. Revised: 8 August 2024. Accepted: 20 November 2024.

УДК 616.381-007.274:547.458.68-091.8-092.9

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35><https://elibrary.ru/DPUAHC>

Морфологическое исследование механизмов формирования спаек в брюшной полости и при воздействии окисленным декстраном в эксперименте

Михаил Александрович Карпов^{1,2✉}, Александр Петрович Надеев^{1,2},
Вячеслав Алексеевич Шкурупий², Светлана Васильевна Залавина²

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия.

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

✉ karpov-ma@mail.ru

Аннотация

Введение. После хирургических вмешательств нередко в брюшной полости возникают спайки, которые могут приводить к тяжелым осложнениям и снижать качество жизни пациентов. Механизмы формирования спаек связаны с повреждением брюшины, воспалительной реакцией и фиброзом, недостаточным фагоцитозом макрофагами.

Материалы и методы. У крыс самцов породы Wistar ($n = 20$) индуцировано формирование спаек. Сформировано две группы животных по 10 особей в каждой: 1 — спонтанное формирование спаек (контроль); 2 — введение по 2 мл 5 %-го водного раствора окисленного декстрана (ОД). Животные выведены из эксперимента на 7 и 21 сутки, проведено сравнительное исследование спаек брюшной полости в группах. Подсчитаны количество макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов в воспалительных инфильтратах спаек, численная плотность клеток, экспрессирующих TNF α , IL-1, Е-кадгерин, СК-18, виментин.

Результаты. У крыс, получавших ОД (2 группа), в сравнении с животными 1 группы (контроль) содержание нейтрофильных гранулоцитов на 7 и 21 сутки в инфильтратах было меньшим, а макрофагов большим. Численная плотность клеток, экспрессировавших IL-1 и TNF α , была меньшей у крыс 2 группы, наиболее выражены отличия были на 7 сутки эксперимента. Экспрессия виментина, Е-кадгерина, СК-18 была более выраженной (в 2 раза) у животных 1 группы на 7 сутки эксперимента в сравнении с таковой у животных 2 группы, однако на 21 сутки отличий экспрессии виментина, Е-кадгерина при сравнении между группами не наблюдалось, экспрессия СК-18 была большей у крыс 2 группы.

Заключение. ОД влияет на функциональное состояние макрофагов, тормозит экспрессию IL-1 и TNF α , способствует более эффективному фагоцитозу, препятствуя формированию и фиброзированию спаек, реализации мезенхимально-эпителиального перехода, способствует регенерации мезотелия.

Ключевые слова: спайки, воспаление, крысы, окисленный декстран, фиброз, мезенхимально-эпителиальный переход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования утвержден комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 158 от 21 марта 2024 г.).

Для цитирования: Морфологическое исследование механизмов формирования спаек в брюшной полости и при воздействии окисленным декстраном в эксперименте / М. А. Карпов, А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, С. В. Залавина // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35>. EDN: <https://elibrary.ru/DPUAHC>.

Morphological Study of the Mechanisms of Formation of Adhesions in the Abdominal Cavity and Exposure to Oxidized Dextran in an Experiment

Mikhail A. Karpov^{1,2✉}, Aleksandr P. Nadeev^{1,2}, Viacheslav A. Shkurupiy², Svetlana V. Zalavina²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

✉ karpov-ma@mail.ru

Abstract

Introduction. Abdominal adhesions occur in diseases of the abdominal cavity and pelvic organs, reducing the quality of life of patients, leading to severe complications. The mechanisms of formation of adhesions are associated with inflammatory reaction and fibrosis, insufficient phagocytosis.

Materials and methods. In male Wistar rats ($n = 20$), the formation of adhesions was induced by laparotomy, drying and scarification of the peritoneum. Spontaneous formation of adhesions was researched in on the 7th and 21st days. Rats in group 1 (control), group 2 animals were intraperitoneally injected with aqueous solution of oxidized dextran. Researched the number of macrophages and neutrophils in inflammatory infiltrates, numerical density of cells, expressing TNF α , IL-1, E-cadherin, CK-18, Vimentin.

Results. In rats treated with oxidized dextran (group 2), the content of neutrophils on the 7th and 21st days in infiltrates was lower, and macrophages were greater, the numerical density of cells expressing IL-1 and TNF α was lower, comparatively with control group animals. The expression of Vimentin, E-cadherin, CK-18 was more pronounced in animals of the 1st group on the 7th day of the experiment. On the 21st day there were no differences in the expression of Vimentin, E-cadherin between the groups, and the expression of CK-18 was higher in group 2 rats.

Conclusion. Oxidized dextran affects the functional state of macrophages, prevents the expression of IL-1 and TNF α , promotes more effective phagocytosis, preventing the formation and fibrosis of adhesions, prevents the expression of markers of the mesenchymal to epithelial transition, contributing to the regeneration of the mesothelium.

Keywords: adhesions, inflammation, rats, oxidized dextran, fibrosis, mesenchymal-epithelial transition

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 158 dated 21 March 2024).

For citation: Karpov MA, Nadeev AP, Shkurupiy VA, Zalavina SV. Morphological study of the mechanisms of formation of adhesions in the abdominal cavity and exposure to oxidized dextran in an experiment. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):35–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.35>. EDN: <https://elibrary.ru/DPUANC>.

© Карпов М. А., Надеев А. П., Шкурупий В. А., Залавина С. В., 2024

© Karpov M. A., Nadeev A. P., Shkurupiy V. A., Zalavina S. V., 2024

Введение

Спайки брюшной полости являются актуальной проблемой современной медицины, в особенности хирургии, поскольку их образование сопровождается развитием спаечной болезни с клиническими проявлениями в виде абдоминальных болей, нарушения проходимости кишок и органов малого таза, снижает качество жизни пациентов, ведет в ряде случаев к инвалидизации и женскому бесплодию, а иногда становится ведущим звеном та-

натогенеза [1, 2]. Спайки брюшной полости и малого таза встречаются в 72–93 % послеоперационных осложнений, причем в 51 % — после малоинвазивных вмешательств [1, 3]. Кроме того, спайки могут формироваться при инфекционных, воспалительных заболеваниях органов малого таза и брюшной полости, ряде заболеваний невоспалительной природы, а также вторично после рассечения предшествующих спаек в случаях повторных оперативных вмешательств [3–6].

Зачастую в основе образования спаек лежит воспаление, возникающее в ответ на повреждение брюшины различной этиологии, которое ведет к развитию фибринозного воспаления, в дальнейшем экссудат подвергается организации с формированием соединительнотканной основы спаек и фиброза [2, 4]. В патогенезе образования спаек отводят определенную роль смещению соотношения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сторону последних, а также уменьшению фибринолитической активности ферментов клеток, действующих в формирующемся внеклеточном матриксе спаек [2, 7]. В процессе формирования спаек макрофаги способны фагоцитировать фибрин, препятствуя его дальнейшей организации [8, 9]. Однако способность фагоцитов поглощать элементы, образующиеся при формировании спаек экссудата, не всегда достаточна для предотвращения спаечного процесса [10,11]. Таким образом, формирование спаек определяется преобладанием функционального статуса активированных макрофагов — М1 (провоспалительные) и М2 (противовоспалительные). Более активный фагоцитоз реализуют макрофаги М2, особенностью которых является менее выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (*англ.* Interleukin-1, IL-1), фактор некроза опухоли α (*англ.* Tumor Necrosis Factor α , TNF α) и некоторые другие [12, 13]. Кроме того, активированные макрофаги способны оказывать опосредованное стимулирующее воздействие на функциональную активность фибробластов, как следствие усиливать коллагенизацию спаек [10]. Однако влияние фагоцитов на формирование внеклеточного матрикса и фиброза в механизмах образования спаек изучено недостаточно.

В генезе спаечного процесса, наряду с воспалительной реакцией, важную роль отводят мезотелию, который в ходе формирования спаек покрывает их поверхность, поскольку пролиферация мезотелия поврежденной брюшины сопровождается обретением им путем эпителиально-мезенхимального перехода фенотипа мезенхимальных клеток, способных к синтезу внеклеточного матрикса и фиброзу [14–16].

Актуальной проблемой лечения спаечной болезни является поиск новых лекарственных препаратов, способных предотвращать формирование спаек. В предыдущих исследованиях на различных экспериментальных моделях продемонстрирован универсальный противофибротический эффект лизосомотропного вещества — окисленного декстрана (ОД), — не зависящий от этиологии и топографии фиброза [17]. Однако механизмы противофибротического эффекта ОД в различных экспериментальных условиях остаются недостаточно изученными. Предполагается, что длительное нахождение ОД в макрофагах способствует изменению их функционального статуса, вероятно в пользу М2-статуса, что опосредованно влияет на снижение активности синтеза коллагена фибробластами [17].

Цель исследования — сравнительное изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования моделированных спаек брюшной полости без введения ОД и в условиях его воздействия в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с положениями директивы «О защите животных, используемых в научных целях»¹ и ГОСТ 33215–2014². Животные содержались в условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище.

В эксперименте использованы двухмесячные самцы белых крыс Wistar с массой тела ($215,0 \pm 22,0$) г, полученные из вивария Новосибирского государственного медицинского университета. Животные разделены на 2 группы (по 10 особей в каждой): 1 — со спайками в брюшной полости (контрольная); 2 — с моделированными спайками в брюшной полости и интраперитонеальным введением 2 мл 5 %-го водного раствора ОД с молекулярной массой около 40 кДа и степенью окисления до 10 %.

Спаечный процесс у всех крыс моделировали по модифицированной нами методике [6]. Крыс вводили в состояние наркоза путем внутримышечного введения водного раствора смеси тилетамина гидрохлорида и золазепама (1 мл/кг массы тела). В условиях стерильной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики выполняли срединную лапаротомию. Петли кишечника выводили через разрез из брюшной полости на стерильные салфетки. После этого производили скарификацию париетальной брюшины и сальника скарификатором (по 6 насечек длиной 0,5 см). Петли кишечника подсушивали потоком воздуха с расстояния 70 см в течение 10 с. Операционную рану ушивали послойно. Для ушивания брюшины применяли нить Serafit 2/0 (Serag-Wiessner KG, Германия). После ушивания брюшной стенки и кожи операционную рану обрабатывали 70 % водным раствором этилового спирта. Животным 2 группы перед наложением последнего шва в брюшную полость стерильным шприцем однократно вводили 2 мл ОД, после выполняли легкие массирующие движения латеральных поверхностей брюшной стенки.

Крыс выводили из эксперимента на 7 и 21 сутки путем декапитации в условиях общей анестезии. Образцы спаек фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической обработке и заливали в парафин. С помощью ротационного микротомы Microm HM 355S (Thermo Scientific, США) получали микропрепараты толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов проводили с использованием стандартного пероксидазного метода с моноклональными антителами к TNF α , IL-1, Е-кадгерину, цитокератину 18 (англ. Cytokeratin 18, CK-18), виментину в рекомендованном производителем (Abcam, США) разведении (1 : 200) с докраской микропрепаратов по стандартной методике гематоксилином.

Морфометрическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). Подсчитывали количество макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов в составе воспалительных инфильтратов спаек, выражая их соотношение в процентах, общее количество учитываемых клеток принимали за 100 %. Подсчитывали численную плотность экспрессированных антителами клеток воспаления и мезотелия спаек в тестовой площади вне зависимости от выраженности экспрессии антител. Подсчет клеток осуществляли в закрытой тестовой системе из 25 точек с площадью 1 600 мкм² при увеличении в 400 раз в 60 полях зрения для каждой группы.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 10.0 (StatSoft, США). Вероятность статистической значимости различий между

¹ On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes : Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. URL: <https://clck.ru/3Ejev3> (date of access: 01.06.2019).

² ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М. : Стандартинформ, 2019. VI, 13 с. URL: <https://clck.ru/3EowPd> (дата обращения: 07.07.2020).

сравниваемыми средними величинами (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента ($M \pm m^1$) при условии нормального распределения величин в вариационном ряду. Нормальность распределения данных вычисляли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У крыс 1 группы (контроль, без лечения) в брюшной полости спайки представлены в большом количестве в виде широких тяжей, тонких мембран, протягивающихся между петлями кишечника, некоторые связывали петли кишечника с брыжейкой и париетальной брюшиной. Кроме того, спайки носили плоскостной характер, связывая между собой петли кишечника по плоскости серозной оболочки. У крыс 2 группы, получавших ОД, спайки представлены в меньшем количестве ($p = 0,0008$) в виде тонких коротких мембран, расположенных между петлями кишечника.

В процессе формирования спаек у крыс наблюдался воспалительный инфильтрат, в составе которого у животных обеих исследуемых групп на 7 и 21 сутки преобладали макрофаги и нейтрофильных гранулоцитов. Содержание нейтрофильных гранулоцитов в спайках крыс обеих групп уменьшалось к 21 суткам эксперимента. В воспалительных инфильтратах животных 1 группы на 7 сутки эксперимента доля макрофагов в инфильтратах была на 11 % меньшей в сравнении с таковой у крыс 2 группы, а содержание нейтрофильных гранулоцитов было на 39 % больше, чем у животных, получавших ОД. На 21 сутки содержание макрофагов и нейтрофилов в спайках превышало на 15 % и в 11 раз соответственно у крыс 1 группы в сравнении с таковыми показателями у животных 2 группы (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение макрофагов и нейтрофилов (%)
в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости у крыс, $M \pm m$

Вид клеток	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	p
7 сутки			
Макрофаги	68,50±0,11*	76,50±0,08	0,0000001
Нейтрофильные гранулоциты	31,50±0,05*	23,50±0,04	0,0000001
21 сутки			
Макрофаги	74,50±0,07*	97,70±0,20	0,0000001
Нейтрофильные гранулоциты	25,50±0,02*	2,30±0,01	0,0000001

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF α) клетками инфильтратов в спайках была менее выражена у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента. Так, численная плотность клеток, экспрессирующих IL-1 и TNF α , в воспалительном инфильтрате спаек была в 4,6 и 3,2 раза меньше соответственно у крыс 2 группы в сравнении с аналогичными величинами у животных 1 группы. Вероятно, ОД способствует изменению функционального состояния макрофагов, на что указывает менее выраженная продукция IL-1 и TNF α клетками воспалительных инфильтратов спаек. Очевидно, после выведения ОД к 21 суткам эксперимента функциональное состояние макрофагов меняется, проявляясь увеличением численной плотности экспрессирующих IL-1 и TNF α клеток в 3 раза и на 35 % соответственно в сравнении с показателями на 7 сутки. У крыс 2 группы (ОД) численная плотность кле-

¹ М — среднее значение (англ. Mean); m — ошибка среднего.

ток, экспрессирующих IL-1, на 21 сутки эксперимента была на 43 % меньшей в сравнении с 1 группой, а экспрессия TNFα не имела отличий (табл. 2).

Таблица 2

Численная плотность воспалительных клеток, экспрессирующих провоспалительные цитокины, в спайках брюшной полости крыс, М±m

Период наблюдения, сутки	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	p
IL-1			
7	9,30±0,70*	2,00±0,27	0,0000001
21	11,20±0,78*	6,40±0,51	0,0000030
TNFα			
7	8,40±0,66*	2,60±0,30	0,0000001
21	4,90±0,43	4,00±0,62	0,2378850

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Численная плотность клеток, экспрессирующих виментин, эпителиальные антигены Е-кадгерина и СК-18, у крыс 2 группы на 7 сутки была в 2, 3,7 и 9 раз меньшей соответственно в сравнении с показателями 1 группы (рис., табл. 3). На 21 сутки эксперимента численная плотность клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, у крыс в двух группах не отличалась, а экспрессирующих СК-18 — возрастала у крыс 2 группы и была большей на 33 % в сравнении с 1 группой (табл. 3).

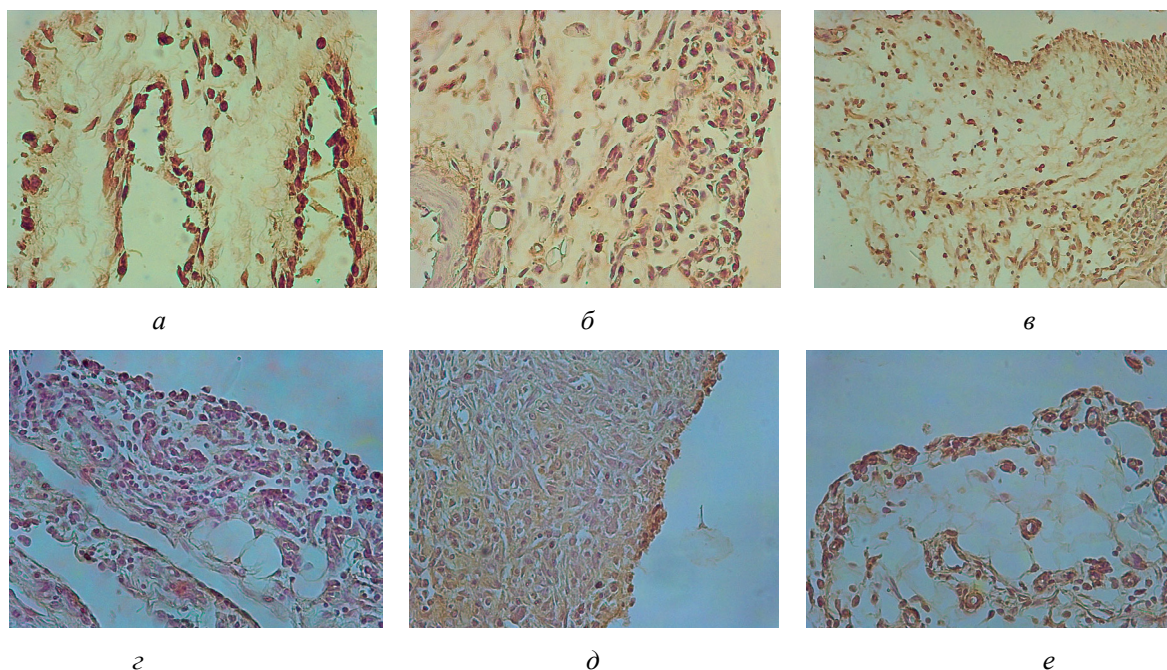


Рис. Экспрессия маркеров эпителиально-мезенхимального перехода клетками инфильтратов спаек брюшной полости и мезотелием на 7 сутки эксперимента (фоновое докрашивание гематоксилином стандартным методом):

а, б, в — экспрессия виментина (×400), Е-кадгерина (×400), СК-18 (×200) соответственно у животных 1 группы;
г, д, е — экспрессия (слабая) виментина (×200), Е-кадгерина (×200), СК-18 (×200) соответственно у животных 2 группы

Таблица 3

Численная плотность стромальных и мезотелиальных клеток, экспрессирующих маркеры эпителиально-мезенхимального перехода, в спайках брюшной полости у крыс, $M \pm m$

Периоды наблюдения, сутки	1 группа (без лечения)	2 группа (ОД)	<i>p</i>
Виментин			
7	21,30±0,81*	10,20±0,28	0,0000001
21	14,00±0,94*	16,40±0,58	0,0339620
Е-кадгерин			
7	6,00±0,55*	1,60±0,28	0,0000001
21	6,90±0,42*	5,30±0,57	0,0276720
СК-18			
7	9,20±0,68*	1,00±0,18	0,0000001
21	6,40±0,46*	9,60±0,65	0,0001740

Примечание: * достоверные отличия величин показателей при сравнении между группами.

Обсуждение

Выраженность воспалительной реакции в спайках у крыс в обеих группах уменьшалась к 21 суткам эксперимента, а однократное воздействие ОД препятствовало развитию экссудативных проявлений в первые 7 суток, способствуя миграции макрофагов в очаг воспаления и резорбции экссудата, препятствуя его дальнейшей организации и формированию спаек, что было показано нами ранее [18].

Продукция IL-1 и TNF α воспалительными клетками инфильтратов в спайках связана у крыс 1 группы с бóльшим количеством нейтрофильных гранулоцитов и, вероятно, большей активностью воспаления в сравнении со 2 группой [19, 20]. Несмотря на преобладание макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента, продукция IL-1 и TNF α менее выражена в сравнении с 1 группой. С учетом более низкой экспрессии провоспалительных цитокинов клетками инфильтратов у крыс 2 группы на 7 сутки эксперимента, провоспалительная активность фагоцитов снижена в связи с воздействием ОД, эффекты которого на 21 сутки нивелируются в связи с утилизацией макрофагами ОД. Эти результаты позволяют предположить изменение функционального статуса макрофагов в инфильтратах спаек у крыс 2 группы, вероятно в пользу M2-статуса, однако это явление требует дополнительного исследования [12, 13].

В процессе формирования спаек экссудативные проявления воспалительной реакции сменяются пролиферативными явлениями, фиброзированием, эпителизацией и васкуляризацией спаек [21, 22]. Эпителизация спаек осуществляется путем пролиферации мезотелия брюшины, имеющего мезодермальное происхождение, а после дифференцировки обретающего черты эпителиальных клеток [23, 24]. В ходе проведенного исследования обнаружено, что на 7 сутки эксперимента реализуется эффект медленно разрушающегося в вакуолярном аппарате макрофагов ОД, препятствующий трансформации клеток мезенхимального происхождения в клетки, обладающие фенотипом эпителиальных, что проявилось в меньшей численной плотности клеток, экспрессировавших виментин и Е-кадгерин, у крыс 2 группы, получавших ОД. Таким образом, клетки воспалительных инфильтратов и мезотелий у животных 2 группы обладают менее выраженным профибротическим потенциалом, что выразилось в меньшем количестве спаек в брюшной полости. Однако проявления подобного

эффекта не столь выражены на 21 сутки эксперимента, что, вероятно, связано с деградацией ОД. Проявление экспрессии СК-18 в большем количестве клеток в спайках брюшной полости у крыс 2 группы связано с регенерацией мезотелия, ввиду менее активного воспаления и меньшего профиброгенного потенциала указанных клеток, и наличием более благоприятных условий для регенерации мезотелия [25].

Заключение

Применение ОД в условиях формирования спаечного процесса в брюшной полости у крыс уменьшает активность воспалительного процесса (меньшее количество нейтрофильных гранулоцитов и клеток, экспрессирующих IL-1 и TNF α) в ней и влияет на функциональное состояние макрофагов. ОД препятствует экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1, способствуя более эффективному фагоцитозу фибрина в очаге воспаления, ограничивая формирование и фиброзирование спаек, что может указывать на изменение функционального статуса макрофагов в инфильтратах спаек брюшной полости у крыс, получивших ОД, вероятно в пользу М2-типа. Кроме того, можно предположить, что ОД препятствует реализации мезенхимально-эпителиального перехода в сторону стромального компонента, тем самым способствуя регенерации мезотелия и уменьшению проявления спаечного процесса.

Список источников | References

1. Wiseman D. Advances, retreats and challenges in adhesions research. *Innova*. 2016;(2):7–29. EDN: <https://elibrary.ru/xyborf>.
2. Samartsev V, Gavrilov V, Pushkarev B, Parshakov A, Kuznetsova MP, Kuznetsova M. Peritoneal adhesion: State of issue and modern methods of prevention. *Perm Medical Journal*. 2019;36(3):72–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj36372-90>.
3. Eren EC, Basim P. Role of peripheral inflammatory biomarkers, transforming growth factor-beta and interleukin 6 in predicting peritoneal adhesions following repeat cesarean delivery. *Irish Journal of Medical Science*. 2022;191(6):2697–2704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02878-8>.
4. Cocolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): Proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013;8:6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>.
5. Liu XR, Liu F, Li ZW, Liu XY, Zhang W, Peng D. The risk of postoperative complications is higher in stage I–III colorectal cancer patients with previous abdominal surgery: A propensity score matching analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(12):3471–3478. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03210-9>.
6. Kurtulus I, Basim S, Ozdenkaya Y. Can serum tumor necrosis factor-alpha predict peritoneal adhesions prior to secondary laparoscopic procedures? *Journal of Visceral Surgery*. 2023;160(4):261–268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2022.12.007>.
7. Atta HM, El-Rehany M, Roeb E, Abdel-Ghany H, Ramzy MM, Gaber SS. Mutant matrix metalloproteinase-9 reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *International Journal of Surgery*. 2016;26:58–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.12.065>.
8. Ainal A, Saydam S. Effect of intraperitoneal and systemic sirolimus administration on postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 2021;5(3):195–200. DOI: <https://doi.org/10.30621/jbachs.977476>.
9. Gül A, Kotan Ç, Dilek I, Gül T, Tas A, Berktaş M. Effects of methylene blue, indigo carmine solution and autologous erythrocyte suspension on formation of adhesions after injection into rats. *Journal of Reproduction and Fertility*. 2000;120(2):225–229. DOI: <https://doi.org/10.1530/reprod/120.2.225>.
10. Sahputra R, Dejyong K, Woolf AS, Mack M, Allen JE, Rückerl D, et al. Monocyte-derived peritoneal macrophages protect C57BL/6 mice against surgery-induced adhesions. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1000491. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000491>.
11. Ito T, Shintani Y, Fields L, Shiraishi M, Podaru MN, Kainuma S, et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nature Communications*. 2021;12(1):2232. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22536-y>.

12. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps — myth or reality? *Clinical Science*. 2023;137(15):1067–1093. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220531>.
13. Manda-Handzlik A, Cieloch A, Kuźmicka W, Mroczek A, Stelmaszczyk-Emmel A, Demkow U, et al. Secretomes of M1 and M2 macrophages decrease the release of neutrophil extracellular traps. *Scientific Reports*. 2023;13:15633. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42167-1>.
14. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomaterialia*. 2020;116:84–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.036>.
15. Zindel J, Mittner J, Bayer J, April-Monn SL, Kohler A, Nusse Y, et al. Intraperitoneal microbial contamination drives post-surgical peritoneal adhesions by mesothelial EGFR-signaling. *Nature Communications*. 2021;12(1):7316. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27612-x>.
16. Yang L, Li Z, Chen Y, Chen F, Sun H, Zhao M, et al. Elucidating the novel mechanism of ligustrazine in preventing postoperative peritoneal adhesion formation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:9226022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9226022>.
17. Shkurupiy VA, Kim LB, Kovner AV, Cherdantseva LA. Connective tissue and problems of its pathological conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):75–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-75-85>.
18. Karpov MA, Shkurupy VA, Troitskii AV. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(4):416–420. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05240-1>.
19. Serebrennikova SN, Seminsky IZh, Guzovskaiia EV, Gutsol LO. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal*. 2023;2(2):65–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-65-76>.
20. Othman A, Sekheri M, Filep JG. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *The FEBS Journal*. 2022;289(14):3932–3953. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.15803>.
21. Elrod J, Heuer A, Knopf J, Schoen J, Schönfeld L, Trochimuk M, et al. Neutrophil extracellular traps and DNases orchestrate formation of peritoneal adhesions. *iScience*. 2023;26(12):108289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108289>.
22. Puchkina G, Sulima A, Davidova A. Immunocompetent cells in the tissue of adhesives of patients with adhesion process in the small pelvis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):72–77. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77>.
23. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertility and Sterility*. 2016;106(5):1018–1024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.005>.
24. Semenov DA. The role of mesothelial cells in compensatory-adaptive pleura reactions in pathology (review of literature). *Amur Medical Journal*. 2019;(4):60–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22448/AMJ.2019.4.60-64>.
25. Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Guerra-Azcona G, Pérez-Lozano ML, Rynne-Vidal Á, Albar-Vizcaíno P, et al. Mesothelial-to-mesenchymal transition in the pathogenesis of post-surgical peritoneal adhesions. *The Journal of Pathology*. 2016;239(1):48–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4695>.

Информация об авторах

Михаил Александрович Карпов ✉ — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; доцент кафедры патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: karpov-ma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>

Александр Петрович Надеев — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия; заведующий кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: nadeevngma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Вячеслав Алексеевич Шкурूपий — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: sck@centercem.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

Светлана Васильевна Залавина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М.Я. Субботина, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия.

E-mail: zalavinasv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Information about the authors

Mikhail A. Karpov✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher of the Laboratory of the Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: karpov-ma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3998>

Aleksandr P. Nadeev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of the Structural Foundations of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: nadeevngma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>

Viacheslav A. Shkurupiy — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: sck@centercem.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-4216>

Svetlana V. Zalavina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department Histology, Embryology and Cytology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: zalavinasv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>

Рукопись получена: 30 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 26 сентября 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 30 April 2024. Revised: 26 September 2024. Accepted: 20 November 2024.

УДК 616-06+616.151.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45><https://elibrary.ru/HEGGAZ>

Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3*

Леонид Игоревич Кадников✉, Надежда Владимировна Изможерова,
Артём Анатольевич Попов, Ирина Петровна Антропова,
Елена Владимировна Кудрявцева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ kadn-leonid@mail.ru

Аннотация

Введение. Полиморфизм С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3* оказывает влияние на развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний и может утяжелять состояние пациентов с COVID-19.

Цель работы — определить структуру полиморбидности у пациентов с коронавирусной инфекцией и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3*.

Материалы и методы. Проведено исследование «случай — контроль»: группа 1 — 25 пациентов с COVID-19; группа 2 — 25 пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом (ОКС). Группы соизмеримы по возрасту, объему поражения легких, индексу массы тела, длительности пребывания в стационаре. Генетическое исследование выполнено с помощью детектирующего амплификатора DTPRIME (ДТ-96).

Результаты. Хроническая сердечная недостаточность в группе 1 встречалась у 6 пациентов с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 8 — с СТ и ТТ; группе 2 — 12 и 7 соответственно ($p = 0,036$). Острый инфаркт миокарда в анамнезе в группе 1 имел 1 пациент с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 0 — с СТ и ТТ; группе 2 — 2 и 9 соответственно ($p < 0,001$). Ожирение наблюдалось в группе 1 у 8 пациентов с вариантом СС гена *ITGA2* С807Т, 1 — с СТ и ТТ; группе 2 — 7 и 3 соответственно ($p = 0,006$). Полиморфизм *ITGB3* Т1565С не оказывал влияния на полиморбидность.

Обсуждение. Отмечено существование тесной связи между полиморфизмом С807Т гена *ITGA2* и развитием повторного, после перенесенного инфаркта миокарда, поражения сердечной мышцы и хронической сердечной недостаточности на фоне системного воспалительного процесса, гиперактивации тромбоцитарного звена гемостаза и фиброза. Влияние *ITGA2* С807Т на ожирение требует дальнейшего изучения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии полиморфизма С807Т гена *ITGA2* и отсутствии влияния полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* на полиморбидность пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, интегрин, *ITGA2*, *ITGB3*, острый коронарный синдром, полиморбидность

Конфликт интересов. Н.В. Изможерова и А.А. Попов — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с критериями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами С807Т гена *ITGA2* и Т1565С гена *ITGB3* / Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 45–57. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>. EDN: <https://elibrary.ru/HEGGAZ>.

Assessment of Multimorbidity in Patients with COVID-19 and Polymorphisms C807T of the *ITGA2* Gene and T1565C of the *ITGB3* Gene

Leonid I. Kadnikov✉, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov,
Irina P. Antropova, Elena V. Kudryavtseva

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ kadn-leonid@mail.ru

Abstract

Introduction. *ITGA2* gene C807T and *ITGB3* gene T1565C polymorphisms influence the development of cardiovascular conditions and may worsen the condition of patients with COVID-19.

The aim of this study was to evaluate the multimorbidity in COVID-19 patients with *ITGA2* gene C807T and *ITGB3* gene T1565C polymorphisms.

Materials and methods. The case-control study was conducted: group 1 included 25 patients with COVID-19; group 2 — 25 patients with COVID-19 and acute coronary syndrome. The groups were adjusted by age, volume of lung lesions, body mass index, terms of hospital stay. The genetic study was performed on a DTprime (DT-96) detection amplifier.

Results. In Group 1, chronic heart failure occurred in 6 CC patients of *ITGA2* gene, 8 — with T allele; in Group 2 — 12 and 7 patients, respectively ($p = 0.036$). Previous acute myocardial infarction occurred in 1 CC patient, no persons with T allele; in Group 2 — 2 and 9 cases, respectively ($p < 0.001$). In Group 1, obesity occurred in 8 CC patients, 1 — with T allele; in Group 2 — 7 and 3 cases, respectively ($p = 0.006$). The *ITGB3* gene polymorphism had no effect on the multimorbidity.

Discussion. There is a close connection between the *ITGA2* (C807T) polymorphism and the development of recurrent myocardial infarction and chronic heart failure against the background of the existing systemic inflammatory process, platelet hyperactivation and fibrosis.

Conclusion. The data obtained indicate a significant influence of *ITGA2* (C807T) gene polymorphism and the absence of an influence of *ITGB3* (T1565C) gene polymorphism on the multimorbidity of patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, integrin, *ITGA2*, *ITGB3*, acute coronary syndrome, multimorbidity

Conflict of interest. Nadezhda V. Izmozherova and Artem A. Popov are an editorial board members of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the criteria of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Kadnikov LI, Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kudryavtseva EV. Assessment of multimorbidity in patients with COVID-19 and polymorphisms C807T of the *ITGA2* gene and T1565C of the *ITGB3* gene. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):45–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>. EDN: <https://elibrary.ru/HEGGAZ>.

© Кадников Л. И., Изможерова Н. В., Попов А. А., Антропова И. П., Кудрявцева Е. В., 2024

© Kadnikov L. I., Izmozherova N. V., Popov A. A., Antropova I. P., Kudryavtseva E. V., 2024

Список сокращений

ИМТ — индекс массы тела

ОКС — острый коронарный синдром

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ACE — ангиотензинпревращающий фермент (*англ.* Angiotensin-Converting Enzyme)

С — цитозин (*англ.* Cytosine)

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019)

GP — гликопротеин (*англ.* Glycoprotein)

ITGA2 — интегрин альфа 2 (*англ.* Integrin Alpha 2)

ITGB3 — интегрин бета 3 (*англ.* Integrin Beta 3)

Me — медиана (*англ.* Median)

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа (*англ.* Plasminogen Activator Inhibitor 1)

Q₁, Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

RGD — аргинилглициласпарагиновая (Arg-Gly-Asp) кислота

SARS-CoV — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2)

T — тимин (*англ.* Thymine)

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2, SARS-CoV-2), с клиническими проявлениями, варьирующимися от бессимптомного носительства до тяжелых форм, требующих госпитализации и интенсивной терапии. Тяжелые формы COVID-19 нередко сопровождаются выраженной воспалительной реакцией и повышенной коагуляционной активностью за счет нарушения регуляции иммунной системы, что приводит к системным процессам и опасным для жизни осложнениям, таким как острый респираторный дистресс-синдром, острые заболевания сердца и почек, тромбоэмболические явления, септический шок и полиорганная недостаточность [1]. Предрасположенность к развитию этих серьезных осложнений индивидуальна и является результатом комплексного взаимодействия, включающего в себя несколько факторов: эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, а также сопутствующие заболевания и генетические факторы риска [2, 3].

Сердечно-сосудистые осложнения и тромботические события являются наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, страдающих COVID-19 [4]. Фактором, способствующим их развитию, является генетическая предрасположенность [3]. В настоящее время наиболее изученным является полиморфизм генов *ACE1* и *ACE2*, кодирующих ангиотензинпревращающие ферменты 1 и 2 (*англ.* Angiotensin-Converting Enzyme). Доказано, что *ACE2* является клеточным рецептором, участвующим в связывании SARS-CoV-2 со слизистой оболочкой носоглотки [5].

Сложность клинического течения COVID-19 и наличие сопутствующих патологий среди пациентов с инфекцией указывает на возможное влияние других генетических факторов риска [3]. Влияние на развитие артериальных тромботических событий и наличие сопутствующих патологий у пациентов с COVID-19 полиморфизма таких генов, как *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена 1 типа — *англ.* Plasminogen Activator Inhibitor 1), *ITGA2* (интегрин альфа 2 — *англ.* Integrin Alpha 2), *ITGB3* (интегрин бета 3 — *англ.* Integrin Beta 3), изучалось в очень ограниченном числе исследований [6, 7].

Интегрины непосредственно участвуют в развитии инфекции SARS-CoV-2, поскольку шиповый белок SARS-CoV-2 имеет RGD-последовательность (аргинилглициласпарагино-

вая (Arg-Gly-Asp) кислота), которая является основным структурным элементом пептидов внеклеточного матрикса и отвечает за связывание с интегринами. RGD-последовательность присутствует на поверхности белка-шипа рядом с областью связывания рецептора ACE2, что облегчает проникновение вируса в эпителиоподобные клетки. При этом эта последовательность отсутствует у других коронавирусов [8].

Помимо этого, выявлено влияние полиморфизма C807T гена *ITGA2* и T1565C гена *ITGB3* на развитие и декомпенсацию различных патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ожирение, злокачественные новообразования [9–12].

Цель исследования — определить структуру полиморбидности у пациентов с COVID-19 и полиморфизмами C807T гена *ITGA2* и T1565C гена *ITGB3*.

Материалы и методы

Проведено исследование «случай — контроль»: в группу 1 включено 25 пациентов с COVID-19; группу 2 — 25 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и COVID-19. Группы были сопоставимы по возрасту, объему поражения легких при COVID-19 (по данным компьютерной томографии), индексу массы тела (ИМТ) и длительности пребывания в стационаре. Пациенты находились на лечении в Центральной городской клинической больнице № 24 (Екатеринбург). Исследование проводилось с марта 2022 г. по декабрь 2023 г. Критерий включения пациентов в исследование: совершеннолетние лица мужского и женского пола, инфицированные вирусом SARS-CoV-2. Критерии исключения: несовершеннолетние пациенты, лица без COVID-19. У всех исследуемых лиц получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 определялось методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа и выявлением поражения легких (по данным компьютерной томографии). Диагноз ОКС подтверждался данными физикального обследования, количественным определением тропонина, биохимических параметров повреждения миокарда (аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа МВ, лактатдегидрогеназа) и данными проведения электрокардиографического и коронарографического исследований. Генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с помощью детектирующего амплификатора DTprime (ДТ-96). Наличие сопутствующих заболеваний определялось методом опроса. Выполнен анализ наличия у пациентов следующих патологических состояний: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, стабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в анамнезе, нестабильной стенокардии в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, цереброваскулярной болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 59 мл/мин.), избыточного веса, ожирения, анемии.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программного продукта Statistica 13.0. Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью теста Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде медианы (англ. Median, Me), первого

и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles) — $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнительный анализ количественных непараметрических показателей проводился с помощью критериев Манна — Уитни (для сравнения двух групп) и Краскела — Уоллиса (для сравнения четырех подгрупп); качественных — с помощью χ^2 -критерия Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера (при 5 и менее показателях в ячейках четырехпольной таблицы). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,050$. При проведении апостериорных попарных сравнений двух из четырех подгрупп вводилась поправка Бонферрони; при $p < 0,008$ (3) различия считались статистически значимыми. Этот уровень значимости получен путем деления исходного уровня значимости (0,050) на количество сравнений, т. е. $p = 0,050 : 6 = 0,008$ (3). Распределение частот аллелей по закону Харди — Вайнберга рассчитывалось посредством использования онлайн-калькулятора¹.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, которые были включены в исследование. Так, в группах наблюдались различия по частоте встречаемости лиц мужского и женского пола: в группе 1 мужчин меньше (52 %), чем в группе 2 (84 %) ($p = 0,015$). По возрасту, ИМТ, объему поражения легких (по данным компьютерной томографии), систолическому и диастолическому артериальному давлению, частоте дыхательных движений, индексу полиморбидности Чарльсон (*англ.* Charlson) и длительности пребывания в стационаре группы сопоставимы. Исключение составила частота сердечных сокращений — у пациентов группы 1 она была больше по сравнению с группой 2. У всех пациентов группы 2 во время госпитализации использованы антиагреганты (100 %) и антикоагулянты (100 %) в отличие от пациентов группы 1 (12 % ($p < 0,001$) и 84 % ($p = 0,037$) соответственно). Глюкокортикостероиды чаще назначались пациентам группы 1 (44 %), чем группы 2 (8 %) ($p = 0,004$).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 (COVID-19), $n = 25$	Группа 2 (COVID-19 + + ОКС), $n = 25$	p
Демографические показатели			
Возраст, годы ($Me [Q_1; Q_3]$)	58,0 [50,0; 64,0]	62,0 [58,0; 64,0]	0,176
Мужской пол, абс./общ. (%)	13/25 (52)	21/25 (84)	0,015**
Женский пол, абс./общ. (%)	12/25 (48)	4/25 (16)	0,015**
Измеряемые показатели ($Me [Q_1; Q_3]$)			
ИМТ, $кг/м^2$	26,9 [22,4; 34,4]	29,4 [24,6; 35,2]	0,373
Объем поражения легких по данным компьютерной томографии, %	15 [5; 25]	12,5 [0; 35]	0,785
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 [120; 149]	134 [130; 150]	0,418
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [79; 90]	0,441
Частота сердечных сокращений, мин.	100 [90; 110]	76 [67; 83]	<0,001*
Частота дыхательных движений, мин.	20 [18; 22]	18 [18; 20]	0,079
Индекс полиморбидности Чарльсон, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 5]	0,718

¹ Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles // Had2Know. URL: <https://clck.ru/3EZ6cD> (date of access: 08.06.2024); Chi-Square Test Calculator // Had2Know. URL: <https://clck.ru/3EZ6g6> (date of access: 08.06.2024).

