

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2025
24 | 2

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 05.05.2025. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 15,4. Объем данных 4,6 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

Т. Н. Кайсина, С. Н. Громова, Е. П. Колеватых, А. В. Еликов, Е. А. Леушина, Н. Е. Кушкова, О. А. Мальцева, М. А. Титов, Д. Д. Турдиева, М. С. Черемискина Особенности стоматологического статуса пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.....	7
К. С. Смолякова, М. В. Асташкина, В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, Т. В. Козырева Медико-социальный портрет, течение и исходы беременности у женщин с высоким уровнем тревожности.....	21
Т. И. Власова, Т. И. Шишканова, А. Е. Маркина, Д. А. Капитанова, О. В. Кирдяшкина Нарушения микроциркуляции и гемостаза у беременных с гестационной гипертензией.....	30
Е. А. Дроздова, К. Н. Дашенко, А. С. Кузнецов, Т. Т. Гезибейков Результаты лечения диабетического макулярного отека в зависимости от соблюдения режима антиангиогенной терапии в реальной клинической практике	44
В. А. Иванов, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, В. В. Базарный, Л. Г. Полушина Влияние моделирования аутофагии в стволовых клетках на регенерацию миелоидной ткани мышц после их сублетального облучения.....	56
А. В. Затворницкая, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова Изменение ядрышковой активности в условиях микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке матки при предраке и раке эндометрия.....	71
Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова, Н. А. Кочнева, А. Г. Асновская Результаты анализа серологического скрининга при обследовании на сифилис пациентов многопрофильного детского стационара	84
Ю. О. Васенёва, И. В. Вахлова, О. Ю. Аверьянов Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.....	95
А. А. Штанова, Д. А. Степина, Н. И. Сивкова, А. В. Жияяков, Е. А. Волокитина Сравнение эффективности использования обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты в лечении дегенеративных заболеваний коленных суставов за 12 месяцев терапии по результатам визуально-аналоговой шкалы боли.....	109
К. М. Никогосян, М. П. Сутункова, Ю. В. Рябова, И. З. Мустафина, И. А. Минигалиева, Т. В. Мажаева, В. А. Батенёва, Л. В. Шабардина Обзор профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям антропогенных и климатических факторов окружающей среды северных территорий России.....	129
Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, А. А. Муравьёва, О. В. Зинченко Передозировка ацетаминофеном в практике интенсивной терапии: патофизиологические механизмы и методы лечения.....	147
М. О. Мурзин, М. А. Франк, Е. Ю. Глухов, Э. А. Галлямов, Н. Н. Белкина, В. Л. Протопопова Клинические особенности течения и диагностики эндометриозной болезни с вовлечением мочевого пузыря	170

Contents

<i>Tatyana N. Kaisina, Svetlana N. Gromova, Ekaterina P. Kolevatykh, Anton V. Elikov, Elena A. Leushina, Nadezhda E. Kushkova, Olga A. Maltseva, Mikhail A. Titov, Dinara D. Turdieva, Maria S. Cheremiskina</i> Dentistry Status Features of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease.....	7
<i>Kristina S. Smolyakova, Marina V. Astashkina, Valentina F. Dolgushina, Ilona V. Kurnosenko, Tatyana V. Kozyreva</i> Medical and Social Portrait, Course and Outcomes of Pregnancy in Women with High Levels of Anxiety	21
<i>Tatyana I. Vlasova, Tatyana I. Shishkanova, Alina E. Markina, Darya A. Kapitanova, Olga V. Kirdyashkina</i> The Disturbance of Microcirculation and Hemostasis in Pregnant Women with Gestational Hypertension	30
<i>Elena A. Drozdova, Ksenia N. Dashenko, Andrey S. Kuznetsov, Teodor T. Gezibeykov</i> Results of Diabetic Macular Edema Treatment Dependence on Adherence to Antiangiogenic Therapy in Real Clinical Practice.....	44
<i>Vladislav A. Ivanov, Dmitry Yu. Grebnev, Irina Yu. Maklakova, Vladimir V. Bazarnyi, Larisa G. Polushina</i> The Effect of Autophagy Modeling in Stem Cells on the Regeneration of Myeloid Tissue in Mice after Their Sublethal Irradiation	56
<i>Alexandra V. Zatvornickaya, Evgeniy L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova</i> Changes in Nucleolar Activity Under Conditions of Microsatellite Instability in the Uterine Mucosa in Precancer and Endometrial Cancer	71
<i>Lyubov G. Boronina, Elena V. Samatova, Natalya A. Kochneva, Anna G. Asnovskaya</i> Analysis of the Results of Screening Serological Examination for Syphilis in Patients of a Multidisciplinary Children's Hospital	84
<i>Yuliya O. Vasenyova, Irina V. Vakhlova, Oleg Yu. Averyanov</i> Results of Comparative Effectiveness of Pathogenetic Therapy with CFTR Modulators in Children with Cystic Fibrosis	95
<i>Alexandra A. Shtanova, Daria A. Stepina, Nadezhda I. Sivkova, Andrey V. Zhilyakov, Elena A. Volokitina</i> Comparison of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Treatment of Degenerative Knee Diseases Over 12 Months of Therapy According to the Results of the Visual Analogue Pain Scale.....	109
<i>Karen M. Nikogosyan, Marina P. Sutunkova, Yuliya V. Ryabova, Ilna Z. Mustafina, Ilzira A. Minigalieva, Tatyana V. Mazhaeva, Vlada A. Bateneva, Lada V. Shabardina</i> Review of Preventive Measures Aimed at Increasing the Body Resistance to Adverse Effects of Anthropogenic and Climatic Factors of the Environment in the Northern Territories of Russia.....	129
<i>Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin, Vasyli V. Fischer, Evgeniy V. Volkov, Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko</i> Acetaminophen Overdose in Intensive Care Practice: Pathophysiological Mechanisms and Treatment Methods	147
<i>Mikhail O. Murzin, Mikhail A. Frank, Evgeny Yu. Glukhov, Eduard A. Galliamov, Natalya N. Belkina, Valeria L. Protopopova</i> Clinical Manifestation and Diagnosis of Endometriosis Involving the Bladder.....	170

УДК 616.31:616.36-003.826:616.092

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.7><https://elibrary.ru/AFEOAS>

Особенности стоматологического статуса пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Татьяна Николаевна Кайсина, Светлана Николаевна Громова[✉], Екатерина Петровна Колеватых, Антон Вячеславович Еликов, Елена Александровна Леушина, Надежда Евгеньевна Кушкова, Ольга Александровна Мальцева, Михаил Андреевич Титов, Динара Дилшодовна Турдиева, Мария Сергеевна Черемискина

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

✉ gromovasn@yandex.ru

Аннотация

Введение. Изменения со стороны полости рта имеют связь с патологическими процессами в печени. В отечественной литературе практически не встречаются сведения по описанию состояния здоровья полости рта при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Цель исследования — определить особенности стоматологического статуса, выявить ведущие механизмы развития патологии полости рта и сформулировать основные направления стоматологической помощи у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы. Проведено исследование стоматологического статуса пациентов с НАЖБП, находившихся на лечении в клинической больнице «РЖД-Медицина» (Киров). Оценка состояния зубов, слизистой оболочки полости рта, пародонта осуществлялась при помощи объективного осмотра, гигиенических и пародонтальных индексов. Изучались биохимические параметры ротовой жидкости и состав микробиома полости рта.

Результаты. Для пациентов с НАЖБП характерны высокая распространенность кариеса зубов и частичной адентии: количество удаленных зубов в 2 раза выше, чем у лиц без НАЖБП; у 100 % обследованных выявлены поражения слизистой оболочки и воспалительные заболевания пародонта. Отмечено снижение показателя общей антиоксидантной активности слюны и преобладание пародонтогенных микроорганизмов в составе микробиоты полости рта.

Обсуждение. Возможными механизмами, ответственными за связь патологии слизистой рта и НАЖБП, являются особенности питания с преобладанием простых углеводов, изменения микробиома желудочно-кишечного тракта, преобладание провоспалительных реакций в иммунном ответе. Все это можно отнести к неблагоприятным факторам, способствующим развитию и прогрессированию поражения пародонта и твердых тканей зубов.

Заключение. Для пациентов с НАЖБП характерны множественные комбинированные поражения твердых тканей зубов, слизистой оболочки полости рта, пародонта. Неблагоприятные изменения биохимического состава ротовой жидкости и микрофлоры полости рта способствуют развитию и хронизации патологических процессов. Пациентам необходима комплексная стоматологическая помощь: проведение гигиенических мероприятий, лечение заболеваний слизистой оболочки рта, пародонта, санация полости рта, протезирование.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стоматологический статус, распространенность кариеса зубов, заболевания слизистой оболочки рта, микробиота полости рта

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

Соответствие принципам этики. Исследования на людях одобрены локальным этическим комитетом Кировского государственного медицинского университета (протокол № 17/24 от 20 августа 2024 г.) и проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию его результатов с сохранением персональной информации.

Для цитирования: Особенности стоматологического статуса пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Т. Н. Кайсина, С. Н. Громова, Е. П. Колеватых [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 7–20. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AFEOAS>.

Dentistry Status Features of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Tatyana N. Kaisina, Svetlana N. Gromova[✉], Ekaterina P. Kolevatykh, Anton V. Elikov, Elena A. Leushina, Nadezhda E. Kushkova, Olga A. Maltseva, Mikhail A. Titov, Dinara D. Turdieva, Maria S. Cheremiskina

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

✉ gromovasn@yandex.ru

Abstract

Relevance. Changes in the oral cavity have a close relationship with pathological processes in the liver. In the scientific articles is practically no information on the description of oral cavity in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients.

Goal — to determine the dental status of patients with NAFLD and to identify the leading mechanisms of development of oral pathology to formulate directions of dental care.

Materials and methods. An assessment of the dental status of patients with NAFLD in the Clinical Hospital “RZD-Medicine” (Kirov, Russia) included an objective examination, hygienic and periodontal indices, biochemical parameters of oral fluid and microbiological examination.

Results. It was revealed high prevalence of dental caries and tooth loss: the number of extracted teeth is 2 times higher than in individuals without NAFLD; 100 % patients had lesions of the oral mucosa and inflammatory periodontal diseases. A decrease in the antioxidant activity of saliva and a predominance of periodontogenic microorganisms in the oral microbiota were noted.

Discussion. Possible linking mechanisms between dentistry pathology and NAFLD include dietary patterns, changes in the gastrointestinal microbiome, and the predominance of proinflammatory reactions in the immune response.