Окончание табл. 2

Параметр	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25	Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25	<i>p</i>
Длительность пребывания в стационаре, дни	9,5 [7,5; 14,0]	10,5 [8,0; 13,0]	0,255
Терапия, абс./общ. (%)			
Антиагреганты	3/25 (12)	25/25 (100)	<0,001*
Антикоагулянты	21/25 (84)	25/25 (100)	0,037*
Глюкокортикостероиды	11/25 (44)	2/25 (8)	0,004*

Примечания: * различие двух групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна — Уитни; ** различие двух групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

Далее произведена оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C) (табл. 2). Распределение частот аллелей *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C) в группах 1 и 2 подчинялось закону Харди — Вайнберга: *ITGA2* (C807T) — $\chi^2 = 0,164$; $p = 0,686$ и $\chi^2 = 2,334$; $p = 0,127$ соответственно; *ITGB3* (T1565C) — $\chi^2 = 0$; $p = 1,000$ и $\chi^2 = 0,465$; $p = 0,495$ соответственно.

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов *ITGA2* (C807T) и *ITGB3* (T1565C)

Ген	Вариант	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Двусторонний точный критерий Фишера
		Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
ITGA2 (C807T)	1. CC	12/25 (48)		12/25 (48)		1 : 2 : 3 = 0,697
	2. CT	10/25 (40)	13/25 (52)*	8/25 (32)	13/25 (52)*	
	3. TT	3/25 (12)		5/25 (20)		
ITGB3 (T1565C)	4. TT	16/25 (64)		19/25 (76)		4 : 5 : 6 = 0,462
	5. TC	8/25 (32)	9/25 (36)†	6/25 (24)	6/25 (24)†	
	6. CC	1/25 (4)		0/25 (0)		

Примечания: * общее количество пациентов с вариантами CT и TT гена *ITGA2* (C807T) в группе; † общее количество пациентов с вариантами TC и CC гена *ITGB3* (T1565C) в группе.

В исследуемых группах аллель Т гена *ITGA2* (C807T), ассоциированная с повышенным риском тромботических событий, встречалась одинаково часто — у 13 человек (52 %) ($p = 1,000$).

В группе 1 аллель С гена *ITGB3* (T1565C), также способствующая более высокому риску возникновения тромботических событий, встречалась у 9 человек (36 %), группе 2 — 6 (24 %) ($p = 0,355$).

На следующем этапе исследования в изучаемых группах проведен анализ полиморбидности пациентов с учетом деления на подгруппы в зависимости от наличия аллели, способствовавшей риску возникновения тромботических событий (табл. 3, 4).

Индекс полиморбидности Чарльсон среди исследуемых групп не различался: у пациентов группы 1 с вариантом CC гена *ITGA2* (C807T) составил 4,0 [2,5; 4,5] балла; вариантами, имеющими аллель Т, — 4,0 [3,0; 4,0] балла; группы 2 — 4,0 [3,0; 5,0] и 4,0 [2,0; 5,0] балла соответственно ($p = 0,796$).

Таблица 3

Анализ полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена *ITGA2* (C807T)

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. СС, <i>n</i> = 12	2. Вар. СТ и ТТ, <i>n</i> = 13	3. Вар. СС, <i>n</i> = 12	4. Вар. СТ и ТТ, <i>n</i> = 13	
Артериальная гипертензия	7/12 (58)	10/13 (77)	12/12 (100)	11/13 (85)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,079
Хроническая сердечная недостаточность	6/12 (50)	8/13 (62)	12/12 (100)	7/13 (54)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,036* 1 : 2 = 0,561 1 : 3 = 0,005** 2 : 4 = 0,691 3 : 4 = 0,007**
Фибрилляция предсердий	4/12 (33)	3/13 (23)	2/12 (17)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,171
Стабильная стенокардия	1/12 (8)	2/13 (15)	1/12 (8)	2/13 (15)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,899
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	1/12 (8)	0/13 (0)	2/12 (17)	9/13 (69)	1 : 2 : 3 : 4 < 0,001* 1 : 2 = 0,288 1 : 3 = 0,537 2 : 4 < 0,001** 3 : 4 = 0,008**
Нестабильная стенокардия в анамнезе	0/12 (0)	0/13 (0)	1/12 (8)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,554
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0/12 (0)	0/13 (0)	2/12 (17)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,086
Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия	1/12 (8)	1/13 (8)	2/12 (17)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,853
Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	0/12 (0)	1/13 (8)	1/12 (8)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,554
Сахарный диабет 2 типа	4/12 (33)	4/13 (31)	4/12 (33)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,378
Дислипидемия	0/12 (0)	0/13 (0)	2/12 (17)	1/13 (8)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,253
Бронхиальная астма	1/12 (8)	0/13 (0)	1/12 (8)	0/13 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,521
Хроническая обструктивная болезнь легких	1/12 (8)	1/13 (8)	2/12 (17)	3/13 (23)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,635
Хроническая болезнь почек (СКФ ≤59 мл/мин.)	6/12 (50)	3/13 (23)	3/12 (25)	4/13 (31)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,468
Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9)	3/12 (25)	1/13 (8)	3/12 (25)	5/13 (38)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334
Ожирение (ИМТ ≥30,0)	8/12 (67)	1/13 (8)	7/12 (58)	3/13 (23)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,006* 1 : 2 = 0,002** 1 : 3 = 0,673 2 : 4 = 0,277 3 : 4 = 0,072
Анемия	1/12 (8)	2/13 (15)	0/12 (0)	2/13 (15)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,530

Примечания: * различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера; ** значимое различие подгрупп пациентов при $p < 0,008$ (3), точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

Выявлено, что хроническая сердечная недостаточность при носительстве варианта СС в 2 раза чаще встречалась у пациентов группы 2, чем группы 1 ($p = 0,005$). В группе 2 эта патология чаще встречалась у больных с вариантом СС, чем с вариантами СТ и ТТ ($p = 0,007$).

Острый инфаркт миокарда в анамнезе в группе 2 выявлен в 4 раза чаще у пациентов с вариантами СТ и ТТ по сравнению с гомозиготным вариантом СС ($p = 0,008$). Пациенты группы 2, имеющие минорную аллель Т, также чаще имели эту патологию в анамнезе по сравнению с пациентами группы 1 с вариантом СС и вариантами СТ и ТТ ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно).

Ожирение наблюдалось чаще у пациентов групп 1 и 2 с вариантом СС в 7 и 8 раз соответственно, чем у пациентов группы 1 с вариантами СТ и ТТ. По другим сопутствующим патологиям исследуемые группы в зависимости от наличия полиморфизма С807Т гена *ITGA2* статистически значимо не различались.

Индекс полиморбидности Чарльсон среди исследуемых групп не различался: у пациентов группы 1 с вариантом ТТ гена *ITGB3* (Т1565С) составил 4,0 [3,0; 4,5] балла; с вариантами, имеющими аллель С, — 4,0 [1,0; 4,0] балла; группы 2 — 4,0 [3,0; 5,0] и 4,5 [3,0; 5,0] балла соответственно ($p = 0,741$).

При сравнении четырех групп (табл. 4) выявлено статистически значимое различие по частоте ранее перенесенного инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С). Однако при проведении апостериорных попарных сравнений с использованием критерия Фишера с поправкой Бонферрони (значимость различий достоверна при $p < 0,008$ (3)) различий не выявлено. По другим сопутствующим патологиям исследуемые группы в зависимости от наличия полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* статистически значимо не различались.

Таблица 4

Анализ полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С)

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. ТТ, <i>n</i> = 16	2. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 9	3. Вар. ТТ, <i>n</i> = 19	4. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 6	
Артериальная гипертензия	11/16 (69)	6/9 (67)	17/19 (89)	6/6 (100)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,185
Хроническая сердечная недостаточность	10/16 (63)	4/9 (44)	14/19 (74)	5/6/(83)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,354
Фибрилляция предсердий	5/16 (31)	2/9 (22)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,256
Стабильная стенокардия	2/16 (13)	1/9 (11)	3/19 (16)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,780
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	1/16 (6)	0/9 (0)	8/19 (42)	3/6 (50)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,010* 1 : 2 = 0,444 1 : 3 = 0,018 2 : 4 = 0,016 3 : 4 = 0,734
Нестабильная стенокардия в анамнезе	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334

Параметр	Количество пациентов, абс./общ. (%)				Точный критерий Фишера
	Группа 1 (COVID-19), <i>n</i> = 25		Группа 2 (COVID-19 + ОКС), <i>n</i> = 25		
	1. Вар. ТТ, <i>n</i> = 16	2. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 9	3. Вар. ТТ, <i>n</i> = 19	4. Вар. ТС и СС, <i>n</i> = 6	
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,334
Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия	2/16 (13)	0/9 (0)	2/19 (11)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,702
Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	1/16 (6)	0/9 (0)	1/19 (5)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,822
Сахарный диабет 2 типа	5/16 (31)	3/9 (33)	4/19 (21)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,803
Дислипидемия	0/16 (0)	0/9 (0)	2/19 (11)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 =0,321
Бронхиальная астма	1/16 (6)	0/9 (0)	1/19 (5)	0/6 (0)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,822
Хроническая обструктивная болезнь легких	1/16 (6)	1/9 (11)	4/19 (21)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,641
Хроническая болезнь почек (СКФ ≤59 мл/мин.)	6/16 (38)	3/9 (33)	6/19 (32)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,830
Избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9)	4/16 (25)	0/9 (0)	7/19 (37)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,191
Ожирение (ИМТ ≥30,0)	5/16 (31)	4/9 (44)	6/19 (32)	4/6 (21)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,408
Анемия	3/16 (19)	0/9 (0)	1/19 (5)	1/6 (17)	1 : 2 : 3 : 4 = 0,372

Примечание: * различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера.

Обсуждение

Полиморфизм генов представляет собой изменения в последовательности нуклеотидов в генах, влияющие на функцию белков и биологические процессы в организме, способные играть ключевую роль в развитии различных соматических заболеваний [13].

Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов участвуют в образовании тромба, взаимодействии с лейкоцитами, играют важную роль в воспалении, которое сопровождается повреждением эндотелия сосудов и тромбозом. Многие гены таких рецепторов содержат полиморфизмы, часто встречающиеся в общей популяции, способные изменять функцию рецептора, а также уровень его экспрессии на поверхности тромбоцитов [14].

Ген *ITGA2*, находящийся на участке 5q11.2 хромосомы, кодирует аминокислотную последовательность $\alpha 2$ -цепи, которая является частью гетеродимерного гликопротеинового трансмембранного рецептора интегрин $\alpha 2\beta 1$ (англ. Glycoprotein Ia/IIa, GPIa/IIa), играющего важную роль в адгезии тромбоцитов к коллагену и другим компонентам межклеточного матрикса. В позиции 807 этого гена происходит замена азотистого основания цитозина (англ. Cytosine, C) на тимин (англ. Thymine, T). Наличие аллели Т сопряжено с повышением

уровня экспрессии GPIa/IIa, что приводит к увеличению активности тромбоцитов, скорости их адгезии и способствует возникновению артериального тромбоза [15]. Частота встречаемости минорной аллели Т в европейской популяции составляет до 35 % [14]. По данным литературы, носители аллели Т имеют повышенный риск развития тромботических артериальных событий, в т. ч. повторных, таких как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и окклюзия периферических артерий [16–18].

В нашем исследовании подтверждаются данные, приведенные в ранее опубликованных работах. Пациенты с COVID-19 + ОКС с аллелью Т имели инфаркт миокарда в анамнезе в 4 раза чаще в сравнении с той же группой с вариантом СС. Интересно отметить, что пациенты с COVID-19 без ОКС с аллелью Т не имели этой сердечно-сосудистой катастрофы в анамнезе вообще, а у лиц с вариантом СС был всего 1 случай. Это может указывать на непосредственное участие вируса в развитии повторного поражения сердечной мышцы на фоне имеющегося системного воспалительного процесса и гиперактивации тромбоцитов звена гемостаза [19].

Отсутствие ассоциации минорной аллели Т с частотой встречаемости хронической сердечной недостаточности и большую частоту встречаемости этого синдрома у исследуемых лиц с COVID-19 и ОКС с вариантом СС можно объяснить имеющимся измененным влиянием патологии на функцию сердца, уровнем фиброза и воспалительного процесса у представленной когорты пациентов.

Известно, что пациенты с ожирением более подвержены риску заражения вирусом SARS-CoV-2 [20] и возникновению острого коронарного синдрома [21]. Минорная аллель Т не оказывала влияние на предрасположенность к ожирению, поскольку большая частота встречаемости ожирения наблюдалась у пациентов с вариантом СС (при COVID-19 как без ОКС, так и с ОКС) по сравнению с пациентами с COVID-19, имеющими аллель Т.

Данных о влиянии полиморфизма С807Т гена *ITGA2* на развитие и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, а также предрасположенность лиц к ожирению в литературе не найдено. В связи с этим ген *ITGA2* представляет интерес для изучения его роли в патогенезе хронической сердечной недостаточности и влияния полиморфных вариантов на ожирение.

Ген *ITGB3*, находящийся на участке 17q21.32 хромосомы, кодирует субъединицу бета-3 комплекса $\alpha\text{IIb}\beta_3$. В позиции 1565 этого гена происходит замена азотистого основания Т на С. Частота встречаемости минорной аллели С в европейской популяции составляет 8–15 % [22]. *ITGB3*, также известный как тромбоцитарный GPIIb/IIIa, в комплексе с GPIIb является ключевым рецептором фибриногена на поверхности тромбоцитов. Полиморфизм Т1565С в гене *ITGB3* приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в позиции 59 белка GPIIb/IIIa [22]. Носители этой аллели могут иметь более выраженную агрегацию тромбоцитов, что потенциально увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, таких как острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения [23, 24].

В нашем исследовании полиморфизм Т1565С гена *ITGB3* не оказывал влияния на полиморбидность, исключая наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов исследуемых групп в зависимости от наличия аллели С гена *ITGB3* (Т1565С). При этом значимые различия определялись только при одновременном сравнении всех четырех групп. В связи с этим можно сделать вывод, что полиморфные варианты гена *ITGB3* (Т1565С) у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС не оказывают влияния на наличие сопутствующих заболеваний.

Заключение

Полиморфизм С807Т гена *ITGA2* ассоциирован с наличием у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда в анамнезе и ожирения. Хроническая сердечная недостаточность чаще выявлялась у пациентов с COVID-19 + ОКС с вариантом СС, а инфаркт миокарда — у той же группы с вариантами СТ и ТТ. В свою очередь, ожирение чаще наблюдалось у пациентов с COVID-19 и COVID-19 + ОКС с вариантом СС.

Полиморфизм Т1565С гена *ITGB3* не оказывал влияния на полиморбидность исследуемых лиц, исключая наличие инфаркта миокарда в анамнезе, по этому признаку различия определялись только при сравнении четырех групп.

Полученные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии вируса и значимом влиянии полиморфизма С807Т генов *ITGA2* и отсутствии влияния полиморфизма Т1565С гена *ITGB3* на полиморбидность пациентов с COVID-19.

Список литературы | References

1. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *British Medical Journal*. 2021;372:n436. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.
2. Fodor A, Tiperciuc B, Login C, Orasan OH, Lazar AL, Buchman C, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 — mechanisms and therapeutic targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:8671713. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8671713>.
3. Burlacu A, Genovesi S, Popa IV, Crisan-Dabija R. Unpuzzling COVID-19 prothrombotic state: Are pre-existing thrombophilic risk profiles responsible for heterogenous thrombotic events? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620952884. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029620952884>.
4. Maitz T, Parfianowicz D, Wojtek A, Rajeswaran Y, Vyas AV, Gupta R. COVID-19 cardiovascular connection: A review of cardiac manifestations in covid-19 infection and treatment modalities. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(8):101186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101186>.
5. Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(4):e2323. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2323>.
6. Siekacz K, Kumor-Kisielewska A, Miłkowska-Dymanowska J, Pietrusińska M, Bartczak K, Majewski S, et al. Soluble ITGA α and ITGB β integrin subunits are involved in long-term pulmonary complications after COVID-19 infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(1):342. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010342>.
7. Fevraleva I, Mamchich D, Vinogradov D, Chabaeva Y, Kulikov S, Makarik T, et al. Role of genetic thrombophilia markers in thrombosis events in elderly patients with COVID-19. *Genes*. 2023;14(3):644. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030644>.
8. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research*. 2020;177:104759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104759>.
9. Muslimova EF, Rebrova TY, Afanasiev SA, Sergienko TN, Repin AN. The association of ITGB3 gene and NOS3 gene with the severity of coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):302–308. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM7875>.
10. ZotovaTYu, Myandina GI, Frolov VA, Komarova AG, Zotov AK. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(8):22–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qwqvxlx>.
11. Gerger A, Hofmann G, Langsenlehner U, Renner W, Weitzer W, Wehrschütz M, et al. Integrin α -2 and β -3 gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009;24(2):159–163. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0587-9>.
12. Chen J, Liu NN, Li JQ, Yang L, Zeng Y, Zhao XM, et al. Association between ITGA2 C807T polymorphism and gastric cancer risk. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(23):2860–2866. PMID: <https://pubmed.gov/21734795>.
13. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>.
14. Simou M, Kouskouni E, Vitoratos N, Economou E, Creatsas G. Polymorphisms of platelet glycoprotein receptors and cell adhesion molecules in fetuses with fetal growth restriction and their mothers as detected with pyrosequencing. *In Vivo*. 2017;31(2):243–249. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11052>.

15. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, Levertov S, Müller K, Droppa M, et al. GPlap polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:52. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>.
16. Huang XY, Fu WJ, Mei ZZ, Yu YL, Huang YH, Lin H, et al. Association between platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis in a separate ethnic group. *Cellular and Molecular Biology*. 2017;63(11):111–115. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.11.19>.
17. Pina-Cabral LB, Carvalhais V, Mesquita B, Escórcio C, Silva PF, Pinto P, et al. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(9):727–735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.015>.
18. Herm J, Hoppe B, Siegerink B, Nolte CH, Koscielnny J, Haeusler KG. A prothrombotic score based on genetic polymorphisms of the hemostatic system differs in patients with ischemic stroke, myocardial infarction, or peripheral arterial occlusive disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:39. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00039>.
19. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Sayfutdinov TM, Kadnikov LI, Shambatov MA, et al. Features of platelet link of hemostasis in novel coronavirus disease COVID-19. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2022;(3):15–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25555/THR.2022.3.1026>.
20. Lino RS, Silva MSP, Jesus DS, Macedo RC, Lagares LS, Santos FNAD, et al. Molecular aspects of COVID-19 and its relationship with obesity and physical activity: A narrative review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023;141(1):78–86. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.1038.R1.06072022>.
21. Menezes Fernandes R, Mota T, Costa H, Bispo J, Azevedo P, Bento D, et al. Premature acute coronary syndrome: Understanding the early onset. *Coronary Artery Disease*. 2022;33(6):456–464. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001141>.
22. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kadnikov LI, Ispavsky VE, Shambatov MA, et al. The role of the T1565C gene polymorphism encoding integrin beta 3 in the development of thrombotic events and its influence on the efficiency of anti-platelet therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya Terapiya*. 2023;67(2):94–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.02.94-105>.
23. Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Barbieri L, Giovine GD, Nardin M, et al. Relationship between glycoprotein IIIa platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease. *Angiology*. 2015;66(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319714524296>.
24. Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PLA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e100239. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100239>.

Информация об авторах

Леонид Игоревич Кадников — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kadn-leonid@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор, институт клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: art_popov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: aip.hemolab@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Information about the authors

Leonid I. Kadnikov — Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kadn-leonid@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Director, Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Artem A. Popov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: art_popov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Irina P. Antropova — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: aip.hemolab@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Рукопись получена: 13 июня 2024. Одобрена после рецензирования: 8 августа 2024. Принята к публикации: 10 ноября 2024.

Received: 13 June 2024. Revised: 8 August 2024. Accepted: 10 November 2024.

УДК 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.58>

<https://elibrary.ru/LLZOKH>



Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в качестве предоперационной подготовки у больных туберкулезом легких

Никита Владимирович Чумоватов^{1✉}, Наталья Александровна Черных¹,
Оксана Геннадьевна Комиссарова^{1,2}, Владимир Викторович Романов¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ Necro5412@mail.ru

Аннотация

Важным направлением в работе противотуберкулезной службы является поиск комплексных подходов в лечении больных туберкулезом легких. Одним из таких подходов является широкое применение методов искусственного пневмоперитонеума (ИПП) и эндобронхиальной клапанной бронхоблокации (ЭКБ). Также эффективной методикой может служить активное применение хирургического лечения. Однако применение резекционных методов лечения может сопровождаться большим объемом потери легочной ткани и нарушением функциональных показателей легких.

Цель работы — изучить эффективность применения методов ИПП и ЭКБ в качестве предоперационной подготовки у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, в которое включено 295 больных, разделенных на две группы: 1 — в лечении применялись ИПП и (или) ЭКБ ($n = 201$); 2 — не применялись указанные методы ($n = 94$).

Результаты. Для оценки объема оперативного вмешательства группа 1 разделена на две подгруппы. Операции с наименьшим объемом достоверно чаще проведены больным группы 1а (34,8%) по сравнению с группами 1б и 2а ($p_{1a-1b} = 0,016$, $p_{1a-2a} = 0,014$). Оперативное вмешательство большого объема достоверно чаще выполнялись больным группы 2 (41,1%, $p_{1a-2a} = 0,028$).

Обсуждение. Прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада чаще наблюдалось в группе больных, которым применялись ИПП и ЭКБ. Применение ИПП и ЭКБ наряду с противотуберкулезной химиотерапией способствует уменьшению объема оперативного вмешательства. Так, в группе больных после эффективной ЭКБ и ИПП достоверно чаще применялась резекция легкого в пределах 1–2 сегментов; тогда как в группе больных, которым не применялись указанные методики, чаще прибегали к оперативным вмешательствам большого объема.

Закключение. Применение ИПП и ЭКБ способствует повышению эффективности лечения и уменьшению объема оперативного вмешательства, предотвращая значительный ущерб потери легочной ткани.

Ключевые слова: туберкулез, комплексный подход, пневмоперитонеум, клапанная бронхоблокация, хирургическое лечение

Финансирование. Статья подготовлена в ходе выполнения работы по теме НИР Центрального научно-исследовательского института туберкулеза № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и возможную публикацию его результатов. Исследование проведено в соответствии с этическими

стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (протокол № 9/5 от 15 сентября 2022 г.).

Для цитирования: Эффективность применения методов коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в качестве предоперационной подготовки у больных туберкулезом легких / Н.В. Чумоватов, Н.А. Черных, О.Г. Комиссарова, В.В. Романов // Уральский медицинский журнал. Т. 23, № 6. С. 58–69. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.58>. EDN: <https://elibrary.ru/LLZOKH>.

The Effectiveness of the Use of Methods of Collapse Therapy and Valvular Bronchoblocation as Preoperative Preparation in Patients with Pulmonary Tuberculosis

Nikita V. Chumovатов^{1✉}, Natalya A. Chernyh¹, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Vladimir V. Romanov¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ Necro5412@mail.ru

Abstract

An important area in the work of the TB service is the search for integrated approaches in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. One of these approaches is the widespread use of methods of artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation. The active use of surgical treatment can also be an effective technique.

The aim of the work is to study the effectiveness of the use of methods of artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation as preoperative preparation in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study included 295 patients: group 1 — patients treated with artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation ($n = 201$); group 2 consisted patients who did not use these methods ($n = 94$).

Results. Operations with the smallest volume were significantly more often performed in patients of group 1a (34.8%), compared with group 1b and group 2a ($p_{1a-1b} = 0.016$, $p_{1a-2a} = 0.014$). Large-volume surgery was significantly more often performed in patients of group 2 (41.1%, $p_{1a-2a} = 0.028$).

Discussion. The use of artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation helps to reduce the volume of surgical intervention. Thus, in the group of patients after effective endobronchial valvular bronchoblocation and artificial pneumoperitoneum, lung resection within 1–2 segments was significantly more often used; whereas in the group of patients who did not use artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation techniques, large-scale surgical interventions were more often resorted to.

Conclusion. The use of artificial pneumoperitoneum and endobronchial valvular bronchoblocation helps to increase the effectiveness of treatment and reduce the volume of surgery, preventing significant damage to the loss of lung tissue.

Keywords: tuberculosis, integrated approach, pneumoperitoneum, valvular bronchoblocation, surgical treatment

Funding. The article was prepared in the course of work on the research topic of the Central Tuberculosis Research Institute of No. 122041100206-7 “Innovative Approaches to the Diagnosis and Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis of the Respiratory System, Including with Concomitant Pathology”.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study and to the possible publication of its results. The study was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki, approved by the Local Ethics Committee of the Central Tuberculosis Research Institute (Protocol No. 9/5 of September 15, 2022).

For citation: Chumovатов NV, Chernyh NA, Komissarova OG, Romanov VV. The effectiveness of the use of methods of collapse therapy and valvular bronchoblocation as preoperative preparation in patients with pulmonary tuberculosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):58–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.58>. EDN: <https://elibrary.ru/LLZOKH>.

© Чумоватов Н. В., Черных Н. А., Комиссарова О. Г., Романов В. В., 2024

© Chumovатов N. V., Chernyh N. A., Komissarova O. G., Romanov V. V., 2024

Введение

Важнейшей проблемой в отечественной и мировой фтизиатрии является рост заболеваемости туберкулезом, в т. ч. со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ). Кроме того, в настоящее время целевые показатели по эффективности лечения больных туберкулезом легких сохраняются на низком уровне [1]. Приоритетными направлениями в настоящее время считаются разработка и внедрение новых противотуберкулезных препаратов в клиническую практику. В то же время в лечении больных туберкулезом легких отсутствует комплексный подход, лечение ограничивается только применением этиотропной противотуберкулезной химиотерапии [2–4]. Несомненно, важным направлением в работе противотуберкулезной службы является разработка подходов для повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя [5–7].

Одним из таких подходов является широкое применение методов коллапсотерапии, а именно искусственного пневмоперитонеума (ИПП), и эндобронхиальной клапанной бронхоблокации (ЭКБ). Технология установки ЭКБ, основанная на создании локального искусственного коллапса легкого, зарекомендовала себя как эффективная малоинвазивная лечебная методика, позволяющая повысить эффективность заживления полостей деструкции в легочной ткани до 70 % [8, 9]. Закрытие полости распада, особенно у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, является одним из главных критериев клинического излечения пациента наряду с прекращением бактериовыделения [10]. В недавно опубликованной работе продемонстрировано эффективное последовательное применение ИПП и ЭКБ у больной с распространенным туберкулезным процессом с лекарственной устойчивостью возбудителя после перенесенной коронавирусной инфекции [11]. В связи с этим крайне необходимо более широкое применение таких методов в комплексной терапии туберкулеза легких.

В то же время эффективной методикой в комплексном лечении может служить активное применение хирургического этапа лечения. Применение резекционной хирургии в лечении больных туберкулезом легких также актуально в связи с ростом деструктивным форм заболевания среди впервые выявленных больных [2, 12]. По данным отечественных авторов, хирургический этап лечения позволяет ликвидировать хронический очаг инфекции в легочной ткани, что снижает риск рецидива туберкулеза в дальнейшем [13, 14]. Основными показаниями к применению хирургических методов лечения являются деструктивные формы туберкулезного процесса с лекарственной устойчивостью возбудителя, в т. ч. двусторонние [15, 16]. Однако применение резекционных методов лечения может сопровождаться большим объемом потери легочной ткани и нарушением функциональных показателей легких в дальнейшем. Возможным решением этой проблемы может служить применение методов ИПП и ЭКБ в качестве предоперационной подготовки у больных ту-

беркулезом легких, в т. ч. с лекарственной устойчивостью возбудителя. Применение таких методов на раннем этапе консервативного лечения может приводить к уменьшению объема резекции легкого, что в дальнейшем поможет избежать значительного ущерба легочному здоровью от применения хирургического этапа лечения [10].

Цель исследования — изучить эффективность применения методов ИПП и ЭКБ в качестве предоперационной подготовки у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе отдела фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института за период с 2015 по 2023 г. Всего в исследование включено 295 больных, находившихся на стационарном лечении в клинике.

Критерии включения: наличие деструктивных форм туберкулезного процесса в легочной ткани, наличие лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), наличие показаний к применению методов ИПП и ЭКБ.

Критерии не включения: отсутствие деструктивных изменений в легочной ткани, активный туберкулезный процесс трахеобронхиального дерева, наличие инфекции вируса иммунодефицита человека.

Больные с деструктивными формами МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких разделены на две группы: 1 — в лечении применялись ИПП и (или) ЭКБ ($n = 201$); 2 — не применялись указанные методики ($n = 94$). В группе 2 ИПП и ЭКБ не применялись по следующим причинам:

- подписанный письменный отказ от проведения методик;
- оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе;
- хронические заболевания органов брюшной полости.

Изучены половая и возрастная структура больных, клинические формы туберкулеза легких, согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания¹. Проведен анализ рентгенологических, клинических и лабораторных данных в группах исследования. Также обязательным являлось проведение диагностической бронхоскопии для оценки состояния трахеобронхиального дерева и определения возможности проведения ЭКБ.

Проведена оценка эффективности проводимого лечения в группах исследования по критериям прекращения бактериовыделения в анализах мокроты и закрытия полостей распада в легочной ткани. После выполнения консервативного этапа лечения у больных, которые нуждались в проведении хирургического этапа, проведена оценка объема хирургического вмешательства в обеих группах исследования.

Статистический анализ проведен с помощью программного пакета SigmaPlot 12.5. Анализ различия групп по частоте встречаемости качественных признаков проведен с использованием таблиц сопряженности с применением χ^2 -критерия Пирсона; при малом размере выборки в таблицах сопряженных признаков (частота менее 5) использован точный критерий Фишера (F). Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,050$.

Результаты

Распределение больных в наблюдаемых группах по полу и возрасту представлено в табл. 1. В обеих группах преобладали мужчины ($p = 0,438$). При сравнении по возрасту

¹ Туберкулез у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во фтизиатров ; Ассоц. фтизиатров. 2024. URL: <https://clck.ru/3ErkVB> (дата обращения: 25.08.2024).

группы отличались: лица молодого возраста (18–44 лет) преобладали в группе 1 (61,7 % против 45,7 %; $p = 0,014$), тогда как больные старше 45 лет — в группе 2 (54,3 % против 38,3 %; $p = 0,014$).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту, абс. (%)

Демографический показатель	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)
Пол:		
мужской	115 (57,2)	59 (62,8)
женский	86 (42,8)	35 (37,2)
Возраст:		
18–44	124 (61,7)	43 (45,7)
45–65	77 (38,3)	51 (54,3)

Характеристика больных по давности туберкулезного процесса представлена в табл. 2. При сравнении выявлено, что в обеих группах преобладали больные с впервые выявленным туберкулезом легких ($p = 0,256$). Больные, ранее прошедшие курс лечения, встречались примерно с одинаковой частотой ($p = 0,913$). Рецидивы туберкулезного процесса чаще встречались среди больных, у которых пришлось отказаться от ИПП и ЭКБ (27,7 % в группе 2 против 18,9 % в группе 1), однако статистическая разница не получена ($p = 0,122$).

Таблица 2

Характеристика больных по давности специфического процесса, абс. (%)

Статус заболевания	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)	p (χ^2)
Впервые выявлено	137 (68,2)	57 (60,6)	0,256
Ранее лечено	26 (12,9)	11 (11,7)	0,913
Рецидив	38 (18,9)	26 (27,7)	0,122

Структура клинических форм туберкулеза легких у больных рассматриваемых групп представлена в табл. 3. Достоверных различий в группах исследования не выявлено. В обеих группах значительно преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких ($p = 0,748$). На втором месте по числу встречаемости больные, имеющие туберкулемы легких ($p = 0,397$), на третьем — с фиброзно-кавернозным туберкулезом ($p = 0,696$).

Таблица 3

Распределение больных по клиническим формам туберкулеза, абс. (%)

Формы туберкулеза	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)	p
Инфильтративный	121 (60,2)	54 (57,5)	0,748*
Туберкулемы	35 (17,4)	21 (22,3)	0,397*
Фиброзно-кавернозный	21 (10,4)	12 (12,8)	0,696*
Кавернозный	9 (4,5)	2 (2,1)	0,507†
Диссеминированный	11 (5,5)	2 (2,1)	0,317†
Казеозная пневмония	4 (2,0)	3 (3,2)	0,825†

Примечание: анализ различия групп по частоте встречаемости качественных признаков с применением * χ^2 -критерия Пирсона; † точного критерия Фишера.

По распространенности туберкулезного процесса достоверных различий не получено (табл. 4). По количеству и размерам полостей распада в легочной ткани исследуемые группы также не имели принципиальных различий, однако в обеих группах преобладали единичные полости распада ($p = 0,135$), что отражено в табл. 5.

Таблица 4

Характеристика больных по распространенности туберкулезного процесса в легких, абс. (%)

Распространенность	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)	$p (\chi^2)$
1–2 сегмента	45 (22,4)	17 (18,1)	0,489
1–2 доли	115 (57,2)	56 (59,6)	0,798
3 и более долей	41 (20,4)	21 (22,3)	0,819

Таблица 5

Характеристика деструктивных изменений в легочной ткани по количеству и размеру полостей распада, абс. (%)

Изменение	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)
Число полостей распада:		
единичные	149 (74,1)	61 (64,8)
множественные	52 (25,9)	33 (35,2)
Размеры полостей распада:		
до 1 см	39 (19,4)	16 (17,1)
1–3 см	148 (73,6)	65 (69,1)
4–6 см	12 (6,0)	11 (11,7)
CV magna (более 6 см)	2 (1,0)	2 (2,1)

Распределение больных в группах исследования по частоте и характеру бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты на питательные среды представлено в табл. 6. В обеих группах у всех больных отмечались бактериовыделение по посеву, дезоксирибонуклеиновая кислота МБТ с последующим определением молекулярно-генетическими методами лекарственной устойчивости МБТ (к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам). Следует отметить, что во всех случаях данные по спектру лекарственной устойчивости МБТ, полученные молекулярно-генетическими методами, в дальнейшем совпадали с данными спектра лекарственной устойчивости МБТ, полученными при посеве на жидкие питательные среды.

Таблица 6

Распределение больных по частоте и характеру бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты, абс. (%)

Методы	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)	$p (\chi^2)$
Микроскопия:			
МБТ (+)	144 (71,6)	63 (67,0)	0,502
массивность распределения:			
скудное	85 (42,3)	41 (43,6)	0,929
обильное	59 (29,3)	22 (23,4)	0,354
Посев. МБТ (+)	201 (100)	94 (100)	—
Молекулярно — генетические методы. ДНК МБТ (+)	201 (100)	94 (100)	—

В табл. 7 представлена характеристика больных по спектру лекарственной устойчивости МБТ. Достоверные различия между группами не получены, при этом ШЛУ МБТ (к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, линезолиду и (или) бедаквилину) встречалась редко (7,5 % и 7,4 % в группах 1 и 2 соответственно).

Таблица 7

Характеристика больных по спектру лекарственной устойчивости МБТ, абс. (%)

Спектр лекарственной устойчивости МБТ	Группа 1 (<i>n</i> = 201)	Группа 2 (<i>n</i> = 94)	<i>p</i> (χ^2)
МЛУ	122 (60,7)	61 (64,9)	0,573
ПреШЛУ	64 (31,8)	26 (27,7)	0,554
ШЛУ	15 (7,5)	7 (7,4)	0,816

Уже на 1 неделе от момента госпитализации сразу после получения данных о лекарственной устойчивости МБТ (по молекулярно-генетическим методам) всем больным назначалась противотуберкулезная химиотерапия по режимам лечения МЛУ-, преШЛУ- или ШЛУ-туберкулеза.

После проведения полного клинико-рентгенологического обследования, включавшего в себя обязательные, дополнительные и факультативные методы исследования (фибробронхоскопию, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, функции внешнего дыхания с дополнительной пробой с бронхолитиками, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, сердца и сосудов, консультации узких специалистов) и занимавшего 10–15 дней, возможность проведения ИПП определена у 201 больного (группа 1). ИПП наложен уже в 1 месяц лечения и поддерживался на протяжении всего срока госпитализации, а при необходимости и после выписки из стационара. ЭКБ применялась только у 39/201 (19,4 %) больных в группе 1 в случае, если при рентгенологическом контроле (компьютерная томография) через 2 месяца комплексного лечения отсутствовала тенденция к закрытию полостей распада при уменьшении инфильтративных изменений в легочной ткани. В группе 2 (94 больных) ИПП и ЭКБ не проводились на протяжении всего срока лечения.

Сроки прекращения бактериовыделения в группах исследования представлены в табл. 8. Значимые различия между группами выявлялись только после 2 месяцев лечения ($p = 0,002$). Так, в группе 1 (помимо консервативной химиотерапии проводилась ИПП) бактериовыделение прекратилось у 72,6 % больных по микроскопии и посеву мокроты против 53,2 % в группе 2 (только противотуберкулезная терапия). Уже к 4 месяцам лечения помимо прекращения бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты у большинства пациентов обеих групп также отмечалось отсутствие статистически значимой разницы ($p = 0,820$).

Таблица 8

Распределение больных по сроку прекращения бактериовыделения в группах исследования, абс. (%)

Срок прекращения бактериовыделения	Группа 1 (<i>n</i> = 201)	Группа 2 (<i>n</i> = 94)	<i>p</i> (χ^2)
2 месяца	146 (72,6)	50 (53,2)	0,002
4 месяца	189 (94,0)	87 (92,5)	0,820
6 месяцев	201 (100)	92 (97,9)	0,189

Сроки закрытия полостей распада в легочной ткани в группах исследования представлены в табл. 9. Принимая во внимание, что в группе 1 больным уже на 1 месяце комплексного лечения накладывался ИПП, при рентгенологическом контроле (компьютерная томография) через 2 месяца лечения закрытие полостей распада в этой группе отмечалось достоверно чаще, чем в группе 2 (только противотуберкулезная химиотерапия) ($p = 0,001$). Примерно такая же ситуация наблюдается и при контроле через 4 месяца лечения ($p = 0,008$). Тем не менее после 6 месяцев лечения статистической разницы нет (78,6 % и 69,1 % в группах 1 и 2 соответственно; $p = 0,189$).

После 6-месячного лечения все больные обеих сравниваемых групп консультированы фтизиохирургом для определения возможности, объема и сроков проведения оперативного вмешательства. В группе 1 оперативное лечение было показано 155/201 (77,1 %) больным. У 46/201 (22,9 %) больных на фоне комплексного лечения, включавшего в себя помимо химиотерапии ИПП и (или) ЭКБ, сформировались изменения, не требующие хирургического вмешательства. В группе 2 оперативное лечение было показано 73/94 (77,6 %) больным. Показания к проведению оперативного этапа лечения: формирование туберкулем легких, цирротические изменения легочной ткани, формирование больших остаточных изменений после активного специфического процесса в легочной ткани.

Таблица 9

Распределение больных по сроку закрытия полостей распада в легочной ткани, абс. (%)

Срок закрытия полостей распада	Группа 1 ($n = 201$)	Группа 2 ($n = 94$)	$p (\chi^2)$
2 месяца	132 (65,7)	37 (39,4)	0,001
4 месяца	144 (71,6)	52 (55,3)	0,008
6 месяцев	158 (78,6)	64 (69,1)	0,071
9 месяцев*	201 (100)	92 (97,9)	0,189

Примечание: * после проведения хирургического вмешательства.

Для оценки объема оперативного вмешательства (табл. 10) группа 1 после эффективной ЭКБ и ИПП по прекращении бактериовыделения разделена на две подгруппы: 1a — при закрытии полостей распада (92/201); 1b — при сохранении полостей распада (63/201). В группе 2a представлено 73/94 больных, которым было показано проведение оперативного вмешательства.

Таблица 10

Распределение больных по объему оперативного вмешательства в группах исследования, абс. (%)

Вид оперативного вмешательства	Группа 1a ($n = 92$)	Группа 1b ($n = 63$)	Группа 2a ($n = 73$)	p_{1a-1b}	p_{1a-2a}
Резекция легкого в пределах 1–2 сегментов	32 (34,8)	10 (15,8)	12 (16,4)	0,016	0,014
Комбинированная резекция легкого (3 и более сегментов)	38 (41,3)	31 (49,3)	31 (42,5)	0,419	0,993
Анатомическая лобэктомия и пульмонэктомия	22 (23,9)	22 (34,9)	30 (41,1)	0,190	0,028

Из представленных в табл. 10 данных видно, что операции с наименьшим объемом (резекция легкого в пределах 1–2 сегментов) достоверно чаще проведены больным группы 1a

после эффективной ЭКБ и ИПП (34,8 %) по сравнению с группами 1b и 2a ($p_{1a-1b} = 0,016$ и $p_{1a-2a} = 0,014$). Комбинированные резекции легкого в пределах 3 и более сегментов (но не анатомическая лобэктомия) примерно с одинаковой частотой проводились пациентам всех сравниваемых групп: 1a — 41,3 %; 1b — 49,2 %; 2a — 42,5 % ($p_{1a-1b} = 0,419$ и $p_{1a-2a} = 0,993$). Оперативное вмешательство большого объема (анатомическая лобэктомия и пульмонэктомия) достоверно чаще выполнялись больным группы 2a, в лечении которых не применялись ни ИПП, ни ЭКБ (30/73 (41,1 %) больных; $p_{1a-2a} = 0,028$). В группах 1a и 1b количество таких больных составило 22/92 (23,9 %) и 18/63 (28,6 %) человека соответственно ($p_{1a-1b} = 0,190$).

Обсуждение

Безусловно, важнейшей проблемой во фтизиатрии являются низкие результаты эффективности проводимого лечения. Наряду с разработкой новых противотуберкулезных препаратов актуальным в повышении эффективности лечения больных туберкулезом является широкое применение комплексного подхода в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Обоснованным и целесообразным подходом является применение методов ИПП и ЭКБ, которые позволяют ускорить репаративные процессы, устранить деструктивные изменения в легочной ткани, что способствует прекращению бактериовыделения [10, 17–19]. В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза ранее продемонстрировано эффективное применение таких методов в комплексном лечении больных туберкулезом легких [11, 20]. В литературе имеется несколько работ, демонстрирующих эффективное применение представленных методов в комплексе с противотуберкулезной химиотерапией с включением новых препаратов [21, 22]. С учетом нарастания лекарственно-устойчивых форм заболевания актуальным является применение хирургических методов лечения, которые способствуют ликвидации хронического очага инфекции в легочной ткани [23, 24]. Также показаны удовлетворительные отдаленные результаты хирургического этапа лечения больных с распространенным туберкулезным процессом [25–27]. Результаты исследований демонстрируют низкую вероятность рецидива туберкулезного процесса после проведения указанного этапа лечения. Однако применение хирургических методов может приводить к значительной потере объема легочной ткани и нарушению функции легких в дальнейшем. Возможным решением этой проблемы может служить применение методов ИПП и ЭКБ в рамках предоперационной подготовки у больных с деструктивными формами туберкулеза легких.

Проведенное исследование демонстрирует повышение эффективности лечения среди больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада с помощью применения представленных методик. Показано, что применение ИПП и ЭКБ способствует прекращению бактериовыделения уже после 2 месяцев лечения. Кроме того, достоверно чаще наблюдалось закрытие полостей распада в легочной ткани именно в группе больных, которым применялась ИПП и ЭКБ. После проведения консервативного этапа лечения большинству больных в обеих группах потребовалось проведение хирургического. Показано, что применение ИПП и ЭКБ, наряду с противотуберкулезной химиотерапией, способствует уменьшению объема оперативного вмешательства. Так, в группе больных после эффективной ЭКБ и ИПП достоверно чаще применялась резекция легкого в пределах 1–2 сегментов, тогда как в группе больных, которым не применялись методики ИПП и ЭКБ, достоверно чаще

прибегали к оперативным вмешательствам большого объема: анатомической лобэктомии и пульмонэктомии.

Таким образом, использование у больных с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ в предоперационной подготовке методов ИПП и ЭКБ не только повышает эффективность проводимого лечения, но и позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства.

Заключение

В современных условиях низких результатов проводимого противотуберкулезного лечения актуальным является применение комплексных подходов. Одним из них может быть широкое применение методов ИПП и ЭКБ, в т. ч. в рамках предоперационной подготовки. Применение ИПП и ЭКБ, наряду с противотуберкулезной химиотерапией, способствует повышению эффективности лечения и уменьшению объема оперативного вмешательства, предотвращая значительный ущерб потери легочной ткани и нарушение легочной функции в дальнейшем.

Список источников | References

1. Chumovaton NV, Komissarova OG, Chernyh NA. Modern approaches to treatment of patients with multi-drug resistant tb using novel TB drugs. *CTRI Bulletin*. 2023;7(1):5–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-7-1-5-12>.
2. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
3. Pasechnik OA, Zimoglyad AA, Yarusova IV, Vitriv SV, Blokh AI. Tuberculosis with multiple and broad drug resistance in the Omsk region: Main trends and characteristics. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(74):95–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.95-100>.
4. Sterlikov SA, Rusakova LI, Obukhova OV. Methodology of cost estimation for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Health Care Manager*. 2019; (1):56–63. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ponnpe>.
5. Vasilyeva IA, Samoylova AG, Zimina VN, Lovacheva OV, Abramchenko AV. Chemotherapy for tuberculosis in Russia — the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):8–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
6. Oelofse S, Esmail A, Deacon A, Konradi F, Olayanju O, Ngubane N, et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid in drug-resistant tuberculosis: Comparison of potential cohorts. *The International Journal of Pulmonary Tuberculosis*. 2021;25(6):453–460. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0035>.
7. Balasanyants GS. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):49–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
8. Egorov EV, Naumova TA, Gayda AI, Dadasheva KhB, Lovacheva OV. Comprehensive treatment of generalized tuberculosis with endobronchial valves. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(2):70–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-70-76>.
9. Popova LA, Shergina EA, Lovacheva OV, Shabalina IYu, Bagdasaryan TR, Sidorova NF. Change in lung function early after endoscopic bronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):332–340. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340>.
10. Yerimbetov K, Bektursinov B, Ibrayev Zh, Imakhayev A, Turgumbayev B, Aubakirov Ye, et al. The efficiency of surgical treatment of pulmonary tuberculosis in patients with drug-resistant tuberculosis on the background of various chemotherapy regimens. *Ftiziopul'monologiya*. 2022;39(1):74–84. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.56834/26631504_2022_1_74.
11. Chumovaton NV, Komissarova OG, Chernyh NA, Romanov VV. The effectiveness of the use of collapse therapy methods and bronchoblocation in the complex treatment of a patient with multidrug resistance pathogen: Clinical observation. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):120–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.120>.
12. Abdullaev RYu, Komissarova OG, Chumakova ES, Odinets VS, Ergeshov AE. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuber-*

- culosis and Lung Diseases*. 2019;97(7):21–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27>.
13. Garifullin ZR, Aminev ZK. Long-term results of surgical treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Kazan Medical Journal*. 2009;90(5):695–699. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/lhqaap>.
 14. Sabirov ShYu, Rakhmanov ShA. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant pathogen. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;6:128–129. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ubilnb>.
 15. Asoyan GA, Lepkha LN, Sadovnikova SS, Tarasov RV, Aliev VK, Bagirov MA. Reduction of the risk of bronchopleural complications after pneumonectomy due to the use of intraoperative laser treatment of the stump of the main bronchus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2022;12(6):78–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.CLIN.6>.
 16. Skorniyakov SN, Motus IYa, Kildyusheva EI, Medvinsky ID, Bazhenov AV, Savelyev AV. Surgery of destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(3):15–20. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/tqbcqz>.
 17. Levin A, Sklyuev S, Felker I, Krasnov D, Tceymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(11):1539–1545. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0033>.
 18. Popova LA, Shergina EA, Bagdasaryan TR, Chernykh NA, Sidorova NF, Lovacheva OV. Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(11):35–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-35-43>.
 19. Askalonova OYu, Tseymakh EA, Levin AV, Zimonin PE. Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(2):29–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33>.
 20. Chernykh N, Zakharov A, Chumovtsov N, Romanov V, Sivokozov I. Effectiveness of endoscopic lung volume reduction in the treatment for complicated fibrocavernous pulmonary tb in a patient with poorly controlled diabetes mellitus. *CTRI Bulletin*. 2022;(2):81–93. DOI: <https://doi.org/10.7868/S2587667822020108>.
 21. Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. Experience of treating extensive drug-resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk region: Immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(8):38–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
 22. Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AE, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
 23. Bobyrev MG, Belov SA, Sudnischikov VV, Pimenov NA, Pyatanova AN. Analysis of feasibility of surgical treatment in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients in Primorskiy region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):67–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-67-68>.
 24. Riskiyev A, Ciobanu A, Hovhannesian A, Akopyan K, Gadoev J, Parpieva N. Characteristics and treatment outcomes of patients with tuberculosis receiving adjunctive surgery in Uzbekistan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(12):6541. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18126541>.
 25. Omelchuk DE, Krasnov DV, Petrenko TI, Bolshakova IA, Kochneva AA. Postponed results of lung resections for disseminated fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(3):58–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-58-63>.
 26. Romanova MI, Gayda AI, Abramchenko AV, Mozhokina GN, Lovacheva OV. Effectiveness of surgical treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(2):52–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61>.
 27. Batyrshina YaR, Krasnov VA, Petrenko TI. Treatment outcomes of multiple and extensive drug-resistant tuberculosis and efficacy of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(5):28–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34>.

Информация об авторах

Никита Владимирович Чумоватов — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Наталья Александровна Черных — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Оксана Геннадьевна Комиссарова — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Владимир Викторович Романов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом фтизиатрии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-5514>

Information about the authors

Nikita V. Chumovator  — Candidate of Sciences (Medicine), Researcher of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: Necro5412@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8745-7940>

Natalya A. Chernyh — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: natadok@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2362>

Oksana G. Komissarova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthysiology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Vladimir V. Romanov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthysiology, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-5514>

Рукопись получена: 29 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 3 сентября 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 29 July 2024. Revised: 3 September 2024. Accepted: 20 November 2024.

УДК 618.145-007.415

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.70>

<https://elibrary.ru/OEWULV>



Ошибки диагностики узлового аденомиоза на примере клинического случая

Армен Александрович Григорьянц✉, Виктор Алексеевич Аксененко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ mr.vanhelsink@mail.ru

Аннотация

Введение. Одной из редко встречающихся форм аденомиоза является узловая. При ней образуются локальные очаги, состоящие из поврежденных желез эндометрия, измененных волокон мышечной и соединительной тканей. Диагностика узловой формы аденомиоза бывает затруднительной, зачастую диагноз ставится лишь интраоперационно или при гистологическом исследовании.

Цель работы — проанализировать клинический случай у пациентки с узловой формой аденомиоза и длительным течением синдрома тазовой боли для выявления диагностических ошибок при этом типе заболевания.

Материалы и методы. Проанализирован клинический случай на основании истории болезни пациента, включая результаты обследований, госпитализаций и лечения до поступления в отделение гинекологии медицинского центра Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение. Приводится хронология диагностики и лечения, анализа ошибок, повлекших за собой хронизацию патологического процесса, как следствие, ухудшение качества жизни и общего состояния пациентки. Разобранный клинический случай показал, что первостепенной задачей акушера-гинеколога при обследовании пациенток с синдромом тазовой боли является детальная диагностика. Авторами произведен пересмотр снимков магнитно-резонансной томографии и заподозрен диагноз «узловой аденомиоз», послуживший основанием для проведения лапароскопии в целях его подтверждения, в ходе которой заболевание подтверждено. Проведено его одномоментное удаление, а для профилактики развития спаечной болезни применен противоспаечный барьер.

Заключение. Одним из наиболее значимых методов в диагностике синдрома тазовой боли является лапароскопия, которая помогает поставить диагноз на раннем этапе, провести детальное обследование органов малого таза и брюшной полости и одномоментно выполнить лечебные манипуляции.

Ключевые слова: эндометриоз, узловой аденомиоз, тазовая боль, синдром хронической тазовой боли, лапароскопия, лечение узлового аденомиоза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. У пациента получено информированное согласие на анализ истории болезни, последующее лечение и публикацию клинического случая. Представление клинического случая одобрено этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 17 от 15 ноября 2023 г.).

Для цитирования: Григорьянц А. А., Аксененко В. А. Ошибки диагностики узлового аденомиоза на примере клинического случая // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 70–79. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.70>. EDN: <https://elibrary.ru/OEWULV>.

Diagnostic Errors of Nodular Adenomyosis on the Example of a Clinical Case

Armen A. Grigoryants[✉], Viktor A. Aksenenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ mr.vanhelsink@mail.ru

Abstract

Introduction. One of the less common forms of adenomyosis is the nodular type, characterized by localized foci composed of damaged endometrial glands and altered muscle and connective tissue fibers. Diagnosing nodular adenomyosis is often challenging, with the diagnosis frequently made intraoperatively or during histological examination.

The purpose of the work. To analyze a clinical case involving a patient with nodular adenomyosis and a prolonged history of pelvic pain syndrome, aiming to identify diagnostic errors associated with this condition.

Materials and methods. A clinical case was reviewed based on the patient's medical history and treatments conducted prior to admission to the Gynecology Department of the Stavropol State Medical University Medical Center.

Results and discussion. The chronology of diagnosis and treatment, along with an analysis of errors that led to the chronicity of the pathological process and subsequent deterioration in the patient's quality of life and overall condition, is presented. This clinical case demonstrated that a gynecologist's primary responsibility when examining patients with pelvic pain syndrome is to conduct detailed diagnostics. The authors re-evaluated the patient's magnetic resonance imaging scans and suspected the diagnosis of "nodular adenomyosis", which justified performing laparoscopy to confirm the condition. During the procedure, the diagnosis was confirmed, and the nodular adenomyosis was excised simultaneously. To prevent adhesion formation, an anti-adhesion barrier was applied.

Conclusion. Laparoscopy is one of the most critical methods for diagnosing pelvic pain syndrome, as it enables early diagnosis, detailed examination of pelvic and abdominal organs, and the simultaneous execution of therapeutic interventions.

Keywords: endometriosis, nodular adenomyosis, pelvic pain, chronic pelvic pain syndrome, laparoscopy, treatment of nodular adenomyosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent has been obtained for the analysis of the patient's medical history, the subsequent treatment, and the publication of the clinical case. This clinical case was approved by the Ethics Committee of the Stavropol State Medical University (Protocol No. 17 dated 15 November 2023).

For citation: Grigoryants AA, Aksenenko VA. Diagnostic errors of nodular adenomyosis on the example of a clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):70–79. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.70>. EDN: <https://elibrary.ru/OEWULV>.

© Григорьянц А. А., Аксененко В. А., 2024

© Grigoryants A. A., Aksenenko V. A., 2024

Введение

В последние годы отмечается рост количества пациенток с диагнозом «аденомиоз», который все чаще выявляется в более молодом возрасте, в основном у женщин с нереализованной детородной функцией [1]. Например, средние расходы в год на лечение этого синдрома в Великобритании составляют 158 млн £, а в США затраты на лечение тазовой боли оценивают более чем в 3 млрд \$ в год [2, 3].

Известно, что эндометриоз может протекать как без клинических проявлений, так и с комплексом симптомов, характерных для его течения и локализации: хронической тазовой болью (ХТБ), дисменореей (болезненными менструациями), диспареунией (болью

во время полового акта), дизурией, дисхезией и бесплодием [4]. Доказано, что для 35–50 % женщин репродуктивного возраста, страдающих от вышеперечисленных симптомов, основным проявлением клинической картины является ХТБ [5, 6]. ХТБ остается самым распространенным синдромом, с ним связано большинство госпитализаций и обращений к акушеру-гинекологу [7]. Тазовая боль отмечается у женщин в 26–80 % случаях диагностированного аденомиоза [8]. У 20 % женщин с гинекологическими заболеваниями тазовая боль ассоциирована с генитальным эндометриозом. Аденомиоз, осложненный синдромом тазовой боли, регистрируется у 68 % пациенток [9].

В настоящее время рассматривается несколько основных механизмов развития ХТБ: ноцицептивный, нейропатический и центрального генеза. Наличие висцеральных ноцицепторов, которые плохо или совсем не миелинизированы, приводит к влиянию и на соматические, и на висцеральные стимулы. Эти нервные окончания участвуют в феномене так называемого перекрестного разговора, когда активация афферентных нервных волокон тазового органа влияет на эфферентный ответ другого [10, 11]. Следует отметить, что до конца не выяснены механизмы развития болевого синдрома, как и эндометриоза [12]. В значительной мере клиническая картина зависит от преимущественной локализации, длительности заболевания, сопутствующей патологии и психоэмоционального состояния больной [13].

Аденомиоз часто ассоциируется с ХТБ. Сложность диагностики аденомиоза, особенно на ранних стадиях, приводит к его осложнению (стойкой ХТБ, ухудшающей качество жизни пациентки) [14]. Диагностика аденомиоза остается по-прежнему сложной, и, как правило, складывается из данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики. Главным критерием постановки диагноза остается гистологический метод исследования материала [15].

Проблема лечения, связанная с уменьшением интенсивности болевого синдрома, остается спорной и актуальной в современной гинекологии. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных диагностике и терапии эндометриоза, у большинства больных, прошедших хирургическое, консервативное и комбинированное лечение, зарегистрированы рецидив и прогрессирование заболевания [16, 17].

Для женщин репродуктивного возраста с эндометриозом отсутствуют четкие рекомендации по медикаментозной терапии тазовых болей. Это связано с несоответствием интенсивности болей со степенью распространения процесса [18]. Предложено множество различных консервативных и хирургических методов лечения тазовой боли, обусловленной эндометриозом, однако в настоящее время не выработан единый алгоритм, определяющий стратегию и тактику ведения таких пациентов. В комплексной терапии тазовых болей при эндометриозе используются нестероидные противовоспалительные (НПВП) и гормональные препараты [17].

Для лечения ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, применяются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [18]. Однако длительный прием ГнРГ приводит к подавлению функции яичников и угнетает секрецию гонадотропинов [19]. Агонисты ГнРГ вызывают состояние медикаментозной менопаузы, их применение связано с характерными клиническими проявлениями: приливами жара, потоотделением, нарушением сна, урогенитальными симптомами, потерей минеральной плотности костной ткани, снижением сексуального влечения, головными болями, депрессиями, резкими переменами настроения. Одним из самых опасных побочных эффектов является резкое снижение минеральной

плотности костной ткани. Именно этот фактор является ключевым для ограничения применения препарата сроком не более 6 месяцев [20, 21].

Цель работы — проанализировать клинический случай у пациентки с узловой формой аденомиоза и длительным течением синдрома тазовой боли для выявления диагностических ошибок при этом типе заболевания.

В статье приводится описание клинического случая и оперативного лечения узловой формы аденомиоза. Особенность представленного случая заключается в ошибках диагностики, повлекших за собой развитие серьезного осложнения — синдрома ХТБ, который привел к ухудшению качества жизни и психоэмоционального состояния пациентки.

Материалы и методы

Проанализирован клинический случай после проведенного хирургического лечения в отделении гинекологии медицинского центра Ставропольского государственного медицинского университета.

Анализ проведен на основании истории болезни пациента: заключения всех обследований, госпитализаций и лечения, проведенного пациентке до госпитализации в отделение гинекологии медицинского центра.

Результаты и обсуждение

Описание пациента

Пациентка А. репродуктивного возраста (33 года) госпитализирована в отделение оперативной гинекологии с жалобами на выраженную боль, локализованную в нижних отделах живота, преимущественно слева, постоянного характера, усиливающуюся перед менструацией, иррадиирующую в левую подвздошную область, не купируемую приемом анальгетиков, приводящую к потере сознания. Жалобы на выраженные боли при половом контакте с иррадиацией в левую подвздошную область, а также слабость и депрессию.

История болезни включает в себя несколько обращений в больницу в период с 2015 по 2023 г.

Хронология обследования

Первое обращение в 25 лет. После кесарева сечения появились боли в нижних отделах живота слева. У женщин с тазовой болью первостепенной задачей является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, гистероскопии, лапароскопии для исключения или подтверждения причины, провоцирующей тазовую боль. Однако полное обследование не было проведено, пациентка периодически наблюдалась у акушера-гинеколога и получала противовоспалительную терапию, на фоне которой эффект не был достигнут.

Второе обращение в 27 лет. В связи с усилением боли по рекомендации акушера-гинеколога выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, по данным заключения — признаки расширения вен малого таза. Повторно, ввиду отсутствия полного гинекологического обследования, не был поставлен верный диагноз. Акушером-гинекологом даны рекомендации обратиться к сосудистому хирургу и неврологу с проблемой тазовой боли. За период с 2017 по 2019 г. пациентка проконсультирована сосудистым хирургом — получала консервативное лечение по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей; неврологом — консервативное лечение, физиолечение по поводу поясничного остеохондроза, хотя выявленные патологии не являлись причиной тазовой боли. За пери-

од наблюдения состояние пациентки ухудшилось, боли преимущественно локализовались слева и приняли более интенсивный характер.

Третье обращение в 29 лет. Пациентка госпитализирована в отделение сосудистой хирургии с синдромом тазовых болей. Выставлен верный диагноз по сосудистой патологии — варикозная болезнь вен малого таза 2–3 стадий, — но он не являлся основной причиной тазовой боли. Выполнена флебография тазовых органов. В отделении сосудистой хирургии проведено оперативное лечение — эндоваскулярная окклюзия сосудов с помощью микроспиралей. Пациентка прошла курс консервативного лечения. Состояние после выписки из стационара: без положительной динамики, болевой синдром сохранялся, женщина продолжала ежедневный прием анальгетиков. На очередном приеме у акушера-гинеколога на фоне выраженного болевого синдрома пациентка предъявила жалобы на перепады настроения, депрессию, рассеянность, забывчивость, проявление агрессии. Пациентке рекомендована консультация психиатра.

Четвертое обращение в 30 лет. Пациентка находилась на стационарном лечении в профильном лечебном учреждении с диагнозом — смешанное тревожное и депрессивное расстройство. Получала консервативное лечение, проводилась психотерапия. После выписки из стационара болевой синдром не уменьшился, состояние не изменилось.

Пятое обращение в 31 год. Вновь проконсультирована сосудистым хирургом. Для оценки состояния глубоких вен нижних конечностей выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование, по данным которого выставлен диагноз — варикозная болезнь вен нижних конечностей. Пациентка госпитализирована в отделение сосудистой хирургии для проведения планового оперативного лечения. Выполнено хирургическое лечение — флебэктомия на нижних конечностях. В послеоперационном периоде получала консервативную терапию низкомолекулярными гепаринами. После проведенного лечения интенсивность болей не изменилась, пациентка стала отмечать появление обильных менструаций. Вновь проконсультирована акушером-гинекологом. Назначена гемостатическая терапия антифибринолитическим препаратом, с учетом выраженного болевого синдрома рекомендована очередная консультация невролога.

Шестое обращение в 32 года. По рекомендации невролога выполнена компьютерная томография (КТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника — обнаружены признаки полисегментарного остеохондроза позвоночника. Пациентка направлена на госпитализацию в отделение медицинской реабилитации с диагнозом — полисегментарный остеохондроз позвоночника, торакалгия, люмбалгия, стадия ремиссии. После проведенной реабилитации состояние не изменилось. Пациентке рекомендована консультация ревматолога, по назначению которого выполнено КТ тазобедренного сустава по поводу усиливающихся болей в нижних отделах живота, иррадиирующих в левый тазобедренный сустав. КТ-данных за объемный процесс, травматические изменения тазобедренного сустава не выявлено. При помощи КТ выявлены признаки остеоартроза левого тазобедренного сустава I–II стадий. Ревматологом рекомендовано проведение МРТ крестцово-подвздошного сочленения: МРТ-данных за сакроилеит не получено. Получены МРТ-признаки аденомиоза матки. Женщина повторно проконсультирована ревматологом, выставлен диагноз — остеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных коленных суставов (I–II стадий), функциональный класс 1–2. Рекомендовано консервативное лечение по выявленной патологии. С учетом признаков аденомиоза по данным МРТ рекомендована консультация акушера-гинеколога.

В этом же возрасте после очередной консультации акушера-гинеколога пациентке выполнено МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: МРТ-признаки локального аденомиоза (3 стадия). Гиперплазия эндометрия. Акушером-гинекологом рекомендовано выполнение диагностической гистероскопии, которая была проведена в том же году (с биопсией эндометрия). По заключению гистероскопии — признаки гиперплазии эндометрия; по данным гистологического заключения — частицы железистого полипа эндометрия с секреторным превращением желез. Акушером-гинекологом установлена внутриматочная система (ВМС) с левоноргестрелом. На фоне ВМС пациентка отметила уменьшение обильности менструации, выраженный болевой синдром сохранялся, в связи с чем вновь консультирована акушером-гинекологом. С учетом сохраняющегося выраженного болевого синдрома в течение длительного времени и отсутствия эффекта от действия ВМС предложено радикальное хирургическое лечение (экстирпация матки), от чего пациентка категорически отказалась.

В 2023 г. в возрасте 33 лет пациентка обратилась в отделение гинекологии медицинского центра Ставропольского государственного медицинского университета, где проведен сбор анамнеза (жалобы, менструальный анамнез, репродуктивная и акушерская история, семейный анамнез), согласно приказу Минздрава России № 160 от 19 марта 2001 года «Об утверждении Порядка ведения медицинской документации». Оценка боли проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), опроснику Мак-Гилла. Выполнен пересмотр снимков МРТ органов малого таза от 2022 г., по которым диагностирован узловой аденомиоз 3 стадии, локализованный в области трубного угла слева и с возможной деформацией полости матки (рис. 1).



Рис. 1. Снимок МРТ органов малого таза от 2022 г.

Выполнены диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия. Выявлена дугообразная деформация стенки матки в области дна слева за счет нечеткого контурного узлового образования 1,5×2,0 см, на поверхности которого визуализированы синюшно-багровые очаги эндометриоза.

Далее выполнена лапароскопия. Во время операции диагностирован узловой аденомиоз, локализованный в области левого трубного угла с переходом на область дна матки с синюшно-багровыми очагами на поверхности серозного покрова матки (рис. 2, а). Левая маточная труба инфильтрирована, напряжена со множественными очагами эндометриоза (рис. 2, б).

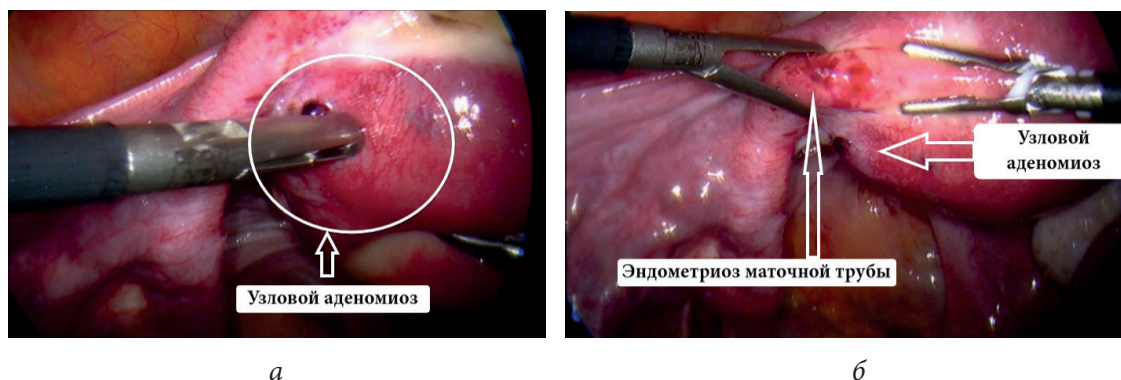


Рис. 2. Лапароскопия:

а — узловой аденомиоз; *б* — эндометриоз маточной трубы слева

Лечение и терапевтические меры

Для уменьшения интраоперационной кровопотери выполнена окклюзия маточных артерий, после чего с использованием ультразвукового скальпеля произведено иссечение узлового аденомиоза в пределах здорового миометрия. При иссечении узла на $\frac{1}{3}$ деформирован просвет полости матки, выполнено его иссечение с входением на участке $0,5 \times 0,5$ см (рис. 3).



Рис. 3. Просвет полости матки

С учетом визуальных признаков эндометриоза левой маточной трубы после одномоментной коагуляции и резки мезосальпинкса и трубного угла слева выполнено ее удаление.

Рана на матке ушита отдельными викриловыми, интракорпоральными, мышечно-мышечными и серозо-мышечными швами с сопоставлением краев слизистой. Дополнительно с гемостатической целью выполнена аргонплазменная коагуляция шва на матке (рис. 4).



Рис. 4. Аргонплазменная коагуляция шва на матке

Для профилактики спайкообразования на раневые поверхности введен противоспаечный барьер.

Гистологическое заключение после оперативного лечения подтвердило узловой аденомиоз и эндометриоз маточной трубы.

Пациентка выписана из стационара на 3 сутки в удовлетворительном состоянии. В послеоперационном периоде активных жалоб не предъявляла: в 1 сутки после оперативного лечения градация боли по ВАШ соответствовала 2–3 баллам, что потребовало дважды обезболить НПВП; во 2 сутки — 1–2 баллам, однократно обезболена НПВП; в 3 сутки — 0 баллов, послужило одним из критериев к выписки.

Заключение

Анализ приведенного клинического случая подчеркивает важность точной диагностики синдрома тазовой боли, особенно при его ассоциации с узловой формой аденомиоза, т. к. эндометриоз является наиболее частой причиной тазовой боли. На фоне множественных обращений пациента к врачам, в частности акушеру-гинекологу (поскольку именно этот врач должен был провести полное обследование и поставить верный диагноз), в амбулаторных и стационарных условиях не был четко установлен верный диагноз, что привело к значительным задержкам в лечении. Отсутствие рекомендаций на проведение МРТ органов малого таза и диагностической лапароскопии не позволило верифицировать диагноз и выявить истинную причину ХТБ.

В клинической практике нередко встречаются ситуации, когда результаты лабораторных и инструментальных исследований трактуются некорректно. При этом упускается важное обстоятельство: различные формы синдрома тазовой боли требуют специфических подходов к диагностике, попытки применения универсальных методов зачастую приводят к снижению эффективности лечения [22].

Первостепенной задачей при обращении пациенток с ХТБ к акушеру-гинекологу является детальное обследование органов малого таза для полного исключения причины болей, связанных с гинекологической патологией — должен проводиться детальный сбор анамнеза и осмотр. Врач может попросить заполнить один из опросников (ВАШ, цифровую рейтинговую шкалу). Выполняются лабораторные и инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование (трансабдоминальное и трансвагинальное, ультразвуковая доплерография органов малого таза), КТ и МРТ органов малого таза, цистоскопия, гистероскопия, диагностическая лапароскопия. Диагностика синдрома тазовой боли также требует исключения других возможных причин болевого синдрома в мочевыводящих путях и области таза [23].

Лапароскопия позволяет поставить диагноз болезни на раннем этапе, проводить внимательное обследование органов малого таза и брюшной полости. Расположение, внешний вид и степень поражения должны тщательно документироваться согласно классификации.

Основные задачи при лечении эндометриоза: полное удаление его очага, уменьшение интенсивности боли, предотвращение прогрессирования и профилактики рецидивов заболевания, — это уменьшит необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволит сохранить репродуктивную функцию.

Таким образом, правильная диагностика и комплексное лечение являются основой успешного ведения пациентов с ХТБ, связанной с гинекологической патологией, и существенно улучшают качество жизни и прогноз для таких пациентов.

В дополнение к физическим симптомам ХТБ пациенты испытывают негативные психологические, поведенческие, когнитивные и сексуальные последствия. Страдания, связанные с постоянной, длительной болью, оказывают ощутимое воздействие на качество жизни человека. Женщины с ХТБ часто сообщают о депрессии, тревоге и сниженной сексуальной функции.

Имеющийся на сегодня мировой опыт лечения эндометриоза, ассоциированного с ХТБ, доказывает необходимость курации пациентов в специализированных мультидисциплинарных центрах, что соответствует принципу преемственности лечебно-диагностического процесса и позволит добиться оптимальных результатов лечения.

Для оказания эффективной помощи таким пациентам необходимо создание специализированных бригад, в состав которых должны входить врачи нескольких специальностей (гинекологи, урологи, неврологи, ортопеды, хирурги, гастроэнтерологи, проктологи, физиотерапевты, реабилитологи, психологи, психотерапевты, сексопатологи), обладающие не только специфическими знаниями о механизмах болевого синдрома, но и современным оборудованием, в т. ч. диагностическим, эндоскопическим, электрофизиологическим.

Список источников | References

1. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and prospective treatment of adenomyosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3410. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10153410>.
2. Twiddy H, Bradshaw A, Chawla R, Johnson S, Lane N. Female chronic pelvic pain: the journey to diagnosis and beyond. *Pain Management*. 2017;7(3):155–159. DOI: <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0052>.
3. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):398–405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013>.
4. Bougie O, Nwosu I, Warshafsky C. Revisiting the impact of race/ethnicity in endometriosis. *Reproduction and Fertility*. 2022;3(2): R34–R41. DOI: <https://doi.org/10.1530/raf-21-0106>.
5. Tokaeva ES, Orazov MR, Barsegyan LK. Quality of life in patients with endometriosis-associated pelvic pain. *Moscow Surgical Journal*. 2016;5(51):19–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xyhlof>.
6. Orazov MR. Immune homeostasis of peripheral blood in women with pain syndrome in adenomyosis. *Difficult Patient*. 2014;12(12):39–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/tgtngb>.
7. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic pelvic pain in women: A review. *JAMA*. 2021;325(23):2381–2391. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2631>.
8. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:283. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>.
9. Gerasimov AM, Malysheva AI, Kuligina MV, Krasilnikova AK, Polumiskov DM, Abdullaeva LK. Frequency and structure of external genital endometriosis in hospitalized patients. *Gynecology*. 2021;23(2):184–189. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.2.200783>.
10. Borovaya TG. Sources and age peculiarities of the endometrioid cysts. *Morphology*. 2016;149(3):40. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wjipzp>.
11. Siqueira-Campos VM, de Deus MSC, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC, de Deus JM, Conde DM. Current challenges in the management of chronic pelvic pain in women: From bench to bedside. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:225–244. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S224891>.
12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(11):666–682. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.
13. Till SR, As-Sanie S, Schrept A. Psychology of chronic pelvic pain: Prevalence, neurobiological vulnerabilities, and treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019;62(1):22–36. DOI: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000412>.
14. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction Update*. 2011;17(3):327–346. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>.
15. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An updated review on diagnosis and classification. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4828. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12144828>.

16. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, Lebedeva MG, Sounov MA. Proangiogenic features of chronic pelvic pain caused by adenomyosis. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(Suppl 2):7–10. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232902>.
17. Majorana A, Incandela D, Parazzini F, Alio W, Mercurio A, Giambanco L, et al. The effectiveness of dienogest in reducing pain in women with endometriosis: A 12-month single-center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(3):429–433. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4442-5>.
18. Jones AV, Hockley JRF, Hyde C, Gorman D, Sredic-Rhodes A, Bilsland J, et al. Genome-wide associative analysis of the severity of dysmenorrhea pain reveals an association on chromosome 1p13.2, near the nerve growth factor locus. *Pain*. 2016;157(11):2571–2581. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000678>.
19. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: A randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertility and Sterility*. 2000;74(5):964–968. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01537-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01537-5).
20. Lee DY, Park HG, Yun BK, Choi D. The effect of various addback regimens on hypoestrogenic problems in postoperative treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in endometriosis. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2016;59(1):32–38. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.32>.
21. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):28–40. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700089>.
22. Kartha GK, Kerr H, Shoskes DA. Clinical phenotyping of urologic pain patients. *Current Opinion in Urology*. 2013;23(6):560–564. DOI: <https://doi.org/10.1097/mou.0b013e3283652a9d>.
23. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *Journal of Urology*. 2015;193(5):1545–1553. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.086>.

Информация об авторах

Армен Александрович Григорьянц  — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Виктор Алексеевич Аксененко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: aksenenko_va@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-6524>

Information about the authors

Armen A. Grigoryants  — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Viktor A. Aksenenko — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Postgraduate Education Course, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: aksenenko_va@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-6524>

Рукопись получена: 7 декабря 2023. Одобрена после рецензирования: 5 августа 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 7 December 2023. Revised: 5 August 2024. Accepted: 20 November 2024.

УДК 616.36-004.2

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.80>

<https://elibrary.ru/XHLRAV>



Случай ретрансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы у пациента после эффективной противовирусной терапии гепатита С

Мария Александровна Анашкина^{1✉}, Елена Николаевна Бессонова^{1,2,3},
Наталья Фёдоровна Климушева^{1,2}

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия

✉ Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Аннотация

Введение. Эра препаратов прямого противовирусного действия открыла широкие возможности для лечения пациентов, хронически инфицированных гепатитом С (HCV), однако пациенты, имеющие декомпенсированный цирроз печени, требуют повышенного внимания и взвешенного индивидуального подхода к назначению противовирусной терапии (ПВТ).

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать возможность развития осложнений цирроза печени после успешной противовирусной терапии.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации мужчины 52 лет, имеющего цирроз печени в исходе HCV-инфекции, получавшего противовирусную терапию с достижением устойчивого вирусологического ответа. При дальнейшем наблюдении пациента диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома, по поводу чего выполнена трансплантация печени, осложнившаяся первично нефункционирующим трансплантатом, что потребовало проведения ретрансплантации печени в раннем послеоперационном периоде, а также применения экстракорпоральных методик и многокомпонентной иммуносупрессивной терапии.

Результаты и обсуждение. Проведение противовирусной терапии не всегда приводит к улучшению прогноза для пациента, а достижение элиминации вируса снижает, но не отменяет полностью риски развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. Пациенты, имеющие декомпенсированный цирроз печени, на фоне и после проведения ПВТ должны подлежать регулярному наблюдению и онкоскринингу.

Ключевые слова: цирроз печени, HCV-инфекция, противовирусная терапия, гепатоцеллюлярная карцинома, скрининг, трансплантация печени, ретрансплантация печени, микроальбуминовый диализ, устойчивый вирусологический ответ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Пациентом заполнено информированное добровольное согласие на публикацию статьи в анонимном виде. Публикация статьи одобрена на заседании локального этического комитета Свердловской областной клинической больницы № 1 (протокол № 161 от 6 июня 2024 г.).

Для цитирования: Анашкина М. А., Бессонова Е. Н., Климушева Н. Ф. Случай ретрансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы у пациента после эффективной терапии вирусного гепатита С // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.80>. EDN: <https://elibrary.ru/XHLRAV>.

Case Report: Retransplantation Due to Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Agents in Cirrhotic Patients

Maria A. Anashkina¹✉, Elena N. Bessonova^{1,2,3}, Natalia F. Klimusheva^{1,2}

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia

✉ Anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Abstract

Introduction. Direct antiviral agents had opened new opportunities of treatment for chronic hepatitis C (HCV) in patients with cirrhosis. However, patients with decompensated liver cirrhosis need special attention and individual approach before antiviral therapy prescription.

The aim of the study — to demonstrate a clinical case probability of developing liver cirrhosis complications after effective antiviral therapy.

Materials and methods. Analysis of medical records of 52 years old male with HCV-associated liver cirrhosis who was treated with direct antiviral agents with achieving of sustained virologic response (SVR). During follow up hepatocellular carcinoma (HCC) was detected. Patient underwent a liver transplantation complicated by primary non function liver graft in the early postoperative period. Liver retransplantation with necessity of extracorporeal treatment methods and complex immunosuppressive therapy.

Discussion. Antiviral treatment of patients with decompensated liver cirrhosis does not always improve prognosis and sustained SVR does not exclude risk of HCC appearance.

Conclusion. Treated patients should be included in monitoring and HCC surveillance program.

Keywords: liver cirrhosis, HCV, direct antiviral agents, antiviral therapy, hepatocellular carcinoma (HCC), screening, liver transplantation, retransplantation, molecular adsorbents recirculating system, sustained virologic response

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The patient completed consent form to anonymous publication. The publication of the article was approved at the meeting of the local ethics committee Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (protocol No. 161 dated 6 June 2024).

For citation: Anashkina MA, Bessonova EN, Klimusheva NF. Case report: Retransplantation due to hepatocellular carcinoma after direct antiviral agents in cirrhotic patients. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):80–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.80>. EDN: <https://elibrary.ru/XHLRAV>.

© Анашкина М. А., Бессонова Е. Н., Климушева Н. Ф., 2024

© Anashkina M. A., Bessonova E. N., Klimusheva N. F., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

МНО — международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОБП — органы брюшной полости

ОТП — ортопическая трансплантация печени

ПВТ — противовирусная терапия

ПЦР — полимеразная цепная реакция

УВО — устойчивый вирусологический ответ

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

DCV — даклатасвир (*англ.* Daclatasvir)

HCV — вирус гепатита С (*англ.* Hepatitis C Virus)

LiRADS — система описания и обработки данных лучевых исследований печени (*англ.* Liver Imaging Reporting and Data System)

MELD — модель терминальной стадии заболевания печени (*англ.* Model for End-Stage Liver Disease)

RBV — рибавирин (*англ.* Ribavirin)

SOF — софосбувир (*англ.* Sofosbuvir)

Введение

По официальным данным Всемирной организации здравоохранения, вирус гепатита С (*англ.* Hepatitis C Virus, HCV) так или иначе приводит как минимум к 399 тысяч смертей в мире ежегодно. Согласно проведенным расчетам российской статистики, в 2015 г. в России от цирроза печени в исходе HCV умерло 14 792 человека, а от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в результате хронического HCV — 1 635 человек [1].

В связи с такими масштабами распространения HCV-инфекции с 2016 г. развивается глобальная стратегия, направленная на элиминацию вируса к 2030 г. [2]. Такое пристальное внимание к проблеме гепатита С вызвано тем, что инфицирование HCV является одной из самых частых причин как цирроза печени, так и трансплантации печени в дальнейшем.

Кроме того, вирусный генез цирроза печени ассоциирован с более высоким риском возникновения ГЦК. При указанной этиологии цирроза печени наблюдается наиболее высокая десятилетняя кумулятивная частота развития ГЦК — около 22 % [3].

Мощным оружием в борьбе с HCV стали препараты прямого противовирусного действия, обладающие высоким уровнем эффективности и широким профилем безопасности [4]. Однако существует ряд работ, демонстрирующих сохраняющийся высокий кумулятивный риск ГЦК у пациентов с циррозом печени после успешной элиминации вируса и достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [5, 6]. Кроме того, имеются литературные данные, сообщающие как о значимой доле летальных исходов на фоне и после успешной противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с циррозом печени, так и большом количестве нежелательных явлений среди таких больных [7, 8]. Другие авторы призывают с осторожностью относиться к ПВТ и тщательно мониторировать пациентов с тяжелым поражением печени, а при значении по шкале модели терминальной стадии заболевания печени (*англ.* Model for End-Stage Liver Disease, MELD) более 20 и вовсе от нее воздержаться [9].

Цель работы — продемонстрировать на клиническом примере вероятность развития осложнений цирроза печени после проведенной успешной ПВТ и возможные исходы, которые они могут повлечь.

Описание случая

Пациент — мужчина 52 лет. Из анамнеза:

- наследственность — ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром (отец);

- сопутствующая патология — желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хронический панкреатит, кисты почек;
- избыточная масса тела (индекс массы тела — 29,9);
- операции — грыжесечение 2011 г. по поводу паховой грыжи, тонзиллэктомия в детстве;
- вредные привычки: курение — периодически на протяжении жизни, несистемно; алкоголь — злоупотребление отрицает.