Conclusion. Patients with NAFLD are characterized by multiple combined lesions of hard tissues of teeth, oral mucosa, and periodontium. Unfavorable changes in the biochemical composition of oral fluid and oral microflora contribute to the development and progression of pathological processes. All patients with NAFLD need complex treatment of oral cavity pathology, including oral hygiene, treatment of dental and oral mucosa lesions, periodontal diseases, prosthetics.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, dental status, prevalence of dental caries, oral mucosa diseases, oral microbiota

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

Conformity with the principles of ethics. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Kirov State Medical University (Protocol No. 17/24 dated 20 August 2024), the study was performed in accordance with the ethics standards of the Declaration of Helsinki. All patients signed a standard informed voluntary consent for the use of clinical data for publication results with preservation of personal information.

For citation: Kaisina TN, Gromova SN, Kolevatykh EP, Elikov AV, Leushina EA, Kushkova NE, et al. Dentistry status features of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):7–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AFEOAS>.

Список сокращений

ИГР-У — упрощенный индекс гигиены полости рта

КПУ — индекс интенсивности кариеса зубов; **К** — зубы с наличием кариеса; **П** — запломбированные зубы; **У** — удаленные зубы

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

ОБ — общий белок

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СД — сахарный диабет

СОР — слизистая оболочка рта

ТК — топографический код

ЭССЕ-РФ2 — многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование»

СРІ — коммунальный пародонтальный индекс (*англ.* Community Periodontal Index)

СРІТN — индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (*англ.* Community Periodontal Index of treatment Needs)

FIB-4 — индекс фиброза (*англ.* Fibrosis-4 Index)

I_{max} — максимальная амплитуда вспышки хемилюминесценции

M — среднее (*англ.* Mean)

m — ошибка среднего

Me — медиана (*англ.* Median)

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

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

S60 — светосумма за 60 с.

SBI — индекс кровоточивости десневой борозды (*англ.* Sulcus Bleeding Index)

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, при котором более чем в 5 % гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз [1, 2]. Основными вариантами НАЖБП в диапазоне от более легких к более тяжелым относят стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. НАСГ характеризуется внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и протекает с развитием периферического и перисинусоидального фиброзов. В результате прогрессирования НАСГ возможно развитие цирроза печени. Кроме того, такие пациенты имеют повышенный риск возникновения рака печени [2].

Частота встречаемости НАЖБП достигает 25–30 % среди взрослых жителей в развитых странах, что делает его самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием печени [3, 4]. В 2022 г. проведено эпидемиологическое исследование сердечно-сосудистых заболеваний ЭССЕ-РФ2¹, по итогам которого распространенность НАЖБП в России составила 38,5 % для мужчин и 26,6 % для женщин [5]. НАСГ встречается у 3–5 % населения мира [6]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа распространенность НАЖБП достигает 75 %, а у пациентов с тяжелым ожирением даже 90 %. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии НАЖБП, т. к. она вызывает увеличение пече-

¹ ЭССЕ-РФ2 — многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование».

ночного липогенеза, увеличение массы висцеральной жировой ткани и уровня свободных жирных кислот. Адипоциты секретируют хемокины, привлекающие макрофаги, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов [7].

А. Катурано и др. (англ. A. Caturano et al.; 2021) в качестве основных патогенетических факторов развития НАЖБП указывают липотоксичность, особенности питания с избыточным потреблением простых углеводов (фруктозы, глюкозы, сахарозы), особенности кишечной микрофлоры [8].

Патологические процессы, развивающиеся в печени, могут приводить к органическим и функциональным нарушениям в слизистой оболочке полости рта, что проявляется изменением цвета слизистой, различными сосудистыми и геморрагическими проявлениями. При НАЖБП наблюдаются изменения и в пародонте [9, 10].

Согласно зарубежным источникам, существует несколько гипотез, связывающих НАЖБП и пародонтит через патогены пародонта, медиаторы воспаления и окислительный стресс [11]. М. Йонеда (англ. M. Yoneda et al.; 2012) установили, что микроорганизмы *Porphyromonas gingivalis* чаще встречаются у пациентов с НАЖБП, чем у здоровых людей [12]. В популяционном когортном исследовании здоровья в Померании (англ. Study of Health in Pomerania) выявлено, что заболеваемость НАЖБП увеличилась среди участников с повышенной потерей прикрепления пародонтальных тканей [13]. Другие исследователи обнаружили значимую связь между диффузными заболеваниями печени и пародонтитом, в частности при фиброзе изменения были более выраженными, чем при стеатозе печени [14]. В отечественной литературе практически не встречаются сведения по описанию слизистой оболочки рта (СОР) при НАЖБП, что определило цель нашей работы.

Цель исследования — определить особенности стоматологического статуса, выявить ведущие механизмы развития патологии полости рта и сформулировать основные направления стоматологической помощи у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

В ходе аналитического обсервационного обследования комплексная оценка состояния полости рта проведена у 50 пациентов (28 мужчин (56 %) и 22 женщин (44 %)) с НАСГ различной степени активности, находившихся на лечении в терапевтическом отделении клинической больницы «РЖД-Медицина» (Киров, Россия), — основная группа. Средний возраст обследованных составил $(45,5 \pm 5,98)$ лет (от 35 до 55 лет). Диагноз НАСГ установлен согласно клиническим рекомендациям «Неалкогольная жировая болезнь печени» (2024)¹, для этого всем пациентам проводилась эластометрия печени и рассчитывался индекс фиброза (англ. Fibrosis-4 Index, FIB-4). Включенные в исследование лица не отличались по возрасту, частоте встречаемости сопутствующих патологических состояний и длительности анамнеза по основному заболеванию. Исследования проводились в день поступления пациента в лечебное учреждение.

На первом этапе проводились объективный осмотр и оценка состояния полости рта. Наличие поражений слизистой документировали в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения путем топографирования очагов поражения слизистой оболочки рта и красной каймы губ и их кодирования по зонам, предложенного

¹ Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. ассоц. эндокринологов ; Рос. гастроэнтерол. ассоц. ; Рос. науч. мед. о-во терапевтов; Рос. ассоц. геронтологов и гериатров ; Рос. о-во по изучению печени; Рос. о-во профилактики инфекц. заболеваний ; Нац. о-во профилактикт. кардиологии. URL: <https://clck.ru/3KZWZv> (дата обращения: 14.10.2024).

Б. Роэдом-Петерсеном и Г. Ренstrup (англ. B. Roed-Petersen and G. Renstrup; 1969) в модификации О. С. Гилёвой и др. [15] (рис. 1). Оценивались стоматологические индексы, которые учитываются при проведении эпидемиологических осмотров¹: КПУ, ИГР-У (Дж. Дж. Грин и Дж. Р. Вермиллион (англ. J. G. Greene and J. R. Vermillion); 1964), CPITN, CPI, SBI (Мюльманн и Кауэлл (англ. Muhlemann and Cowell); 1975)².

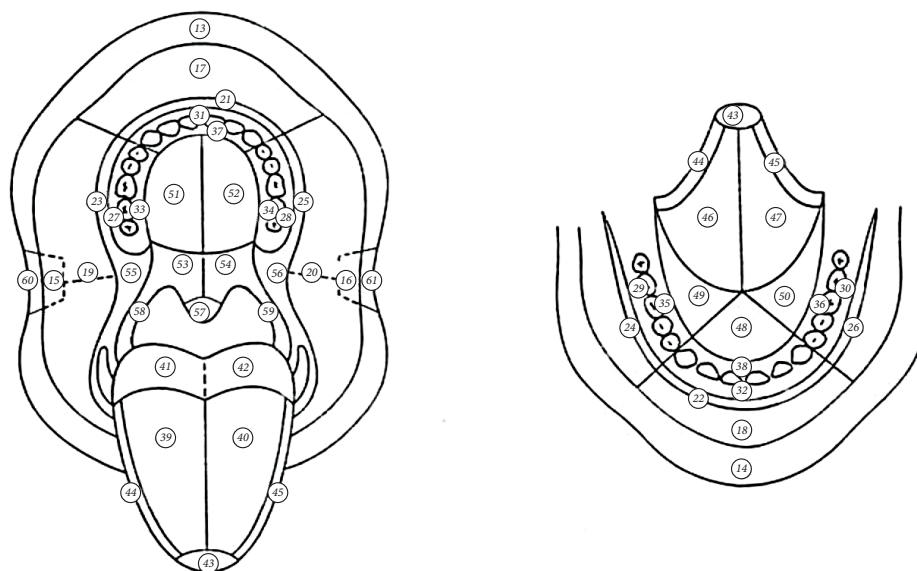


Рис. 1. Схема-топограмма СОР (по Б. Роэду-Петерсену и Г. Ренstrup, 1969) для топографирования зон локализации элементов поражения в модификации О. С. Гилёвой и др. [15];

РП № 2436 от 22 февраля 2008 г.). Топографический код (ТК):

13, 14 — красная кайма губ; 15–18 — слизистая оболочка губ; 19, 20 — слизистая оболочка щеки; 27–38 — альвеолярный отросток; 39–47 — язык; 48–59 — твердое и мягкое нёбо; 60–61 — комиссуры губ

Исследование биохимического состава ротовой жидкости проведено в лаборатории «Кариесологии» Кировского государственного медицинского университета (Киров, Россия). Слюна собиралась утром натощак, до чистки зубов, без стимуляции путем сплевывания в стерильные одноразовые пробирки, порцией по 2–3 мл с индивидуальной маркировкой. Перед исследованием слюна центрифугировалась в течение 15 мин. при скорости 3000 об./мин. для удаления из ротовой жидкости различных примесей.

Содержание общего белка (ОБ) определялось биуретовым методом с помощью стандартного набора реактивов «Общий белок-Витал» (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия).

Определение водородного показателя (*лат.* pondus Hydrogenii, pH) проводилось с помощью pH-тестера HI98103 Checker pH Tester (Hanna Instruments, Inc., Румыния).

Для определения общей антиоксидантной активности измерялись интенсивность хемилюминесценции, инициированной пероксидом водорода, в присутствии избытка ионов

¹ Oral Health Surveys. Basic Methods. 5th ed. World Health Organization, 2013. URL: <https://clck.ru/3LQbkx> (date of access: 01.10.2024).

² КПУ — индекс интенсивности кариеса зубов; ИГР-У — упрощенный индекс гигиены полости рта; CPITN — индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта (англ. Community Periodontal Index of treatment Needs); CPI — коммунальный пародонтальный индекс (англ. Community Periodontal Index); SBI — индекс кровоточивости десневой борозды (англ. Sulcus Bleeding Index).