Впервые отметил жалобы на общую слабость и незначительную желтушность склер в 2013 г., в связи с чем впервые обратился в Свердловский областной гепатологический центр (Свердловская областная клиническая больница № 1). В анализах крови выявлены гипербилирубинемия, панцитопения, впервые выявлены положительные антитела к гепатиту С, рибонуклеиновая кислота гепатита С. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) — признаки портальной гипертензии и подозрение на тромбоз воротной вены. По данным компьютерной томографии (КТ) ОБП с внутривенным контрастным усилением в 2013 г. — картина цирроза печени и подтвердившийся неокклюзивный тромбоз правой долевой ветви воротной вены.

Впервые установлен диагноз — цирроз печени вирусного генеза HCV. С начала 2014 г. назначены сулодексид, рифаксимин-альфа. ПБТ с использованием интерферонов на тот момент была противопоказана пациенту в связи с тяжестью печеночной функции. Из только зарегистрированных в то время препаратов прямого противовирусного действия были ингибиторы протеаз, которые также не применялись в лечении пациента.

При дальнейших обследованиях: антитела к вирусу иммунодефицита человека — многократно отрицательные; электрокардиография и общие клинические исследования мочи — в пределах нормы.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в марте 2015 г. — варикозное расширение вен пищевода 2 степени; поверхностный гастрит. При контрольных УЗИ ОБП и КТ ОБП и малого таза с внутривенным контрастным усилением в марте и октябре 2015 г. — очаговых образований печени и тромбозов портальной системы не визуализировано.

В октябре 2015 г. при повторном обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) гепатита С от марта 2015 г. — $1,8 \times 10^5$ копий/мл. Диагноз — цирроз печени вирусного генеза HCV; класс В (9 баллов) по шкале Чайлда — Пью — Туркотта (*англ.* Child — Turcotte — Pugh Score); MELD-Na 19; портальная гипертензия; варикозное расширение вен пищевода 2 степени; спленомегалия; гиперспленизм (панцитопения); криоглобулинемия.

Принято решение о проведении курса ПБТ по схеме: софосбувир (*англ.* Sofosbuvir, SOF) 400 мг в сутки в сочетании с рибавирином (*англ.* Ribavirin, RBV) 1 000 мг в сутки в течение 12 недель с сентября 2015 г. Такая схема была принята в рекомендациях на тот временной промежуток¹. Пациент ПБТ переносил хорошо. В октябре 2015 г. контрольное исследование ПЦР гепатита С — отрицательно.

В 2016 г., по данным УЗИ ОБП и КТ ОБП и малого таза с внутривенным контрастным усилением, — очаговой патологии и тромбозов не выявлено. При контрольном исследовании ПЦР гепатита С в ноябре 2016 г. — $4,2 \times 10^5$ копий/мл.

С февраля 2017 г. назначен повторный курс ПБТ — SOF 400 мг в сутки, даклатасвир (*англ.* Daclatasvir, DCV) 60 мг в сутки и RBV 1 000 мг в сутки на протяжении 24 недель. По-

¹ EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 / European Association for Study of Liver // Journal of Hepatology. 2015. Vol. 63, Iss. 1. P. 199–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.

вторный курс ПВТ завершен в июле 2017 г. Пациент переносил лечение хорошо. Динамика лабораторных показателей у пациента с марта 2015 г. по сентябрь 2017 г. представлена на рис. 1–3.

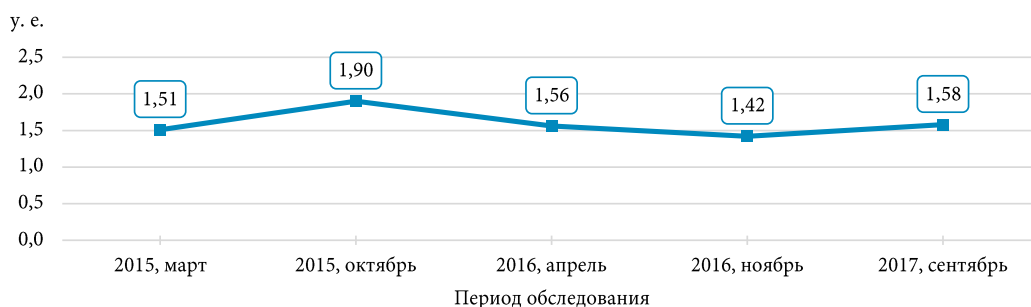


Рис. 1. Динамика уровня международного нормализованного отношения (МНО)

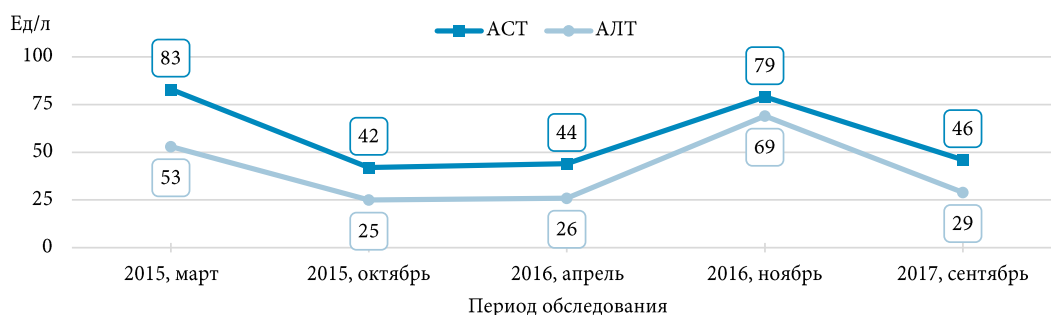


Рис. 2. Динамика аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)

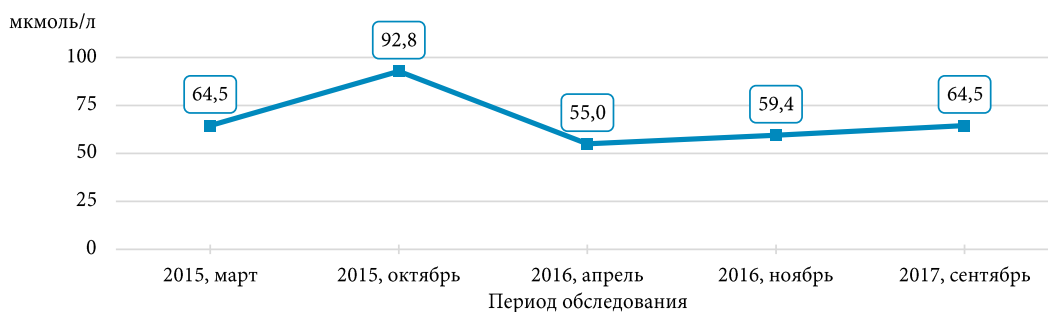


Рис. 3. Динамика билирубина

При контрольном УЗИ ОБП в сентябре 2017 г. — диффузные изменения паренхимы печени; ЖКБ; множественные варикозно расширенные коллатерали; очаговых образований не выявлено. ЭГДС-контроль в октябре 2017 г. — варикозное расширение вен пищевода 2 степени (лигирование вен пищевода не показано). Проведена КТ ОБП и полости малого таза в октябре 2017 г. — цирроз печени; впервые описано подозрение на ГЦК (участок с неравномерным контрастированием до 45 мм) в 8 сегменте печени (рис. 4, а). Магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП с гепатоспецифичным контрастным усилением

ем («Примовист») в октябре 2017 г. — цирроз печени; МРТ-картина характерна для ГЦК в 7 сегменте печени 62×46 мм (по шкале LiRADS¹ — 5) (рис. 4, б, в).

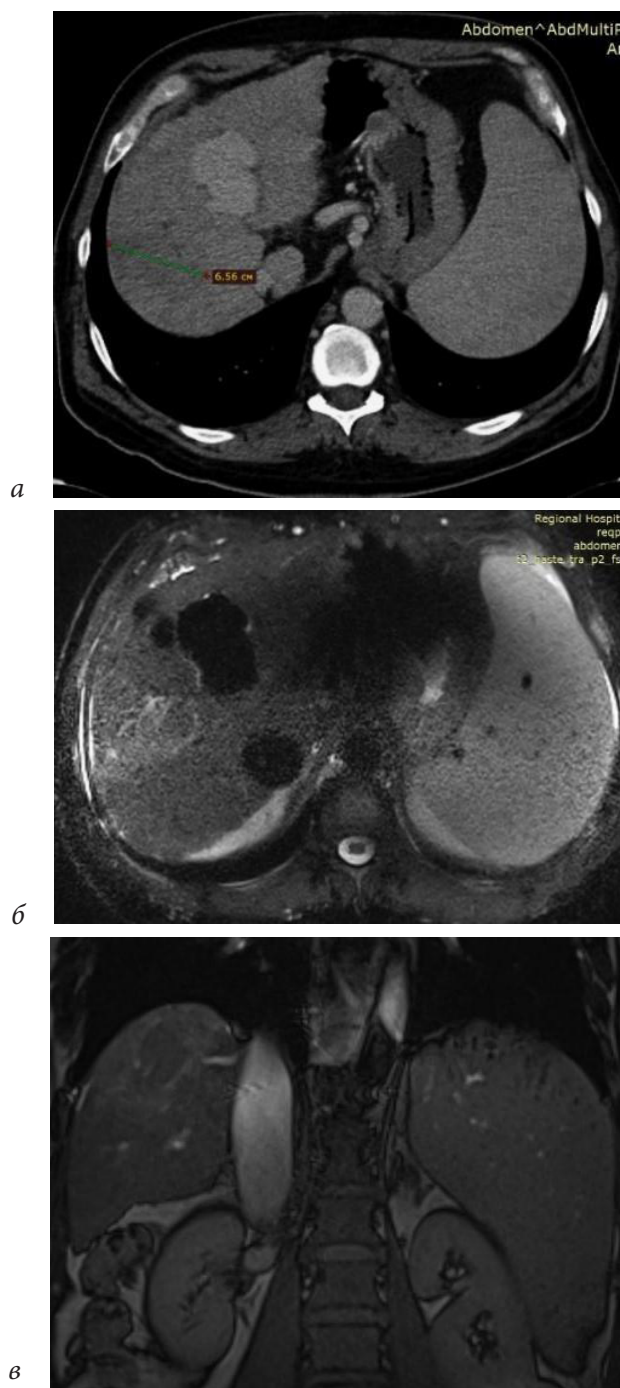


Рис. 4. Данные визуальных методов исследования пациента до включения в лист ожидания на проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП) (октябрь 2017 г.):

а — КТ ОБП с внутривенным контрастным усилением, аксиальная проекция на уровне очагового образования;
б, в — МРТ ОБП с гепатоспецифичным контрастным усилением, аксиальная и коронарная проекции соответственно на уровне очагового образования

¹ LiRADS — система описания и обработки данных лучевых исследований печени (англ. Liver Imaging Reporting and Data System).

Биопсия очагового образования печени не проводилась в связи с высоким риском геморрагических осложнений. В октябре 2017 г. установлен диагноз — цирроз печени вирусного генеза HCV (реконвалесцент; в 2015 г. — ПВТ SOF + RBV, рецидив после окончания; в 2017 г. — ПВТ SOF + DCV + RBV в течение 24 недель с достижением УВО; ПЦР HCV от октября 2017 г. — отрицательный); класс В (8 баллов) по шкале Чайлда — Пью — Туркотта (англ. Child — Turcotte — Pugh Score); MELD 17; портальная гипертензия; ГЦК 8 сегмента печени; гиперспленизм; хронический реканализованный тромбоз правой долевой ветви воротной вены; минимальная печеночная энцефалопатия; ЖКБ. В это же время пациент рассмотрен на трансплантационном комитете Свердловского областного гепатологического центра — принято решение о включении в лист ожидания на проведение ОТП.

В декабре 2017 г. выполнена ОТП с наложением холедохохоледохоанастомоза. Продолжительность операции — 6,5 часов; кровопотеря — ~1 500 мл; проведена стандартная иммуносупрессивная терапия. Продолжительность холодовой ишемии трансплантата — 5 часов, тепловой — 50 минут; ход операции без значимых особенностей; использованы стандартные страховочные дренажи под печень, диафрагму и в малый таз. Проведен послеоперационный лабораторный мониторинг (табл. 1).

Патогистологическое исследование эксплантированной печени — мелкоузловой цирроз печени с умеренной стромальной и выраженной паренхиматозной активностью; гепатоцеллюлярный рак (трабекулярный вариант) VIII и V сегментов, перинеуральная инвазия, единичные опухолевые эмболы; в лимфоузлах опухолевых клеток нет; хронический холецистит, обострение.

В раннем послеоперационном периоде — гемодинамика с поддержкой допамином и норадреналином; искусственная вентиляция легких.

Таблица 1

Лабораторная динамика раннего послеоперационного периода

Показатель	Референсные значения	Сутки после операции		
		1	2	3
Тромбоциты, тыс./мкл	150–400	62	49	38
Лейкоциты, тыс./мкл	4,0–10,0	8,9	11,5	19,1
Альбумин, г/л	34–50	—	25	—
Креатинин, мкмоль/л	62–106	104	132	204
АСТ, Ед/л	0–40	805	1 014	1 667
АЛТ, Ед/л	0–38	752	1 070	2 007
Билирубин общий, мкмоль/л	0–20	145	422,8	402
МНО, у. е.	0,9–1,2	2,04	3,62	2,85

Продолжалась инотропная и вазопрессорная поддержка; после попытки экстубации в первые сутки после ОТП — нарастание дыхательной недостаточности, потребовавшее повторной искусственной вентиляции легких, постепенное снижение темпов диуреза до анурии, появление лихорадки до 39 °С. Продолжалась стандартная иммуносупрессивная и антибактериальная терапия, подключен гемодиализ.

В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне первично нефункционирующего трансплантата установлены показания к проведению ретрансплантации печени.

На 4 сутки после ОТП выполнена ретрансплантация печени с наложением холедохохоледохоанастомоза, установкой контрольных дренажей, а также дренажа по Керу;

продолжительность операции — 5 часов; продолжительность холодовой ишемии трансплантата — 3,5 часа. Суммарная кровопотеря составила 1 500 мл. Операция выполнена на фоне олигоурии; со 2 суток в послеоперационном периоде — снижение темпов диуреза до 5 мл/час. Проведен мониторинг лабораторных показателей (табл. 2).

На 2–4 сутки после ретрансплантации — сеансы гемодиализа; на 5 сутки — сеанс альбуминового диализа с регенерацией альбумина (англ. Molecular Absorbent Recirculating System); с 5 суток — восстановление темпов диуреза до 30–45 мл/час; 6–9 сутки — полиурическая стадия почечной недостаточности; на 7 сутки — экстубация; до 7 суток — вазопрессорная и инотропная поддержка; до 11 суток — субфебрилитет. На 13 сутки пациент переведен из реанимационно-анестезиологического отделения в гастроэнтерологическое; на момент перевода проведен анализ ПЦР крови на вирусы гепатита С и В, цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр — отрицательно.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей после ретрансплантации печени

Показатель	Референсные значения	Сутки после ретрансплантации					
		1	2	3	5	9	12
Билирубин общий, мкмоль/л	0–20	409	446	435	277	185	145
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	0–60	59	53	—	77	215	278
АЛТ, Ед/л	0–38	1 400	826	520	174	55	43
АСТ, Ед/л	0–40	850	481	190	52	44	52
МНО, у. е.	0,9–1,2	1,57	2,06	1,94	1,44	1,35	1,44

При многократных контролях УЗИ трансплантата визуализировались нормальные кровотоки, отграниченные жидкостные скопления около печени.

На 20 сутки после ретрансплантации печени выявлен стеноз печеночной артерии в зоне анастомоза (рис. 5). Проведена прямая ангиография печени — стеноз общей печеночной артерии с сужением просвета до 50 %, дистальнее анастомоза стеноз до 75 %. В связи с анатомическими особенностями сосуда, его малым диаметром, характером сужения принято решение воздержаться от проведения стентирования.



Рис. 5. Данные КТ на 20 сутки после ретрансплантации:
 а — визуализирован стеноз печеночной артерии в области анастомоза;
 б — 3D-реконструкция стеноза печеночной артерии

На 36 сутки проведена МРТ-холангиография — Т-образный дренаж в холедохе без дилатации внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. При повторном исследовании маркеров вирусных гепатитов: ПЦР гепатита С, цитомегаловируса — отрицательно.

На 45 сутки после ретрансплантации печени пациент выписан домой в стабильном удовлетворительном состоянии с функционирующим билиарным дренажом, суточным дебитом желчи 120 мл, без периферических отеков, с достаточным объемным диурезом. Пациент получал терапию — такролимус пролонгированного действия, микофеноловая кислота, преднизолон. Через 1,5 месяца после выписки — полная нормализация АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина; в связи с выявленными маркерами реакции вируса гепатита В на фоне иммуносупрессивной терапии потребовалось назначение энтекавира. Микофеноловая кислота и глюкокортикостероиды отменены последовательно через 6 и 7 месяцев после выписки соответственно. Каждые 3 месяца в течение первого года после ОТП проводились контроль альфа-фетопротейна и КТ ОБП и малого таза с внутривенным контрастным усилением для исключения рецидива ГЦК. В 7 месяцев после трансплантации сформировалась крупная послеоперационная вентральная грыжа, в связи с чем проведено плановое оперативное лечение — герниотомия и аллопластика грыжевых ворот с использованием сетчатых имплантов.

В настоящее время пациент продолжает наблюдение в Свердловском областном гепатологическом центре, получает такролимус пролонгированного действия, эверолимус, энтекавир, имеет удовлетворительную функцию трансплантата и хорошее качество жизни.

Обсуждение

В России и мире гепатит С является одним из главных этиологических факторов тяжелого поражения печени и развития цирроза [10, 11].

Несмотря на успехи в области лекарственной терапии гепатита С, высокую эффективность и безопасность применяемой терапии, достижение УВО не всегда приводит к улучшению клинического статуса пациента, а также благоприятному долговременному прогнозу для жизни и здоровья, улучшению качества жизни пациента [12].

Кроме того, применение препаратов прямого противовирусного действия, хотя направлено на канцеропревенцию и снижает риск развития гепатоцеллюлярного рака, не нивелирует этот риск полностью [13]. В связи с тем, что HCV является облигатным канцерогеном, большая часть развивающихся новых случаев гепатоцеллюлярного рака в цирротической печени ассоциирована с вирусными гепатитами; частота развития опухоли при циррозе печени составляет 1–8 % в год [14] — необходимо продолжать наблюдение за пациентом с циррозом печени на фоне ПВТ и после ее окончания, а также проводить регулярный скрининг ГЦК, включающий в себя оценку альфа-фетопротейна, УЗИ ОБП [15]. При наличии показаний в рамках скрининга часто необходимо применять более высокоточные визуализирующие методики, такие как КТ и МРТ ОБП. Кроме того, даже после проведенной успешной элиминации вируса необходимо регулярно оценивать функцию печени в связи с сохраняющимся риском декомпенсации цирроза печени.

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует попытки ПВТ у пациента с декомпенсированным циррозом печени, достигшим УВО, но сохранившим декомпенсацию печеночной функции и развившим ГЦК, что потребовало применения высокотехнологич-

ных хирургических (трансплантации и ретрансплантации) и экстракорпоральных методик лечения. Таким образом, своевременное применение ПВТ на стадии компенсированной печеночной функции является безусловно более эффективным и безопасным вариантом, тогда как в случае декомпенсации печеночной функции взвешенный подход к назначению ПВТ с учетом индивидуальных рисков развития декомпенсации, динамическое наблюдение пациента, а также регулярный скрининг пациента на ГЦК являются обязательными условиями ведения пациента, что также соответствует международным данным [16, 17].

Список источников | References

1. Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: Analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the program of infection elimination. *Infectious Diseases*. 2018;16(3):37–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45>.
2. Chen CJ, Huang YH, Hsu CW, Chen YC, Chang ML, Lin CY, et al. Hepatitis C micro-elimination through the retrieval strategy of patients lost to follow-up. *BMC Gastroenterology*. 2023;23:40. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02665-y>.
3. Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, Brouwer WP, Maan R, Wong D, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;68(1):92–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.033>.
4. Ivashkin VT, Chulanov VP, Mamonova NA, Maevskaya MV, Zharkova MS, Tikhonov IN, et al. Clinical practice guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the National Scientific Society of Infectious Disease Specialists for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(1):84–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-84-124>.
5. Lleo A, Aglitti A, Aghemo A, Maisonneuve P, Bruno S, Persico M; collaborators. Predictors of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(2):310–317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.10.014>.
6. Nabatchikova E, Zazorina D, Rozina T, Nikulina E, Tanashchuk E, Abdurakhmanov Dzh, et al. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients after hepatitis C virus eradication: Russian single-center experience. *Journal of Hepatology*. 2022;77(S1):S574–S575. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)01472-6).
7. Cheung MCM, Walker A, Hudson B, Verma S, McLuchlan J, Mutimer D, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016;65(4):741–747. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019>.
8. Fernandez-Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: Always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *Hepatology*. 2017;65(6):1810–1822. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29097>.
9. Foster GR, McLauchlan J, Irving W, Cheung M, Hudson B, Verma S, et al. Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3. *Journal of Hepatology*. 2015;62(S2):S190–S191. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30009-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30009-X).
10. Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, Sagalova OI, Shestakova IV, Pokrovsky VI. Chronic hepatitis C in Russia: Current challenges and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(11):5–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587115-10>.
11. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(2):122–132. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.176>.
12. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2017;65(3):777–788. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28926>.
13. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(2):230–236. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit234>.
14. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264–1273.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>. Erratum in: *Gastroenterology*. 2012;143(1):269. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.002>.

15. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;12(S2):361–373. DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.08>.
16. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>. Erratum in: *Journal of Hepatology*. 2019;70(4):817. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.020>.
17. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–380. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.

Информация об авторах

Мария Александровна Анашкина  — гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Свердловский областной гепатологический центр, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: anashkina.gastro.ekb@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>

Елена Николаевна Бессонова — доктор медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, руководитель Свердловского областного гепатологического центра, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; доцент кафедры поликлинической терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; главный внештатный гастроэнтеролог, Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия.

E-mail: bess.elena@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Наталья Фёдоровна Климушева — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: klimusheva@mis66.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6580-5809>

Information about the authors

Maria A. Anashkina  — Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: anashkina.gastro.ekb@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>

Elena N. Bessonova — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Gastroenterology Department, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Chief Freelance Specialist in Gastroenterologist, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bess.elena@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Nataliya F. Klimusheva — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Medical Work, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor of the Department of Urology, Nephrology and Transplantation, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: klimusheva@mis66.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6580-5809>

Рукопись получена: 19 февраля 2024. Одобрена после рецензирования: 17 октября 2024. Принята к публикации: 2 декабря 2024.

Received: 19 February 2024. Revised: 17 October 2024. Accepted: 2 December 2024.

УДК 616.8-08+004.5

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.91><https://elibrary.ru/OIGYIA>

Реабилитация когнитивных функций в виртуальной среде: систематический обзор

Артём Александрович Кузнецов[✉], Тимур Сергеевич Петренко

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ aleksandr.kuznesov@yandex.ru

Аннотация

Введение. По данным ВОЗ, в современном мире наблюдается тенденция к повышению среднего возраста населения. Это, наряду с другими эпидемиологическими факторами, создает предпосылки к увеличению распространенности когнитивных нарушений. Таким образом, проблема ранней диагностики когнитивных расстройств в настоящее время является особенно актуальной.

Цель — анализ современного состояния проблемы применения технологий виртуальной реальности в сфере нейрореабилитации, а также оценка клинической эффективности реабилитации когнитивных способностей в виртуальной среде по сравнению с традиционными методами.

Материалы и методы. В базе данных PubMed с использованием ключевых слов найдено 245 публикаций. После отбора в итоговую выборку включено 25 публикаций по рассматриваемой теме.

Результаты. При анализе публикаций выявлено, что традиционные методы когнитивной реабилитации воздействуют только на социально значимые компоненты интеллекта, упуская другие стороны когнитивных способностей. Несмотря на актуальность темы нейрореабилитации, в настоящее время существует только шесть программ для обучения и реабилитации когнитивных способностей. Однако даже существующие предложения являются компьютерной интерпретацией традиционных методов реабилитации. При этом разные исследования свидетельствуют о различной степени их клинической эффективности, что затрудняет постановку однозначного вывода.

Обсуждение. Применение виртуальной реальности для реабилитации когнитивных способностей является перспективным направлением в современной восстановительной неврологии. Эта технология не только позволяет добиться полного погружения пациента в сам процесс реабилитации, но и открывает возможности проведения реабилитации в удаленном формате. Тот факт, что разные публикации сообщают о различном уровне клинической эффективности подобной методики, вызван малым числом исследований и различиями в исследуемых когортах и методологии исследований.

Заключение. Выявлено, что проблема применения виртуальной реальности в сфере нейрореабилитации в настоящее время актуальна. Однако для оценки клинической эффективности таких методик необходимо большее число масштабных исследований.

Ключевые слова: когнитивные функции, двигательные функции, виртуальная реальность, дополненная реальность, смешанная реальность, технологии, реабилитация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецов А. А., Петренко Т. С. Реабилитация когнитивных функций в виртуальной среде: систематический обзор // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 91–107. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.91>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGYIA>.

Rehabilitation of Cognitive Functions in a Virtual Environment: A Systematic Review

Artyom A. Kuznetsov[✉], Timur S. Petrenko

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ aleksandr.kuznesov@yandex.ru

Abstract

Introduction. According to WHO, nowadays there is a tendency towards an increase in the average age of the population. This creates preconditions for the prevalence of cognitive impairment increase. So, the problem of cognitive disorders early diagnosis is currently relevant.

The aim of the study is to analyze the current state of virtual reality technologies using in the field of neurorehabilitation, and to evaluate the clinical effectiveness of rehabilitation of cognitive abilities in a virtual environment in comparison with traditional methods.

Material and methods. 245 publications were found in the PubMed database using keywords. After selection, 25 publications were included in the final sample.

Results. During the publications analyzing, it was revealed that traditional methods of neurorehabilitation affect only socially significant components. Despite the topic relevance, there are only 6 programs for cognitive abilities rehabilitation. But, existing programs are a computer interpretation of traditional methods. However different studies indicate different clinical effectiveness degrees, which makes it difficult to draw a clear conclusion.

Discussion. The use of virtual reality for the cognitive abilities rehabilitation is a promising direction in modern restorative neurology. Among other things VR opens up opportunities for mount rehabilitation in a remote format. Different clinical efficacy levels in different publications is due to the small number of studies and differences in the research methodology.

Conclusion. It has been revealed that the problem of using virtual reality in the field of neurorehabilitation is currently relevant. However, more studies are needed to assess the clinical effectiveness of such methods.

Keywords: cognitive functions, motor functions, virtual reality, augmented reality, mixed reality, technology, rehabilitation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Kuznetsov AA, Petrenko TS. Rehabilitation of cognitive functions in a virtual environment: A systematic review. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):91–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.91>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGYIA>.

© Кузнецов А. А., Петренко Т. С., 2024

© Kuznetsov A. A., Petrenko T. S., 2024

Введение

Актуальность поиска новых методов когнитивной реабилитации возникает в связи с обострением проблем человечества по всему миру: увеличением численности и старением населения, ускорением ритма жизни, повышением требований к когнитивному статусу. Численность пожилого населения во всем мире неуклонно растет. По данным Организации Объединенных Наций, этот рост вскоре усилится, что связано с увеличением продолжительности жизни за счет повышения качества жизни и развития медицины. Предполагалось, что к 2020 г. количество пожилых людей (60–74 лет) увеличится на 56 %, а к 2050 г. — утроится. Такая демографическая ситуация повысит распространенность когнитивных расстройств различных степеней тяжести в популяции. В 2020 г. она составила 5,1–41,0 % (медиана —

19,0 %) или 22,00–76,80 случаев на 1 000 человек в год (медиана — 53,97 на 1 000 человек в год). Когнитивные расстройства чаще встречаются в развитых странах Европы (Великобритании, Испании, Франции и др.), Северной Америки (США, Канаде), Азии (Китае) и Австралии [1–3]. Помимо общепопуляционной характеристики распространенности когнитивных способностей следует обратить внимание на возрастную, согласно которой умеренные расстройства встречаются у 6,7–25,2 % лиц старше 60 лет [4]. Наиболее частыми причинами когнитивного дефицита помимо нейродегенеративных процессов у лиц пожилого и старшего возраста являются цереброваскулярные заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и постковидный синдром [5]. С учетом высокого уровня инвалидизации вышеперечисленные причины более актуальны для молодого трудоспособного населения. При этом имеется в виду не только психологическое благополучие этой группы [6], но и влияние когнитивных нарушений на экономику геополитического субъекта. Если проследить динамику случаев ОНМК, в частности инсультов различной этиологии, то можно отметить, что с 1990 по 2019 г. число случаев ишемического инсульта увеличилось на 85 %, смертность от него — на 61 %, распространенность — на 95 %, а DALY¹ — на 57 %. Динамика внутримозговых кровоизлияний за тот же период аналогична инсульту: количество случаев увеличилось на 43 %, смертность — на 37 %, распространенность — на 58 %, DALY — на 25 %. Число случаев субарахноидального кровоизлияния увеличилось на 61 %, смертность снизилась на 12 %, распространенность увеличилась на 65 %, а DALY снизились на 14 %. Стоит отметить, что субарахноидальное кровоизлияние — единственное состояние в выборке, имеющее отрицательную динамику. Несмотря на то что абсолютные цифры указывают на положительную динамику инсульта в мировой популяции населения, стандартизированный по возрасту показатель снизился во всех случаях в пределах 10–60 % [7].

Вышеуказанные демографическая и эпидемиологическая ситуации делают крайне актуальным вопрос реабилитации неврологических больных, а именно восстановления когнитивных способностей как основного фактора инвалидизации населения. Несмотря на то что доля городского населения увеличивается, количество людей, проживающих в пригородах или более отдаленных населенных пунктах, все еще остается большим. В этой группе особенно сложно организовать реабилитационные мероприятия, т. к. они должны проводиться только в присутствии медицинского работника и при наличии необходимого оборудования.

С учетом повсеместного характера интернета вещей (*англ.* Internet of Things) и инновационных информационно-коммуникационных технологий виртуальная (*англ.* Virtual Reality, VR), дополненная (*англ.* Augmented Reality) и смешанная реальность (*англ.* Mixed Reality) выходят на первый план в организации и функционировании телемедицинской реабилитации [2, 8, 9]. VR уже успешно используется для тренировки или восстановления когнитивных способностей у людей пожилого и старческого возраста, а также перенесших повреждение головного мозга, которое в конечном итоге привело к когнитивным нарушениям [10–12]. Кроме того, использование VR имеет ряд преимуществ, таких как мониторинг состояния пациента в режиме реального времени, дистанционная передача промежуточных результатов лечащему врачу, проведение реабилитационных мероприятий в удаленном формате, непрерывный характер реабилитационных мероприятий, их диффузное распределение в течение всего дня и т. д. [13–17]. Также высокая гибкость VR позволяет персонализировать реабилитационные мероприятия, а сбор данных с высоким

¹ DALY — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (*англ.* Disability-Adjusted Life Year).

разрешением позволяет обнаруживать незначительные изменения с течением времени, что важно для определения характера и степени когнитивных изменений у пожилых людей, включая деменцию. Наконец, VR является иммерсионной реальностью, что позволяет воздействовать на эмоции, двигательное поведение и различные органы чувств пациента [18–21]. Использование VR и биологической обратной связи (например, электроэнцефалографии) позволяет проводить тренировки или реабилитационные мероприятия для пациентов без сознания или с минимальной двигательной активностью [22–24].

В связи с актуальностью рассматриваемой темы проведен литературный обзор методов тренировки и реабилитации когнитивных способностей в дистанционном формате с использованием VR-технологий.

Цель обзора — анализ современного состояния проблемы применения технологий VR в сфере нейрореабилитации, а также оценка клинической эффективности реабилитации когнитивных способностей в виртуальной среде по сравнению с традиционными методами.

Материалы и методы

Обзор основан на работах, опубликованных на английском языке в период с 2018 по 2023 г. Поиск выполнен с использованием библиографической системы PubMed. Ключевые слова, использованные для отбора статей: виртуальная реальность, добавленная реальность, когнитивная тренировка, когнитивная реабилитация и реабилитация.

После поиска публикаций, по ключевым словам, полученная выборка подверглась двухэтапной обработке. Затем были исключены те статьи, полнотекстовые версии которых не были доступны. После такой предобработки отобранные публикации анализировались по названию, аннотации и результатам. Отбор статей проводился с учетом следующих критериев:

- критерии включения:
 - цель — оценка клинической эффективности применения технологий VR для реабилитации когнитивных способностей;
 - технологии VR являются либо основным методом клинического исследования, либо основным объектом литературного обзора;
- критерии невключения:
 - работа не оценивает эффективность применения технологий VR в реабилитации когнитивных способностей;
 - в статье не используются или не рассматриваются технологии VR в качестве основного метода или объекта работы;
 - низкая статистическая значимость результатов, описанных в публикации.

Статьи, прошедшие второй этап, включены в рассмотрение полнотекстовых версий для литературного обзора.

В результате поиска по ключевым словам в поисковой системе PubMed найдено 242 публикации. В ходе предобработки выделено 111 подходящих для анализа работ; исключены статьи по следующим причинам:

- опубликованы вне периода с 2018 по 2023 г. — 73;
- не доступны полнотекстовые версии — 58.

На втором этапе скрининга публикаций по названию, аннотации и результатам с учетом вышеуказанных критериев включения и невключения из выборки исключены следующие работы:

- с низкой статистической значимостью результатов — 2;
- дублирующие информацию других работ — 5;
- с темой, не релевантной объекту обзора, — 79.

В результате этапа скрининга в итоговую выборку для литературного обзора отобрано 25 источников, отвечающих всем заявленным критериям отбора.

Для наглядности процесс отбора публикаций представлен в виде блок-схемы (рисунок).

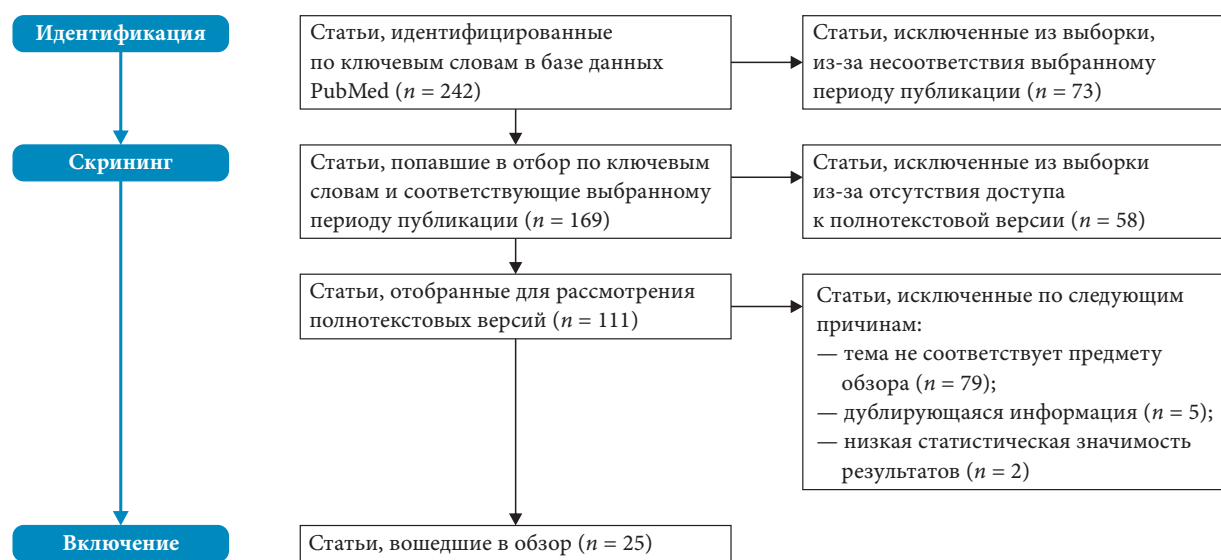


Рис. Блок-схема процесса отбора публикаций для литературного обзора

Результаты

Методы диагностики когнитивных расстройств

Традиционно когнитивные расстройства диагностируются и классифицируются с помощью тестов и опросников; некоторые из них позволяют не только определить факт существования когнитивных нарушений, но и определить степень тяжести или состояние отдельных компонентов когнитивных способностей. Заподозрить расстройство могут помочь жалобы больного на забывчивость, трудности в определении времени и (или) даты, сложности с речью и (или) письмом, различные виды агнозии, пространственную дезориентацию. Однако подтверждение диагноза производится только путем проведения обследования с использованием одной или нескольких шкал. Наиболее распространены следующие опросники:

- Mini-Cog — короткая шкала, состоящая из трех вопросов, позволяющая оценить память (как краткосрочную, так и долгосрочную), исполнительные функции и способность ориентироваться в пространстве (рисование циферблата часов);
- монреальская когнитивная шкала (англ. Montreal Cognitive Assessment), включающая в себя 30 вопросов, что позволяет не только подтвердить диагноз когнитивных нарушений, но и предварительно установить тяжесть состояния: 26–30 баллов — норма; 20–25 — умеренные когнитивные нарушения; <20 — деменция.
- краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE), как и предыдущая, состоит из 30 вопросов, однако у нее выделены рефе-

ренные значения для большего числа степеней тяжести когнитивных расстройств: 28–30 баллов — норма; 20–27 баллов — легкие когнитивные расстройства; 10–19 баллов — умеренные когнитивные расстройства; 0–9 баллов — тяжелые когнитивные расстройства или деменция;

- адденбрукская шкала когнитивного исследования (Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE): максимально возможное количество баллов, которое может набрать пациент, — 100; диапазон баллов, соответствующий нормальному состоянию когнитивных способностей, — 88–100. ACE позволяет определить состояние отдельных компонентов когнитивных способностей: внимание и ориентация (максимум — 18 баллов), память (26 баллов), речевая активность (14 баллов), речь (26 баллов) и зрительно-пространственные функции (16 баллов).

Наиболее популярными в клинической практике являются MMSE и ACE, т.к. они позволяют точнее оценить тяжесть заболевания, имея больше градаций в зависимости от того, сколько баллов наберет пациент. ACE также дает возможность сделать предположение о локализации и площади поражения.

Традиционные методы реабилитации когнитивных нарушений

Все современные методы реабилитации посттравматических когнитивных расстройств можно разделить на две группы: медикаментозные и немедикаментозные. Ввиду столь обширного характера проблемы когнитивных нарушений реабилитация способностей организуется как работа с отдельными компонентами когнитивных функций: памятью, речью, вниманием, мышлением, восприятием и воображением.

К сожалению, в современной клинической практике реабилитации подвергаются лишь социально значимые компоненты, такие как память, речь и внимание. Доказанных методов реабилитации или лечения других составляющих когнитивных способностей в настоящее время нет.

Реабилитация памяти. Среди когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста лидируют именно нарушения памяти. Трудности эмоционального, временного и финансового характеров, которые испытывают в этот период как сам пациент, так и его родные и близкие, делают проблему реабилитации особенно актуальной.

При восстановлении памяти используются различные техники как отдельно, так и в комбинации с другими. Эти методы можно разделить на две группы:

- восстановительные — в конечном счете сводятся к запоминанию текстов (или набора слов) различной длины и их отсроченному воспроизведению. При этом постепенно увеличивается как объем текста, так и длительность интервала, после которого необходимо воспроизвести информацию для запоминания. Среди восстановительных методов реабилитации памяти выделяют многократное и интервальное повторение, исчезающие подсказки, тренинги на компьютере, методическое обучение;
- компенсирующие — внешнее (календари, блокноты, записки и т.д.) и внутреннее компенсирование (альтернативные техники запоминания).

Лекарственные методы терапии нарушений памяти также представлены двумя разновидностями. Этиопатогенетическое и профилактическое лечение применяется для исключения первоначальных патогенетических причин, вызвавших нарушение памяти: нормализации артериального давления (вазоактивные препараты), липидного и углеводного обменов (например, применения статинов), агрегационных свойств тромбоцитов (антикоагулянты в рамках плановой терапии ОНМК).

Симптоматическое лечение включает в себя препараты для поддержания деятельности нервной ткани, в частности головного мозга: нейропептиды; ноотропы; соединения, влияющие на холинергическую и глутаматергическую системы (холин, «Нейромидин», галантамин, мемантин и т. д.) [25].

Реабилитация речи. Вторым по распространенности и значимости расстройством после нарушения памяти при травматическом или нейродегенеративном поражении головного мозга является афазия (22,6 % пациентов пожилого возраста ((66,76±13,22) лет), перенесших инсульт, имеют этот вид осложнений [26]). Помимо этого, речь очень тесно связана с другими когнитивными функциями. Зачастую речевые расстройства сочетаются с поведенческими дисфункциями. В зависимости от локализации повреждения выделяют несколько типов нарушений речи: эфферентную моторную (Брока), динамическую, афферентную моторную, сенсорную (акустико-гностическую, Вернике), акустико-мнестическую, оптико-мнестическую, семантическую, амнестическую афазии.

Таким образом, в связи с разнохарактерным патогенезом развития нарушений речи при различной локализации поражения стратегию реабилитации и лечения афазии следует разрабатывать с учетом ее разновидности. Например, при эфферентной моторной афазии в первую очередь необходимо обучить пациента способам стимулирования речи. Также можно предложить альтернативные способы коммуникации: письмо, жесты и т. д. В 2019 г. опубликована статья о влиянии транскраниальной магнитной стимуляции в детской неврологии, в которой отмечено улучшение когнитивных функций после вышеуказанной процедуры [27]. Однако в любом случае восстановление функций осуществляется с применением методов логопедической коррекции. Чаще всего используется фактор временной организации речевой деятельности: включение в речь большого ритмико-мелодических элементов, чтение стихов, пение песен, чтение прозаического текста в определенном ритме.

Также в настоящее время считается перспективным метод транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга у людей с расстройствами речи. Результаты исследований показывают, что динамика регрессии симптомов афазии при применении магнитной стимуляции выше, чем при медикаментозном лечении [28].

Лекарственные методы направлены на патогенетическое лечение, однако их эффективность не имеет однозначного доказательства. Тем не менее имеется ряд свидетельств о положительном эффекте пирацетама, ацетилхолинэстеразных препаратов, противопаркинсонических средств и «Кортексина» [29].

Реабилитация внимания. Проблема синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) до сих пор остается актуальной, особенно в нейропедиатрии. При этом очень часто наблюдаются случаи ассоциации СДВГ с другими заболеваниями когнитивного аппарата (нарушениями речи, восприятия, поведения, моторными дисфункциями). С учетом бинарного характера СДВГ выделяют три его формы в зависимости от преобладающей части: дефицита внимания без гиперактивности, дефицита внимания и гиперактивности, гиперактивности без дефицита внимания. В связи с этим перед лечением и (или) реабилитацией пациента необходимо определить тип заболевания.

Основными направлениями терапии СДВГ являются коррективные меры, направленные на снижение симптоматики и облегчение повседневной жизни:

- повышение двигательной активности (особенно полезны упражнения аэробного характера);
- уменьшение количества эмоциональных игр;

- психолого-педагогическая коррекция (снятие повышенной тревожности, повышение коммуникабельности);
- развитие внимания и памяти;
- семейная психотерапия;
- релаксационные мероприятия.

Лекарственная терапия включает в себя психостимуляторы, реже антидепрессанты и нейролептики. Стоит обратить внимание на следующее: во-первых, лекарственная терапия используется в зарубежных странах, в особенности в США, во-вторых, психостимуляторы обладают рядом серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, поэтому в России такие препараты полностью запрещены, а в США Американская академия педиатрии (*англ.* American Academy of Pediatrics) вынесла резолюцию против их одностороннего применения (медикаментозной терапии обязательно должна предшествовать немедикаментозная) [30].

Программы реабилитации когнитивных функций в VR

В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению роли информационных технологий в медицине (визуализация снимков, 3D-моделирование, общие базы данных (историй болезней), системы поддержки врачебного решения и т. д.). Неврология не является исключением. Однако в ходе проведения обзора выявлено, что существует мало программ для тренировки или коррекции когнитивных функций. Эта область сейчас только развивается и основным является направление диагностики, а не терапии. Далее рассмотрим основные программы для реабилитации когнитивных способностей, использующих VR.

RehaMetrics VR — программное обеспечение (ПО), разработанное в Испании, которое не использует VR-технологии в классическом смысле. Управление производится посредством сенсора Kinect, а изображение выводится на обычный монитор. Такой программно-аппаратный комплекс предназначен для реабилитации как моторных, так и когнитивных функций. В сфере двигательных навыков *RehaMetrics VR* нацелен на увеличение объема различных движений, развитие вестибулярного аппарата и выносливости опорно-двигательного аппарата. При прохождении подобного курса реабилитации пациент сталкивается примерно с теми же задачами, которые ставит перед собой лечебная физическая культура.

В когнитивной сфере большей частью применяются восстановительные методы реабилитации (не компенсаторные). При этом ПО позволяет составлять набор упражнений индивидуально и, следовательно, делать упор на ту сферу интеллектуальных навыков, которая поражена у больного. Однако затрагиваются не все составляющие когнитивных способностей, а лишь социально значимые.

YouGrabber (YouRehab) — реабилитационная программа, которая в отличие от предыдущей предназначена для восстановления лишь моторных навыков. Основной задачей является увеличение объемов движений в верхней и нижней конечностях. Программа полностью реализована в виртуальной среде с использованием технологий трекинга тела.

Dailo — ПО, которое развивает коммуникативные навыки. Оно не использует виртуальную или дополненную реальность. Строго говоря, *Dailo* является онлайн — голосовым чатом с использованием виртуальных аватаров. Может быть установлено как на персональный компьютер, так и на телефонные операционные системы (Android или iOS).

Upgrade VR — программно-аппаратный комплекс, похожий на первый с некоторыми отличиями. Во-первых, реабилитация происходит в полностью виртуальной среде с ис-

пользованием соответствующих технологий. Во-вторых, больший упор делается на когнитивную сферу, а не моторные функции, хотя этот компонент все же присутствует.

Enhance — ПО, которое позволяет проводить реабилитацию памяти, внимания, исполнительных функций и пространственно-временной ориентации. Enhance увеличивает гибкость мышления и скорость обработки информации. Пациент сталкивается с такими задачами, как прятки, «стенка памяти», готовка пиццы по заданному рецепту, сортировка предметов, стрельба в цель. Программа полностью реализована в виртуальной среде.

Reh@city — наиболее разнообразная программа реабилитации когнитивных функций. Несмотря на то что она, как и другие, восстанавливает лишь социально значимые способности, ее реализация позволяет полнее вовлечь больного в процесс реабилитации. Виртуальная среда представляет собой город, в котором пациенту предстоит решать различные (не настолько типовые, как в предыдущих ПО) задачи бытового характера.

Все проанализированные программы для реабилитации когнитивных способностей, а также их особенности приведены ниже:

программа и необходимое оборудование	направленность	примеры задач	учитываемые параметры
RehaMetrics VR: ПО (набор упражнений); сенсор Kinect	реабилитация моторных функций	контроль торса; балансирование на одной ноге; упражнения на выносливость нижних конечностей	баланс; диапазон движений; перемещение; координация; контроль положения туловища; выносливость
	реабилитация когнитивных функций	поиск лишнего; восстановление последовательности изображений; поиск силуэтов; выбор предмета по названию; выбор чисел по возрастанию или убыванию	внимание; память; восприятие; язык; исполнительные функции; повседневные задачи
You Grabber (YouRehab): ПО	физическая реабилитация	собираение предметов рукой; отбивание мяча ногой	объем движений
Dailo: ПО	развитие коммуникативных навыков	онлайн-общение (можно создать аватара, который будет говорить тот текст, который введен)	—
Upgrade VR: ПО; VR-оборудование	развитие или реабилитация когнитивных и (отчасти) моторных функций	ловля летящего мяча; сортировка предметов; задания на развитие межполушарных связей	память; концентрация внимания
Enhance: ПО; VR-оборудование	развитие или реабилитация когнитивных и (отчасти) моторных функций	прятки; «стенка памяти»; готовка пиццы; сортировка; стрельба из рогатки	пространственная ориентация; память; внимание; гибкость мышления; скорость решения проблем; моторные навыки
Reh@city: ПО; VR-оборудование	реабилитация когнитивных функций	прохождение лабиринта; исключение лишнего; решение проблем; пары изображений; сортировка; последовательность действий, чисел; запоминание историй	пространственная ориентация; внимание; скорость, гибкость мышления; память

Эффективность от использования программ с технологиями VR для реабилитации когнитивных функций

Многие исследования указывают на эффективность VR-технологий в когнитивной реабилитации. Клинические эффекты целесообразнее рассматривать отдельно для когни-

тивных способностей и моторных функций. Согласно метаанализу, проведенному в Китае в 2020 г. группой ученых, виртуальная реабилитация может значительно улучшить общий когнитивный статус ($SMD^1 = 0,869$) и исполнительные функции ($SMD = 1,083$). Однако стоит отметить, что статистически значимого улучшения кратковременной памяти при использовании виртуальных технологий не произошло по сравнению с контрольной группой, проходившей реабилитацию с использованием традиционных методик. В обзор вошло три отчета об использовании VR-технологий для восстановления кратковременной памяти — только один из них продемонстрировал разницу между реабилитацией в виртуальной среде и применением традиционных методов восстановления [31].

Восстановление моторных функций. В ряде статей показано улучшение двигательных функций у пациентов, прошедших реабилитацию с использованием виртуальных технологий. Двигательный контроль традиционно оценивают по скорости ходьбы, скорости поворота, способности контролировать равновесие и т. д. Современные исследования указывают не только на эффективность применения VR-технологий для реабилитации двигательных функций у людей с болезнью Паркинсона [32–36], но и на качественное отличие этой терапии от традиционной [37–40]. Во многих случаях контрольные группы, проходящие реабилитацию традиционными методами, показывают худшие результаты по сравнению с экспериментальными [41].

В обзоре литературы, проведенном в 2019 г., в котором проанализировано 585 сообщений, также отмечен положительный эффект терапии с применением VR-технологий на двигательную активность у пациентов с болезнью Паркинсона. Однако авторы работы подчеркивают, что достоверность результатов колебалась от низкой до умеренной. Это может быть связано с небольшим размером экспериментальных групп или коротким периодом времени, в течение которого проводились исследования [42].

В 2012 г. проведено исследование влияния VR-программ на двигательную активность людей, проходящих реабилитацию [43]. Восстановление с использованием VR-технологий прошло 120 пациентов с черепно-мозговой травмой (продолжительность — 7 месяцев). Эффект от этого вида реабилитационных мероприятий оценивался по двум параметрам: объективному анализу состояния пациента по стандартным шкалам и анализу субъективного восприятия программы пациентом путем проведения опроса после курса реабилитации, который включал в себя 8 вопросов с оценками от 1 до 5. Двигательная активность исследовалась по следующим параметрам: шкалам баланса Берг и Тинетти², пределам устойчивости, медиально-латеральному и передне-заднему постуральным контролям, вестибулярному, соматическому и зрительному индексам. Анализ проводился до и после реабилитации. Таким образом, авторами получены следующие результаты. Испытуемые за время терапии с применением VR-технологий продемонстрировали статистически значимое улучшение следующих показателей (контроль проводился после 1 месяца реабилитации традиционными методами):

- шкала баланса Берга (до — $(46,2 \pm 4,7)$; после — $(50,4 \pm 3,6)$; контроль — $(51,9 \pm 3,9)$; $p < 0,01$);
- шкала Тинетти (до — $(23,2 \pm 3,8)$; после — $(26,4 \pm 1,4)$; контроль — $(27,2 \pm 1,1)$; $p < 0,01$);
- медиально-латеральный постуральный контроль (до — $(84,9 \pm 14,2)$; после — $(90,8 \pm 8,8)$; контроль — $(91,5 \pm 8,5)$; $p = 0,06$);

¹ SMD — стандартизованная средняя разница (англ. Standardized Mean Difference).

² В литературе шкала Тинетти также известна как POMA — шкала оценки результативности (производительности) двигательной активности (англ. Performance Oriented Mobility Assessment).

- передне-задний постуральный контроль (до — $(81,1 \pm 10,8)$; после — $(87,5 \pm 7,2)$; контроль — $(88,6 \pm 0,1)$; $p < 0,05$);
- вестибулярный индекс (до — $(50,2 \pm 44,4)$; после — $(79,9 \pm 29,9)$; контроль — $(79,4 \pm 30,4)$; $p < 0,05$).

Анализ субъективного восприятия позволил выявить следующие данные:

- оценка удобства использования пациентами — $(3,7 \pm 0,9)$;
- чувства «погружения» — $(4,1 \pm 0,8)$;
- реалистичности обстановки — $(3,7 \pm 1,1)$;
- ясности обратной связи системы — $(4,4 \pm 0,9)$;
- уровня контроля над процессом реабилитации — $(3,63 \pm 0,80)$;
- успешности своей работы — $(3,7 \pm 0,8)$.

Таким образом, на фоне положительного опыта использования испытуемые продемонстрировали большую положительную динамику в первую очередь показателей моторных функций за месяц реабилитации в виртуальной среде по сравнению с контрольным месяцем.

Реабилитация когнитивных способностей. Как и в случае с моторным статусом, многие исследования указывают на эффективность использования реабилитации в виртуальной среде [23, 44–47]. Обзор, проведенный в 2022 г., продемонстрировал положительное влияние этой терапии на когнитивные способности пациентов с расстройствами аутистического спектра [48]. Отмечено улучшение таких функций, как внимание, память и общие когнитивные функции [49–52].

В 2019 г. проведено исследование, в которое вошло 18 пациентов с подтвержденным диагнозом «инсульт»; участники были разделены на основную группу (9 человек, реабилитация по программе Reh@city) и контрольную (9 человек, реабилитация согласно традиционным методам). Влияние на когнитивные способности анализировали с использованием стандартных шкал, таких как MMSE и ACE. Исследование когнитивного статуса проводилось до и после реабилитационных мероприятий, продолжавшихся в течение 6 месяцев. В результате выявлена большая положительная динамика у экспериментальной группы по сравнению с контрольной. После прохождения реабилитации в экспериментальной группе зафиксировано увеличение значений по ACE на 9 баллов (до — $72,0 (61,0–75,5)$ ¹; после — $81,0 (68,0–86,5)$; $p = 0,011$) и MMSE на 6 баллов (до — $23,0 (20,5–26,0)$; после — $29,0 (25,0–29,0)$; $p = 0,025$), в то время как в контрольной (реабилитация без применения VR-технологий) — только на 3 балла по ACE (до — $66,0 (54,5–81,0)$; после — $69,0 (58,0–78,0)$; $p = 0,014$) и MMSE (до — $23,0 (20,5–26,0)$; после — $26,0 (21,0–26,5)$; $p = 0,050$) [53].

В 2023 г. проведено еще одно клиническое исследование по изучению влияния VR-технологии на когнитивные и двигательные функции у пациентов с рассеянным склерозом. Все участники были разделены на две равные группы. Экспериментальная группа проходила реабилитацию с использованием традиционных методов и VR, тогда как контрольная — только с использованием традиционных. Скорость ходьбы увеличилась в обеих группах, но когнитивные способности, которые исследовались с помощью теста символично-цифрового кодирования (англ. Symbol Digit Modalities Test), улучшились в большей степени в экспериментальной группе (оценка по тесту увеличилась на 4,4 балла по сравнению с 0,8 балла в контрольной группе) [54].

¹ Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Обсуждение

Несмотря на повсеместное распространение VR-технологий и их интеграцию во все сферы жизни общества, они мало используются в когнитивной реабилитации. В настоящее время существует только шесть программ, которые обеспечивают реабилитацию и тренировку когнитивных способностей. Кроме того, эти немногие существующие ПО не затрагивают все компоненты когнитивных способностей. Основными направлениями их деятельности являются двигательная активность, внимание, память, речь и пространственно-временная ориентация, а также зрительное и слуховое восприятие. В конце концов, программы виртуальной реабилитации — это всего лишь традиционные методы интеллектуальной реабилитации, перенесенные в виртуальную среду.

Тем не менее анализ шкал двигательной активности демонстрирует явное улучшение. Например, в одном из отчетов после 7 месяцев реабилитации у пациентов наблюдалось устойчивое улучшение двигательных функций. Оценка по шкале баланса Берг увеличилась на 3,7 балла (с 46,7 до 50,4), баллы по тесту Тинетти увеличились на 3,2 балла, пределы устойчивости увеличились на 1,9, медиально-латеральный и передне-задний постуральные контроли увеличились на 5,9 и 6,4 соответственно, вестибулярный и соматический индексы — на 29,7 и 1,6, а зрительный остался неизменным. Для контроля проводились те же обследования, но через 1 месяц после завершения реабилитационных мероприятий. В контрольной группе все показатели либо увеличивались в пределах одного пункта, либо оставались неизменными. Оценивая субъективное восприятие, все пациенты отметили комфортность реабилитации, хороший уровень понимания задач и требований, высокий уровень контроля над ситуацией и т. д.

Если же проанализировать влияние применения VR непосредственно на когнитивные способности [53], то полученные значения по ACE и MMSE демонстрируют большую динамику в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля.

Таким образом, несмотря на небольшое количество программ когнитивной реабилитации с использованием VR-технологий, они уже сейчас демонстрируют большую эффективность по сравнению с традиционными методами восстановления [1, 55]. Это можно объяснить более полным погружением пациента в процесс реабилитации и одновременным разнонаправленным воздействием на когнитивные способности. В виртуальной среде пациент вынужден решать сразу несколько задач, используя разные области коры головного мозга. Это стимулирует не только отдельные участки коры больших полушарий, но и образование связей между ними [56]. Параллельно многие программы сочетают в себе когнитивную реабилитацию с двигательной, поскольку для управления интерфейсом пациенту необходимо выполнять определенные движения, что показано в табличной форме выше [57].

Кроме того, во многих обзорах литературы отмечается скудность клинических исследований по использованию VR в реабилитации. Этот факт снижает уровень достоверности полученных экспериментальных результатов [58]. Параллельно имеются сообщения, указывающие на отсутствие статистически значимого влияния VR на когнитивные функции, в частности кратковременную память, в период реабилитации [59, 60]. Это создает прецедент непонимания и преувеличения роли профилактики с использованием когнитивных технологий в клинике. Виртуальная терапия имеет ряд преимуществ перед консервативными методами, и это уже доказано на основе опроса пациентов об этом виде терапии. Одна-

ко для адекватной оценки клинической эффективности этого метода лечения необходимы дополнительные исследования и полноценный статистический анализ.

Таким образом, систематический обзор литературы продемонстрировал, что VR уже успешно применяется для тренировки и восстановления когнитивных способностей у пожилых людей, а также перенесших повреждение головного мозга. Несмотря на небольшое количество проектов в этой области, эксперты отмечают положительную динамику ее клинической эффективности. При этом по сравнению с традиционными методами реабилитации когнитивных способностей использование VR-технологий позволяет достичь улучшения ментальных функций намного быстрее. Они способствуют достижению персонализированных и эффективных результатов, а также оказывают положительное влияние на пациентов в психологическом и физическом плане. Применение этих технологий может значительно улучшить реабилитационный процесс и обеспечить лучшее качество жизни для пациентов.

С учетом столь активного характера развития телемедицины в целом и телереабилитации в частности можно сделать вывод, что интеграция VR в сферу медицины, в т. ч. реабилитации, актуальна, необходима и целесообразна.

Заключение

Таким образом, в рамках настоящего литературного обзора выявлено, что проблема применения VR в сфере нейрореабилитации актуальна в настоящее время. Такая релевантность выражается в растущем числе публикаций, посвященных исследованию применения VR для реабилитации когнитивных способностей. При этом на фоне возрастающего внимания к применению VR-технологий в нейрореабилитации сегодня существует лишь шесть программ, обеспечивающих указанные реабилитационные мероприятия в полной мере. Также отмечается малое количество масштабных исследований, изучающих эффективность реабилитации в виртуальной среде. Результаты, представленные в публикациях, имеют низкую статистическую значимость. Это объясняется либо малыми размерами выборок, либо коротким периодом исследования. Однако, несмотря на низкую статистическую значимость, подавляющее число публикаций отмечает больший положительный эффект от реабилитации когнитивных способностей с помощью VR по сравнению с традиционными методами. В связи с этим в рамках настоящего литературного обзора можно говорить о перспективности направления нейрореабилитации в VR и необходимости более детальной оценки эффективности таких методов на практике.

Список источников | References

1. Oh YB, Kim GW, Han KS, Won YH, Park SH, Seo JH, et al. Efficacy of virtual reality combined with real instrument training for patients with stroke: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019;100(8):1400–1408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.03.013>.
2. Putrino D. Telerehabilitation and emerging virtual reality approaches to stroke rehabilitation. *Current Opinion in Neurology*. 2014;27(6):631–636. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000152>.
3. Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Doherty T, Speechley MR. The efficacy of stroke rehabilitation: A qualitative review. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2003;10(2):1–18. DOI: <https://doi.org/10.1310/aqe1-pcw1-fw9k-m01g>.
4. Kim H, Jung J, Lee S. Therapeutic application of virtual reality in the rehabilitation of mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Vision*. 2022;6(4):68. DOI: <https://doi.org/10.3390/vision6040068>.
5. Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, Shawky OA, Mohamed KhA, Awad EM, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:103–116. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s4184>.

6. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*. 2005;36(7):1480–1484. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f>.
7. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021; 20(10):795–820. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
8. Sokołowska B. Impact of virtual reality cognitive and motor exercises on brain health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(5):4150. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20054150>.
9. Maggio MG, Maresca G, De Luca R, Stagnitti MC, Porcari B, Ferrera MC, et al. The growing use of virtual reality in cognitive rehabilitation: Fact, fake or vision? A scoping review. *Journal of the National Medical Association*. 2019;111(4):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2019.01.003>.
10. Bevilacqua R, Maranesi E, Riccardi GR, Di Donna V, Pelliccioni P, Luzi R, et al. Non-immersive virtual reality for rehabilitation of the older people: A systematic review into efficacy and effectiveness. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1882. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111882>.
11. Moreno A, Wall KJ, Thangavelu K, Craven L, Ward E, Dissanayaka NN. A systematic review of the use of virtual reality and its effects on cognition in individuals with neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019;5(1):834–850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.016>.
12. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & Aging*. 1999;15(5):365–375. DOI: <https://doi.org/10.2165/00002512-199915050-00004>.
13. Liu Y, Tan W, Chen C, Liu C, Yang J, Zhang Y. A review of the application of virtual reality technology in the diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:280. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00280>.
14. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(11):CD008349. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>.
15. Held JP, Ferrer B, Mainetti R, Steblin A, Hertler B, Moreno-Conde A, et al. Autonomous rehabilitation at stroke patients home for balance and gait: Safety, usability and compliance of a virtual reality system. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018;54(4):545–553. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04802-X>.
16. Faria AL, Andrade A, Soares L, I Badia SB. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: A randomized controlled trial with stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2016;13(1):96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0204-z>.
17. Lloréns R, Noé E, Colomer C, Alcañiz M. Effectiveness, usability, and cost-benefit of a virtual reality-based telerehabilitation program for balance recovery after stroke: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(3):418–425.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.10.019>.
18. Bauer ACM, Andringa G. The potential of immersive virtual reality for cognitive training in elderly. *Gerontology*. 2020;66(6):614–623. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509830>.
19. Allain P, Foloppe DA, Besnard J, Yamaguchi T, Etcharry-Bouyx F, Le Gall D, et al. Detecting everyday action deficits in Alzheimer's disease using a nonimmersive virtual reality kitchen. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014;20(5):468–477. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355617714000344>.
20. Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL, Al-Hashimi O, Faraji F, Janowich J, et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*. 2013;501(7465):97–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12486>.
21. Gatica-Rojas V, Méndez-Rebolledo G. Virtual reality interface devices in the reorganization of neural networks in the brain of patients with neurological diseases. *Neural Regeneration Research*. 2014;9(8):888–896. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.131612>.
22. Maggio MG, Naro A, La Rosa G, Cambria A, Lauria P, Billeri L, et al. Virtual reality based cognitive rehabilitation in minimally conscious state: A case report with EEG findings and systematic literature review. *Brain Sciences*. 2020;10(7):414. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10070414>.
23. Kober SE, Schweiger D, Witte M, Reichert JL, Grieshofer P, Neuper Ch, et al. Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2015;12:107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0105-6>.
24. Gibson RM, Owen AM, Cruse D. Brain-computer interfaces for patients with disorders of consciousness. *Progress in Brain Research*. 2016;228:241–291. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.003>.
25. Shakhparonova NV, Kadykov AS. An algorithm for the diagnosis and treatment of memory disorders in neurological practice. *Nervous Diseases*. 2009;(1):13–16. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/uypffb>.
26. Lima RR, Rose ML, Lima HN, Cabral NL, Silveira NC, Massi GA. Prevalence of aphasia after stroke in a hospital population in southern Brazil: A retrospective cohort study. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2020; 27(3):215–223. DOI: <https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1673593>.

27. Malone LA, Sun LR. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Current Treatment Options in Neurology*. 2019;21(11):58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3>.
28. Nesterova JV, Karkashadze GA, Yatsik LM, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Kaytukova EV, et al. Management of children with speech disorders via transcranial magnetic stimulation: Non-randomized controlled study. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19 (5):380–393. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2466>.
29. Mozheyko EYu. Recovery of speech disorders in poststroke patients: The urgency, problems and prospects. *Siberian Medical Review*. 2008;(2):16–20. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/jvmjej>.
30. Goncharova OV, Nikonova LS, Monakhov MV, Khan MA, Achkasov EE, The health status and principles of treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2012;(2):45–49. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/pabhgp>.
31. Wu J, Ma Y, Ren Z. Rehabilitative effects of virtual reality technology for mild cognitive impairment: A systematic review with meta-analysis. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:1811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01811>.
32. Hattabi S, Bouallegue M, Ben Yahya H, Bouden A. Rehabilitation of ADHD children by sport intervention: A Tunisian experience. *La Tunisie Médicale*. 2019;97(7):874–881. PMID: <https://pubmed.gov/31872398>.
33. Calabrò RS, Naro A, Russo M, Leo A, De Luca R, Balletta T, et al. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: A randomized clinical trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2017;14(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0268-4>.
34. Calabrò RS, Naro A, Cimino V, Buda A, Paladina G, Di Lorenzo G, et al. Improving motor performance in Parkinson's disease: A preliminary study on the promising use of the computer assisted virtual reality environment (CAREN). *Neurological Sciences*. 2020;41(4):933–941. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04194-7>.
35. Dockx K, Bekkers EM, Van den Bergh V, Ginis P, Rochester L, Hausdorff JM, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(12):CD010760. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>.
36. Yang WC, Wang HK, Wu RM, Lo CS, Lin KH. Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;115(9):734–743. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.012>.
37. Lei C, Sunzi K, Dai F, Liu X, Wang Y, Zhang B, et al. Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224819. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224819>.
38. Iruthayarajah J, McIntyre A, Cotoi A, Macaluso S, Teasell R. The use of virtual reality for balance among individuals with chronic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2017; 24(1):68–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/10749357.2016.1192361>.
39. Donath L, Rössler R, Faude O. Effects of virtual reality training (exergaming) compared to alternative exercise training and passive control on standing balance and functional mobility in healthy community-dwelling seniors: A meta-analytical review. *Sports Medicine*. 2016;46(9):1293–1309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0485-1>.
40. Lina C, Guoen C, Huidan W, Yingqing W, Ying C, Xiaochun C, et al. The effect of virtual reality on the ability to perform activities of daily living, balance during gait, and motor function in parkinson disease patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020; 99(10):917–924. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001447>.
41. Anwar N, Karimi H, Ahmad A, Mumtaz N, Saqulain G, Gilani SA. A novel virtual reality training strategy for poststroke patients: A randomized clinical trial. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021;2021:6598726. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6598726>.
42. Lu Y, Ge Y, Chen W, Xing W, Wei L, Zhang C, et al. The effectiveness of virtual reality for rehabilitation of Parkinson disease: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Systematic Reviews*. 2022; 11(1):50. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-022-01924-5>.
43. Lloréns R, Colomer-Font C, Alcañiz M, Noé-Sebastián E. BioTrak virtual reality system: Effectiveness and satisfaction analysis for balance rehabilitation in patients with brain injury. *Neurología (English Edition)*. 2012;28(5):268–275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2012.04.016>.
44. Chen X, Liu F, Lin S, Yu L, Lin R. Effects of virtual reality rehabilitation training on cognitive function and activities of daily living of patients with poststroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022;103(7):1422–1435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.03.012>.
45. Kang JM, Kim N, Lee SY, Woo SK, Park G, Yeon BK, et al. Effect of cognitive training in fully immersive virtual reality on visuospatial function and frontal-occipital functional connectivity in predementia: Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23(5):e24526. DOI: <https://doi.org/10.2196/24526>.

46. So BP, Lai DK, Cheung DS, Lam WK, Cheung JC, Wong DW. Virtual reality-based immersive rehabilitation for cognitive- and behavioral-impairment-related eating disorders: A VREHAB framework scoping review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(10):5821. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19105821>.
47. Lombardi J, McCahill MP. Enabling social dimensions of learning through a persistent, unified, massively multi-user, and self-organizing virtual environment. *Proceedings. Second International Conference on Creating, Connecting and Collaborating through Computing, 2004*. 2004;166–172. DOI: <https://doi.org/10.1109/C5.2004.1314386>.
48. Shahmoradi L, Rezayi S. Cognitive rehabilitation in people with autism spectrum disorder: A systematic review of emerging virtual reality-based approaches. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2022; 19(1):91. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01069-5>.
49. Romero-Ayuso D, Toledano-González A, Rodríguez-Martínez MdC, Arroyo-Castillo P, Triviño-Juárez JM, González P, et al. Effectiveness of virtual reality-based interventions for children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Children*. 2021;8(2):70. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8020070>.
50. Zhu S, Sui Y, Shen Y, Zhu Y, Ali N, Guo C, et al. Effects of virtual reality intervention on cognition and motor function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:586999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.586999>.
51. Chatterjee K, Buchanan A, Cottrell K, Hughes S, Day TW, John NW. Immersive virtual reality for the cognitive rehabilitation of stroke survivors. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2022;30:719–728. DOI: <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2022.3158731>.
52. Bourgeois A, Schnider A, Turri F, Ptak R. Virtual reality in the rehabilitation of cognitive impairment after stroke. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2023;7(1):3. DOI: <https://doi.org/10.3390/ctn7010003>.
53. Faria AL, Andrade A, Soares L, I Badia SB. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: A randomized controlled trial with stroke patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2016;13(1):96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0204-z>.
54. Galperin I, Mirelman A, Schmitz-Hübsch T, Hsieh KL, Regev K, Karni A, et al. Treadmill training with virtual reality to enhance gait and cognitive function among people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Journal of Neurology*. 2023;270(3):1388–1401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11469-1>.
55. Zhang Q, Fu Y, Lu Y. Impact of virtual reality-based therapies on cognition and mental health of stroke patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2021;23(11):e31007. DOI: <https://doi.org/10.2196/31007>.
56. Georgiev DD, Georgieva I, Gong Z, Nanjappan V, Georgiev GV. Virtual reality for neurorehabilitation and cognitive enhancement. *Brain Sciences*. 2021;11(2):221. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci11020221>.
57. Rogers JM, Duckworth J, Middleton S, Steenbergen B, Wilson PH. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: Evidence from a randomized controlled pilot study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019;16(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0531-y>.
58. Vilageliu-Jordà E, Enseñat-Cantalops A, García-Molina A. Uso de la realidad virtual inmersiva en la rehabilitación cognitiva de pacientes con daño cerebral. Revisión sistemática [Use of immersive virtual reality for cognitive rehabilitation of patients with brain injury]. *Revista de Neurología*. 2022;74(10):331–339. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7410.2022034>.
59. Optale G, Urgesi C, Busato V, Marin S, Piron L, Priftis K, et al. Controlling memory impairment in elderly adults using virtual reality memory training: A randomized controlled pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2010;24(4):348–357. DOI: <https://doi.org/10.1177/1545968309353328>.
60. Yang HL, Chu H, Kao CC, Chiu HL, Tseng IJ, Tseng P, et al. Development and effectiveness of virtual interactive working memory training for older people with mild cognitive impairment: A single-blind randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2019;48(4):519–525. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afz029>.

Информация об авторах

Артём Александрович Кузнецов — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: aleksandrkuznesov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0262-7009>

Тимур Сергеевич Петренко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, руководитель отдела координации деятельности молодежных научных лабораторий, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ts.petrenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-9894>

Information about the authors

Artyom A. Kuznetsov[✉] — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

E-mail: aleksandrkuznesov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0262-7009>

Timur S. Petrenko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology, Head of the Department for Coordinating the Activities of Youth Scientific Laboratories, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ts.petrenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-9894>

Рукопись получена: 11 февраля 2024. Одобрена после рецензирования: 15 мая 2024. Принята к публикации: 21 октября 2024.

Received: 11 February 2024. Revised: 15 May 2024. Accepted: 21 October 2024.

УДК 615.9

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>

<https://elibrary.ru/VCTFHD>



Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса)

Валентин Геннадьевич Сенцов^{1,2}, Кирилл Юрьевич Гусев^{1✉},
Надежда Степановна Давыдова¹, Андрей Владимирович Чекмарёв²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия

✉ gysev19972908@mail.ru

Аннотация

Введение. Парацетамол (ацетаминофен) — безрецептурный обезболивающий и жаропонижающий препарат; выпускается в моноформе и входит в состав более 200 комбинированных лекарственных препаратов. Сегодня парацетамол имеет широкое применение в медицине и отличается доступностью в разных возрастных категориях (детей от 0 до 18 лет, взрослых, пожилых), а также для беременных женщин.

Цель работы — на основании данных зарубежной и отечественной литературы систематизировать данные по эпидемиологии, диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Материалы и методы. Литературный поиск на платформах PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka по ключевым словам «парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, N-ацетилцистеин», а также “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, N-acetylcysteine”. Критерии включения: оригинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования) и обзоры (метаанализы и систематические обзоры), посвященные теме отравлений парацетамолом.

Результаты и обсуждение. В обзоре литературы представлены данные о токсических эффектах, эпидемиологии, метаболизме и клинической картине; современные исследования, методах диагностики и лечения при отравлениях парацетамолом.

Заключение. Современные методы диагностики отравлений парацетамолом позволяют нам ориентироваться не только на определение концентрации препарата в крови или дозы, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Поиск новых биомаркеров повреждения печени представляет собой перспективный диагностический инструмент, который позволяет заблаговременно предупреждать о возможных изменениях и повреждениях печени.

Ключевые слова: парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, N-ацетилцистеин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса) / В.Г. Сенцов, К.Ю. Гусев, Н.С. Давыдова, А.В. Чекмарёв // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 108–131. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>. EDN: <https://elibrary.ru/VCTFHD>.

Paracetamol Poisoning: Epidemiology, Diagnosis, Treatment (Status of the Issue)

Valentin G. Sentsov^{1,2}, Kirill Yu. Gusev^{1✉}, Nadezhda S. Davydova¹, Andrey V. Chekmarev²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ gysev19972908@mail.ru

Abstract

Introduction. Paracetamol (acetaminophen) is an over-the-counter analgesic and antipyretic drug, available in monoform and included in more than 200 combined drugs. Today, paracetamol is widely used in medicine, and therefore available in different age categories, including children from 0 to 18 years old, adults, the elderly and pregnant women.

The aim is to systematize data on the epidemiology, diagnosis and treatment of paracetamol poisoning based on data from foreign and domestic literature.

Materials and methods. Literary search on the platforms PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka by keywords “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine”. Inclusion criteria: original, review articles, randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews on the topic of paracetamol poisoning.

Results and discussion. The literature review presents data on toxic effects, epidemiology, metabolism, and clinical picture; modern research on methods of diagnosis and treatment of paracetamol poisoning.

Conclusions. Modern methods of diagnosing paracetamol poisoning allow us to focus not only on determining the concentration of the drug in the blood or the dose taken orally, as a decision-making tool. The development of new biomarkers of liver damage is a promising diagnostic tool, suggesting an “early warning” of potential liver damage.

Keywords: paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Sentsov VG, Gusev KYu, Davydova NS, Chekmarev AV. Paracetamol poisoning: Epidemiology, diagnosis, treatment (status of the issue). *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):108–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>. EDN: <https://elibrary.ru/VCTFHD>.

© Сенцов В. Г., Гусев К. Ю., Давыдова Н. С., Чекмарёв А. В., 2024

© Sentsov V. G., Gusev K. Yu., Davydova N. S., Chekmarev A. V., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

микроРНК — малые рибонуклеиновые кислоты

МНО — международное нормализованное отношение

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

СYP — цитохром P450

EXTRIP — экстракорпоральное лечение отравлений

FDA — Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (англ. United States Food and Drug Administration)

GSH — глутатион (англ. Glutathione)

HMGBl — белок 1 группы высокой мобильности (англ. High-Mobility Group Protein B1)

JNK — *N*-концевая киназа *c*-Jun (англ. *c*-Jun *N*-Terminal Kinase)

MT — Mito-Tempo

NAC — *N*-ацетилцистеин (англ. N-acetylcysteine)

NAPQI — *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин (англ. N-Acetyl-*p*-Benzoquinone Imine)

SNAP — Шотландская и Ньюкаслская схема противорвотного предварительного лечения при отравлениях парацетамолом (англ. Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning Study Regimen)

Введение

Парацетамол (ацетаминофен) — безрецептурный обезболивающий и жаропонижающий препарат; выпускается в моноформе и входит в состав более 200 комбинированных лекарственных препаратов. Впервые синтезирован в Германии в 1878 г. Х. Н. Морзе (англ. H. N. Morse)¹ и применен в медицинской практике в 1893 г. Дж. фон Мерингом (англ. J. von Mering) как жаропонижающее и обезболивающее средство [1]. Первоначально он был отвергнут в пользу структурно родственного фенацетина, т. к. считался слишком токсичным. Только после повторного изучения в конце 1940-х гг. ацетаминофен был признан более безопасным, чем альтернативные агенты (нефротоксичный фенацетин) [1].

Парацетамол в медицинской практике применяется в США с 1955 г. и Великобритании с 1956 г. [2]. Впервые ацетаминофен продан как жаропонижающее и обезболивающее средство в США как «Тайленол» (англ. Tylenol) и Великобритании как «Панадол» (англ. Panadol) [3]. В дальнейшем парацетамол стал наиболее часто используемым анальгетиком во всем мире и легко доступным без рецепта в большинстве стран.

В настоящее время в России производится как монопрепарат (парацетамол, «Калпол», «Эффералган», «Панадол», «Цефекон» и др.), входит в состав многих поликомпонентных лекарственных средств («Пенталгин», цитрамон П, «Ибуклин», «ТераФлю», «Колдрекс», «Аскофен-П» и др.) и применяется в комбинации с опиоидными анальгетиками (парацетамол + трамадол) [4]. В России такая комбинация представлена препаратом «Залдиар», содержащим в своем составе трамадола гидрохлорид 37,5 мг и парацетамол 325 мг.

Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко используемых классов лекарств у детей; ацетаминофен чаще применяется в педиатрии как антипиретическое и болеутоляющее средство первой линии при лечении легкой и умеренной боли [5]. Широко распространено применение парацетамола во время беременности (более 65 % женщин в США, более 50 % в Европе и 61,5 % в Северной Европе) [6]. Вместе с тем в последнее время появляется все больше исследований, авторы которых приходят к выводу, что применение парацетамола во время беременности может повлиять на развитие плода и увеличить риск некоторых нарушений развития нервной, репродуктивной и мочеполовой систем, что требует дополнительного пристального внимания и изучения [6–8]. Распространенность применения парацетамола во время беременности высока; пока мы ждем дополнительных доказательств влияния препарата на развитие плода, беременным женщинам следует применять его только для лечения состояний, которые могут нанести непосредственный вред ребенку [6].

Длительное время парацетамол был доступен только в виде пероральных форм (таблеток, жидких форм) и ректальных суппозиторий. Впоследствии сначала в Европе, а затем и в США в клиническую практику была внедрена внутривенная форма парацетамола (в США разрешена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (англ. United

¹ Токсикология в педиатрии: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова, Л. А. Коваленко, О. Л. Чугунова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 336 с. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfм>.

States Food and Drug Administration, FDA) в 2010 г.), затем быстро вошла в практическое применение по всему миру [9].

В настоящее время парацетамол широко применяется в России, он входит в перечень препаратов для симптоматической терапии многих нозологий, в частности при коронавирусной инфекции, согласно последним временным методическим рекомендациям¹. Широко применяется в онкологии на этапе паллиативной помощи, входит в стандарты лечения хронической боли, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом клинической онкологии [10]. В хирургической практике отведена особая роль парацетамолу — доказано, что он имеет важное значение в системе мультимодальной защиты пациента от боли, расширяет возможности обеспечения эффективного и безопасного послеоперационного обезболивания в хирургии при значительном сокращении потребности в опиоидном анальгетике и снижении связанных с ним побочных эффектов, способных осложнить состояние пациента в послеоперационном периоде² [9]. Парацетамол также используется в терапии, ревматологии, педиатрии и многих других областях медицины, сталкивающихся с лечением острой и хронической боли. Препарат нашел свое применение в неонатологии и в последнее время представляет перспективную альтернативу индометацину и ибупрофену для закрытия открытого артериального протока с, возможно, меньшим числом неблагоприятных эффектов, по данным А. Ульссона и др. (англ. A. Ohlsson et al., 2020) [11]. Фетальная хирургия является быстроразвивающейся современной областью медицины, требующей в послеоперационном периоде проведение мультимодальной анальгезии, одним из компонентов которой является парацетамол [12]. Исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что парацетамол имеет широкое применение в медицине, а также отличается доступностью в разных возрастных категориях (дети от 0 до 18 лет, взрослые и пожилые) и для беременных женщин.

Отравления ацетаминофеном могут быть обусловлены попыткой причинения себе вреда или непреднамеренным приемом повторных доз при лечении боли или лихорадки, а также ошибочным использованием лекарственных препаратов, в состав которых входит парацетамол [13]. Токсические эффекты препарата характеризуются повреждением гепатоцеллюлярной системы, что может привести к острому повреждению печени, острой печеночной недостаточности и смерти. Национальная электронная система наблюдения за травмами подсчитала, что с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2007 г. в США зарегистрировано 78 414 посещений отделений неотложной помощи по поводу передозировки препаратами, содержащими в своем составе ацетаминофен [14]. В Канаде ежегодно происходит около 4 500 госпитализаций, причиной которых является передозировка парацетамолом. Данные токсикологических центров США 2021 г. свидетельствуют о более 80 000 случаев, связанных с применением ацетаминофена [15, 16]. За последнее время произошли многочисленные изменения в отношении отравлений парацетамолом, такие как использование лекарственных препаратов, содержащих большее количество парацетамола, лекарственных средств пролонгированного действия и новых комбинированных препаратов [16, 17]. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований в рассматриваемом направлении на территории России и подготовки клинических рекомендаций по лечению отравлений парацетамолом.

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Версия 18 (26.10.2023) / М-во здравоохранения РФ. URL: <https://clck.ru/3DzJER> (дата обращения: 21.03.2024).