двухвалентного железа за 60 с. (S_{60}), а также максимальная амплитуда вспышки хемилюминесценции ($I_{\max}$) за исследуемое время на биохемилюминометре Lum-100 (ООО «ДИСофт», Россия) в комплекте с универсальным многофункциональным программным обеспечением PowerGraph (ООО «ДИСофт», Россия). При этом $I_{\max}$ трактуется как потенциальная способность субстрата к окислению, а S — показатель интенсивности свободнорадикальных реакций. Оценка общей антиоксидантной активности осуществлялась по соотношению уровней $I_{\max}/S_{60}$. Результат выражен в условных единицах (у. е.).

Концентрация общего кальция в ротовой жидкости определялась стандартным набором реагентов «Кальций-2-Ольвекс», неорганического фосфора — набором «Фосфор-Ольвекс» (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия).

На спектрофотометре Shimadzu UVmini-1240 (Shimadzu Corporation, Япония) при длине волны 254 нм оценивалось содержание средномолекулярных пептидов (по Н. И. Габриэлян и В. И. Липатовой [16]) — выражено в условных единицах, количественно равных показателям экстинкции, умноженным на 1 000 ($E \times 1000$), по отношению к содержанию ОБ.

Для изучения микробиоты полости рта забор биоматериала проводился с окклюзионных поверхностей зубов при помощи стерильных бумажных пинов в стерильные пробирки с консервантом. Время между забором материала и оценкой микробиоты составляло не более 2 ч. ПЦР-амплификация¹ осуществлялась с использованием стандартных наборов реагентов «ДНК-Экспресс», «Дентоскрин-РВ» (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Россия).

По результатам ПЦР-диагностики оценивался количественный показатель — общее микробное число (количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных бактерий в 1 мл (КОЕ/мл). Микробиологические исследования основаны на тест-культурах условно-патогенных бактерий, образующих субгингивальную бляшку: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*, *Lactobacillus* spp., а также на грибах рода *Candida*: *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*.

Ранее аналогичные методики использованы нами при оценке состояния здоровья полости рта у пациентов с СД 2 типа [17].

Осуществлен сравнительный анализ интенсивности кариеса зубов участников с результатами ранее проведенного эпидемиологического обследования. В группу сравнения 1 вошли пациенты, обследованные в Кирове в 2022 г. [16]: 100 человек, сопоставимые по полу и возрасту. В группу сравнения 2 вошли жители России, обследованные в 2019 г.²: 17 850 человек 35–45 лет, соотношение мужчин и женщин не указано.

При статистической обработке использовано программное обеспечение Statistica 10 for Windows и Microsoft Office Excel. Номинальные данные представлены с указанием абсолютных и относительных значений. Количественные данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения (англ. Mean, M) и ошибки среднего (m) ($M \pm m$); при несоответствии закону нормального распределения — медианы (англ. Median, Me), первого и третьего квартилей (англ. First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3) ($Me [Q_1; Q_3]$). Для оценки статистической значимости различий между количественными признаками

¹ ПЦР — полимеразная цепная реакция.

² Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина [и др.]. М.: МГМСУ, 2019. 304 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/QATLMU>.

в основной группе и группе сравнения 1 использовался *U*-тест Манна — Уитни. При проведении статистических тестов пороговая величина уровня значимости *p* принималась равной 0,05. При анализе отличий в основной группе и группе сравнения 2 статистические методы обработки не использовались в связи с отсутствием показателей стоматологического статуса обследованных группы сравнения 2.

Результаты

Заболевания СОР диагностированы у всех пациентов основной группы (50/50 (100 %)). При изучении структуры поражения СОР выявлены катаральный стоматит с иктеричностью слизистых оболочек нёба (47/50 (94 %)), десквамативный глоссит (30/50 (60 %)), хронический рецидивирующий афтозный стоматит (16/50 (32 %)), эрозивный стоматит (6/50 (14 %)). Патологические изменения СОР отличались комбинативностью проявлений. Так, среднее число нозологических форм поражения составило $(2,00 \pm 0,25)$ ед. (рис. 2–4).

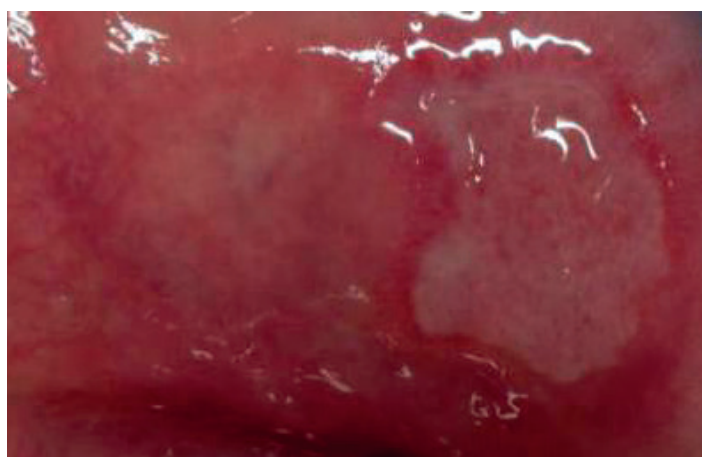


Рис. 2. Хроническая рецидивирующая афта ТК 23
(по Б. Роэду-Петерсену и Г. Ренstrup, 1969)

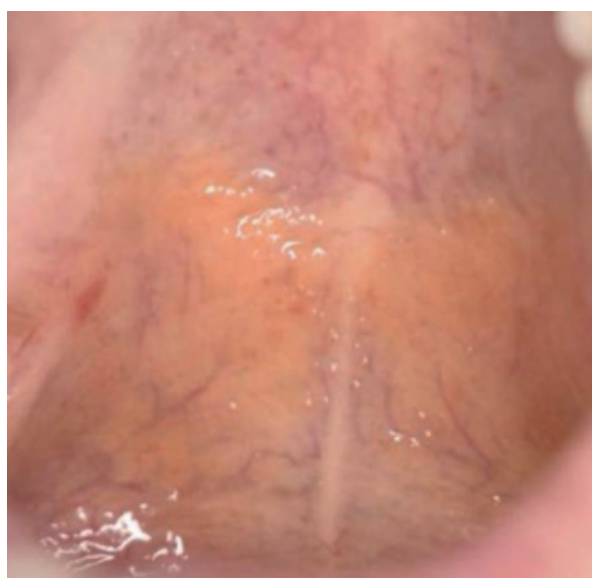


Рис. 3. Катаральный стоматит. Иктеричность слизистой оболочки ТК 53, 54, 51, 52
(по Б. Роэду-Петерсену и Г. Ренstrup, 1969)



Рис. 4. Десквамативный глоссит ТК 40, 44, 45
(по Б. Роэду-Петерсену и Г. Ренstrup, 1969)

Распространенность кариеса зубов в основной группе составила 100 %, (таблица). Лица, включенные в эпидемиологическое обследование в 2022 г., не имели диагностированного НАСГ и были использованы в качестве группы сравнения 1. Данные представлены в виде $M \pm m$ для удобства сравнения с показателями населения России (группа сравнения 2), которые приведены именно в таком виде.

Структура интенсивности кариеса в группах сравнения, $M \pm m$

Группа	КПУ	К	П	У
Основная группа — пациенты с НАЖБП (2024 г.; $n = 50$)	$12,92 \pm 0,30$	$3,90 \pm 0,26$	$2,94 \pm 0,17$	$6,06 \pm 0,31$
Группа сравнения 1 — население Кирова (2022 г.; $n = 100$)	$14,00 \pm 0,50$	$3,80 \pm 0,40$	$7,00 \pm 0,90$	$3,20 \pm 0,40$
Группа сравнения 2 — население России (2019 г.; $n = 17\,850$)	14,2	2,99	6,29	4,92
$P_{1:2}$	0,210	0,660	0,030	0,004

Примечания: К — зубы с наличием кариеса; П — запломбированные зубы; У — удаленные зубы.

Суммарный индекс КПУ практически идентичен в основной группе и группе сравнения 1, но вклад разных составляющих существенно отличается. В структуре индекса КПУ доминирует составляющая У — количество отсутствующих зубов в основной группе оказалось в 2 раза выше, чем среди населения без диагностированного НАСГ (таблица). Показатели, характеризующие наличие кариеса зубов (К), существенно не различаются. Количество зубов с пролеченным кариесом (П) оказалось существенно ниже в группе с НАЖБП.

При оценке уровня гигиены полости рта у большинства пациентов основной группы он соответствует удовлетворительному — средний показатель ИГР-У составил ($1,56 \pm 0,10$) ед. Заболевания пародонта констатированы у всех обследуемых (50/50 (100 %)). Только у 8/50 (16 %) пациентов не было кровоточивости десен, значение SBI составило ($0,96 \pm 0,16$).

Оценка биохимических параметров ротовой жидкости показала, что общая антиоксидантная активность у пациентов с НАЖБП в среднем равна ($0,048 \pm 0,002$) у.е., что ниже значений, характерных для практически здоровых лиц: по данным Л. В. Бельской и др. [19],

значение этого показателя у здоровых составляло $(0,058 \pm 0,003)$ у.е. Этот факт свидетельствует о развитии окислительного стресса на фоне НАЖБП. По сравнению со здоровыми лицами у обследуемых установлена повышенная концентрация Ca^{2+} в ротовой жидкости (общий кальций — $(1,43 \pm 0,07)$ ммоль/л) и фосфора ($(3,12 \pm 0,22)$ ммоль/л), что соответствует физиологической норме. Средние значения Ca^{2+} и фосфатов — $1,0\text{--}2,5$ ммоль/л и в пределах $1,6\text{--}5,0$ ммоль/л соответственно (Т. П. Вавилова, 2011; Ф. Н. Гильмиярова, 2006; Г. Ф. Коротько, 2006¹). В свою очередь, это играет важную роль в отложении зубного камня, т.к. ионы кальция нейтрализуют кислую среду воспаления $\text{pH} = (6,82 \pm 0,06)$ ед. Содержание ОБ не выходило за пределы референсных значений — $(1,59 \pm 0,14)$ г/л. Следует отметить повышенную концентрацию в ротовой жидкости среднемолекулярных пептидов — $(1\,043 \pm 47)$ у.е./г ОБ (средние показатели у практически здоровых людей — (798 ± 52) у.е./г ОБ), что свидетельствует о сниженной детоксикационной функции печени на фоне НАЖБП и подтверждает взаимосвязь биохимических параметров ротовой жидкости с функциональным состоянием печени.

При изучении состава микробиоты полости рта выявлено, что общее микробное число у больных НАЖБП составило $(2,88 \pm 0,70) \times 10^8$ КОЕ/мл. Качественный состав представлен микроорганизмами из красного, оранжевого и зеленого спектров, согласно делению видов микробиоты полости рта на микробные ассоциации по З. С. Сокрански (англ. S. S. Socransky) [20]. В клиническом материале пациентов с НАЖБП наиболее часто обнаружены пародонтопатогенные бактерии *Porphyromonas gingivalis* (39 %) и *Actinobacillus Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (37 %) (рис. 5).