² Анестезиология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с. EDN: <https://elibrary.ru/tyfzfb>.

Цель исследования — на основании данных зарубежной и отечественной литературы систематизировать информацию по эпидемиологии, диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ научных публикаций на русском и английском языках по ключевым словам «парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, *N*-ацетилцистеин», а также “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine” на платформах PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии отбора публикаций: оригинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования) и обзоры (метаанализы и систематические обзоры), соответствующие рассматриваемой тематике. Критерий включения — свободный доступ к полному содержанию публикаций. Критерии исключения: тезисы, клинические рекомендации, материалы конференций и редакционные письма, а также публикации, не индексируемые в профильных реферативных базах данных, содержащие малую информативность и устаревшие данные. За исключением описания истории анализируемой проблемы глубина поиска составила 20 лет. Во всех найденных исследованиях изучена библиография для выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дата последнего поискового запроса — 22 марта 2024 г. По результатам литературного поиска идентифицировано 905 источников, отобрано по результатам скрининга — 231; после удаления комментариев к статьям, авторефератов, дублирующих исследований, пропущенных при проведении скрининга, включены в исследование 86 источников.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология отравлений парацетамолом

По данным годового отчета Американской ассоциации токсикологических центров (2017), в мире зарегистрировано более 2 млн уведомлений о воздействии токсичных веществ на человека, среди которых более чем в 50 % случаев острой интоксикации зарегистрированы у детей (по данным Д. Д. Джумина и др. (англ. D. D. Gumin et al.¹)).

Отравления парацетамолом сегодня представляют серьезную проблему для клинической токсикологии в развитых странах как наиболее распространенные медикаментозные интоксикации в общей структуре. На их долю приходится порядка половины передозировок медикаментами (100 000 обращений в год в Великобритании против 10 000 в Австралии).

В США передозировки парацетамолом составляют 5 % посещений неотложной помощи, в среднем 60 000 пациентов ежегодно госпитализируется в стационар, а летальный исход, вызванный развитием молниеносной печеночной недостаточности отмечен у 500 человек. Острая печеночная недостаточность стала результатом передозировки парацетамолом в 53 % случаев в США [18, 19]. Действительно, 50 % случаев печеночной недостаточности в США и Европе обусловлены воздействием препарата, причем из них 80 % связаны с передозировкой парацетамолом [1].

В Австралии в период 2007–2017 гг. ежегодное число госпитализаций, связанных с отравлением парацетамолом, увеличилось на 44 % (на 3,8 % в год), по данным Р. Кэрнс и др.

¹ 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report / D. D. Gummin, J. B. Mowry, D. A. Spyker [et al.] // Clinical Toxicology. 2018. Vol. 56, Iss. 12. P. 1213–1415. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>.

(англ. R. Cairns et al.¹). Более актуальные данные свидетельствуют о снижении числа случаев отравлений парацетамолом с 2017–2018 гг., что обусловлено, как считают авторы, переходом на рецептурную продажу кодеина, который входит в состав многих комбинированных лекарственных препаратов, содержащих парацетамол [20].

В 2007 г. в Испании частота отравлений парацетамолом среди детского населения составила 0,8 % на 10 000 жителей в возрасте до 18 лет. Наиболее частыми причинами отравления были попытка суицида (47,8 % у подростков в возрасте в среднем 15 лет) и непреднамеренные отравления (42,2 % у детей в возрасте 2–3 года) [21, 22]. Следует отметить, что вследствие возможной комбинации парацетамола с опиоидами необходимо иметь в виду вероятность присутствия препарата в крови у пациента с отравлением опиатами [23]. Установлено, что передозировка парацетамолом составляет 1/5 всех причин трансплантации печени в мире [17].

В Чили пациенты подросткового возраста составили 73 % от всех случаев преднамеренного приема парацетамола в целях суицида (из них лица мужского пола — 40 %, женского — 60 %).

Следует отметить, что преобладающее большинство пациентов с отравлением парацетамолом — это подростки старше 10–11 лет и молодые люди от 20 до 28 лет; представленные данные совпадают с результатами исследований других авторов² [24]. Отравления парацетамолом чаще отмечены среди женщин, однако доза принятого парацетамола в целях суицида выше среди мужчин [17, 18].

В России системных исследований по эпидемиологии острых отравлений парацетамолом не проводилось. Косвенно о частоте этих отравлений можно судить по удельному весу группы T39 Международной классификации болезней 10 пересмотра³ в годовых отчетах центров по лечению отравлений. Острые отравления парацетамолом в Свердловской области составляли в общей структуре отравлений и медикаментозных отравлений: в 2000 г. — 0,5 % и 1,2 %, в 2019 г. — 3,4 % и 10,4 % соответственно по данным Свердловского областного центра острых отравлений (К. Ю. Гусев и др.⁴).

Считается, что риск относительной передозировки и возникновения токсических эффектов парацетамола наиболее высок у лиц, страдающих заболеваниями печени, хронической сердечной, легочной, почечной недостаточностью, алкогольной болезнью, у принимающих лекарственные препараты-индукторы печеночных ферментов, а также истощенных и пожилых пациентов [25].

Параллельно с возможностью применения и популярностью парацетамола появляется достаточное количество публикаций о его токсичности. Первые задокументированные случаи токсического воздействия парацетамола на организм человека зафиксированы в Шотландии в 1966 г. [26].

Метаболизм парацетамола

Максимальная концентрация парацетамола в крови определяется через 30–120 мин. после приема внутрь. Связь с белками плазмы — до 15 %. Хорошо проникает через гема-

¹ Paracetamol Poisoning-Related Hospital Admissions and Deaths in Australia, 2004–2017 / R. Cairns, J. A. Brown, C. E. Wylie [et al.] // Medical Journal of Australia. 2019. Vol. 211, Iss. 5. P. 218–223. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.50296>.

² Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>.

³ T39 — Отравление неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами.

⁴ Структура и исходы отравлений парацетамолом по данным Свердловского областного центра острых отравлений / К. Ю. Гусев, Е. Ф. Смолихо, А. В. Чекмарёв [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. Екатеринбург : УГМУ, 2023. С. 230–235. EDN: <https://elibrary.ru/seazhc>.

тоэнцефалический, гематоплацентарный барьер. Период полувыведения составляет 60–240 мин.¹ Выводится почками в неизменном виде, около 1–2 % с мочой. Примерно 98 % препарата метаболизируется в печени: до 90 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола). Печеночные ферменты играют решающую роль в метаболизме препарата и последующем выведении из организма. Цитохром P450 (CYP) является изоферментом в печени, ответственным за метаболизм лекарственного средства [25, 27, 28]. Метаболизм парацетамола системой CYP450 осуществляется главным образом CYP2E1, CYP1A2 и CYP3A4, что приводит к образованию *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (англ. *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine, NAPQI). CYP2E1 отвечает за метаболизм 5–10 % парацетамола, что приводит к образованию реакционноспособного электрофильного метаболита NAPQI [28]. После передозировки парацетамолом повышенная выработка NAPQI быстро истощает запасы глутатиона (англ. Glutathione, GSH) в печени ниже 30 %, что приводит к интоксикации и развитию острой печеночной недостаточности, в тяжелых случаях развивается фульминантный (цетробулярный) некроз печени, в ряде случаев канальцевый некроз² [4, 18, 23].

Гепатотоксичность

Передозировка парацетамолом впервые была признана причиной острой печеночной недостаточности в 1960-х гг., по данным Д. Дж. Д. Дэвидсона и У.Н. Истхэма (англ. D. G. Davidson and W. N. Eastham³). С тех пор парацетамол стал ведущей причиной смерти и (или) трансплантации печени при острой печеночной недостаточности в Великобритании, США и других странах; показатели, свидетельствующие о повреждении печени при применении парацетамола, продолжают расти [25, 29].

Клинические особенности токсичности парацетамола описаны Т. Д. Бойером и С. Л. Роуффом (англ. T. D. Boyer and S. L. Rouff⁴) в 1971 г., тогда же определен ряд симптомов: тошнота и рвота в течение 2–3 ч. с последующей болью в животе, главным образом в верхнем правом квадранте. Дисфункция печени проявляется примерно в течение 24 ч. и достигает максимума через 4 дня после передозировки. Клиническая биохимия крови обобщена Л. Ф. Прескоттом и др. (англ. L. F. Prescott et al.⁵): резкое увеличение циркулирующих аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы; умеренная гипербилирубинемия; увеличение протромбинового времени и периода полувыведения парацетамола более чем до 4 ч. (когда период полувыведения превышал 12 ч., часто наступала печеночная кома).

В дополнение к прямой гепатотоксичности, индуцированной парацетамолом, внутриклеточные сигнальные механизмы ацетаминофен-индуцированного повреждения печени, включая метаболическую активацию, митохондриальный окислительный стресс и провоспалительный ответ, влияют на прогрессирование и тяжесть повреждения печени [30]. Чрезмерное образование NAPQI истощает клеточный GSH, аддуцирует белки, включая

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfм>.

² Там же.

³ Davidson D. G., Eastham W. N. Acute Liver Necrosis Following Overdose of Paracetamol // British Medical Journal. 1966. 27 August. P. 497–499. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5512.497>.

⁴ Boyer T. D., Rouff S. L. Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis and Renal Failure // JAMA. 1971. Vol. 218, Iss. 3. P. 440–441. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03190160088021>.

⁵ Plasma-Paracetamol Half-Life and Hepatic Necrosis in Patients with Paracetamol Overdosage / L. F. Prescott, P. Roscoe, N. Wright, S. S. Brown // The Lancet. 1971. Vol. 297, Iss. 7698. P. 519–522. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91125-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91125-1).

митохондриальные, и индуцирует митохондриальный окислительный стресс и дисфункцию [30]. Это приводит к фрагментации ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), некротической гибели клеток и последующей воспалительной реакции, включая высвобождение провоспалительных цитокинов и активацию иммунных клеток [30]. Асептическое воспаление печени является результатом множественных взаимодействий молекул клеточной гибели, цитокинов и хемокинов, полученных из иммунных клеток, а также сигналов, выделяемых поврежденными клетками, которые управляют инфильтрацией иммунных клеток печени [31]. Активированные иммунные клетки секретируют различные цитокины и хемокины, включая про- и противовоспалительные медиаторы, для модуляции баланса между повреждением печени и ее восстановлением (регенерацией) [30, 32]. Иммунорегуляторное взаимодействие этих медиаторов воспаления и переключение иммунных реакций во время ацетаминофениндуцированного повреждения печени приводят к различным исходам разрешения печеночной недостаточности [33]. Точное и подробное понимание активации иммунной системы и последовательности событий, опосредованных медиаторами воспаления, приводящих к повреждению печени, может обеспечить потенциальные терапевтические стратегии при гепатотоксичности, вызванной парацетамолом. Понимание роли иммунных клеток и медиаторов воспаления при ацетаминофениндуцированном повреждении печени обеспечит новый, современный подход к диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Токсическое действие парацетамола, как правило, наблюдается при значительном превышении рекомендованной максимальной суточной терапевтической дозы: 4 г в сутки и более для взрослых людей или 200 мг/кг для пациентов весом менее 50 кг, 120–150 мг/кг для детей. При острой передозировке может вызвать тяжелую гепатотоксичность, по данным А. Л. Чью и др. (*англ.* A. L. Chiew et al.; цит. по [34]) [27]. Минимальная токсическая доза парацетамола для взрослых — 4 г (может вызвать развитие печеночной недостаточности); минимальная летальная доза для взрослых — 8 г [35].

В настоящее время остается открытым вопрос о массивной дозе парацетамола. Некоторые авторы принимают за таковую одномоментный прием более 30 г препарата и (или) его концентрацию в плазме крови более 300 мкг/мл¹, другие (А. Л. Чью², П. Ламичхане и др. (*англ.* P. Lamichhane et al.³)) — аналогичное одномоментное употребление и (или) концентрацию в плазме крови выше 500 мкг/мл. Согласно Б. Марксу и др. (*англ.* B. Marks et al.⁴), массивной дозой является единовременное проглатывание парацетамола в упомянутом объеме и (или) его концентрация в плазме крови через 4 ч. с момента приема более 250 мкг/мл в сочетании с признаками митохондриальной дисфункции [36]. С. Госселин и др. (*англ.* S. Gosselin et al.) считают массивным прием парацетамола внутрь более 500 мг/кг [1, 37]. При массивной передозировке парацетамола происходит длительное

¹ Hart C. Massive Acetaminophen Overdose: Are We Giving Enough N-acetyl-cysteine? // REBEL EM blog. 2022. 30 May. URL: <https://clck.ru/3E2WiK> (date of access: 20.03.2024).

² Massive Paracetamol Overdose: An Observational Study of the Effect of Activated Charcoal and Increased Acetylcysteine Dose (ATOM-2) / A. L. Chiew, G. K. Isbister, K. A. Kirby [et al.] // Clinical Toxicology. 2017. Vol. 55, Iss. 10. P. 1055–1065. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>.

³ Successful Management of Delayed Presentation of Massive Paracetamol Overdose in a Resource-Limited Setting: A Case Report from Nepal / P. Lamichhane, K. M. Pokhrel, B. Bhandari [et al.] // Clinical Case Reports. 2022. Vol. 10, Iss. 12, Art. No. e6733. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6733>.

⁴ Outcomes from Massive Paracetamol Overdose: A Retrospective Observational Study / D. J. B. Marks, P. I. Dargan, J. R. H. Archer [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. 2017. Vol. 83, Iss. 6. P. 1263–1272. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>.

всасывание, отмечаются устойчивые концентрации препарата в крови и ее повторные пики после приема, согласно данным зарубежной литературы [38, 39].

Развитие гепатотоксичности зависит от многих факторов: дозы принятого парацетамола, времени экспозиции препарата, концентрации в плазме крови согласно номограмме Румака — Мэтью, особенностей анамнеза жизни, наличия хронических заболеваний, возраста пациента, эффективности и качества проведенных лечебных мероприятий на догоспитальном этапе, времени от начала проведения антидотной терапии и др. [13]. В европейских странах тяжелое повреждение печени, требующее трансплантации, при отравлении парацетамолом составляет порядка 20 %, в т. ч. в Ирландии — 52 %, Великобритании — 28 %, Франции — 18 %, Нидерландах — 8 %, Италии — 1 % [4, 24].

Нефротоксичность

Дисфункция почек с развитием острого почечного повреждения при отравлениях парацетамолом встречается редко, примерно в 1–2 % случаев. Нефротоксичность без гепатотоксичности встречается крайне редко, как правило, обратима¹. В последнее время все чаще встречаются в литературе случаи изолированного почечного повреждения без нарушения ее функции и в сочетании с гепатотоксичностью до 10–12 % [40, 41]. Наиболее вероятным механизмом потенциального увеличения числа новых случаев нефротоксичности, обусловленных применением парацетамола, является острый канальцевый некроз [41]. Приблизительно 5 % парацетамола метаболизируется в I фазу метаболизма (путь CYP) с образованием NAPQI. Путь CYP может быть обнаружен как в почках, так и в печени, умеренно различается в каждом органе. Этот процесс приводит к перекисному окислению липидов, что способствует апоптозу клеток и инициирует их запрограммированную гибель. По этой причине возникают некроз тканей и дисфункция органов. Авторы в своих исследованиях *in vitro* выявили парацетамол-индуцированный апоптоз в проксимальных канальцевых эпителиальных клетках и индуцированный стресс эндоплазматического ретикулаума в канальцевых клетках [42–44].

Факторы риска, связанные с применением парацетамола при почечном повреждении: токсическая доза парацетамола, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, печеночная недостаточность), прием алкоголя и сопутствующее применение нефротоксических препаратов (таких как НПВП и др.). Пациенты,отягощенные этими факторами, принимающие парацетамол, могут подвергаться повышенному риску развития острого почечного повреждения.

Клиническая картина отравления

Отравление парацетамолом относится к числу интоксикаций, при которых наблюдается скрытый период. Клинические проявления острого отравления парацетамолом развиваются по стадиям. Интенсивность начальных симптомов не всегда определяет исход заболевания.

I стадия — начальная (легкая степень): в первые 2–24 ч. после приема токсичной дозы парацетамола, симптомы интоксикации могут отсутствовать. Наблюдается выраженная слабость и сонливость, иногда появляется боль в животе, тошнота и рвота. В большинстве случаев интоксикация дальше не развивается, и наступает выздоровление, показатели лабораторных исследований находятся в пределах нормы² [27].

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfzfm>.

² Там же ; Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М. : Новая волна : Изд. Умеренков, 2012. 1216 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

II стадия — токсического гепатита (средней степени тяжести): развивается через 24–48 ч. после приема препарата, при превышении допустимой дозы парацетамола или на фоне предшествующих заболеваний печени, злоупотребления алкоголем. Для этой стадии характерно усиление диффузной боли в животе или локализованной преимущественно в правом подреберье, нарастают тошнота, рвота, появляются признаки энцефалопатии. Желтуха умеренная или отсутствует. При обследовании отмечено повышение АЛТ, АСТ, билирубина и креатинина в крови, удлинение протромбинового времени. В большинстве случаев симптомы интоксикации на этой стадии не прогрессируют, возможно восстановление функций поврежденных органов¹ [27].

III стадия — печеночной недостаточности (тяжелая степень): выраженные признаки печеночной и гепаторенальной недостаточности через 3–5 дней после начала отравления. При обследовании уровень АЛТ и АСТ в крови повышается, достигая максимума до 10 000 ЕД/л на 3 день; повышение активности АЛТ часто более выражено, чем АСТ. Умеренная гипербилирубинемия с повышением уровня обеих фракций, признаки синдрома холестаза; анемия. Нарушения свертываемости крови; гипо- и гипергликемия; метаболический ацидоз; снижение бикарбоната в плазме крови; умеренные водно-электролитные нарушения; нефропатия (острое почечное повреждение) с развитием острого тубулярного некроза; энцефалопатия (интоксикационный психоз, угнетение сознания до комы), отек мозга, быстрый летальный исход на 4–18 сутки (Ю. В. Зобнин²). Сообщалось о молниеносном (фульминантном) токсическом поражении печени, требующем принятия решения о трансплантации органа. При благоприятном исходе функции печени нормализуются через 1–3 недели после отравления³ [27].

Стадия IV — наступает через 96 ч. при выздоровлении и длится обычно 1–3 недели, но может быть более продолжительной в зависимости от количества принятого парацетамола. Гистологический период восстановления органов может длиться на несколько месяцев дольше, чем клинический. О хроническом гепатите как осложнении острой печеночной недостаточности, связанной с передозировкой парацетамола, не сообщалось⁴ [27,45].

В зарубежной литературе ряд авторов предлагает в качестве более чувствительно, чем привычные аминотрансферазы (АЛТ), специфического индикатора развития гепатоцеллюлярного повреждения считать бета-1-субъединицу глутатион-S-трансферазы с плазменным периодом полужизни менее 60 мин. Обусловлено это тем, что центрально-долевые гепатоциты, которые подвержены более сильному повреждению при отравлении парацетамолом, содержат меньшее количество аминотрансфераз по сравнению с менее повреждающимися околоротными гепатоцитами. При концентрации бета-1-субъединиц глутатион-S-трансферазы выше 10 мкг/л развивается умеренное либо тяжелое поражение печени, несмотря на лечение N-ацетилцистеином (*англ.* N-acetylcysteine, NAC) [25, 46]. Роль бета-1-субъединиц глутатион-S-трансферазы в диагностике передозировок парацетамола требует дальнейшего изучения и разработки быстрых недорогих методов его определения.

Ряд исследований доказывает, что внутривенное введение парацетамола может вызывать тяжелую транзиторную гипотензию [47, 48]. Механизм, лежащий в основе этих ге-

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm> ; Машковский М. Д. Указ. соч. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

² Зобнин Ю. В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение. Иркутск : Оттиск, 2002. 35 с.

³ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>; Машковский М. Д. Указ. соч. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

⁴ Там же ; Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>.

модинамических изменений, все еще до конца не ясен. Считается, что образование метаболита парацетамола NAPQI может происходить двумя путями: ферментами CYP и через активацию миелопероксидазы. Эти потенциальные механизмы лежат в основе гипотензии, вызванной внутривенным введением парацетамола, причем путь активации миелопероксидаз, вероятно, стимулирует выработку NAPQI у критически больных. CYP20A1 является потенциальным кандидатом, участвующим в метаболизме парацетамола в эндотелиальных клетках. NAPQI может прямо или косвенно активировать потенциал-зависимые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, способствуя вазодилатации [47].

Протромбиновое время как лабораторный критерий тяжести развития печеночной энцефалопатии указывает на прогноз заболевания. Развитие печеночной энцефалопатии весьма вероятно, если протромбиновое время превышает 25 с через 48 ч с момента приема парацетамола внутрь и 40 с через 72 ч. Повышение протромбинового времени в течение 4 суток либо его пиковое повышение более 100 с является прогностически неблагоприятным исходом заболевания с развитием молниеносной печеночной недостаточности, выживаемостью менее 8 %, если не будет произведена трансплантация печени [49].

Неблагоприятные прогностические признаки предполагают полиорганную недостаточность, которая включает в себя отек мозга, почечную недостаточность, гипогликемию и лактацидоз, любые признаки которых должны побудить к немедленной оценке в потребности к трансплантации печени [45].

В одном из исследований при оценке тяжести состояния больного и вероятности наступления летального исхода показана высокая информативность шкалы APACHE II¹, которая может быть полезной и при решении вопроса о пересадке печени [49]. Определенным прогностическим значением обладает уровень лактата крови, величина которого, превышающая 3,5 ммоль/л в первые 4 ч после госпитализации в центр лечения острых отравлений и 3,0 ммоль/л после 12 ч от начала интенсивной терапии, является предвестником наступления неблагоприятного исхода [49].

Наиболее критический период для максимального повреждения органов наступает между 3 и 5 сутками после острого приема парацетамола внутрь, охватывая III и IV стадии гепатотоксичности. Таким образом, быстрое распознавание приема токсической дозы парацетамола с ранним началом антидотной терапии НАС становится важным фактором для предотвращения острой печеночной недостаточности [45].

Прогнозирование острого повреждения печени, вызванного парацетамолом, последующей необходимости в лечении и исходов у пациентов с отравлением парацетамолом остается серьезной проблемой для клиницистов и ученых. Недостаточная чувствительность и специфичность используемых в настоящее время биомаркеров повреждения органов в сочетании с недостаточным пониманием механизмов развития гепатотоксичности объясняют сложность диагностики и определения методов лечения таких отравлений [50].

Поиск эффективного антидота. Механизмы антидотного действия НАС и классический вариант Прескотта

В 1970-е гг. различные клинические исследовательские группы предпринимали усилия по разработке эффективного противоядия, которое можно было бы использовать у пациентов с передозировкой парацетамолом. Рассматривались три основных препарата: НАС, метионин и цистеамин, — они относятся к группе серосодержащих препаратов. НАС может

¹ APACHE II — физиологическая оценка острых и хронических заболеваний II (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).

деацетилироваться до цистеина, а он, в свою очередь, метаболизироваться до GSH. Таким образом, реактивный метаболит может быть детоксифицирован либо NAC, цистеином, либо GSH. Метионин может метаболизироваться до цистеина. Вместе с тем цистеамин (2-метилтиозетиламин) представляет собой низкомолекулярное производное тиола, которое, как предполагалось, непосредственно детоксифицирует реактивный метаболит, по данным Дж. Р. Митчелла и др. (англ. J. R. Mitchell et al., 1973).

NAC является оптимальным противоядием, по данным Б.Х. Румака и др. (англ. B. H. Rumack et al.¹), Л.Ф. Прескотта и др.², М. Дж. Смилкштейна и др. (англ. M. J. Smilkstein et al.³), Д.Н. Бейтмана и др. (англ. D. N. Bateman et al.⁴), и установлено, что он более эффективен, чем цистеамин или метионин, а также одобрен FDA для лечения бронхита и не имеет серьезных побочных эффектов. Цистеамин, напротив, вызывает неприятные побочные эффекты, а метионин сам по себе может быть токсичным в определенных дозах, по данным Л.Ф. Прескотта (1979). В начале 1970-х гг. разработан метод количественного анализа определения парацетамола в плазме крови в группе пациентов, принимавших препарат в токсических дозах, что позволило реализовать возможность создания номограмм, которые иллюстрировали зависимость токсичности парацетамола от дозы [26]. Исследования, выполненные клиническим фармакологом Эдинбургского университета Л.Ф. Прескоттом, позволили оценить токсические эффекты парацетамола и легли в основу диагностики и лечения отравлений препаратом. Впервые на добровольцах и пациентах с отравлением парацетамолом он изучил динамику концентрации препарата в плазме крови в течение токсической фазы острого отравления и токсическим эффектом (повышение уровня АЛТ выше 1 000 ЕД/л). Л.Ф. Прескотт и др. в 1970-х гг. оценили эффективность таких препаратов, как метионин, цистеамин и N-ацетилцистеин, при отравлении парацетамолом [26, 51, 52]. Наиболее перспективным антидотом оказался N-ацетилцистеин. Единственные опубликованные данные о прогнозе пациентов, которые принимают различные дозы парацетамола, но не получают специфическую терапию, представлены в таблице [26].

**Сравнительная характеристика пациентов
с передозировкой парацетамолом, не получавших лечение**

Концентрация парацетамола, мкг/мл	Количество пациентов	Повреждение печени, n (%)	Почечная недостаточность, n (%)	Количество смертей, n (%)
<100	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
100–200	22	5 (23)	0 (0)	0 (0)
200–300	25	6 (24)	1 (4)	0 (0)
>300	27	25 (93)	5 (20)	3 (12)

¹ Acetaminophen Overdose. 662 Cases with Evaluation of Oral Acetylcysteine Treatment / B. H. Rumack, R. C. Peterson, G. G. Koch, I. A. Amara // Archives of Internal Medicine. 1981. Vol. 141, Iss. 3. P. 380–385. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.141.3.380>.

² Intravenous N-Acetylcysteine: The Treatment of Choice for Paracetamol Poisoning / L. F. Prescott, R. N. Illingworth, J. A. Critchley [et al.] // British Medical Journal. 1979. 3 November. P. 1097–1100. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6198.1097>.

³ Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. Analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985) / M. J. Smilkstein, G. L. Knapp, K. W. Kulig, B. H. Rumack // The New England Journal of Medicine. 1988. Vol. 319, No. 24. P.1557–1562. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198812153192401>.

⁴ Reduction of Adverse Effects from Intravenous Acetylcysteine Treatment for Paracetamol Poisoning: A Randomised Controlled Trial / D. N. Bateman, J. W. Dear, H. K. Thanacoody [et al.] // The Lancet. Vol. 383, Iss. 9918. P. 697–704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62062-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62062-0).

Количество и доля пациентов с «нелеченной» передозировкой парацетамола, у которых развилось повреждение печени (АЛТ > 1 000 ЕД/л), почечная недостаточность или констатирована смерть, стратифицированы линиями номограммы парацетамола, данные получены Л. Ф. Прескоттом в 1978 г.

Номограмма Румака — Мэтью прогнозирует риск гепатотоксичности после острой передозировки парацетамолом на основе концентрации в сыворотке крови, полученной через 4–24 ч. после однократного приема препарата [24, 53]. Номограмма отражает оценку вероятности гепатотоксичности (определяемой как АЛТ > 1 000 ЕД/л) на основе времени приема внутрь и концентрации парацетамола в плазме крови [54]. Определение последней играет ключевую роль в диагностике отравлений парацетамолом и выборе дальнейшей тактики лечения. По номограммам полулогарифмической зависимости уровня концентрации парацетамола в плазме крови (парацетамолемии) от времени оценивают вероятность, возможность и отсутствие гепатотоксичности, по данным Л. Ф. Прескотта (1971), Б. Х. Румака и др. (1975), Смилкштейна и др. (1991) (рисунок).

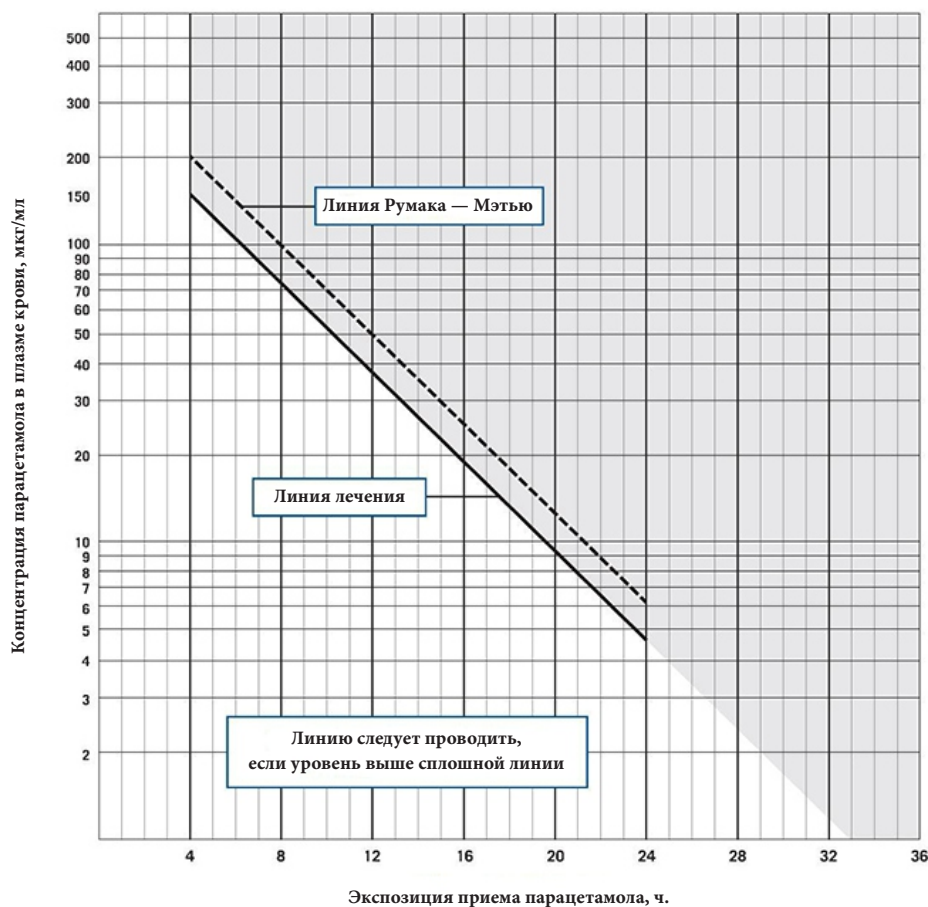


Рис. Номограмма Румака — Мэтью¹

В Великобритании многие годы начинали лечение именно с линии 200 мкг/мл. В США законодательно решением FDA за линию лечения принято 150 мкг/мл. В случаях, когда па-

¹ Hart C. Op. cit. URL: <https://clck.ru/3E2WiK> (date of access: 20.03.2024).

циенты имели сопутствующую патологию (гепатит, заболевания печени, алкоголизм и др.), лечение начинали с линии 100 мкг/мл. [52]. Комиссия по лекарственным средствам для человека (Великобритания) в 2012 г. рассмотрела результаты лечения передозировок парацетамолом и порекомендовала начинать лечение с линии 100 мкг/мл — причиной этого стали случаи развития печеночной недостаточности при концентрации парацетамола в плазме крови менее 200 мкг/мл [55]. В России четких указаний по определению линии лечения в настоящий момент нет.

Препараты парацетамола пролонгированного действия обладают более медленной абсорбцией и сниженной биодоступностью, что приводит к более низкой максимальной концентрации и более позднему времени ее наступления, чем у препаратов немедленного действия. Это очень важно для клиницистов, поскольку замедленное всасывание может затруднить использование номограммы Румака — Мэтью из-за недооценки тяжести приема парацетамола внутрь в начале курса лечения [56].

Номограмма не используется в более ранние сроки (менее 4 ч.) с момента приема парацетамола и при экспозиции препарата после 24 ч. с момента его приема, при повторном использовании в больших дозах в терапевтических целях, в т. ч. препаратов пролонгированного действия, содержащих парацетамол и замедлители его всасывания [23].

В настоящее время группа экспертов добавляет линию высокого риска в номограмму Румака — Мэтью, начинающуюся с концентрации парацетамола в плазме крови 300 мкг/мл через 4 ч. после факта отравления и заканчивающуюся 9 мкг/мл через 24 ч.¹ Комиссия определила острый случай высокого риска (массивный прием яда) как факт приема более 30 г парацетамола в анамнезе в течение 24 ч. или на уровне, превышающем линию высокого риска на номограмме².

Протоколы применения НАС

Прорыв произошел в начале 1970-х гг. с развитием концепции, согласно которой образование свободных радикалов при метаболизме препарата было потенциальной причиной токсичности [26]. На животных протестированы три антидота: цистеамин, метионин и НАС, — из них только НАС лицензирован в Великобритании в жидкой форме для применения у людей (ингаляционное муколитическое средство).

На современном этапе разработки лекарств неоднозначным можно назвать то, что в течение 10 лет после этого события новые антидоты были протестированы на пациентах и внедрены в клиническую практику, и что использование НАС внутривенно стало стандартной практикой в Великобритании. Практических проблем лицензирования и разработки лекарств, с которыми сталкиваются в настоящее время, в 1970-е гг. не было, и это способствовало быстрому внедрению и использованию этих непроверенных противоядий на человеке, что спасло большое количество пациентов от смерти [26, 57].

НАС является пролекарством цистеина и предшественником GSH в печени, и его следует немедленно назначать в качестве антидота пациентам с установленной гепатотоксичностью, вызванной парацетамолом, или лицам с высоким риском развития этого состояния. Введение НАС пациентам с передозировкой парацетамолом может снизить смертность с 5 % до 0,7 %, поэтому своевременное начало антидотной терапии имеет решающее значение [45, 57].

¹ Gussow L. Redefining APAP Overdose Management: Expert Consensus Adds a High-Risk Line to the Rumack-Matthew Nomogram // Emergency Medicine News. 2023. Vol. 45, Iss. 11. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

² Ibid.

Задержка начала терапии пациентов с гепатотоксичностью, вызванной парацетамолом, опасна. Ученые считают, что оптимально лечение следует назначать пациентам как до развития острой печеночной недостаточности, так и с активной формой синдрома, поскольку НАС, по-видимому, улучшает печеночную перфузию, доставку кислорода, энергетический метаболизм в митохондриях и способствует выведению активных форм кислорода и азота [45, 57, 58]. НАС может вводиться внутривенно и перорально, дозировка основана на массе тела пациента (максимальный расчет дозы на 110 кг для приема внутрь и 100 кг для внутривенного введения)¹ [16]. Эффект от проведенной антидотной терапии напрямую зависит от принятой дозы парацетамола и времени начала лечения, терапия в первые 8 ч. после отравления надежно защищает печень от химической агрессии [13, 24].

Определено более 15 различных схем лечения антидотной терапии НАС, но сравнительная эффективность этих схем не оценивалась [59] — основные представлены ниже:

режим Прескотта	300 мг/кг за 20 ч. 15 мин. — 150 мг/кг в течение 15 мин. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
Северная Америка, Австралия	300 мг/кг за 21 ч. — 150 мг/кг в течение 1 ч. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
британский протокол	300 мг/кг за 21 ч. — 150 мг/кг в течение 1 ч. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
австралийский протокол	300 мг/кг за 20 ч. — 200 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
Великобритания — схема SNAP ²	300 мг/кг за 12 ч. — 200 мг/кг в течение 2 ч. + 100 мг/кг в течение 10 ч.	внутривенно
Северная Америка	980 мг/кг за 48 ч. — нагрузочная доза 140 мг/кг с 12 поддерживающими дозами 70 мг/кг, которые повторяются каждые 4 ч.	внутривенно
США	1 330 мг/кг за 72 ч. — нагрузочная доза 140 мг/кг в течение 4 ч. с 17 поддерживающими дозами 70 мг/кг, которые повторяются каждые 4 ч.	перорально

Показано, что ни одна из доз не обладает лучшей или худшей эффективностью с точки зрения гепатотоксичности, но у тех, кто вводит начальную дозу НАС в течение 1 ч. или более, наблюдается меньшее количество побочных эффектов, связанных с применением антидота. Всем пациентам, какой бы режим ни использовался, требуется мониторинг концентрации парацетамола в плазме крови на всем протяжении проведения антидотной терапии, чтобы подтвердить отсутствие гепатотоксичности. До 1990-х гг. в лечении отравлений парацетамолом использовался пероральный 72-часовой протокол введения ацетилцистеина, пока в США FDA не потребовало другого подхода, после чего пероральный путь введения был заменен на внутривенный в 2004 г. [26].

Лечение НАС следует продолжать, если уровень парацетамола в плазме крови остается выше терапевтического уровня (>10 мкг/мл) или АЛТ постоянно повышена, с повторной оценкой состояния через 12 ч.³ [45, 60]. Терапию НАС можно считать завершенной, если уровень парацетамола в плазме крови не определяется либо ниже терапевтического уров-

¹ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

² SNAP — Шотландская и Ньюкаслская схема противорвотного предварительного лечения при отравлении парацетамолом (англ. Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning Study Regimen).

³ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

ня, а уровень АЛТ соответствует норме¹. Однако если у пациента по-прежнему имеются признаки дисфункции печени, выходящие за рамки стойкого повышения АЛТ (лактатацидоза, повышенного креатинина, гипербилирубинемии, коагулопатии и энцефалопатии, что соответствует признакам митохондриальной дисфункции), то терапию НАС следует продолжать, поскольку эти показатели предвещают неблагоприятный прогноз независимо от уровня трансаминаз [16, 58]. Пациентам с тяжелой гепатотоксичностью или острой печеночной недостаточностью следует продолжать принимать НАС в дозе 6,25 мг/кг в ч. до тех пор, пока не будет проведена трансплантация печени или выявлена положительная динамика разрешения печеночной недостаточности (что подтверждается снижением АЛТ, разрешением энцефалопатии и (или) международным нормализованным отношением (МНО) >1,5) с отсутствием парацетамола в плазме крови [16, 45, 60]. В настоящее время НАС включен в список основных лекарственных средств ВОЗ и остается стандартом лечения отравлений парацетамолом [57].

Тем не менее продолжают возникать вопросы и обсуждения относительно режима дозирования НАС (300 мг/кг) и его эффективности для лечения массивных передозировок парацетамолом (более 30 г или концентрация парацетамола свыше 300 мкг/мл). А. Л. Чью и др. (2017) попытались предотвратить гепатотоксичность при массивных передозировках парацетамола, удвоив скорость инфузии НАС за последние 16 ч., давая пациентам 12,5 мг/кг в ч. вместо стандартных 6,25 мг/кг в ч. Ряд исследователей представил ограниченные данные об этом новом режиме, но удвоенная скорость инфузии НАС показывает многообещающие результаты. Показано, что удвоение конечной дозы инфузии до 12,5 мг/кг в ч. при концентрации парацетамола более 300 мкг/мл уменьшает случаи гепатотоксичности, а продолжение увеличения дозы при концентрации парацетамола в плазме крови выше 450 мкг/мл до 18,75 мг/кг в ч. и дозировки свыше 600 мкг/мл до 25 мг/кг в ч. представляется разумным [38]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, принесут ли пользу пациентам с такими уровнями массивной передозировки даже более высокие дозы, чем те, которые предложены в статье А. Л. Чью и др. (2017). Частота гепатотоксичности у пациентов с уровнем концентрации парацетамола в плазме крови выше 300 мкг/мл, получавших более высокие дозы НАС, была очень низкой. Будущие исследования должны оценить этот подход и дополнительно уточнить пороговые значения и скорости дозирования НАС при массивном приеме парацетамола [1, 4, 39, 41, 61–63].

Введение НАС в качестве антидотной терапии при отравлении парацетамолом стало более распространенным, а проблемы, связанные с его введением, стали более очевидными. Исследователи в Эдинбурге первыми обнаружили, что у некоторых пациентов, получавших НАС, наблюдались аллергические реакции. Однако с распространением применения этого препарата стали поступать сообщения о более серьезных побочных эффектах, включая анафилактикоидные реакции, такие как бронхоспазм и гипотензия в тяжелых случаях. В редких случаях НАС мог вызывать серьезные реакции и даже приводить к смертельному исходу, но, вероятно, это было связано с непреднамеренным превышением дозы. Частота анафилактических реакций достоверно выше у больных с концентрацией парацетамола в крови ниже кривой вероятной гепатотоксичности, чем у больных с высокой концентрацией парацетамола [26]. Предполагается, что именно избыточный GSH ответственен за стимуляцию продукции свободных радикалов и оксидативный стресс. Другими факторами риска анафилактических проявлений считают женский пол, бронхиальную астму и аллергические реакции в анамнезе [26].

¹ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

Новые маркеры токсичности

На молекулярном уровне микроРНК¹ человека идентифицированы как потенциальные ранние биомаркеры для индикации парацетамол-индуцированной гепатотоксичности на стадии, предшествующей повышению уровня АЛТ. В группе пациентов, принимавших парацетамол, выявлено, что уровень одной микроРНК, в частности микроРНК-122, значительно повышался до повышения уровня АЛТ [26, 64–67]. Этот вывод подтвержден в других исследованиях, которые продемонстрировали соответствующее увеличение содержания микроРНК-122 и микроРНК-375 в сыворотке крови наряду с увеличением аддуктов белка парацетамола, которые наблюдались до повышения АЛТ, и высокие уровни микроРНК-375 в моче [26, 68–70].

Обнаружение современных биомаркеров, несомненно, приобретет клиническое значение в будущем лечении гепатотоксичности, вызванной парацетамолом. Совокупные качественные или количественные результаты этих биомаркеров могут служить для прогнозирования потенциальной заболеваемости и (или) смертности от печеночной недостаточности, что приведет к соответствующей сортировке пациентов на тех, кому требуется срочная трансплантация печени, и больных, у которых, вероятно, будет хорошее клиническое улучшение при одной только антидотной терапии НАС. Необходимо провести большое количество подтверждающих исследований, чтобы сделать эту корреляцию очевидной.

Детоксикационная терапия в протоколах лечения

Энтеросорбция активированным углем в дозе 1 г/кг наиболее эффективна в первые 4 ч. после отравления, что способствует значительному снижению концентрации парацетамола в плазме крови и влияет на его последующую абсорбцию, проводится до 8 ч. с момента отравления, если не начата антидотная терапия [36, 71]. Зондовое промывание желудка эффективно в первые часы после отравления, особенно при массивных отравлениях парацетамолом [71].

Рекомендации международной группы экспертов, которая формирует группу EXTRIP², заслуживают рассмотрения и пристального внимания, поскольку предлагают при массивном приеме парацетамола и (или) высокой концентрации яда в плазме крови (700–1 000 мкг/мл) в сочетании с признаками митохондриальной дисфункции применение гемодиализа [37].

Рекомендации к проведению гемодиализа при отравлениях парацетамолом:

- 1) концентрация парацетамола более 1 000 мкг/мл в плазме крови, если не вводить НАС;
- 2) признаки митохондриальной дисфункции и концентрация парацетамола более 700 мкг/мл, если не вводить НАС;
- 3) признаки митохондриальной дисфункции и концентрация парацетамола более 900 мкг/мл, при введении НАС [37].

Применение гемодиализа совместно с антидотной терапией НАС (с увеличенной дозировкой до 400 мг/кг, поскольку НАС также выводится при применении гемодиализа) при массивном приеме парацетамола способствует предупреждению развития печеночно-почечной недостаточности, в последующем — тяжелых осложнений, а также предполагает благоприятное течение и исход заболевания.

¹ МикроРНК — малые рибонуклеиновые кислоты.

² EXTRIP — экстракорпоральное лечение отравлений (англ. Extracorporeal Treatments in Poisoning).

Поиск альтернативных антидотов

Современные вспомогательные методы лечения включают в себя добавление фомепизола (4-метилпиразола) путем ингибирования CYP2E1 и экстракорпорального удаления. Он является конкурентным антагонистом алкогольдегидрогеназы и мощного ингибитора CYP2E1, основного изофермента метаболизма ацетаминофена в NAPQI. В дополнение к ингибированию CYP2E1 фомепизол ингибирует путь *N*-концевой киназы *c-Jun* (англ. *c-Jun N-terminal kinase*, JNK), ответственный за митохондриальную дисфункцию [72].

Защитный эффект Mito-Tempo (МТ) против индуцированного парацетамолом повреждения печени подтвержден в ряде исследований на моделях мышей и человека. МТ заметно ослаблял повышение уровня трансаминаз, окислительный стресс в митохондриях, образование нитротирозина, повреждение ДНК в печени и некроптоз печени. Эти исследования подтвердили специфический защитный механизм МТ после гепатотоксичности ацетаминофеном и его эффективность в регенерации печени [73]. Авторы предполагают, что МТ является альтернативным антидотом, который нацелен на митохондриальный окислительный стресс и может оказывать эффект на поздней стадии повреждения печени, вызванного передозировкой парацетамолом, по сравнению с НАС, хотя для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования [73–75].

В ряде клинических исследований на лабораторных животных доказано, что метформин защищает печень от химической агрессии, вызванной передозировкой ацетаминофена. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что метформин обладает защитной способностью против индуцированной парацетамолом токсичности крови и печени. Совместное лечение метформином и ацетаминофеном ослабляет окислительный стресс и его последствия [76, 77].

Бициклол как защитное средство для печени одобрен Китайским офисом FDA для пациентов с высоким уровнем АЛТ, вызванным различными заболеваниями печени. Исследования показали, что препарат может не только снижать уровень АЛТ в сыворотке крови, но и способствовать восстановлению ткани печени [78–81]. Основные механизмы его защитного действия включают в себя удаление активных форм кислорода, ингибирование перекисного окисления липидов, защиту мембран печеночных клеток и функции митохондрий, ингибирование воспалительных цитокинов.

Согласно исследованию SNAP, 12-часовой протокол, несмотря на аналогичную суммарную дозу АЦЦ (300 мг/кг), как и 21-часовой протокол, имеет ряд преимуществ: меньше аллергических реакций при его проведении, возможность быстрее начать (через 12 ч.) введение следующей дозы антидота при наличии показаний [36]. За 2 ч. до окончания 12-часового режима лечения брали кровь, и лечение НАС прекращали через 12 ч., если достигались следующие критерии: МНО 1,3 или менее; активность АЛТ <100 ЕД/л и не более чем в 2 раза выше с момента приема ацетаминофена; концентрация парацетамола <20 мкг/мл. Если эти критерии не были достигнуты, то НАС продолжали вводить в дозе 200 мг/кг в течение следующих 10 ч. [71]. 12-часовой протокол SNAP требует дальнейшего изучения — возможно, он действительно станет достойной заменой 21-часового протокола антидотной терапии НАС в будущем [82].

Какой бы подход к лечению отравлений парацетамолом ни использовался, мы по-прежнему сталкиваемся с проблемой, каких пациентов лечить. Слабые стороны нынешнего подхода с номограммой очевидны, поэтому не стоит при диагностике и лечении отравлений парацетамолом опираться только на нее. Пациентов с низким риском лечат, чтобы предотвратить повреждение печени или смерть (при массивном приеме парацетамола). Ключевой

трудностью, с которой сталкиваются клиницисты, является тот факт, что многие пациенты, у которых развивается клиника отравления парацетамолом, поздно попадают в больницу или принимают многократные дозы парацетамола [83]. Определение, кто из этих пациентов подвержен большему риску повреждения печени, является серьезной проблемой, поскольку подход с номограммой не может быть применен к последней группе при многократном приеме внутрь, а пациенты, принимающие парацетамол пролонгированного действия, подвергаются повышенному риску повреждения печени [84, 85].

Новые разработки позволяют нам отказаться только от определения концентрации или дозы парацетамола, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Использование таких биомаркеров, как специфичная для печени микроРНК (микроРНК-122) и белок, сообщающий о некрозе (HMGB1¹), у пациентов с отравлением парацетамолом, являются многообещающими диагностическими инструментами [86].

Заключение

Парацетамол — наиболее доступный и широко распространенный жаропонижающий, обезболивающий препарат в мире, он входит в перечень основных лекарственных средств ВОЗ по состоянию на 2023 г. После более чем 60 лет терапевтического применения в медицине парацетамол остается предметом большого количества исследований.

Современные методы диагностики отравлений парацетамолом позволяют нам ориентироваться не только на определение концентрации препарата в крови или дозы, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Поиск новых биомаркеров повреждения печени представляет собой перспективный диагностический инструмент, который позволяет заблаговременно предупреждать о возможных изменениях и повреждениях печени.

Последующие исследования должны быть направлены на сравнительную оценку эффективности и безопасности различных режимов приема НАС, а также поиск дополнительных и альтернативных методов лечения.

Список источников | References

1. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, Coen M, Daly AK, Possamai L, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: A perspective. *Toxicology Research*. 2018;7(3):347–357. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7tx00340d>.
2. Bateman DN. Changing the management of paracetamol poisoning. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(9):2135–2141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.07.012>.
3. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1948;94(1):29–38. Available from: <https://clck.ru/3E7D5z> [accessed 22 March 2024].
4. Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Scriabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paracetamol among the means of suicidal actions in Russia and abroad. *Suicidology*. 2019;10(4):99–119. (In Russ). DOI: [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119).
5. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>.
6. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023;102(6):652–656. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14557>.
7. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(12):757–766. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>.
8. Alwan S, Conover EA, Harris-Sagaribay L, Lamm SH, Lavigne SV, Lusskin SI, et al. Paracetamol use in pregnancy — caution over causal inference from available data. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(3):190. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00606-x>.

¹ HMGB1 — белок 1 группы высокой мобильности (англ. High-Mobility Group Protein B1).

9. Savustyanenko AV. The intravenous form of paracetamol: Experience of the world clinics over the past 5 years. *Emergency Medicine*. 2014;(7):37–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rzeodc>.
10. Kogonia LM, Novikov GA, Orlova RV, Sidorov AV. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2. *Malignant Tumours*. 2018;8(3S2):617–635. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/heggnc>.
11. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;1(1):CD010061. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub4>.
12. Pyregov AV, Ostrik KA. Anesthesiological provision of open fetal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(5):82–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-5-82-88>.
13. Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2017;55(8):879–892. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>.
14. Budnitz DS, Lovegrove MC, Crosby AE. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011;40(6):585–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.026>.
15. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Bronstein AC, Rivers LJ, et al. 2020 Annual report of the American association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 38th annual report. *Clinical Toxicology*. 2021;59(12):1282–1501. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1989785>.
16. Dart RC, Mullins ME, Matoushek T, Ruha AM, Burns MM, Simone K, et al. Management of acetaminophen poisoning in the US and Canada: A consensus statement. *JAMA Network Open*. 2023;6(8):e2327739. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.27739>.
17. Dewanjee S, Dua TK, Paul P, Dey A, Vallamkondu J, Samanta S, et al. Probiotics: Evolving as a potential therapeutic option against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Biomedicines*. 2022;10(7):1498. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071498>.
18. Wong A, Isbister G, McNulty R, Isoardi K, Harris K, Chiew A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *eClinicalMedicine*. 2020;20:100288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100288>.
19. Sanhueza-Aroca T, Verdugo-Silva S, Olate-Fica E, Rivas L, Müller-Ramírez C. Acetaminophen poisonings in Chilean healthcare settings: A 20-year story that does not end. *Nepal Journal of Epidemiology*. 2021;11(4):1086–1094. DOI: <https://doi.org/10.3126/nje.v11i4.38919>.
20. Bishop M, Schumann JL, Gerostamoulos D, Wong A. The impact of codeine upscheduling on overdoses, Emergency Department presentations and mortality in Victoria, Australia. *Drug and Alcohol Dependence*. 2021;226:108837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108837>.
21. Tong HY, Medrano N, Borobia AM, Ruiz JA, Martínez AM, Martín J, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand? *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(1):76–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0046-6>.
22. Alonso EM, James LP, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen adducts detected in serum of pediatric patients with acute liver failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015;61(1):102–107. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000814>.
23. Saviuc P, Danel V, Zobnin YV. Acute acetaminophen overdose: The urgent first aid. *Siberian Medical Journal*. 2008;81(6):107–112. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/jwbtfm>.
24. Chomchai S, Mekavuthikul P, Phudithinnapatra J, Chomchai C. Sensitivity of dose-estimations for acute acetaminophen overdose in predicting hepatotoxicity risk using the Rumack-Matthew Nomogram. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2022;10(1): e00920. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.920>.
25. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74:147–160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2356-6>.
26. Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: A perspective of 45 years of use. *Toxicology Research*. 2019;8(4):489–498. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9tx00002j>.
27. Kovalenko LA, Ipatova MG, Dolginov DM, Afukov II. Acute paracetamol (acetaminophen) poisoning in children. *E'ffektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;32:14–18. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sjvpct>.
28. Pingili RB, Vemulapalli S, Gadamsetty MVVN, Presingu D, Katuri R, Rachamsetty V, et al. Chlorzoxazone reduced the paracetamol-induced toxicity via competitive inhibition of CYP2E1-mediated metabolism. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;9:34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00484-2>.
29. Nash E, Sabih AH, Chetwood J, Wood G, Pandya K, Yip T, et al. Drug-induced liver injury in Australia, 2009–2020: The increasing proportion of non-paracetamol cases linked with herbal and dietary supplements. *The Medical Journal of Australia*. 2021;215(6):261–268. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.51173>.
30. Li Q, Chen F, Wang F. The immunological mechanisms and therapeutic potential in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Cell & Bioscience*. 2022;12(1):187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00921-4>.

31. Tasnim F, Huang X, Lee CZW, Ginhoux F, Yu H. Recent advances in models of immune-mediated drug-induced liver injury. *Frontiers in Toxicology*. 2021;3:605392. DOI: <https://doi.org/10.3389/ftox.2021.605392>.
32. Ye H, Nelson LJ, Gómez del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(13):1373–1385. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i13.1373>.
33. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease*. 2019;39(2):221–234. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679919>.
34. Nogrehchi F, Cairns R, Buckley NA. Hospital admissions for paracetamol poisoning declined following co-deine re-scheduling in Australia. *The International Journal of Drug Policy*. 2023;116:104040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104040>.
35. Offor SJ, Amadi CN, Chijioke-Nwauche I, Manautou JE, Orisakwe OE. Potential deleterious effects of paracetamol dose regime used in Nigeria versus that of the United States of America. *Toxicology Reports*. 2022;9:1035–1044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.025>.
36. Simonova AY, Potshkveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Stolbova NE, Kurilkin YuA. Modification of antidote therapy for poisoning due to massive admission of paracetamol. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14 (4):444–451. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451>.
37. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*. 2014; 52(8):856–867. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.946994>.
38. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: An observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clinical Toxicology*. 2017;55(10):1055–1065. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>.
39. Matkevich VA, Potshkveriya MM, Goldfarb YuS, Simonova AY. Violations of homeostasis parameters in acute poisonings and ways of their correction. *Toxicological Review*. 2018;(3):18–26. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/xqjldf>.
40. Khan Z, Abumedian M, Ibekwe M, Musa K, Mlawa G. Acute renal impairment in patients due to paracetamol overdose in the absence of hepatic impairment. *Cureus*. 2021;13(12):e20727. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.20727>.
41. Rosinha I, Machado M, Cordinhã C, Carmo CD, Gomes C. Paracetamol poisoning: need to remember nephrotoxicity. *International Journal of Pediatric Research*. 2022;8(1):094. DOI: <https://doi.org/10.23937/2469-5769/1510094>.
42. Kanchanasurakit S, Arsu A, Siriplabpla W, Duangjai A, Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.106>.
43. Hadem J, Kielstein JT, Manns MP, Kümpers P, Lukasz A. Outcomes of renal dysfunction in patients with acute liver failure. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(3):388–396. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640618817061>.
44. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Renal Failure*. 2019;41(1):576–594. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>.
45. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016;4(2):131–142. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>.
46. Yakupova TG, Mukhammadiyeva GF, Karimov DO, Kutlina EG, Bakirov AB, Valova YaV, et al. Transcriptional activity of glutathione system genes in toxic hepatitis caused by paracetamol. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(4):121–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-121-127>.
47. Jepps TA, Dannesboe J, Bastrup J, Hawkins CL. Identifying the mechanism underlying iatrogenic intravenous paracetamol-induced hypotension. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2023;385(S3):591. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.122.258300>.
48. van der Horst J, Manville RW, Hayes K, Thomsen MB, Abbott GW, Jepps TA. Acetaminophen (paracetamol) metabolites induce vasodilation and hypotension by activating Kv7 potassium channels directly and indirectly. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(5):1207–1219. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313997>.
49. Shifman YeM, Yershov AL. Paracetamol: Therapeutic use and the problem of acute intoxications. *General Reanimatology*. 2007;3(1):57–65. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ibwetf>.
50. Antoine DJ, Dear JW. How to treat paracetamol overdose and when to do it. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016;9(5):633–635. DOI: <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1154786>.

51. Prescott LE, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *The Lancet*. 1971;(7698):519–522. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91125-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91125-1).
52. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Paediatrics*. 1975;55(6):871–876. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.55.6.871>.
53. Kirschner RI, Rozier CM, Smith LM, Jacobitz KL. Nomogram line crossing after acetaminophen combination product overdose. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):40–46. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1110591>.
54. Kaiser S, Spyker D, Hoyte C, Dart R, Rumack B, Yarema M. 383 What aminotransferase values are clinically important after acetaminophen poisoning? *Annals of Emergency Medicine*. 2022;80(4):S166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2022.08.410>.
55. Thompson G, Fatima SB, Shah N, Kitching G, Waring WS. Impact of amending the acetylcysteine marketing authorisation on treatment of paracetamol overdose. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013:494357. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/494357>.
56. Spyker DA, Dart RC, Yip L, Reynolds K, Brittain S, Yarema M. Population pharmacokinetic analysis of acetaminophen overdose with immediate release, extended release and modified release formulations. *Clinical Toxicology*. 2022;60(10):1113–1121. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2114361>.
57. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H2S and sulfane sulfur species. *Pharmacology and Therapeutics*. 2021;228:107916. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>.
58. McGovern AJ, Vitkovitsky IV, Jones DL, Mullins ME. Can AST/ALT ratio indicate recovery after acute paracetamol poisoning? *Clinical Toxicology*. 2015;53(3):164–167. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1006399>.
59. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2(2):CD003328. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
60. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(1):3–20. DOI: <https://doi.org/10.1081/CLT-120002882>.
61. Simonova AY, Potskhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabuhov VV, Asanova LR. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(4):46–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
62. Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clinical Toxicology*. 2016;54(5):405–410. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>.
63. Fathelrahman AI. Ten challenges associated with management of paracetamol overdose: An update on current practice and relevant evidence from epidemiological and clinical studies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021;15(3):FE1–FE6. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/48219.14580>.
64. Dear JW, Antoine DJ, Starkey-Lewis P, Goldring CE, Park BK. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(5):904–905. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12214>.
65. Wong A, Nejad C, Gantier M, Choy KW, Doery J, Graudins A. MicroRNA from a 12-h versus 20-h acetylcysteine infusion for paracetamol overdose. *Human and Experimental Toxicology*. 2019;38(6):646–654. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327119833740>.
66. Dear JW, Clarke JI, Francis B, Allen L, Wraight J, Shen J, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: Results from two prospective cohort studies. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3(2):104–113. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253-\(17\)30266-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253-(17)30266-2).
67. Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklillu E, Makonnen E, et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver International*. 2014;34(3):367–378. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.12322>.
68. Wong A, Cheung B, Nejad C, Gantier M, Graudins A. Hepatotoxicity after paracetamol overdose in a patient with cystic fibrosis despite early acetylcysteine and utility of microRNA to predict hepatotoxicity. *Clinical Toxicology*. 2018;56(10):904–906. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1454596>.
69. Papageorgiou I, Freytsis M, Court MH. Transcriptome association analysis identifies miR-375 as a major determinant of variable acetaminophen glucuronidation by human liver. *Biochemical Pharmacology*. 2016;117:78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.08.014>.
70. Yang X, Salminen WF, Shi Q, Greenhow J, Jill PS, Bhattacharya S, et al. The potential of extracellular microRNAs as biomarkers of acetaminophen toxicity in children. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;284(2):180–187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.02.013>.

71. Simonova AY, Potskhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabuhov VV, Stolbova NY, et al. On the treatment of acute poisoning with paracetamol. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022;11(2):249–257. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257>.
72. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Reports in Critical Care*. 2021;2021(1):6695967. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6695967>.
73. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants*. 2020;9(10):965. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9100965>.
74. Nguyen NT, Du K, Akakpo JY, Umbaugh DS, Jaeschke H, Ramachandran A. Mitochondrial protein ad-nucleotide and superoxide generation are prerequisites for early activation of c-jun N-terminal kinase within the cytosol after an acetaminophen overdose in mice. *Toxicology Letters*. 2021;338:21–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.005>.
75. Jaeschke H. Emerging novel therapies against paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity. *eBioMedicine*. 2019;46:9–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.054>.
76. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug and Chemical Toxicology*. 2019;45(1):52–60. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769>.
77. Saeedi Saravi SS, Hasanvand A, Shahkarami K, Dehpour AR. The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(12):2830–2837. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1185633>.
78. Wang Y, Lai R, Zong P, Xu Q, Shang J, Zhang X, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *The Journal of International Medical Research*. 2021;49(4):3000605211005945. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211005945>.
79. Zhao TM, Wang Y, Deng Y, Fan XF, Cao XC, Hou LJ, et al. Bicyclol attenuates acute liver injury by activating autophagy, anti-oxidative and anti-inflammatory capabilities in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:463. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00463>.
80. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *International Immunopharmacology*. 2021;91:107308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.
81. Benić MS, Nežić L, Vujić-Aleksić V, Mititelu-Tartau L. Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:785790. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790>.
82. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, Morrison EE, Wood DM, Dargan PI, et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *eClinicalMedicine*. 2019;11:11–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.005>.
83. Pakravan N, Simpson KJ, Waring WS, Bates CM, Bateman DN. Renal injury at first presentation as a predictor for poor outcome in severe paracetamol poisoning referred to a liver transplant unit. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;65(2):163–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0580-9>.
84. Green TJ, Sivilotti ML, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Burns MJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? *Clinical Toxicology*. 2010;48(8):787–792. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.523828>.
85. Sivilotti ML, Good AM, Yarema MC, Juurlink DN, Johnson DW. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clinical Toxicology*. 2005;43(4):229–234. DOI: <https://doi.org/10.1081/CLT-66056>.
86. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013;58(2):777–787. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.26294>.

Информация об авторах

Валентин Геннадьевич Сенцов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-токсиколог, Областной центр острых отравлений, Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sencov-tox@yandex.ru

Кирилл Юрьевич Гусев — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: gysev19972908@mail.ru

Надежда Степановна Давыдова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: davidovaeka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Андрей Владимирович Чекмарёв — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Областной центр острых отравлений, Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: chekmarev_av@sokpb.ru

Information about the authors

Valentin G. Sentsov — Doctor of Science (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Toxicologist, Regional Center for Acute Poisoning, Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sencov-tox@yandex.ru

Kirill Yu. Gusev — Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

E-mail: gysev19972908@mail.ru

Nadezhda S. Davydova — Doctor of Science (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

E-mail: davidovaeka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Andrey V. Chekmarev — Head of the Intensive Care Unit, Regional Center for Acute Poisoning, Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chekmarev_av@sokpb.ru

Рукопись получена: 10 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 11 сентября 2024. Принята к публикации: 15 октября 2024.

Received: 10 July 2024. Revised: 11 September 2024. Accepted: 15 October 2024.

УДК 616-036.12

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>

<https://elibrary.ru/XDBAHW>



Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей. Современный взгляд на проблему

Ирина Вениаминовна Вахлова, Галина Викторовна Федотова,
Мария Сергеевна Тимофеева✉, Евгений Сергеевич Тимофеев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ maria_tih13.02@icloud.com

Аннотация

Введение. Дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ) — недостаток ингибитора протеаз, приводящий к деструкции легких и повреждению печени. Клинические проявления ААТ сильно варьируются, зависят от фенотипа и факторов окружающей среды. Единственным доступным методом лечения дефицита ААТ является заместительная терапия.

Цель работы — систематизировать текущие данные о патогенезе, клинических проявлениях и современных методах лечения дефицита ААТ для повышения осведомленности педиатров об этой патологии.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных eLibrary.ru, PubMed, российских и зарубежных профильных медицинских журналах.

Результаты и обсуждение. Дефицит ААТ вызывается мутациями в гене *SERPINA1*. В Европе распространенность дефицита ААТ варьируется в пределах от 1 : 1 800 до 1 : 2 500 новорожденных. Мутации в гене приводят к неправильной сборке молекулы ААТ (Z-белка) с последующим накоплением этих молекул и аномальной полимеризацией в гепатоцитах, что приводит к гепатиту. В результате недостаточной секреции в системный кровоток ААТ ослабляется антипротеазная защита и усиливаются воспалительные процессы в легких. В настоящее время терапия, повышающая уровень сыровороточного ААТ, в которой используется белок, очищенный из плазмы здорового человека, остается единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения дефицита ААТ.

Заключение. Дефицит ААТ — аутосомно-рецессивное заболевание, требующее знаний особенностей клинических проявлений, начиная с детского возраста. Существует большой потенциал в использовании генной терапии для лечения заболеваний, связанных с дефицитом ААТ.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин, дети, *SERPINA1*, гепатит, эмфизема, протеазы, генная терапия

Конфликт интересов. И. В. Вахлова — заместитель главного редактора «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей. Современный взгляд на проблему / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, М. С. Тимофеева, Е. С. Тимофеев // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 132–150. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>. EDN: <https://elibrary.ru/XDBAHW>.

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Children. A Modern View of the Problem

Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Maria S. Timofeeva✉, Evgeniy S. Timofeev

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ maria_tih13.02@icloud.com

Abstract

Introduction. Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a deficiency of a protease inhibitor that leads to lung destruction and liver damage. The clinical manifestations of AAT are highly variable and depend on phenotype and environmental factors. The only available treatment for AAT is replacement therapy.

The aim of the study is to systematize current data on the pathogenesis, clinical manifestations and modern methods of treatment of AAT to determine the selectivity of pediatricians according to these manifestations.

Materials and methods. The literature search was carried out in the eLibrary.ru database, PubMed, Russian and foreign specialized medical journals.

Results and discussion. AAT deficiency is caused by mutations in the *SERPINA1* gene. In Europe, the prevalence of AAT deficiency varies from 1: 1 800 to 1: 2 500 newborns. Mutations in the gene lead to incorrect assembly of the AAT molecule (Z-protein), with their subsequent accumulation and abnormal polymerization in hepatocytes, which leads to hepatitis. As a result of insufficient secretion of AAT into the systemic circulation, antiprotease protection is weakened and inflammatory processes in the lungs intensify. Currently, serum AAT-increasing therapy, which uses protein purified from healthy human plasma, remains the only specific pharmacological intervention available for the treatment of AAT.

Conclusion. AAT deficiency is an autosomal recessive disease that requires knowledge of the characteristics of clinical manifestations. There is great potential in using gene therapy to treat AAT-related diseases.

Keywords: alpha-1 antitrypsin, children, *SERPINA1*, hepatitis, emphysema, proteases, gene therapy

Conflict of interest. Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Vakhlova IV, Fedotova GV, Timofeeva MS, Timofeev ES. Alpha-1 antitrypsin Deficiency in Children. Modern view of the problem. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):132–150. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>. EDN: <https://elibrary.ru/XDBAHW>.

© Вахлова И. В., Федотова Г. В., Тимофеева М. С., Тимофеев Е. С., 2024

© Vakhlova I. V., Fedotova G. V., Timofeeva M. S., Timofeev E. S., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

ААТ — альфа-1-антитрипсин (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin)

AATD — дефицит альфа-1-антитрипсина (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin Deficiency)

AAV — аденоассоциированный вирус (*англ.* Adeno-Associated Viruse)

Cas9 — CRISPR-ассоциированный белок 9 (*англ.* CRISPR Associated Protein 9)

CRISPR — кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы (*англ.* Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

ER — эндоплазматический ретикулум (*англ.* Endoplasmic Reticulum)

hAAT — альфа-1-антитрипсин человека (*англ.* Human Alpha-1 Antitrypsin)

ILI — изолированная инфузия в конечности (*англ.* Isolated Limb Infusion)

IM — внутримышечное введение (*англ.* Intramuscular Injection)

METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусном гепатите (*англ.* Meta-Analysis of Histological Data in Viral Hepatitis)

PI (PI*ZZ, PI*MM) — ингибитор протеазы (*англ.* Protease Inhibitor) (гомозигот по аллелям Z, M)

rAAT — рекомбинантный альфа-1-антитрипсин (*англ.* Recombinant Alpha-1 Antitrypsin)

rAAV — рекомбинантный аденоассоциированный вирус (*англ.* Recombinant Adeno-Associated Virus)

SERPINA1 — ингибитор сериновых протеаз A1 (*англ.* Serine Protease Inhibitor A1)

Treg — регуляторные Т-клетки (*англ.* Regulatory T Cells)

α 1-PI — ингибитор α 1-протеиназы (*англ.* α 1-Proteinase Inhibitor)

Введение

Одним из актуальных вопросов медицины является своевременная диагностика и лечение пациентов с редкими заболеваниями. Для повышения осведомленности врачей разных специальностей в современных литературных источниках регулярно появляются данные о редких клинических случаях в педиатрической практике [1, 2]. Одним из редких генетически обусловленных заболеваний является дефицит альфа-1-антитрипсина (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin, AAT).

Дефицит ААТ (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, AATD) — это врожденная нехватка ингибитора легочных протеаз ААТ, которая приводит к усиленной, обусловленной протеазами, деструкции тканей легких и развитию эмфиземы. Накопление в печени патологического ААТ может привести к развитию болезни печени как у детей, так и взрослых [3]. В основном ААТД проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, а также поражения печени и сосудов¹.

Истинная распространенность ААТД в большинстве популяций неизвестна, т. к. у многих лиц эта патология остается недиагностированной. По данным Европейского легочного фонда (*англ.* European Lung Foundation), в странах Европы распространенность ААТД варьируется в пределах от 1 : 1 800 до 1 : 2 500 новорожденных, что составляет приблизительно 125 тыс. человек [3].

Клинические проявления ААТД сильно изменяются и зависят не только от фенотипа, но и факторов окружающей среды. Для лиц с фенотипом PI*ZZ (ингибитор протеазы (*англ.* Protease Inhibitor) гомозигот по аллели Z) наиболее характерным является поражение печени. Дебют заболевания часто происходит в детском возрасте и может представлять собой субклинические формы, а также протекать в виде тяжелого заболевания с развитием цирроза. Одной из клинических форм ААТД является поражение бронхолегочной системы. Легочные формы преобладают у взрослых пациентов, однако, по литературным данным, дебют ААТД с поражением дыхательной системы встречается и в педиатрической практике [4].

В настоящее время единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения ААТД, является заместительная терапия, повышающая уровень сывороточного ААТ [4]. Современным подходом в лечении этой патологии является генная терапия, направленная на коррекцию генетической основы ААТД, а не предотвращения прогрессирования заболевания [4].

Цель работы — систематизировать текущие данные о патогенезе, клинических проявлениях в детской популяции и современных методах лечения ААТД для повышения осведомленности педиатров об этой патологии.

¹ Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. респиратор. о-во. 2020. URL: <https://clck.ru/3Eor7e> (дата обращения: 20.08.2024).

Материалы и методы

При подготовке материала для обзора использованы публикации, находившиеся в свободном доступе в базах данных eLibrary.ru, PubMed, российских и зарубежных профильных медицинских журналах по гепатологии, генетике, биологической терапии.

Поисковые слова: «дефицит альфа-1-антитрипсина, мутации в генах при дефиците альфа-1-антитрипсина, Z-белок при дефиците альфа-1-антитрипсина, протеазно-антипротеазный баланс, влияние дефицита альфа-1-антитрипсина на легкие и печень, заместительная терапия дефицита альфа-1-антитрипсина, генная терапия дефицита альфа-1-антитрипсина, последствия дефицита альфа-1-антитрипсина»; “alpha-1-antitrypsin deficiency, mutations in genes in alpha-1-antitrypsin deficiency, Z-protein in alpha-1-antitrypsin deficiency, protease-antiprotease balance, effect of alpha-1-antitrypsin deficiency on the lungs and liver, replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency, gene therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency, consequences of alpha-1-antitrypsin deficiency”.

После проведения анализа все литературные данные распределены по темам, а также систематизированы источники, которые наиболее полно отвечают цели обзора и содержат современные данные о рассматриваемой патологии.

Результаты и обсуждение

Этиология AATD

AATD — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное со снижением ААТ в сыворотке крови [5]. ААТ, или ингибитор $\alpha 1$ -протеиназы (англ. $\alpha 1$ -Proteinase Inhibitor, $\alpha 1$ -PI), является белком острой фазы, следовательно, его уровень в сыворотке может варьироваться в зависимости от состояния здоровья человека. Этот белок является ингибитором эластазы нейтрофилов (антипротеазой), основной функцией которого является защита легких от разрушения тканей, опосредуемого протеазой [5]. Большая часть ААТ синтезируется гепатоцитами и моноцитами и пассивно диффундирует через кровоток в легкие; некоторое количество вторично вырабатывается альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками [5]. Конформация белка (следовательно, и его функциональность) и количество циркулирующего ААТ определяются кодоминантной экспрессией родительских аллелей; более 90 различных аллелей идентифицированы и описаны по фенотипу PI* [5].

AATD вызывается мутациями в гене *SERPINA1*¹, расположенном в регионе 14q32.13 [5]. Ген *SERPINA1* кодирует ААТ [5]. $\alpha 1$ -PI представляет собой белок с массой 52 кДа, выполняющий защитную роль в легких путем ингибирования протеолитических ферментов, особенно эластазы нейтрофильных клеток, которая высвобождается в ответ на воспаление [5–7]. При отсутствии достаточных уровней $\alpha 1$ -PI нарушается протеазно-антипротеазный баланс [6, 7].

Ген *SERPINA1* очень чувствителен к мутациям; лица, у которых имеется нормальный уровень $\alpha 1$ -PI, гомозиготны по (нормальной) аллели M (PI*MM) [7]. Большинство пациентов с тяжелым AATD гомозиготны по аллели Z (PI*ZZ — единственная аминокислотная замена (превращение глутаминовой кислоты в лизин в положении 342)) и имеют недостаточный уровень $\alpha 1$ -PI, в то время как мутация, приводящая к аллели S, также распространена и приводит к снижению уровня $\alpha 1$ -PI [7, 8]. Индивидуумы могут быть гетерозиготными и нести генотипы S, Z или MZ со сниженными уровнями $\alpha 1$ -PI, что обуславливает более низкий, но повышенный риск развития заболевания, чем у гомозигот [9]. У лиц с PI*ZZ об-

¹ *SERPINA1* — ингибитор сериновых протеаз A1 (англ. Serine Protease Inhibitor A1).

разующийся аномальный белок $\alpha 1$ -PI накапливается в гепатоцитах и сохраняется в печени, а не секретируется в кровоток; это может вызвать повреждение печени, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, которые связаны с AATD [7, 10–12]. Спектр фенотипа заболевания печени варьируется. Могут быть проявления как затяжной желтухи и повышения уровня печеночных ферментов, так и более серьезных последствий вплоть до цирроза и хронических заболеваний печени [13]. Другие внепеченочные проявления AATD включают в себя кожные заболевания, некротизирующий панникулит, васкулит (гранулематоз Вегенера) и ревматоидный артрит [2, 7].

Распространенность AATD

Истинная распространенность AATD в настоящее время остается неизученной. Сложности постановки диагноза заключаются в недооценке распространенности этой патологии, различной вариабельности клиники и постановке ошибочных диагнозов, низкой осведомленности врачей [14].

Масштабных эпидемиологических исследований по распространенности AATD в России не проводилось [15]. В европейской части страны зарегистрировано около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн носителей; азиатской — 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [2;16]. Однако по этим данным судить о частоте AATD в России не представляется возможным.

Историческая справка

В 1963 г. К.-Б. Лоурелл и С. Эрикссон (*англ.* C.-B. Laurell and S. Eriksson) впервые обнаружили AATD у 5 взрослых пациентов при проведении электрофореза белков в 1500 образцах [12]. В 1969 г. Х. Л. Шарп и др. (*англ.* H. L. Sharp et al.) обнаружили поражение печени при AATD [8]. Заслуживает внимания тот факт, что в 1969 г. впервые описано развитие цирроза печени у 6 из 10 детей с AATD [14].

В 1982 г. выдвинута гипотеза и впоследствии доказано, что одним из факторов, способствующим развитию цирроза печени в детском возрасте, является недостаток ААТ, важного ингибитора протеаз желчи (ферментов, разрушающих белки) [17]. Во второй половине 1980-х гг. определена последовательность мутации гена *SERPINA1*, вызывающая AATD [18]. В начале 2000-х гг. апробирована и внедрена заместительная терапия ААТ, которая помогла спасти жизни многим пациентам с этим заболеванием [19].

Патогенез AATD

В основе патогенеза AATD лежит мутация в гене *PI* с заменой нормального генотипа MM на мутантные генотипы S, Z или MZ [16]. В связи с этим представленные мутации приводят к неправильной сборке молекулы ААТ (Z-белка) с последующим накоплением молекул ААТ в эндоплазматическом ретикулуме (*англ.* Endoplasmic Reticulum, ER) и аномальной полимеризацией в гепатоцитах, что приводит к гепатиту [16]. В результате недостаточной секреции в системный кровоток ААТ ослабляется антипротеазная защита и усиливаются воспалительные процессы в легких [16].

При накоплении аномального Z-белка в печени включается ряд механизмов для предотвращения ее повреждения и выведения протеина из гепатоцитов [16, 20]:

- 1) связывание неполимеризованного Z-белка с кальнексином и убиквитином в ER для образования комплекса, который в последующем подвергается деградации и выведению из клетки;
- 2) в это же время для поддержания своей функции клетка начинает пролиферировать, но со временем хронический процесс ее повреждает, и, когда уже клетка не в состо-

янии выполнять свою функцию, возникает аутофагическая деградация с апоптозом, что приводит к замещению погибшей клетки соединительной тканью.

Основным местом синтеза ААТ является печень — там образуется неактивный его предшественник [19]. После отщепления N-концевых пептидов образуется его активная форма, которая поступает в кровоток [19]. Протеолизу подвергаются отдельные мономерные му-тантные Z-молекулы ААТ, содержащиеся в ER гепатоцитов, но со временем аномальный Z-белок пролиферирует и образует большие включения или глобулы в гепатоците, которые могут проявляться при световой микроскопии [16]. Этот каскад патологических процессов приводит к хроническому повреждению печени, образованию фиброза и — в итоговом варианте — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [16, 20].

Также помимо накопления Z-белка, возможно, играют роль в развитии заболевания вариативные мутации аллелей в самом гене *PI*, который может влиять на восприимчивость к заболеваниям печени [16, 20].

Еще один механизм хронического повреждения печени связан со сниженной активностью деградации комплекса, состоящего из Z-белка, кальнексина и убиквитина [16, 20].

В патогенезе легких основную роль играет зависимость количества образования протеаз и антипротеазной системы (ААТ) [14]. В связи со снижением образования активной ААТ снижается антипротеазная активность, в свою очередь, увеличивается количество эластазы нейтрофильных клеток, повышается выработка муцина и усиливается экспрессия протеаз и провоспалительных цитокинов [15]. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, из-за чего дыхательные пути подвергаются медленной деструкции [15].

Повышение секреции слизи и повреждение нейтрофильными эластазами реснитчатого эпителия приводит к снижению мукоцилиарного клиренса [15]. ААТ обладает иммуномодулирующей активностью — влияет на цитокиновый профиль; миграция лейкоцитов в очаг воспаления способствует активации и пролиферации Т-лимфоцитов [15].

Непосредственно в легких ААТ может захватываться и подвергаться полимеризации¹. Полимеры обладают провоспалительными свойствами: оказывают хемотоксическое действие на нейтрофилы и стимулируют их адгезию и выход из клетки миелопероксидазы [14].

Доказан факт влияния на ткань легких факторов окружающей среды: табачного дыма, химических веществ, пыли, инфекций. Так, первый может нарушать синтез эластина в легких, усиливать полимеризацию ААТ, а также поддерживать нейтрофильное воспаление в представленных легких [15, 21].

Клинические проявления ААТД

Клинические проявления ААТД имеют свои возрастные особенности [16]. У детей с фенотипом PI^*ZZ проявления заболеваний печени могут сильно варьироваться [16], например, в период новорожденности подобные патологии обычно носят холестатический характер и включают в себя симптомы длительной холестатической желтухи, кожный зуд, увеличение массы тела, гепатомегалию и спленомегалию [16]. Доказано, что определенные факторы указывают на потенциально более тяжелый прогноз при заболевании печени PI^*ZZ у детей [13, 16]: родственник PI^*ZZ с заболеванием печени; неонатальный холестаз; мужской пол; стойкая гипербилирубинемия; тяжелая гепатомегалия; ранняя спленомегалия; увеличенное протромбиновое время; постоянно повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП).

В литературных источниках [16, 19] выделены клинические особенности, свидетельствующие о дефиците PI^*ZZ ААТ в детском возрасте, к ним относятся [16]:

¹ Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. URL: <https://clck.ru/3Eor7e> (дата обращения: 20.08.2024).

- 1) младенец с повышенным уровнем трансаминаз и (или) билирубина;
- 2) младенец с синдромом неонатального гепатита;
- 3) ребенок или подросток с гепатомегалией и (или) гепатоспленомегалией;
- 4) младенец с нарушением роста;
- 5) младенец с коагулопатией, дефицитом витамина К;
- 6) ребенок или подросток с симптомами хронического заболевания печени.
- 7) родственник человека первой степени PI*ZZ.

У детей старшего возраста AATD может проявляться в виде бессимптомного хронического гепатита [11]. У большинства пациентов подросткового возраста с AATD нет признаков активного поражения печени, такие больные не имеют клинических проявлений [11]. Прогрессирующее заболевание печени у детей встречается нечасто, но доказано, что риск прогрессирования увеличивается с возрастом [11].

В работе А. Д. Гусейновой [22] продемонстрирован клинический случай AATD, протекающего «под маской» хронического гепатита. Девочка 1 г. 3 мес. госпитализирована в стационар с обширными термическими ожогами [22]. При обследовании выявлен синдром цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 108 ЕД/л (норма <35 ЕД/л); аспаратаминотрансфераза (АСТ) до 101 ЕД/л (норма <42 ЕД/л) [22]. Такой цитолиз расценен как нарушение функции печени на фоне обширных ожогов. В 2 г. 6 мес. пациентка госпитализирована в стационар по поводу острой респираторной инфекции, где при взятии биохимического анализа крови вновь сохранялся синдром цитолиза: показатель АЛТ 117 ЕД/л; АСТ 120 ЕД/л [22]. Исключены вирусные гепатиты В и С, в терапии назначен гепатопротектор — урсодезоксихолевая кислота. В 2 г. 10 мес. девочка перенесла инфекционный мононуклеоз, цитолиз расценен как проявление реактивного гепатита в рамках этого заболевания. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия и диффузные изменения паренхимы печени [22]. При эластометрии печени фиброз отсутствовал. Продолженная терапия урсодезоксихолевой кислотой — без положительной динамики, синдром цитолиза и эхографические признаки гепатоспленомегалии сохранялись. В возрасте 4 г. 3 мес. девочка обследована в отделении гастроэнтерологии для детей Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского: АЛТ 103,5 ЕД/л; АСТ 100,7 ЕД/л; билирубиновый, липидный и углеводный обмены не нарушены; холестаза, коагулопатии нет [22]. Исключены аутоиммунные поражения печени и болезни накопления [22]. В сыворотке крови снижена концентрация ААТ до 0,4 г/л (норма 0,9–2,0 г/л) [22]. Ключевым в постановке окончательного диагноза послужило проведение методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру анализа гена *SERPINA1* — выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1096G>A (p.Glu366Lys) в гомозиготном состоянии, описанный в Базе данных мутаций генов человека (англ. Human Gene Mutation Database) (CM830003) как патогенный [22]. Этот клинический случай демонстрирует необходимость как можно более ранней дифференциальной диагностики для выявления AATD у детей с необъяснимым синдромом цитолиза.