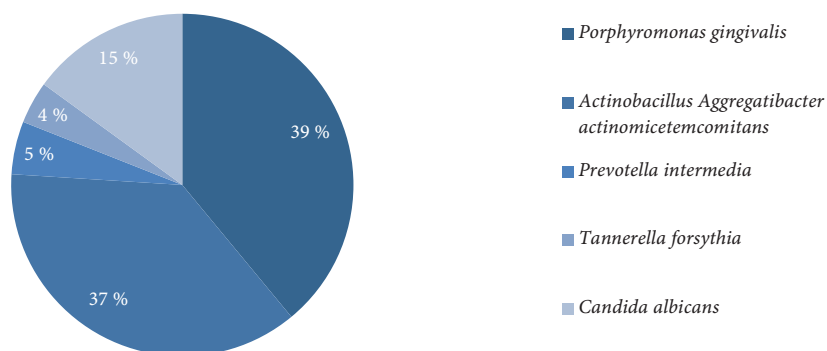


Рис. 5. Качественный состав микробиома полости рта у лиц с НАЖБП

Обсуждение

Данные, полученные в ходе исследования, соответствуют постулатам, сформулированным в ходе совместного семинара по заболеваниям пародонта и диабету [21] и в исследовании П. Прешоу и др. (англ. P. Preshaw et al. [22]): поражения пародонта и СД являются хроническими неинфекционными заболеваниями, между которыми существует двусторонняя связь. У людей с пародонтитом повышен риск резистентности к инсулину и развития СД 2 типа. По данным работ вышеупомянутых авторов [21, 22], при СД отмечаются повышение уровней интерлейкина- 1β , фактора некроза опухолей α , соотношения рецептора активатора ядерного фактора κB к остеопротегрину, окислительный стресс и экспрессия Toll-подобных рецепторов, что способствует запуску и поддержанию воспалительного процесса

¹ Вавилова Т. П., Медведев А. Е. Биологическая химия. Биохимия полости рта : учебник. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. 560 с. URL: <https://clck.ru/3LQefQ> (дата обращения: 12.11.2024).

в тканях пародонта. В нашей работе показатели, отражающие окислительный стресс, оказались выше в ротовой жидкости у пациентов с НАЖБП, что является неблагоприятным фактором, способствующим развитию и прогрессированию поражения пародонта.

Кроме того, нами показано, что у пациентов с НАЖБП отмечены изменения микробиоты полости рта с преобладанием пародонтогенных бактерий. Роль изменений микробиоты желудочно-кишечного тракта в возникновении НАЖБП изучалась в ходе многих научных исследований [23–25], в качестве возможных механизмов, определяющих роль кишечной микробиоты в развитии НАЖБП, фигурируют индукция измененного иммунного ответа метаболитами кишечного происхождения, транслокация бактерий и бактериальных продуктов через воротную вену и даже выработка эндогенного этанола. В работе М.В. Яковлевой [26] отмечены особенности микрофлоры полости рта у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, ключевое звено которого — инсулинорезистентность — является одним из основных факторов патогенеза НАЖБП: в ротовой жидкости обнаруживаются *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Klebsiella spp.*, в небольшом количестве присутствуют *Neisseria spp.*, *Fusobacterium spp.* В ходе проведенного нами исследования отмечено преобладание парадонтогенной флоры в полости рта у пациентов с НАЖБП.

Связь между возникновением НАЖБП и патологией твердых тканей зубов, пародонта и слизистой полости рта может быть связана с питанием в патогенезе этих нарушений. Значение высокого содержания быстрых углеводов в рационе с возникновением стоматологической патологии доказана многочисленными исследованиями. По поводу НАЖБП имеется ряд работ, отмечающих связь заболевания с высоким потреблением простых углеводов, в т.ч. сахарозы, фруктозы и глюкозы [27], а также роль этого типа питания в изменении состава микробиома желудочно-кишечного тракта [28].

В сравнительном анализе интенсивности кариеса зубов пациентов с НАЖБП с данными эпидемиологического обследования, проведенного в 2022 г. в Кирове и 2019 г. в России, демонстрируется преобладание показателя количества удаленных зубов (в 2 раза), что определяет необходимость возмещения дефектов зубного ряда, лечения кариеса зубов. Более высокий вклад удаленных зубов, по сравнению с пролеченными в структуру КПУ у лиц с НАЖБП, может говорить о роли заболеваний пародонта в потере зубов, более быстром прогрессировании поражения пародонта и твердых тканей зубов, что ведет к более ранней их утрате. Хронический пародонтит может быть следствием системных стоматологических заболеваний. Роль поражения пародонта, приводящего к потере зубов, подтверждается наличием в нем воспалительных процессов у всех обследованных пациентов. В исследовании А.А. Акинугбе и др. (англ. А.А. Akinkugbe et al.) показано, что пародонтит положительно связан с более высокими шансами возникновения НАЖБП [29].

Возможными этиопатогенетическими механизмами, ответственными за связь патологии полости рта и НАЖБП, являются особенности питания с преобладанием простых углеводов, изменения микробиома желудочно-кишечного тракта, преобладание провоспалительных реакций в иммунном ответе.

Заключение

Таким образом, стоматологический статус больных НАЖБП отражают высокие значения распространенности кариеса зубов, поражений слизистой оболочки полости рта и воспалительных заболеваний пародонта, которые отличаются комбинативностью. Неблагоприятные изменения биохимического состава ротовой жидкости и микрофлоры полости

рта способствуют развитию и хронизации патологических процессов. Определена необходимость комплексного лечения пациентов с НАЖБП, в т. ч. проведение гигиенических мероприятий, лечение заболеваний слизистой оболочки рта, пародонта, санация полости рта, протезирование.

Список источников | References

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. DOI: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. DOI: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
3. Younossi ZM, Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: Time for action. *Diabetes Spectrum*. 2024;37(1):9–19. DOI: <https://doi.org/10.2337/dsi23-0010>.
4. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesa CM, Toma MM, Bustea C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: Pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. *Diagnostics*. 2021;11(4):689. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
5. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaya EB, Balanova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: Associations with sociodemographic indicators and behavioural risk factors (ESSE-RF-2 data). *Cardiovascular Therapeutics and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
6. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Advances in Therapy*. 2019;36(7):1574–1594. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00960-3>.
7. Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2023;119(9):1787–1798. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad095>.
8. Caturano A, Acierno C, Nevola R, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenesis to clinical impact. *Processes*. 2021;9(1):135. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr9010135>.
9. Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2023;78(2):415–429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.020>.
10. Ma M, Xie W, Li X. Identification of autophagy-related genes in the progression from non-alcoholic fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:3163–3176. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S317785>.
11. Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical Reports*. 2016;5(3):267–276. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2016.718>.
12. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-16>.
13. Akinkugbe AA, Slade GD, Barritt AS, Cole SR, Offenbacher S, Petersmann A, et al. Periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease, a population-based cohort investigation in the study of health in pomerania. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;44(11):1077–1087. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12800>.
14. Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017;12(12): e0185902. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185902>.
15. Gileva O, Libik T, Kobus A, Bondarenko E, Beleva N, Podgorniy R. Comprehensive assessment of the impact of toothpastes on the oral mucosa and the red border of the lips (clinical and sociological study) (part II). *The Dental Institute*. 2008;(3):56–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/mwhiev>.
16. Gabriélian NI, Lipatova VI. Opyt ispol'zovaniia pokazatelia srednykh molekul v krovi dlia diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detei [Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children]. *Laboratornoe Delo*. 1984;(3):138–140. (In Russ.). PMID: <https://pubmed.gov/6200672>.
17. Gromova SN, Zhukov SA, Zaboiev AA, Kotelnikov LS, Orlova AI, Prokushev IM, et al. Assessment of the dental status in patients with type 2 diabetes. *Vyatka Medical Bulletin*. 2024;2(82):12–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2024-2-12-16>.
18. Kaisina TN, Guzhavina NA, Maltseva OA, Gromova SN, Tolmacheva II, Medvedeva MS, et al. Comparative characteristics of the stomatological status of the population of the city of Kirov and the Russian Feder-

- ation in different age groups in time aspect. *Vyatka Medical Bulletin*. 2023;2(78):85–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-2-85-88>.
19. Belskaya LV, Sarf EA, Kosenok VK, Massard Zh. Antioxidant activity of human mixed saliva in norm. *Human Ecology*. 2017;24(6):36–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-6-36-40>.
 20. Socransky SS. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1979;6(7):16–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1979.tb02114.x>.
 21. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(2):138–149. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12808>.
 22. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *British Dentistry Journal*. 2019;227(7):577–584. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>.
 23. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nature Communications*. 2020;11:4982. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>.
 24. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–609. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.26093>.
 25. Méndez-Sánchez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, et al. Global multi-stakeholder consensus on the redefinition of fatty liver disease. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022;7(5):388–390. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00062-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00062-0).
 26. Yakovleva MV, Chervinets VM, Chervinets YuV, Smirnova LE. Gut and oral microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020; 64(4):101–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2020.04.101-105>.
 27. Porto A, Pan Z, Zhou V, Sokol RG, Klaczekiewicz K, Sundaram SS. Macronutrient and micronutrient intake in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: the association with disease severity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022;75(5):666–674. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003578>.
 28. Tilg H, Adolph TE, Dudek M, Knolle P. Non-alcoholic fatty liver disease: The interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nature Metabolism*. 2021;3:1596–1607. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00501-9>.
 29. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, Cole SR, Lerch M, Mayerle J, et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *Journal of Dental Research*. 2017;96(12):1392–1399. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034517720924>.

Информация об авторах

Татьяна Николаевна Кайсина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: kardynova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7782>

Светлана Николаевна Громова — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: gromovnasn@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8709-131X>

Екатерина Петровна Колеватых — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: hibica@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Антон Вячеславович Еликов — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры химии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: anton_yelikov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-8556>

Елена Александровна Леушина — старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: lenalexandrovna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0847-277X>

Надежда Евгеньевна Кушкова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: nku-jw@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3468-3630>

Ольга Александровна Мальцева — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: oadoc@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4941-3485>

Михаил Андреевич Титов — студент стоматологического факультета, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: titov.mikhaylo@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7172-8735>

Динара Дилшодовна Турдиева — студент стоматологического факультета, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: turdieva02@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5086-2720>

Мария Сергеевна Черемискина — студент стоматологического факультета, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия.

E-mail: m.cheremiskina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3553-2938>

Information about the authors

Tatyana N. Kaisina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: kardynova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7782>

Svetlana N. Gromova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: gromovasn@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8709-131X>

Ekaterina P. Kolevatykh — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virusology, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: hibica@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Anton V. Elikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Chemistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: anton_yelikov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-8556>

Elena A. Leushina — Senior Lecturer of the Department of Internal Medicine, Kirov State Medical University, Kirov, Russia

E-mail: lenalexandrovna@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0847-277X>

Nadezhda E. Kushkova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: nku-jw@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3468-3630>

Olga A. Maltseva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: oadoc@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4941-3485>

Mikhail A. Titov — Specialist's Degree Student of the Faculty of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: titov.mikhaylo@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7172-8735>

Dinara D. Turdieva — Specialist's Degree Student of the Faculty of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: turdieva02@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5086-2720>

Maria S. Cheremiskina — Specialist's Degree Student of the Faculty of Dentistry, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

E-mail: m.cheremiskina@yandex.ru

ORCID <https://orcid.org/0009-0007-3553-2938>

Рукопись получена: 20 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 15 марта 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 20 February 2025. Revised: 15 March 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 618.3-06:616.891-036.1

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.21><https://elibrary.ru/AJPJHD>

Медико-социальный портрет, течение и исходы беременности у женщин с высоким уровнем тревожности

Кристина Сергеевна Смолякова¹, Марина Владимировна Асташкина²✉, Валентина Федоровна Долгушина², Илона Владимировна Курносенко², Татьяна Владимировна Козырева²

¹ Центр акушерства и гинекологии № 1, Челябинск, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ astashkina-marina83@mail.ru

Аннотация

Тревожные состояния у беременных являются распространенным расстройством психического здоровья во время беременности. На психоэмоциональный статус беременных оказывают влияние такие факторы, как возраст, доход, семейное положение, статус занятости. В большинстве случаев беременные с высоким уровнем тревожности имеют более осложненное течение беременности и родов. В связи с этим определение особенностей психоэмоционального состояния женщины во время беременности остается актуальным.

Цель исследования — определить особенности медико-социального портрета, течения беременности и акушерских исходов у пациенток с высоким уровнем тревожности.

Материалы и методы. На основании психологического тестирования с использованием тестов для определения личностного уровня тревожности проведена сравнительная оценка уровня тревожности 100 первобеременных женщин за 2013–2016 гг. и 100 пациенток за 2018–2021 гг. Изучены медико-социальный портрет, особенности течения беременности, акушерские и перинатальные исходы у 16 пациенток с высоким уровнем тревожности за 2013–2016 гг. (группа 1) и 21 — за 2018–2021 гг. (группа 2).

Результаты. У беременных с высоким уровнем тревожности за 2013–2016 и 2018–2021 гг. социальный статус претерпел изменения. Пациентки из группы 1 в большинстве случаев статистически значимо чаще были служащими, наметилась тенденция к уменьшению количества замужних женщин и увеличению пациенток, состоящих в незарегистрированном браке. Пациентки с высоким уровнем тревожности в обеих временных когортах имели осложнения гестационного периода, такие как токсикоз I половины беременности, угроза прерывания беременности, умеренная преэклампсия. Доля преждевременных родов за 2013–2016 и 2018–2021 гг. остается стабильно высокой. При этом наблюдается осложненное течение своевременных родов.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об определении особенностей психоэмоционального состояния женщины во время гестационного периода для персонифицированного подхода тактики ведения беременности в целях профилактики неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональный статус, личностная тревожность, акушерские и перинатальные исходы, преждевременные роды

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (версия 2013 г.). Статья подготовлена в рамках диссертационного исследования, одобренного локальным этическим комитетом Челябинской государственной медицинской академии (ныне — Южно-Уральский государственный медицинский университет) (протокол № 9 от 9 июня 2012 г.).

Для цитирования: Медико-социальный портрет, течение и исходы беременности у женщин с высоким уровнем тревожности / К. С. Смолякова, М. В. Асташкина, В. Ф. Долгушина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 21–29. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.21>. EDN: <https://elibrary.ru/AJPJHD>.

Medical and Social Portrait, Course and Outcomes of Pregnancy in Women with High Levels of Anxiety

Kristina S. Smolyakova¹, Marina V. Astashkina²✉, Valentina F. Dolgushina²,
Ilona V. Kurnosenko², Tatyana V. Kozyreva²

¹ Center of Obstetrics and Gynecology No. 1, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ astashkina-marina83@mail.ru

Abstract

The psychoemotional status of pregnant women is influenced by factors such as age, income, marital status, and employment status. Pregnant women with high levels of anxiety have a more complicated course of pregnancy and childbirth. The definition of the features of a woman's psychoemotional state during pregnancy remains relevant.

The aim of the study is to determine the features of the medical and social profile, the course of pregnancy and obstetric outcomes in patients with high levels of anxiety.

Materials and methods. Psychological testing was conducted to determine the personal level of anxiety in 100 pregnant women for the period 2013–2016 and in 100 patients for 2018–2021. The medical and social portrait, the course of pregnancy and its outcomes were studied in 16 patients with high levels of anxiety for the period 2013–2016 (group 1) and in 21 — for the period 2018–2021 (group 2).

Results. Patients from the 2018–2021 cohort were statistically significantly more likely to be employees in most cases, and there was a tendency to decrease the number of married women. Patients with high levels of anxiety in both time cohorts had complications of the gestational period such as toxicosis of the first half of pregnancy, the threat of termination of pregnancy, and moderate preeclampsia. The percentage of premature births remains consistently high.

Conclusion. The results indicate the determination of the characteristics of a woman's psycho-emotional state during the gestational period for a personalized approach to pregnancy management tactics in order to prevent unfavorable obstetric and perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, psycho-emotional status, personal anxiety, obstetric and perinatal outcomes, premature birth

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

Conformity with the principles of ethics. All patients provided written informed consent to take part in the study. The research was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (2013 version). The paper was prepared as a component of a dissertation approved by the Local Ethics Committee of the Chelyabinsk State Medical Academy (now South Ural State Medical University) (protocol No. 9 dated 9 June 2012).

For citation: Smolyakova KS, Astashkina MV, Dolgushina VF, Kurnosenko IV, Kozyreva TV. Medical and social portrait, course and outcomes of pregnancy in women with high levels of anxiety. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):21–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.21>. EDN: <https://elibrary.ru/AJPJHD>.

© Смолякова К. С., Асташкина М. В., Долгушина В. Ф., Курносенко И. В., Козырева Т. В., 2025

© Smolyakova K. S., Astashkina M. V., Dolgushina V. F., Kurnosenko I. V., Kozyreva T. V., 2025

Актуальность

Психические расстройства являются серьезной социальной и медицинской проблемой. В современном мире наблюдается тенденция к росту распространенности депрессии и тревожности у населения, женщины во время беременности не являются исключением (от 6,0 % до 57,0 % и от 8,5 % до 44,4 % соответственно) [1–3]. В настоящее время значительная часть женщин (примерно 20–25 %) испытывает тревожные расстройства в период

гестации [4–7]. Тревога выражается неприятным эмоциональным состоянием, которое характеризуется беспредметным чувством напряжения, ожидания неблагоприятного развития событий. При этом именно тревожность может оказывать неблагоприятное влияние и превратить беременность в мучительное и неприятное событие в жизни женщины, вызывая множество физиологических и психосоциальных изменений [8, 9].

По данным литературы за последние 5 лет, особое влияние на психоэмоциональный статус беременных женщин оказывают такие факторы, как возраст, доход, семейное положение, образование и статус занятости [10–12]. Так, в работе И. Ешилчынар и др. (*тур.* İ. Yeşilçınar et al.) при анализе 203 женщин установлено, что возраст, паритет, доход, статус занятости повлияли на уровень тревожности беременных женщин [10]. Результаты исследований показывают изменения медико-социального портрета у первобеременных женщин во временном аспекте. Прежде всего, следует отметить увеличение среднего возраста, что может быть связано с повышением профессиональной роли женщины в обществе [13, 14].

Тревожные расстройства у женщин связаны с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами. Отмечено, что в большинстве случаев беременные с высоким уровнем тревожности имеют более осложненное течение беременности. В нескольких исследованиях стресс или тревожность во время беременности рассматривают как мощный и независимый предиктор преждевременных родов [15–17]. Антенатальная тревожность может быть ассоциирована с преэклампсией, задержкой роста плода, послеродовой депрессией [18–20]. Материнская тревожность имеет негативные последствия для развития новорожденных. Существует совокупность доказательств того, что тревожные расстройства матери могут привести к возникновению эмоциональных и когнитивных проблем у детей, таких как дефицит внимания, гиперактивность, задержка речевого развития, развитие ожирения [21–24]. Выявление пренатальной тревожности и связанных с ней факторов может помочь в разработке стратегий ведения беременности для определения женщин с высоким риском, которым необходима помощь, для минимизирования рисков возникновения акушерских осложнений.

Цель исследования — определить особенности медико-социального портрета, течения беременности и акушерских исходов у пациенток с высоким уровнем тревожности.

Материалы и методы

На основании психологического тестирования проведена сравнительная оценка уровня тревожности 100 первобеременных женщин за период 2013–2016 гг. и 100 пациенток за период 2018–2021 гг. Для определения личностного уровня тревожности проведено анкетирование респонденток по шкале тревоги Спилбергера, адаптированной Ханиным¹. При изучении уровня тревожности у пациенток статистически значимых различий в когортных группах с низким, умеренным и высоким уровнями тревожности не выявлено, но отмечается тенденция к увеличению количества пациенток с высоким уровнем тревожности (2013–2016 гг. — 16/100 (16 %); 2018–2021 гг. — 21/100 (21 %)) (табл. 1).

Для прохождения анкетирования респондентки должны были соответствовать следующим критериям включения: возраст женщины 18–45 лет; первая, одноплодная, спонтанно наступившая беременность; I триместр; диспансерное наблюдение беременной

¹ Батаршев А. В. Базовые психологические свойства и профессиональное самоопределение личности : практическое руководство по психологической диагностике. СПб. : Речь, 2005. 208 с. EDN: <https://elibrary.ru/TJOLXD>.

в женской консультации; информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: соматическая патология в стадии декомпенсации; психические заболевания в стадии обострения.

Таблица 1

Уровень тревожности в 2013–2016 и 2018–2021 гг., абс. (отн.)

Уровень тревожности	2013–2016 гг. ($n = 100$)	2018–2021 гг. ($n = 100$)
Низкий	18 (18,0)	9 (9,0)
Умеренный	66 (66,0)	70 (70,0)
Высокий	16 (16,0)	21 (21,0)

С учетом информационных перегрузок, политических и социальных изменений, способствующих нарастанию тревожности в современном мире, особый интерес представляет изучение особенностей медико-социального портрета и течения беременности у пациенток с высоким уровнем тревожности в разные временные периоды проводимого нами исследования.