В работе Д. В. Парахиной и др. [23] описан клинический случай AATD с исходом в цирроз печени у ребенка раннего возраста. Девочка 1 г. 8 мес. госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с жалобами на увеличение печени и селезенки с рождения [23]. С 4 мес. в биохимическом анализе крови отмечены синдромы цитолиза и холестаза, эпизоды анемии, тромбоцитопении [23]. На момент госпитализации при осмотре обращали на себя внимание пальмарная эритема; печень + 1 см, край плотный, селезенка + 2 см [23]. В био-

химическом анализе крови: АЛТ 170 ЕД/л; ГГТП 491 ЕД/л; щелочная фосфатаза 840 ЕД/л; гипербилирубинемия за счет прямой фракции [23]. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, цирротические изменения паренхимы печени, перипортальная реакция в печени, портальная гипертензия. При фиброэластометрии выявлена степень F4 по шкале METAVIR¹ [23]. В связи с диагностированным циррозом печени проведена эзофагогастродуоденоскопия — варикозного расширения вен не обнаружено. Исключены вирусный и аутоиммунный генезы заболевания, наследственные болезни накопления, определен низкий уровень ААТ — 48 мг/дл (норма 90–200 мг/дл) [23]. При молекулярно-генетическом обследовании в гене *SERPINA1* выявлен нуклеотидный вариант *c.1096G>A* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.E366K* [23]. Таким образом, подтвержден ААТД. В связи с возможным поражением легких выполнена компьютерная томография органов грудной клетки — патологии не выявлено [23]. Ребенку рекомендована плановая трансплантация печени и обследование потенциального донора [23]. Таким образом, поздняя диагностика ААТД утяжеляет течение заболевания и повышает риск развития цирроза печени.

В работе М.В. Ханды описан клинический случай течения ААТД легочной формы с ошибочно диагностированной бронхиальной астмой [24]. Обращает на себя внимание то, что в возрасте 11 суток ребенок перенес врожденную пневмонию, ателектаз верхней доли правого легкого, что уже могло свидетельствовать о дебюте поражения бронхолегочной системы [24]. В 6 лет девочке выставлен диагноз — бронхиальная астма с тяжелым течением и отсутствием эффекта от проводимой терапии [24]. В 9 лет пациентка впервые была в пульмонологическом отделении Национального центра медицины (Якутск), где диагностировано снижение уровня ААТ до 47,7 мг/дл (норма 89–205 мг/дл) [24]. На компьютерной томографии органов грудной клетки — хронический диффузный бронхит, хронический ателектаз средней доли правого легкого [24]. При спирометрии жизненная емкость легких в пределах нормы, бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный [24]. При плетизмографии выявлены увеличение бронхиального сопротивления резкой степени, увеличение общего объема легкого значительной степени, общая емкость легких в пределах нормы с сохранением жизненной емкости легких [24].

Выставлен заключительный диагноз — хронический деформирующий бронхит; хронический ателектаз S4 справа; бронхообструктивный синдром; ААТД; дыхательная недостаточность I степени; хронический верхнечелюстной гнойный синусит, обострение; кондуктивная тугоухость I степени справа [24].

Доказанность поражения легких у детей при ААТД не вызывает сомнения [25]. В публикации С.И. Мельник и др. продемонстрировано, что поражения легочной ткани у пациентов с ААТД дебютировали в 2 года с признаками рецидивирующей бронхиальной обструкции и в 7 лет в виде эмфиземы легких [25].

Таким образом, ААТД является одним из серьезных орфанных заболеваний, приводящим к ранней инвалидизации больного и требующим осведомленности врачей разных специальностей для своевременной диагностики и лечения [25].

Обзор литературы, посвященный описанию клинических случаев ААТД, продемонстрировал возможность дебюта этого заболевания в детском возрасте не только с поражения печени, но и заинтересованности бронхолегочной системы, что является более характерным для взрослой популяции.

¹ METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусном гепатите (англ. Meta-Analysis of Histological Data in Viral Hepatitis).

Лечение ААТД

Ведение пациентов с ААТД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием педиатров и врачей других специальностей (гастроэнтерологов, пульмонологов, генетиков, диетологов), имеющих опыт в лечении этого заболевания [26].

Безусловно, важным звеном терапии является немедикаментозная коррекция. Обязательными являются сбалансированное питание, отказ от вредных привычек, своевременная вакцинация, профилактика респираторных заболеваний, формирование здорового образа жизни, но решающую роль в эффективности терапии определяет заместительная терапия.

В настоящее время терапия, повышающая уровень сывороточного ААТ, в которой используется белок, очищенный из плазмы здорового человека, по-прежнему остается единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения ААТ [26]. Однако эта форма лечения только уменьшает тяжесть симптомов и является дорогостоящей, ограниченной в поставках, переменной по чистоте и активности, а также может быть бременем для пациентов из-за необходимости пожизненного еженедельного внутривенного введения для поддержания терапевтических концентраций [27]. Более того, эта терапия направлена только на проявления ААТ в легких и не лечит потенциальное заболевание печени [28].

Для преодоления недостатков, связанных с ААТ, получаемым из плазмы крови человека, исследована возможность получения рекомбинантного альфа-1-атитрипсинового белка ААТ (*англ.* Recombinant Alpha-1 Antitrypsin, rAAT) из альтернативных источников, таких как бактерии, дрожжи, растения, клеточные линии млекопитающих и модели животных [29–34]. Несмотря на успешную экспрессию в этих моделях, производство rAAT не было доведено до стадии одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* U. S. Food and Drug Administration) из-за неправильного гликозилирования, которое влияло на почечный клиренс [3].

Генная терапия стала многообещающим решением для эффективной и устойчивой экспрессии терапевтического ААТ, направленным на коррекцию генетической основы ААТД вместо простого предотвращения прогрессирования заболевания [3]. Лечение ААТД с помощью генной терапии также теоретически может дать преимущество однократного введения дозы, уменьшая нагрузку и стоимость еженедельных внутривенных вливаний ААТ [35].

Генная терапия — это долгосрочная стратегия лечения ААТД-заболевания легких, заключающаяся в экспрессии аллели WT, для стимулирования выработки нормального человеческого гена М-ААТ в клетках, способных секретировать белок в кровь, в конечном итоге увеличивая уровни ААТ в легких и предотвращая протеолитическое разрушение альвеол [36]. Как моногенное заболевание ААТД, по-видимому, является идеальным кандидатом для генной терапии, поскольку коррекции одного гена должно быть достаточно для изменения фенотипа заболевания [35]. Еще одним большим преимуществом является то, что ААТ имеет короткую кодирующую последовательность, позволяющую легко упаковывать его в векторы небольшого размера, такие как аденоассоциированный вирус (*англ.* Adeno-Associated Viruse, AAV) [36].

Кроме того, поскольку ААТ является секретируемым белком и защищает легкие от протеолитического повреждения, разнообразие тканей и типов клеток, которые могут быть нацелены на доставку генов велико [26, 36]. Существует широкий терапевтический диапазон концентраций ААТ в сыворотке крови (от исходных защитных уровней до супрафизиологических уровней), при этом не сообщается о неблагоприятных клинических эффектах

ААТ [26, 37]. В идеале генная терапия ААТД позволила бы обеспечить непрерывную долгосрочную экспрессию гена при его нормальных регуляторных механизмах для лечения всех пострадавших лиц, чтобы предотвратить развитие заболевания, а не замедлить развитие его терминальной патологии. Это также облегчило бы незначительные симптомы ААТД, такие как дерматит и дефекты соединительной ткани [38].

Самое раннее успешное внедрение гена ААТ человека (*англ.* Human Alpha-1 Antitrypsin, hAAT) в клетки осуществлено в 1986 г. с помощью *in vitro* трансдукции линии мышинных фибробластов с использованием рекомбинантного ретровируса, продемонстрировавшей возможность применения генной терапии для лечения ААТД [39, 40]. Впоследствии благодаря другим исследованиям *in vitro* выявлено, что перенос гена hAAT приводит к выработке гликозилированного белка, способного ингибировать эластазу нейтрофилов [41].

В 1991 г. выполнен первый перенос *in vivo* с использованием аденовирусного вектора, несущего ген hAAT, доставленный путем интратрахеального введения в респираторный эпителий крыс. Экспрессия hAAT обнаружена в жидкости, выстилающей эпителий, по крайней мере в течение 1 недели после введения [42].

Последовательные исследования с использованием ретро- и аденовирусов, проведенные на более крупных моделях животных, таких как кролики и собаки, показали временную экспрессию hAAT и побочные эффекты, связанные с лечением, из-за высокой иммуногенности наряду с потенциальным риском инсерционного мутагенеза и дальнейшей цитотоксичности [43–46]. Недостатки этих систем доставки препятствуют их использованию в испытаниях на людях. Для того чтобы преодолеть их, текущие исследования сосредоточены в основном на рекомбинантном AAV (*англ.* Recombinant Adeno-Associated Virus, rAAV) в качестве вектора для доставки генов. Как вектор для генной терапии rAAV обладает преимуществами непатогенности для человека, индуцирует низкую иммуногенность, способен определять делящиеся и неделящиеся клетки, не интегрируется в геном клеток-мишеней и способен вызывать длительную экспрессию трансгена (в неделящихся клетках), что делает этот вирус перспективным кандидатом для безопасной и эффективной генной терапии ААТ [47]. Кроме того, AAV имеет множество вариаций капсидов, влияющих на сродство к внеклеточным рецепторам различных типов клеток и тканей, что позволяет использовать ряд терапевтических мишеней [48, 49]. Имеются опасения, что доставка вирусного вектора в печень может усугубить заболевание органа, которое в настоящее время развивается только у 5–10 % пациентов с ААТД и может быть спровоцировано или ускорено факторами окружающей среды [3, 50].

Первое исследование *in vivo* с использованием доставки гена hAAT, опосредованной rAAV, продемонстрировало, что однократное внутримышечное введение (*англ.* Intramuscular Injection, IM) дозы rAAV2-ААТ мышам приводило к устойчивому терапевтическому уровню ААТ, что является доказательством концепции для испытаний генной терапии IM rAAV2-ААТ на людях [51]. Дальнейшие токсикологические исследования и исследования биораспределения проведены на мышах C57B16 и новозеландских белых кроликах после внутримышечного введения, чтобы установить доказательства возможной передачи ААТ по зародышевой линии и побочных эффектов, возникающих в результате терапии. Эти работы показали, что оба способа введения демонстрируют обнадеживающие профили безопасности и что внутримышечное введение было менее распространенным, чем внутривенное [52].

В 2000 г. в первом клиническом исследовании переноса гена ААТ использовались распыленные катионные липосомы для переноса гена WT в эпителий носа 5 пациентов с ААТД.

В этой работе не удалось достичь терапевтических уровней, но было обнаружено, что выраженные уровни ААТ обладают противовоспалительными свойствами, что подтвердило концепцию генной терапии ААТД [53]. После подтверждения концепции и многообещающих результатов доклинических исследований с гAAV2-ААТ у взрослых с ААТД проведена фаза I исследования вирусного вектора, экспрессирующего ААТ. Несмотря на временный и клинически недостаточный уровень экспрессии ААТ, а также наличие ранее существовавших анти-AAV2 капсидных антител, уровень которых увеличился после введения вектора, использование гAAV2-ААТ оказалось безопасным и о нежелательных явлениях, связанных с вектором, не сообщалось. Это послужило стимулом для дальнейших исследований с использованием различных серотипов и путей введения для более эффективной доставки генов [54, 55].

Исследования с использованием других серотипов идентифицировали AAV1 как лучшую альтернативу для доставки генов в скелетные мышцы, демонстрирующую большую эффективность переноса по сравнению с AAV2 и приводящую к 200-кратному повышению уровня ААТ в сыворотке крови [36]. Успех стратегии IM гAAV1-hAAT на животных моделях побудил к возобновлению попыток повысить уровни экспрессии ААТ в сыворотке крови у людей [55].

М. Л. Брэнтли и др. (*англ.* M. L. Brantly et al.) продемонстрировали, что после внутримышечной инъекции гAAV 9 пациентам с PI*ZZ наблюдалась высокая и устойчивая дозозависимая экспрессия М-ААТ в сыворотке крови, которая сохранялась на субтерапевтическом уровне в течение 1 года. Также обнаружен положительный ответ Т-клеток на капсидный эпитоп AAV1, но иммунного ответа против трансгена ААТ не наблюдалось [56].

Для того чтобы способствовать большей экспрессии ААТ и достичь терапевтических концентраций ААТ, Т. Р. Флотт и др. (*англ.* T. R. Flotte et al.) приступили к испытанию фазы II с повышением дозы гAAV1. В этом исследовании вектор гAAV1 был продуцирован хелперной системой вируса простого герпеса 1 для увеличения экспрессии трансгена и показал 10-кратное увеличение уровня ААТ, полученного из вектора (3 % от терапевтической цели), в крови пациентов с ААТД по сравнению с испытанием фазы I, которое продолжалось 90 дней. Однако для достижения терапевтического целевого уровня экспрессии необходимо было выполнить 100 внутримышечных инъекций, чтобы доставить достаточное количество вектора AAV, поскольку его нельзя было дополнительно концентрировать, не вызывая вирусной агрегации и преципитации. Терапия хорошо переносилась, и снова наблюдались иммунные реакции на AAV, но не на трансген ААТ. Эти результаты подтверждают использование переноса гена гAAV1 при ААТД, хотя необходимы альтернативные методы введения для повышения экспрессии трансгена до терапевтических уровней [57].

К. Мюллер и др. (*англ.* C. Mueller et al.) опубликовали продолжение этого исследования, в котором сообщается о стойкой экспрессии hAAT через 1 год на уровне 2,5–3,8 % от целевого терапевтического уровня после однократного внутримышечного введения [58]. Для понимания долгосрочной экспрессии трансгена наблюдался цитотоксический Т-клеточный ответ, направленный против капсида вектора AAV, и были охарактеризованы воспалительные инфильтраты в введенной мышце. В мышечной ткани идентифицирована популяция капсид-специфичных регуляторных Т-клеток (*англ.* Regulatory T Cells, Treg) AAV1. Это открытие выдвинуло гипотезу о том, что реакция толерантности, индуцированная Treg, может способствовать устойчивой экспрессии ААТ, несмотря на наличие воспаления тканей и реакции Т-клеток на капсид [59, 60].

В обновленном отчете об этом исследовании К. Мюллер и др. обнаружили устойчивую экспрессию ААТ в течение 5 лет после внутримышечной инъекции, которая сопровождалась стойкой инфильтрацией Treg. Кроме того, в месте введения вектора также наблюдалось наличие истощенного ответа CD8 Т-клеток на капсид AAV1. Эти результаты предполагают, что перенос генов на основе IM AAV может действовать как хроническая вирусная инфекция, модулируя иммунный ответ. В дополнение к результатам иммунной системы также отмечено, что устойчивый низкий уровень экспрессии ААТ (все еще менее 5 % от терапевтической цели) приводил к частичной коррекции дефектов нейтрофилов, связанных с заболеванием. Таким образом, высказано предположение, что дальнейшее повышение дозы rAAV1-ААТ путем внутримышечного введения было бы осуществимым и могло бы привести к стойкому терапевтическому уровню ААТ, что могло бы привести к клинически значимому ингибированию эластазы нейтрофилов, даже при более низких уровнях в сыворотке, чем ранее считалось клинически значимым [61].

Генная терапия, направленная на мышцы, имеет ограничения по концентрации вирусной дозы, которую можно вводить, поэтому потребовались стратегии для другого метода введения. А.М. Грюнтман и др. (*англ.* A.M. Gruntman et al.) использовали метод изолированной инфузии в конечности (*англ.* Isolated Limb Infusion, ILI) для доставки векторов AAV в сосудистую сеть конечностей приматов. Конечность впервые изолирована от системного кровообращения с помощью жгута, что позволяет увеличить общий объем вируса и широко распределить мышцы. Благодаря этому достигнуты устойчивые терапевтические уровни экспрессии ААТ с повышением эффективности экспрессии у животных, получавших ILI, по сравнению с животным, получавшим IM-дозу [52]. Также показано, что метод ILI индуцирует Treg-ответ и приводит к истощению Т-клеток в этой модели приматов, кроме человека [62].

IM-инъекция является распространенным способом введения из-за ее минимально инвазивной доступности и долгоживущей неделяющейся природы миоцитов, способствующей устойчивой экспрессии трансгена [63]. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency) поддержало IM первого в истории одобренного препарата для генной терапии Glybera, который представляет собой вектор rAAV1. Тем не менее до настоящего времени было доказано, что доставка AAV в мышцы ограничивает возможную дозу и уровень экспрессии, достигнутый при AATD. Потребуется дополнительная работа в будущем, чтобы определить, является ли это жизнеспособным способом получения клинически значимых уровней ААТ в сыворотке крови (и легочной ткани). Одновременно необходимо будет изучить альтернативные пути доставки [63].

Для преодоления легочных барьеров плевральное введение является альтернативой трансдукции в легочную паренхиму, которая достигает системного кровотока и в конечном итоге печени. Это потенциально позволит достичь достаточных пороговых уровней белка ААТ как в сыворотке, так и в жидкости, выстилающей альвеолы. Б. Дэ и др. (*англ.* B. De et al.) сравнили IM и внутрипеченочное введение векторов AAV2 и AAV5, несущих ген hAAT, мышам. При обоих способах введения AAV5 достигал в 10 раз более высокого уровня hAAT по сравнению с AAV2 как в сыворотке крови, так и легких. При внутривенном введении обоих серотипов терапевтическая концентрация ААТ была в 1,6 раза выше, чем при введении в мышцы, в течение более 40 недель [64]. Плевральное введение было безопасным и более эффективным, чем IM, в стимулировании экспрессии терапевтического уровня белка в дыхательной системе при более низкой дозировке переносчика [65]. Однако следует отметить, что антитела против AAV2 и AAV5 широко распространены в челове-

ческой популяции, что ограничивает их использование в генной терапии. Векторы AAV9, AAV8 и AAV6, по-видимому, являются предпочтительными серотипами для переноса в легкие, демонстрируя безопасную и улучшенную трансдукцию дыхательных путей, хотя они не решают проблем с уже существующим иммунитетом в некоторых популяциях, доставкой и постоянной экспрессией, связанных с дозированием в легкие [66–68].

ААТ-терапия заболеваний печени

Коррекция AATD путем введения нормального гена ААТ (М-ААТ) является долгосрочным решением легочных последствий дефицита [16, 28]. Однако многие пациенты с AATD страдают заболеванием печени, которое является результатом накопления неправильно свернутого белка ААТ в ER гепатоцитов [16, 28]. По мере того, как стратегии аугментации постоянно внедряются все шире и их эффективность повышается, у пациентов с AATD замедляется развитие заболеваний легких, но развивается более тяжелое заболевание печени [69]. У пациентов, у которых развивается заболевание печени, могут появиться нарушения функции печени, повышенные уровни печеночных ферментов, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, но эта картина очень неоднородна; отсутствуют гистологические или биохимические маркеры, специфичные для AATD [69]. В настоящее время не существует эффективных методов лечения заболеваний печени, связанных с AATD, до достижения терминальной стадии цирроза, когда трансплантация органа является единственным вариантом [19]. К сожалению, трансплантация органов сопряжена со многими осложнениями, такими как отторжение и инфекции из-за иммуносупрессивного лечения, ограниченная доступность донорской ткани, а также высокие затраты и требуемые знания [19, 70]. Следовательно, в дополнение к введению гена WT, идеальная терапия должна также нокаутировать патогенную аллель P1*ZZ, чтобы устранить экспрессию аномально сформированного белка Z-ААТ для лечения заболевания печени.

Одной из стратегий, которые в настоящее время изучаются, является подавление экспрессии мутантного гена в попытке уменьшить выработку деформированного белка Z-ААТ и предотвратить его токсическое накопление в печени. Проблема этого подхода заключается в возможности одновременно ингибировать экспрессию мутантного гена Z-ААТ и индуцировать экспрессию М-ААТ у одного и того же пациента. И. Озаки и др. (англ. I. Ozaki et al.) попытались сделать это, трансдуцировав клетки гепатомы человека ретровирусным вектором, экспрессирующим последовательность, кодирующую рибозим, которая специфически распознает аномальную матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) *SERPINA1* наряду с комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислотой *SERPINA1*, модифицированной для обеспечения устойчивости к рибозиму. Бифункциональный вектор смог снизить экспрессию мутантного белка ААТ на 50 % при одновременной экспрессии функционального белка ААТ, эта стратегия названа заменой гена [71].

Следуя той же концепции, К. Мюллер и др. включили последовательности малых некодирующих молекул РНК (микроРНК) и ген М-ААТ в один и тот же транскрипт и упаковали его в rAAV9. Это позволило подавить мутантную мРНК *SERPINA1* на 80 %, одновременно способствуя повышению экспрессии сывороточного М-ААТ, который был устойчив к нокдауну, индуцированному микроРНК у мышей [72]. Все еще необходимо проводить крупные исследования на животных и людях, чтобы убедиться в жизнеспособности этого терапевтического подхода [72].

Интерференция РНК исследована как еще один инструмент генной терапии для достижения подавления генов, содержащих патогенные мутации. В настоящее время проводятся

клинические испытания фаз I/II и II/III с использованием РНК-интерференции для подавления экспрессии аллели PI*ZZ в целях предотвращения синтеза неправильно свернутого белка в качестве лечения заболеваний печени, вызванных аномальным ААТ [72].

Целью исследования фазы I была оценка профиля безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики однократной подкожной инъекции препарата «Белцесиран» (группы доз: 0,1, 1,0, 3,0, 6,0 и 12,0 мг/кг) у участников без заболеваний печени, связанных с ААТД. Промежуточные результаты исследования сообщают, что препарат хорошо переносится, серьезных побочных эффектов нет, а уровень ААТ в сыворотке крови снижается дозозависимо (максимальное снижение составляет 91 %). Последующее исследование группы пациентов, получавших самую высокую дозу (12,0 мг/кг), продолжается. Промежуточные результаты исследования фазы I побудили к началу клинических испытаний фазы II в 2021 г. у пациентов с ААТ-заболеванием печени [72].

В настоящее время проводятся испытания II/III фазы, целью которых является оценка безопасности, эффективности и переносимости многократных подкожных доз препарата «Фазирсиран» (ARO-ААТ) у пациентов с ААТД [72, 73]. Первое исследование было начато в 2019 г. [73]. Во втором представлены предварительные данные; обнаружено, что у 16 пациентов с исходным фиброзом наблюдалось резкое дозозависимое (25, 100 или 200 мг) снижение уровня Z-ААТ в сыворотке крови (74 %, 89 % и 94 % соответственно) и печени (медиана снижения 83 %) через 48 недель после лечения. Терапия была хорошо переносима пациентами, у которых в биопсийном материале печени в дополнение к снижению маркеров воспаления наблюдалось снижение нескольких маркеров заболевания печени, включая фиброз (по шкале METAVIR) и гистологическую нагрузку глобул PAS-D (снижение на 69 %). Результаты продемонстрировали потенциал лечения для предотвращения развития заболевания печени, вызванного ААТД, и побудили к началу исследования III фазы [73]. Следующим шагом является достижение регрессии гистологического фиброза в более крупной выборке из 160 пациентов через 106 недель после лечения [74].

Другой технологией, которая произвела революцию в исследованиях по лечению генетических заболеваний, является редактирование генов нуклеазы 9, ассоциированной с Cas9¹ [50]. Адаптированный на основе естественной бактериальной иммунной системы, этот метод позволяет изменять дезоксирибонуклеиновую кислоту организма путем добавления, удаления или сайт-специфического изменения генетического материала [50], что представило новые возможности в лечении ААТД. Интуитивная мысль заключалась в использовании Cas9 для нокаута аллелей PI*ZZ и WT. Исправление аллели PI*ZZ в печени облегчило бы процесс образования неправильно свернутого белка, вызывающего заболевание печени, и послужило бы биофабрикой для производства М-ААТ, который секретиrowался бы в систему кровообращения и облегчал заболевание легких.

Две группы независимо разработали комбинацию инструмента редактирования генов Cas9 и векторов доставки генов AAV для лечения ААТД [75, 76]. Они совместно вводили вектор AAV, экспрессирующий систему Cas9, для нарушения транскрипции аллели PI*ZZ, с AAV, обеспечивающим донорскую матрицу гомологичной репарации для коррекции аллели PI*ZZ у мышей, несущих мутантный аллель (трансгенные мыши PI*ZZ). В обоих исследованиях наблюдалось снижение уровня Z-ААТ в гепатоцитах и сыворотке крови, а также умеренный уровень мРНК М-ААТ в сыворотке крови [34, 77].

¹ Cas9 — CRISPR-ассоциированный белок 9 (англ. CRISPR Associated Protein 9); CRISPR — кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы (англ. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

В другом исследовании коррекции Z-AAT использовалась система Cas9, доставляемая аденовирусным вектором. Лечение аденовирусом Cas9 смогло обратить вспять патологический фенотип печени, включая снижение агрегации белка Z-AAT и уровней печеночных трансаминаз, одновременно улучшая гистологическое воспаление и морфологию печени, а также уменьшая фиброз печени на мышинной модели P1*ZZ [77]. Эти результаты вселяют надежду на возможность использования CRISPR-опосредованного редактирования генов для коррекции заболеваний печени и легких у пациентов с AATD [16, 78].

Заключение

AATD является редким аутосомно-рецессивным заболеванием. Существует большой потенциал в использовании генной терапии для лечения заболеваний, связанных с AATD. Использование векторов двойного назначения, которые одновременно ингибируют экспрессию гена Z-AAT и повышают биологическую активность M-AAT, является жизнеспособным подходом для абсолютной коррекции легочных и печеночных проявлений, связанных с AATD. Совместное введение векторов AAT-AAV и капсид-специфичных Treg-клеток является многообещающим способом избежать иммунных реакций, которые устраняют трансдуцирующие агенты, повышая их эффективность и уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате их введения. Стратегии генетического редактирования, включая использование РНК и Cas9, произвели революцию во многих областях медицины и имеют большие перспективы для коррекции сайт-специфичных мутаций в гене *SERPINA1*.

Список источников | References

1. Pervishko OV, Lupash NG, Ivanenko AS, Larina VG, Vlasova ML. Alström syndrom: A clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):136–145. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.136>.
2. Kostromina PG, Koryakina OV, Ovsova OV, Salomatov KS. Clinical case of autosomo-dominant Dopa-responsive torsion dystonia. *Ural Medical Journal*. 2018;(11):43–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vnrmen>.
3. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;36(4):575–591. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556063>.
4. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: A review. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(8):2136–2141. Available at: <https://clck.ru/3EiYnZ> [accessed 20 August 2024].
5. Dasi F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medicina Clínica*. 2024;162(7):336–342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.10.014>.
6. McLean C, Greene CM, McElvaney NG. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biologics*. 2009;3:63–75. PMID: <https://pubmed.gov/19707397>.
7. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(3):246–259. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>.
8. Sharp HL. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hospital Practice*. 1971;6(5):83–96. DOI: <https://doi.org/10.1080/21548331.1971.11706032>.
9. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1984OC>.
10. Lomas DA. Twenty years of polymers: A personal perspective on alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(Suppl 1):17–25. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.764401>.
11. Teckman JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: Current understanding and future therapy. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(Suppl 1):35–43. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.765839>.
12. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992;357(6379):605–607. DOI: <https://doi.org/10.1038/357605a0>.

13. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168(7):818–900. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>.
14. Larshina EA, Milovanova NV, Kamenets EA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review). *Medical Genetics*. 2021;20(1):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.01.12-24>.
15. Belevsky AS, Karchevskaya NA, Ilkovich MM, Gembitskaya TE, Leshchenko IV, Zakharova E, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in adults (draft federal recommendations). *Practical Pulmonology*. 2017;3: 98–108. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ylyury>.
16. Volynets GV, Nikitin AV. Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020; 65(1):11–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21>.
17. Udall JN, Bloch KJ, Walker WA. Transport of proteases across neonatal intestine and development of liver disease in infants with alpha-1 antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 1982;319(8287):1441–1443. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92454-0).
18. Crystal RG. The alpha 1-antitrypsin gene and its deficiency states. *Trends in Genetics*. 1989;5(12):411–417. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(89\)90200-x](https://doi.org/10.1016/0168-9525(89)90200-x).
19. Volynets GV. Pathophysiology of liver damage in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medical Opinion*. 2019;4(8):53–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gpdjfh>.
20. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: Recent developments and clinical implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:419–432. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S149429>.
21. Meseeha M, Sankari A, Attia M. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723059>.
22. Guseinova AD. Alpha-1-antitrypsin deficiency under the “mask” of chronic hepatitis. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1S):23–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DVKWPG>.
23. Parakhina DV, Grebenkin DI. Liver cirrhosis as a result of alpha-1-antitrypsin deficiency in a young child. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1S):48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/R SXFMU>.
24. Handy MV, Nikiforova TI, Nikolaeva LE. Alpha-1 antitrypsin deficiency in a child in the Republic of Sakha (Yakutia). *Bulletin of the North-Eastern Federal University. MK Ammosova. Series: Medical Sciences*. 2019;(1):47–50. EDN: <https://elibrary.ru/pcdaht>.
25. Melnik SI, Vlasov NN, Pinevskaya MV, Orlova EA, Starevskaya SV, Melnikova I. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: A case series. *Current Pediatrics*. 2016;15(6):619–624. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1660>.
26. Rahaghi FF. Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: What's down the road? *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;29(12):283–291. DOI: <https://doi.org/10.1177/20406223211014025>.
27. Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, Corsico AG. Update on α_1 -antitrypsin deficiency. *Breathe*. 2018; 14(2):e17–e24. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.015018>.
28. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: The natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(7):877–885. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14537>.
29. Courtney M, Buchwalder A, Tessier LH, Jaye M, Benavente A, Balland A, et al. High-level production of biologically active human alpha 1-antitrypsin in Escherichia coli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984;81(3):669–673. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.81.3.669>.
30. Tamer IM, Chisti Y. Production and recovery of recombinant protease inhibitor α_1 -antitrypsin. *Enzyme and Microbial Technology*. 2001;29(10):611–620. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(01\)00444-6](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(01)00444-6).
31. Ghaedi M, Sahebghadam Lotfi A, Soleimani M. Expression of recombinant alpha-1 antitrypsin in CHO and COS-7 cell lines using lentiviral vector. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2009;7(3):148–156. Available at: <https://clck.ru/3EiedZ> [accessed 20 August 2024].
32. Falkenhagen A, Asad S, Read SE. Lentiviral expression system for the purification of secreted proteins from human cell cultures. *BMC Biotechnology*. 2016;16:66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0288-3>.
33. Bjursell M, Porritt MJ, Ericson E, Taheri-Ghahfarokhi A, Clausen M, Magnusson L, et al. Therapeutic genome editing with CRISPR/Cas9 in a humanized mouse model ameliorates α_1 -antitrypsin deficiency phenotype. *eBioMedicine*. 2018;29:104–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.015>.
34. Shen S, Sanchez ME, Blumenkamp K, Corcoran EM, Marco E, Yudkoff CJ, et al. Amelioration of alpha-1 antitrypsin deficiency diseases with genome editing in transgenic mice. *Human Gene Therapy*. 2018;29: 861–873. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.227>.

35. Gruntman AM, Flotte TR. Therapeutics: Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. In: Borel F, Mueller C (eds.). *Alpha-1 antitrypsin deficiency: Methods and protocols*. New York: Humana; 2017. P. 267–275. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7163-3_27.
36. Chiuchiolio MJ, Crystal RG. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 4):352–369. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-344KV>.
37. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha₁-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1443–1455. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
38. Ruzyski CA, Montoya D, Irshad H, Cox J, Zhou Y, McDonald JD, et al. Inhalation delivery of nucleic acid gene therapies in preclinical drug development. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023;20(8):1097–1113. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2261369>.
39. Ledley FD, Woo SLC. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency and its potential therapy by gene transfer. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1986;9(S1):85–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01800861>.
40. Ledley FD, Grenett HE, McGinnis-Shelnutt M, Woo SL. Retroviral-mediated gene transfer of human phenylalanine hydroxylase into NIH 3T3 and hepatoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(2):409–413. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.83.2.409>.
41. Garver RI Jr, Chytil A, Karlsson S, Fells GA, Brantly ML, Courtney M, et al. Production of glycosylated physiologically “normal” human alpha 1-antitrypsin by mouse fibroblasts modified by insertion of a human alpha 1-antitrypsin cDNA using a retroviral vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(4):1050–1054. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.84.4.1050>.
42. Rosenfeld MA, Siegfried W, Yoshimura K, Yoneyama K, Fukayama M, Stier LE, et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha 1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo. *Science*. 1991;252(5004):431–434. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2017680>.
43. Wozniak J, Wandtke T, Kopinski P, Chorostowska-Wynimko J. Challenges and prospects for alpha-1 antitrypsin deficiency gene therapy. *Human Gene Therapy*. 2015;26(11):709–718. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2015.044>.
44. Kay MA, Baley P, Rothenberg S, Leland F, Fleming L, Ponder KP, et al. Expression of human alpha 1-antitrypsin in dogs after autologous transplantation of retroviral transduced hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(1):89–93. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.1.89>.
45. Kay MA, Graham F, Leland F, Woo SL. Therapeutic serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin after adenoviral-mediated gene transfer into mouse hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(3):815–819. PMID: <https://pubmed.gov/7875680>.
46. Gregory SM, Nazir SA, Metcalf JP. Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors. *Future Virology*. 2011;6(3):357–374. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl.11.6>.
47. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. *Molecular Therapy*. 2021;29(2):464–488. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.007>.
48. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(5):358–378. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>.
49. Gruntman AM, Flotte TR. Progress with recombinant adeno-associated virus vectors for gene therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Human Gene Therapy Methods*. 2015;26(3):77–81. DOI: <https://doi.org/10.1089/hgtb.2015.086>.
50. Lorincz R, Curiel DT. Advances in alpha-1 antitrypsin gene therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2020;63(5):560–570. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0159PS>.
51. Arjomandnejad M, Sylvia K, Blackwood M, Nixon T, Tang Q, Muhuri M, et al. Modulating immune responses to AAV by expanded polyclonal T-regs and capsid specific chimeric antigen receptor T-regulatory cells. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2021;23:490–506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.010>.
52. Gruntman AM, Gernoux G, Tang Q, Ye GJ, Knop DR, Wang G, et al. Bridging from Intramuscular to Limb Perfusion Delivery of rAAV: Optimization in a Non-human Primate Study. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2019;13:233–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.01.013>.
53. Brigham KL, Lane KB, Meyrick B, Stecenko AA, Strack S, Cannon DR, et al. Transfection of nasal mucosa with a normal alpha1-antitrypsin gene in alpha1-antitrypsin-deficient subjects: Comparison with protein therapy. *Human Gene Therapy*. 2000;11(7):1023–1032. DOI: <https://doi.org/10.1089/10430340050015338>.
54. Flotte TR, Brantly ML, Spencer LT, Byrne BJ, Spencer CT, Baker DJ, et al. Phase I Trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus alpha 1-antitrypsin (rAAV2-CB-hAAT) gene vector to AAT-deficient adults. *Human Gene Therapy*. 2004;15(1):93–128. DOI: <https://doi.org/10.1089/10430340460732490>.
55. Brantly ML, Spencer LT, Humphries M, Conlon TJ, Spencer CT, Poirier A, et al. Phase I trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus serotype 2 α 1-antitrypsin (AAT) vector in

- AAT-deficient adults. *Human Gene Therapy*. 2006;17(12):1177–1186. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2006.17.1177>.
56. Brantly ML, Chulay JD, Wang L, Mueller C, Humphries M, Spencer LT, et al. Sustained transgene expression despite T lymphocyte responses in a clinical trial of rAAV1-AAT gene therapy. *PNAS*. 2009;106(41):16363–16368. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0904514106>.
57. Flotte TR, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Calcedo R, Rouhani F, et al. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing α 1-antitrypsin: Interim results. *Human Gene Therapy*. 2011;22(10):1239–1247. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2011.053>.
58. Mueller C, Chulay JD, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Sandhaus RA, et al. Human Treg responses allow sustained recombinant adeno-associated virus-mediated transgene expression. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(12):5310–5318. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI70314>.
59. Ertl HCJ. T cell-mediated immune responses to AAV and AAV vectors. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:666666. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666666>.
60. Mingozzi F, Meulenberg JJ, Hui DJ, Basner-Tschakarjan E, Hasbrouck NC, Edmonson SA, et al. AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. *Blood*. 2009;114(10):2077–2086. PMID: <https://pubmed.gov/19506302>.
61. Mueller C, Gernoux G, Gruntman AM, Borel F, Reeves EP, Calcedo R, et al. 5 year expression and neutrophil defect repair after gene therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Molecular Therapy*. 2017;25(6):1387–1394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.029>.
62. Gernoux G, Gruntman AM, Blackwood M, Zieger M, Flotte TR, Mueller C. Muscle-directed delivery of an AAV1 vector leads to capsid-specific T cell exhaustion in nonhuman primates and humans. *Molecular Therapy*. 2020;28(3):747–757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.004>.
63. Greig JA, Peng H, Ohlstein J, Medina-Jaszek CA, Ahonkhai O, Mentzinger A, et al. Intramuscular injection of AAV8 in mice and macaques is associated with substantial hepatic targeting and transgene expression. *PLoS One*. 2014;9(11):112268. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112268>.
64. De B, Heguy A, Leopold PL, Wasif N, Korst RJ, Hackett NR, et al. Intrapleural administration of a serotype 5 adeno-associated virus coding for alpha1-antitrypsin mediates persistent, high lung and serum levels of alpha1-antitrypsin. *Molecular Therapy*. 2004;10(6):1003–1010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.08.022>.
65. Heguy A, Crystal RG. Intrapleural “outside-in” gene therapy: Therapeutics for organs of the chest via gene transfer to the pleura. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2005;7:440–453. PMID: <https://pubmed.gov/16248279>.
66. McClain LE, Davey MG, Zoltick PW, Limberis MP, Flake AW, Peranteau WH. Vector serotype screening for use in ovine perinatal lung gene therapy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(6):879–884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.048>.
67. Martini SV, da Silva AL, Ferreira D, Gomes K, Ornellas FM, Lopes-Pacheco M, et al. Single tyrosine mutation in AAV8 vector capsid enhances gene lung delivery and does not alter lung morphofunction in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(3):681–690. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363033>.
68. Martini SV, Silva AL, Ferreira D, Rabelo R, Ornellas FM, Gomes K, et al. Tyrosine mutation in AAV9 capsid improves gene transfer to the mouse lung. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(2):544–553. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445646>.
69. Tanash HA, Piitulainen E. Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):541–548. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01548-y>.
70. Zamora MR, Ataya A. Lung and liver transplantation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12:20406223211002988. DOI: <https://doi.org/10.1177/20406223211002988>.
71. Ozaki I, Zern MA, Liu S, Wei DL, Pomerantz RJ, Duan L. Ribozyme-mediated specific gene replacement of the alpha1-antitrypsin gene in human hepatoma cells. *Journal of Hepatology*. 1999;31(1):53–60. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80163-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80163-9).
72. Mueller C, Tang Q, Gruntman A, Blomenkamp K, Teckman J, Song L, et al. Sustained miRNA-mediated knockdown of mutant AAT with simultaneous augmentation of wild-type AAT has minimal effect on global liver miRNA profiles. *Molecular Therapy*. 2012;20(3):590–600. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2011.292>. Erratum in: *Molecular Therapy*. 2013;21(2):493. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2012.275>.
73. Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;59:149–156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.001>.
74. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):514–524. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2205416>.
75. Song CQ, Wang D, Jiang T, O'Connor K, Tang Q, Cai L, et al. In vivo genome editing partially restores alpha1-antitrypsin in a murine model of AAT deficiency. *Human Gene Therapy*. 2018;29(8):853–860. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.225>.

76. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: Geographical distribution of Pi types S and Z. *Respiratory Medicine*. 1998;92(3):367–377. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(98\)90278-5](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(98)90278-5).
77. Flotte TR, Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Human Molecular Genetics*. 2011; 20(R1):R87–R92. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr156>.
78. Conor A, Montoya D, Hammad I, Jason C, Yue Z, Jacob D, et al. Inhalation delivery of nucleic acid gene therapies in preclinical drug development. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023;20(8):1097–1113. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2261369>.

Информация об авторах

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Галина Викторовна Федотова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tichcovagala@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

Мария Сергеевна Тимофеева — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Евгений Сергеевич Тимофеев — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: timofeevu15@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9193-2884>

Information about the authors

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Galina V. Fedotova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tichcovagala@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

Maria S. Timofeeva — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Evgeniy S. Timofeev — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: timofeevu15@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9193-2884>

Рукопись получена: 12 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 13 сентября 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 12 July 2024. Revised: 13 September 2024. Accepted: 20 November 2024.