Изучены медико-социальный портрет, особенности течения беременности, акушерские и перинатальные исходы у пациенток с высоким уровнем тревожности: 16 — 2013–2016 гг. (группа 1); 21 — 2018–2021 гг. (группа 2).

Для расчета показателей описательной статистики использован пакет статистических программ SPSS Statistics 22 (IBM, США). В связи с ненормальным распределением данных по критерию Колмогорова — Смирнова для дальнейшей обработки материала использованы непараметрические методы математической статистики. Для описания количественных признаков вычислялись медиана (*англ.* Median, Me), первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных показателей — абс./общ. (отн.). Для определения связи между качественными данными групп через таблицы сопряженности 2×2 использован χ^2 -критерий Пирсона, а при частоте менее 5 — точный критерий Фишера. За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения p -уровня, не превышающий 0,050.

Результаты

Средний возраст пациенток в группе 1–28 [24; 32] лет; группе 2–30 [27; 33] лет. Отмечена статистически незначимая ($p = 0,758$) динамика увеличения среднего возраста у первобеременных женщин.

Претерпел изменения и социальный статус беременных женщин с высоким уровнем тревожности (табл. 2). Статистически значимо увеличилось количество служащих: 4/16 (25,0%) в группе 1 и 12/21 (57,1%) в группе 2 ($p = 0,051$). Среди работающих доля занятых физическим трудом без статистической значимости уменьшилась: 9/16 (56,3%) и 6/21 (28,6%) в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,089$).

По показателю «Семейное положение» не выявлено статистически значимых отличий, однако наметилась тенденция к уменьшению количества замужних женщин и увеличению тех, кто состоит в незарегистрированном браке.

Таблица 2

Социальный портрет у обследованных женщин, абс. (отн.)

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 21)	p
Образование:			
высшее	13 (81,3)	17 (81,0)	0,982*
среднее специальное	3 (18,7)	4 (19,0)	1,000†
Социальный статус:			
рабочие	9 (56,3)	6 (28,7)	0,089*
служащие	4 (25,0)	12 (57,1)	0,051*
домохозяйки	1 (6,2)	2 (9,5)	0,432†
учащиеся	2 (12,5)	1 (4,7)	0,324†
Семейное положение:			
зарегистрированный брак	8 (50,0)	10 (47,6)	0,886*
незарегистрированный брак	4 (25,0)	7 (33,3)	0,583*
одинокая	4 (25,0)	4 (19,1)	0,705†

Примечания: * по χ^2 -критерию Пирсона; † по точному критерию Фишера.

При изучении структуры и частоты соматической патологии у беременных женщин в динамике за 5 лет статистически значимых различий в группах исследования не выявлено. Однако установлено, что экстрагенитальную патологию имела практически каждая вторая пациентка группы 2 (9/21 (42,9 %)), каждая четвертая женщина группы 1 (4/16 (25,0 %)) ($p = 0,206$). Структура соматической патологии в рассматриваемые периоды практически не изменилась: лидирующее место занимают болезни органов пищеварения (хронический гастрит).

При анализе данных об использовании методов контрацепции выявлено, что статистически чаще противозачаточные гормональные средства применяли пациентки группы 2 (6/21 (28,6 %)), тогда как женщины группы 1 полностью игнорировали этот метод (0/16 (0 %)) ($p = 0,019$). Остальные способы контрацепции (барьерный и прерванный половой акт) с одинаковой частотой применялись в обеих группах обследуемых женщин. Из гинекологического анамнеза установлено, что статистически значимой разницы по частоте встречаемости нозологических форм гинекологической патологии в группах исследования не выявлено. Однако стоит отметить, что в анамнезе пациенток наиболее частым гинекологическим заболеванием явилась дисменорея: 6/16 (37,5 %) в группе 1, 8/21 (38 %) в группе 2 ($p = 0,970$).

При изучении особенностей течения беременности у обследованных пациенток (табл. 3) выявлено, что угрозы прерывания беременности и преждевременных родов с одинаковой частотой регистрировались в исследуемых группах: 1–9/16 (56,3 %) и 4/16 (25,0 %); 2–11/21 (52,4 %) и 6/21 (28,6 %) соответственно. Токсикоз первой половины беременности осложнял течение гестационного периода у каждой четвертой пациентки в группе 1 (4/16 (25,0 %)) и практически у каждой третьей в группе 2 (6/21 (28,5 %)) ($p = 0,809$). Преэклампсия умеренной степени в группе 2 выявлялась в 2 раза реже (3/21 (14,2 %)) по сравнению с группой 1 (5/16 (31,3 %)), однако статистически значимой разницы по этому показателю нет ($p = 0,254$).

Таблица 3

Особенности течения настоящей беременности у обследованных женщин, абс. (отн.)

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 21)	p
Угроза прерывания беременности	9 (56,3)	11 (52,4)	0,815*
Угроза преждевременных родов	4 (25,0)	6 (28,6)	0,809*
Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период	5 (31,3)	7 (33,3)	0,893*
Цервикагинальные инфекции	2 (12,5)	2 (9,5)	1,000†
Токсикоз I половины беременности	4 (25,0)	6 (28,5)	0,809†
Преэклампсия умеренной степени	5 (31,3)	3 (14,2)	0,254†
Плацентарная недостаточность	4 (25,0)	4 (19,0)	0,705†
Многоводие	1 (6,3)	1 (4,7)	1,000†

Примечания: * по χ^2 -критерию Пирсона; † по точному критерию Фишера.

При оценке данных ультразвукового исследования и доплерометрии статистически значимых изменений не выявлено. Однако необходимо отметить, что нарушение маточного кровотока чаще регистрировалось в группе 1 (4/16 (25,0%)) по сравнению с группой 2 (2/21 (9,5%)) ($p = 0,371$).

При анализе акушерских исходов установлено, что своевременные роды в группе 1 регистрировались у 13/16 (81,3%) респонденток, в группе 2–14/21 (66,6%). У этих женщин быстрые роды произошли чаще в группе 1 (3/13 (23,1%)) по сравнению с группой 2 (2/14 (14,3%)) ($p = 1,000$). Клинически узкий таз диагностировался только в группе 2 (2/14 (14,3%)) и полностью отсутствовал в группе 1 (0/13 (0%)) ($p = 0,481$). Аномалии родовой деятельности осложняли течение родов у каждой второй пациентки обеих групп: 1–6/13 (46,2%); 2–7/14 (50,0%) ($p = 0,293$). Дистресс плода в родах с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах: 1–4/13 (30,8%); 2–4/14 (28,6%) ($p = 1,000$).

Таблица 4

Особенности своевременных родов у обследованных женщин, абс. (отн.)

Показатель	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 14)	p
Экстренное оперативное родоразрешение	4 (30,8)	6 (42,9)	0,695*
Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенном сроке	2 (15,4)	3 (21,4)	1,000†
Быстрые роды	3 (23,1)	2 (14,3)	1,000†
Аномалии родовой деятельности	6 (46,2)	7 (50,0)	0,293*
Клинически узкий таз	0 (0)	2 (14,3)	0,481†
Дистресс плода	4 (30,8)	4 (28,6)	1,000†

Примечания: * по χ^2 -критерию Пирсона; † по точному критерию Фишера.

Спонтанные преждевременные роды в группе 2 наблюдались у каждой третьей женщины (7/21 (33,3%)), в группе 1–3/16 (18,7%) ($p = 0,322$). Структура таких родов в группах 1 и 2: ранние преждевременные (28,0–31,6 недель) — 1/3 (33,3%) и 2/7 (28,6%); преждевременные (32,0–33,6 недель) — 2/3 (66,7%) и 3/7 (42,8%); поздние преждевременные (34,0–36,6 недель) — 1/3 (33,3%) и 2/7 (28,6%) соответственно.

Дети, рожденные у женщин группы 2, чаще находились в условиях палаты интенсивной терапии (3/21 (33,3%)) по сравнению с новорожденными пациенток группы 1 (3/16 (18,8%)) ($p = 0,322$).

Почти каждый второй ребенок из группы 1 (7/16 (43,6%)) имел 6–7 баллов по шкале Апгар, тогда как в группе 2 эту оценку имел практически каждый третий новорожденный (6/21 (28,6%)) ($p = 0,338$).

Обсуждение

По результатам нашего исследования выявлено, что при изучении медико-социального портрета женщин во временном аспекте претерпел изменения социальный статус. В когорте женщин 2018–2021 гг. статистически значимо увеличилось количество служащих, при этом незначимо уменьшилось количество замужних, кроме того, в 2 раза больше у этих пациенток выявлялась соматическая патология. Возможно, это связано с изменениями социально-экономических установок современных женщин.

Полученные данные настоящей работы соответствуют исследованиям по рассматриваемой проблеме. В недавних работах отечественные (И. А. Салов и др.) [1] и зарубежные (Л. Дейвс и др. (англ. L. Dawes et al.)) [15] авторы пришли к выводу, что уровень тревожности беременных играет роль в генезе преждевременных родов. Это подтверждается данными нашего исследования. Отмечено, что у указанной категории беременных доля преждевременных родов за прошедшие 5 лет остается стабильно высокой. В ряде публикаций представлены доказательства того, что у пациенток с высоким уровнем тревожности отмечается осложненное течение беременности [25]. Так, Дж. Д. Ранкл и др. (англ. J. D. Runkle et al.) получили подтверждение того, что стресс или тревожность связаны с более высоким риском гипертензивных расстройств во время беременности, а также более высоким риском преждевременных родов и низкого веса младенцев при рождении [18].

При проведении нашей работы мы выявили, что у пациенток с высоким уровнем тревожности в обеих временных когортах имели осложнения беременности и родов, такие как токсикоз первой половины беременности, угроза прерывания беременности, умеренная преэклампсия, аномалии родовой деятельности, дистресс плода. Согласно полученным результатам, дифференцированный подход к определению особенностей психоэмоционального состояния женщины во время беременности остается актуальным.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности выявления особенностей психоэмоционального состояния женщины во время гестационного периода для персонализированного подхода тактики ведения беременности в целях профилактики неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Список источников | References

1. Salov IA, Naumova YuV, Parshin AV, Lomovitskaya MV. Psychological status of women with miscarriage. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):740–750. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.462>.
2. Kazemi A, Dadkhah A. Changes in prenatal depression and anxiety levels in low risk pregnancy among Iranian women: A prospective study. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2022;14(1):e12419. DOI: <https://doi.org/10.1111/appy.12419>.
3. Koc E, Baltaci N, Bal S. Does telecounseling reduce anxiety and depression during pregnancy? A randomized controlled trial. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2023;69(6):e20221213. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221213>.

4. Roddy Mitchell A, Gordon H, Atkinson J, Walker SP, Middleton A, Tong S, et al. Prevalence of perinatal anxiety and related disorders in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2023;6 (11): e2343711. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43711>.
5. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2017;210(5):315–323. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187179>.
6. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The prevalence of anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A multivariate Bayesian meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2019; 80(4):18r12527. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.18r12527>.
7. Domínguez-Solís E, Lima-Serrano M, Lima-Rodríguez JS. Non-pharmacological interventions to reduce anxiety in pregnancy, labour and postpartum: A systematic review. *Midwifery*. 2021;102:103126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.103126>.
8. Mazurova L, Kelchikova S, Moskaleva E, Dubovitskaya Z, Malinovskaya N. Assessment of anxiety and related factors in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3):66–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.66-72>.
9. Bedaso A, Adams J, Peng W, Sibbritt D. The relationship between social support and mental health problems during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*. 2021;18(1):162. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01209-5>.
10. Yeşilçınar İ, Acavut G, Güvenç G. Anxiety during the pregnancy and affecting factors: A cross-sectional study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;307(1):301–309. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06590-5>.
11. Saridi M, Toska A, Latsou D, Chondropoulou MA, Matsioulas A, Sarafis P. Assessment of quality of life and psycho-emotional burden in pregnant women in Greece. *European Journal of Midwifery*. 2022;22(6):13. DOI: <https://doi.org/10.18332/ejm/145963>.
12. Insan N, Weke A, Forrest S, Rankin J. Social determinants of antenatal depression and anxiety among women in South Asia: A systematic review & meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263760. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263760>.
13. Radzinskii VE. Portrait of a modern patient: Signs of modernity. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):7–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2020200617>.
14. Belotserkovtseva LD, Ivannikov SE, Borisova TD. Influence of maternal age on the course and outcomes of pregnancy at the first birth. (Single-center study). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21(4):48–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104148>.
15. Dawes L, Waugh JJS, Lee A, Groom KM. Psychological well-being of women at high risk of spontaneous preterm birth cared for in a specialised preterm birth clinic: A prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(3):e056999. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056999>.
16. Gondane P, Kumbhakarn S, Maity P, Kapat K. Recent advances and challenges in the early diagnosis and treatment of preterm labor. *Bioengineering*. 2024;11(2):161. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering11020161>.
17. Khalesi ZB, Bokaie M. The association between pregnancy-specific anxiety and preterm birth: A cohort study. *African Health Sciences*. 2018;18(3):569–575. DOI: <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i3.14>.
18. Runkle JD, Risley K, Roy M, Sugg MM. Association between perinatal mental health and pregnancy and neonatal complications: A retrospective birth cohort study. *Women's Health Issues*. 2023;33(3):289–299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.whi.2022.12.001>.
19. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Tomlinson G, Vigod SN, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antenatal anxiety on postpartum outcomes. *Archives of Women's Mental Health*. 2019;22(5):543–556. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0930-2>.
20. Gopalan P, Spada ML, Shenai N, Brockman I, Keil M, Livingston S, et al. Postpartum depression-identifying risk and access to intervention. *Current Psychiatry Reports*. 2022;24(12):889–896. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01392-7>.
21. Rogers A, Obst S, Teague SJ, Rossen L, Spry EA, Macdonald JA, et al. Association between maternal perinatal depression and anxiety and child and adolescent development: A meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2020; 174(11):1082–1092. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2910>.
22. Polte C, Junge C, von Soest T, Seidler A, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S. Impact of maternal perinatal anxiety on social-emotional development of 2-year-olds, a prospective study of Norwegian mothers and their offspring: The impact of perinatal anxiety on child development. *Maternal and Child Health Journal*. 2019;23(3):386–396. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2684-x>.
23. Madigan S, Oatley H, Racine N, Fearon RMP, Schumacher L, Akbari E, et al. A meta-analysis of maternal prenatal depression and anxiety on child socioemotional development. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(9):645–657.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.012>.
24. Vitt N, Vecchi M, James J, Belot M. Maternal stress during pregnancy and children's diet: Evidence from a population of low socioeconomic status. *Nutrition*. 2022;93:111423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111423>.

25. Arvanitidou O, Kosmas I, Michalopoulos CK, Doumanidou M, Ierodiakonou-Benou I, Athanasiadis A, et al. The impact of stress and depression on the outcome of human gestation. *Cureus*. 2023; 15(11): e48700. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.48700>.

Информация об авторах

Кристина Сергеевна Смолякова — акушер-гинеколог, Центр акушерства и гинекологии № 1, Челябинск, Россия.

E-mail: kristina_s@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5016-2794>

Марина Владимировна Асташкина — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>

Валентина Федоровна Долгушина — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

Илона Владимировна Курносенко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-2983>

Татьяна Владимировна Козырева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: tanuanad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Information about the authors

Kristina S. Smolyakova — Obstetrician and Gynecologist, Center of Obstetrics and Gynecology No. 1, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kristina_s@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5016-2794>

Marina V. Astashkina — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>

Valentina F. Dolgushina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

Ilona V. Kurnosenko — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-2983>

Tatyana V. Kozyreva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: tanuanad@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Рукопись получена: 28 октября 2024. Одобрена после рецензирования: 2 января 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 28 October 2024. Revised: 2 January 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 618.3

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.30>

<https://elibrary.ru/BNVDTW>



Нарушения микроциркуляции и гемостаза у беременных с гестационной гипертензией

Татьяна Ивановна Власова✉, Татьяна Ивановна Шишканова, Алина Евгеньевна Маркина, Дарья Алексеевна Капитанова, Ольга Викторовна Кирдяшкина

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия

✉ vlasova-t.i@mrsu.ru

Аннотация

Преэклампсия и гестационная гипертензия занимают ведущие позиции в структуре патологии беременности, в связи с этим актуальность проблемы ранней диагностики гипертензивных расстройств в современном акушерстве очевидна.

Цель исследования — оценка особенностей микроциркуляции периферических тканей и состояния системы гемостаза в сопряженности с характеристиками маточно-плацентарного кровотока у беременных с гипертензивными нарушениями; определение паттернов изменений регионарной гемодинамики, значимых как предикторы возникновения и прогрессирования гипертензивных нарушений.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование беременных с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) ($n = 36$) и пациенток с умеренной преэклампсией (ПЭ) ($n = 12$); контроль — женщины с физиологическим течением беременности. Выполнены клиническая оценка состояния женщины и новорожденного, оценка периферической микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии, определение коагуляционного профиля по данным тромбоэластографии, статистический анализ данных (Statistica 13.0).

Результаты. При развитии ГАГ отмечаются увеличение скорости образования и повышение плотности кровяного сгустка при снижении фибринолитических процессов (относительно контроля на 19,33 % ($p < 0,050$) при ГАГ, 38,24 % ($p < 0,050$) при умеренной ПЭ). Отмечены изменения средних лабораторных значений, отражающих основные объемные характеристики тромбоцитов, а также увеличение их числа при ГАГ и снижение при умеренной ПЭ. При оценке микроциркуляции периферических тканей беременных обнаружено статистически значимое снижение показателя тканевой перфузии у пациенток с ГАГ и умеренной ПЭ относительно контроля на 23,10 % ($p < 0,050$) и 33,2 % ($p < 0,050$) соответственно, что сопровождалось изменением регуляции периферической микрогемодинамики.

Заключение. ГАГ и развитие умеренной ПЭ сопровождается негативной динамикой показателя микроциркуляции с напряжением механизмов ее регуляции и увеличением вклада системных регуляторных механизмов тканевой перфузии, гиперкоагуляцией. Нарушение микроциркуляции у беременных с ГАГ сопряжено с высокой частотой оперативного родоразрешения и жизнеугрожающим состоянием новорожденного.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, нарушения микроциркуляции, гестационная гипертензия, система гемостаза

Благодарности. Авторский коллектив благодарит сотрудников и руководство перинатального центра Мордовской республиканской центральной клинической больницы за возможность и техническую помощь в проведении исследований.

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом медицинского института Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарёва (протокол № 35 от 13 февраля 2023 г.). Все пациенты ознакомлены с целью и методологией исследования и дали информированное письменное согласие на участие в проекте.

Для цитирования: Нарушения микроциркуляции и гемостаза у беременных с гестационной гипертензией / Т. И. Власова, Т. И. Шишканова, А. Е. Маркина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 30–43. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.30>. EDN: <https://elibrary.ru/BNVDTW>.

The Disturbance of Microcirculation and Hemostasis in Pregnant Women with Gestational Hypertension

Tatyana I. Vlasova[✉], Tatyana I. Shishkanova, Alina E. Markina, Darya A. Kapitanova, Olga V. Kirdyashkina

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

✉ vlasova-t.i@mrsu.ru

Abstract

Preeclampsia (PE) and gestational hypertension (GH) occupy leading positions in the structure of pregnancy pathology and adverse perinatal outcomes. The purpose of this study was to evaluate the state of microcirculation of peripheral tissues and the hemostasis system in conjunction with proper uteroplacental circulation in pregnant women with hypertensive disorders; to determinate the patterns of changes in regional hemodynamics, significant as predictors of the occurrence and progression of hypertensive conditions.

Materials and methods. A clinical study of pregnant women with gestational hypertension (GH) ($n = 36$) and patients with preeclampsia (PE) ($n = 12$); control — women with physiologic pregnancy was performed. Clinical evaluation of the woman and newborn, assessment of peripheral microcirculation (laser Doppler flowmetry), determination of coagulation profile (thromboelastography), statistical analysis of data (Statistica 13.0) were performed.

Results. There is an increase in formation and density of blood clot with a decrease in fibrinolytic processes (relative to control by 19.33 % ($p < 0.050$) in GH, by 38.24 % ($p < 0.050$) in PE). Changes in average laboratory values included an increase in number of platelets in GH and a decrease in PE. Assessment of peripheral tissues microcirculation demonstrated a statistically significant decrease in tissue perfusion in patients with GH and PE relative to the control by 23.1 % ($p < 0.050$) and 33.2 % ($p < 0.050$) respectively, which was accompanied by changes in the regulation of microhemodynamics.

Conclusion. Development of GH and PE is accompanied by negative dynamics of microcirculation with regulation tension and an increase of contribution of systemic regulatory mechanisms of tissue perfusion, significant hypercoagulemic changes in the hemostasis system. Impaired microcirculation in pregnant women with GH is associated with a high frequency of surgical delivery and a life-threatening condition of the newborn.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, microcirculation disorders, gestational hypertension, hemostatic system

Acknowledgments. The authors would like to thank the staff and management of the Perinatal Center of the Mordovian Republican Central Clinical Hospital.

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

Conformity with the principles of ethics. The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethical Committee of the National Research Ogarev Mordovia State University (protocol No. 35 dated 13 February 2023). All patients were informed with the purpose and methodology of the study and signed informed written permission to participate in research.

For citation: Vlasova TI, Shishkanova TI, Markina AE, Kapitanova DA, Kirdyashkina OV. The disturbance of microcirculation and hemostasis in pregnant women with gestational hypertension. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):30–43. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.30>. EDN: <https://elibrary.ru/BNVDTW>.

Список сокращений

- Ад — амплитуда дыхательных колебаний
Ам — амплитуда миогенного компонента
Ан — амплитуда нейрогенного компонента
Ас — амплитуда сердечных колебаний
Аэ — амплитуда эндотелиального компонента
ГАГ — гестационная артериальная гипертензия
КВ — коэффициент вариации
ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия
МА — максимальная амплитуда колебаний
ПЭ — преэклампсия
К — время образования сгустка
М — среднее значение (*англ.* Mean)
Ме — медиана (*англ.* Median)
Q₁ & Q₃ — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)
R — время реакции
SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)
 α — угол, отражающий уровень фибриногена
 σ — среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции

Введение

Гипертензивные расстройства являются частыми осложнениями беременности (5–10 % наблюдений)¹. Являясь одной из основных причин преждевременных родов, гестационные гипертензивные расстройства влекут за собой не только перинатальные потери, но и материнскую смерть [1, 2]. Согласно современной классификации гипертензивных расстройств беременности Международного общества по изучению артериальной гипертензии во время беременности (*англ.* International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy), начальной ступенью таких глобальных осложнений, как преэклампсия (ПЭ) и эклампсия, является гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) [3, 4]. Порядка 10–15 % всех случаев материнской смертности связаны с ПЭ или эклампсией, что составляет в мире по меньшей мере 70 тыс. смертей в год [5].

В зависимости от тяжести гипертензии и степени протеинурии ПЭ принято подразделять на умеренную и тяжелую, частота встречаемости которых в России составляет 27,4 и 8,4 на 1 000 родов соответственно (по данным на 2018 г.)².

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде»³ от 2024 г. критерий умеренной ПЭ — артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией выше 0,3 г в сутки или в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч. Критерии тяжелой ПЭ включают в себя повышение систо-

¹ Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии / Всемирная организация здравоохранения. 2014. URL: <https://clck.ru/3LZLdX> (дата обращения: 30.01.2025).

² Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / М-во здравоохранения РФ. М., 2019. URL: <https://clck.ru/3LZLxh> (дата обращения: 30.01.2025).

³ Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ. URL: <https://clck.ru/3LZMEM> (дата обращения: 30.01.2025).

лического и диастолического артериального давления выше 160 и 100 мм рт. ст. соответственно и протеинурию ≥ 5 г в сутки или ≥ 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч., или хотя бы один другой параметр, свидетельствующий о присоединении полиорганной недостаточности. ГАГ также относится к группе гипертензивных расстройств, возникающих после 20 недели беременности, однако в отличие от ПЭ повышение артериального давления не сопровождается протеинурией.

Полного представления об истинных патогенетических процессах, влияющих на развитие ПЭ нет, однако традиционно механизм складывается следующим образом: развитие провоспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции влечет за собой дефектную инвазию трофобласта, приводя к нарушению нормальной имплантации и плацентации. Повышение чувствительности спиральных артерий к вазопрессорным влияниям способствует развитию гипоксии и ишемии плаценты, запускается каскад гиперкоагуляционных нарушений, включая локальный микротромбоз, что еще в большей степени ухудшает микроциркуляцию тканей. Гипоксическая среда приводит к оксидативному стрессу и системной эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в дальнейшем полиорганным поражением [6–10].

В последнее время фокус взглядов на этиопатогенез гипертензивных нарушений беременности направлен на выявление фенотипических особенностей сердечно-сосудистой системы женщины как факторов риска ПЭ. По современным представлениям выделяют две разновидности ПЭ (плацентарную (раннюю) и материнскую (позднюю)), различия между которыми состоят в гемодинамическом профиле матери и сроках клинических проявлений гипертензивного расстройства [11, 12]. Материнская ПЭ встречается у женщин с уже имеющейся эндотелиальной дисфункцией, а беременность служит лишь индуктором сосудистых осложнений. Плацентарная ПЭ развивается как итог периодических спазмов дезадаптированных к условию беременности спиральных маточных артерий. Для ранней ПЭ характерны низкий сердечный выброс и высокое сопротивление сосудистой стенки, тогда как позднее развитие ПЭ связывают с высоким ударным объемом сердца, обусловленным повышенным объемом циркулирующей крови и низким периферическим сопротивлением сосудов [12].

Несмотря на хорошо изученные механизмы возникновения гиперкоагуляции и артериальной гипертензии во время беременности, в настоящее время отсутствуют достоверные способы прогнозирования гестационных гипертензивных расстройств до момента их клинической манифестации, что ведет к повышению рисков развития тяжелых материнских и перинатальных осложнений, а также финансово-экономическим затратам здравоохранения на их коррекцию.

Одним из перспективных направлений поиска диагностических предикторов ПЭ являются способы, основанные на оценке плодово-плацентарного кровотока методом доплерометрии. В современных исследованиях показывается, что утяжеление течения ПЭ ведет к прогрессивному уменьшению маточно-плацентарного кровотока, что выражается в виде снижения пульсационного индекса и индекса резистентности маточных артерий (МА) к III триместру прямо пропорционально гестационному сроку [13]. Л. Гедес-Мартинс и др. (англ. L. Guedes-Martins et al.) доказали значение показателя кровотока в маточных артериях при прогнозировании ПЭ [14]. Показано, что нарастание индекса резистентности в исследуемых сосудах является наиболее чувствительным при оценке эффективности маточно-плацентарно-плодового кровообращения [15].

При этом, согласно действующим рекомендациям¹, использование ультразвуковой доплерометрии за весь период беременности ограничено и делает невозможным применение этого метода как рутинного для оценки прогноза на приеме гинеколога при очередной явке без наличия прямых показаний или в установленные критические сроки.

Таким образом, изучение особенностей микроциркуляции периферических тканей и состояния системы гемостаза у беременных с гипертензивными расстройствами в ассоциации с изменениями кровотока в фетоплацентарном комплексе представляется важным инструментом поиска значимых скрининговых маркеров для контроля состояния эффективности регионарного кровообращения, а также вероятным предиктивным подходом в прогнозировании гипертензивных расстройств.

Цель исследования — оценить особенности микроциркуляции периферических тканей и состояние системы гемостаза в сопряженности с характеристиками маточно-плацентарного кровотока у беременных с гипертензивными нарушениями; определить паттерны изменений регионарной гемодинамики, значимые как предикторы возникновения и прогрессирования гипертензивных нарушений.

Материалы и методы

В проспективное клиническое обсервационное исследование включено 90 беременных женщин сроком гестации 22–41 неделя (средний возраст — $(28,11 \pm 6,64)$ лет). Пациентки проходили комплексное обследование при поступлении согласно клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021). В контрольную группу (группа 1) вошли 42 беременные с физиологическим течением периода гестации. Группу 2 составили 36 пациенток с ГАГ. Группа 3 сформирована из 12 беременных с умеренной ПЭ.

Определены следующие критерии включения:

- 1) для всех групп: информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациенток от 18 до 45 лет, одноплодная беременность (с 22 по 41 неделю включительно);
- 2) для групп 2 и 3 дополнительно: наличие установленных ГАГ или умеренной ПЭ согласно действующим клиническим рекомендациям.

Критерии невключения для всех групп: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, тяжелая соматическая патология, инфекционные и психические заболевания.

Включение пациенток в исследование происходило по мере обращаемости. Разделение пациенток на три группы проведено в соответствии с целями исследования и разработанными критериями включения и невключения. Все беременные, включенные в исследование, не имели статистически значимых различий по соматическому статусу и были сопоставимы по возрасту — средний возраст исследуемых составлял в среднем $(27,71 \pm 0,62)$, $(28,15 \pm 0,73)$, $(29,14 \pm 0,46)$ лет для групп 1, 2 и 3 соответственно ($\chi^2 = 0,834$ – $1,178$; $p = 0,657$ – $0,839$).

Характеристика некоторых параметров беременных представлена в табл. 1.

¹ Преэклампсия. Эклампсия. Отеки ... URL: <https://clck.ru/3LZMEM> (дата обращения: 30.01.2025)

Таблица 1

Некоторые характеристики групп беременных

Показатель	Группа 1 (кон- троль) (<i>n</i> = 42)	Группа 2 (ГАГ) (<i>n</i> = 36)	Группа 3 (ПЭ) (<i>n</i> = 12)	<i>p</i>
Сопутствующие заболевания, абс. (отн.)				
Миопия	10 (11,1)	8 (8,9)	4 (4,4)	0,431
Ожирение 1 степени	2 (2,2)	3 (3,3)	5 (5,6)	0,861
Синдром вегетативной дистония	5 (5,6)	6 (6,7)	4 (4,4)	0,946
Хронический холецистит	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	0,675
Диффузный зоб. Эутиреоз	0 (0)	2 (2,2)	1 (1,1)	0,056
Аллергический ринит	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0,031*
Хронический пиелонефрит	1 (1,1)	4 (4,4)	5 (5,6)	0,064
Некоторые антропометрические данные, M±SD				
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2±3,4	30,1±2,1	31,4±1,2	0,042
Общая прибавка в весе, кг	11,1±2,1	9,3±1,8	15,1±0,7	0,031
Показатели гемодинамики и тромбоэмболического риска, Me [Q ₁ ; Q ₃]				
ЧСС, уд./мин.	76,00 [74,00; 76,00]	74,00 [72,00; 76,00]	76,00 [74,00; 76,00]	0,491
САД, мм рт. ст.	120,00 [110,00; 120,00]	130,00 [120,00; 130,00]	140,00 [130,00; 150,00]	<0,001*
ДАД, мм рт. ст.	70,00 [70,00; 80,00]	80,00 [80,00; 90,00]	100,00 [80,00; 100,00]	<0,001*
Риск тромботических осложнений (0–1 — низкий риск; 2 — средний риск; ≥3 — высокий)	0,0 [0,0; 1,0]	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<0,001*
Способ родоразрешения, кол-во человек				
Естественные роды	28	7	0	<0,001*†
Кесарево сечение	14	29	12	
Состояния новорожденных, M±SD				
Оценка по шкале Апгар на 1 мин.	7,92 (0,03)	7,69 (0,04)*	6,3 (0,03)*†	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5 мин.	8,26 (0,06)	8,08 (0,09)	7,1 (0,05)*†	<0,001

Примечания: M — среднее значение (англ. Mean); SD — стандартное отклонение (англ. Standard Deviation); Me — медиана (англ. Median); Q₁ & Q₃ — первый и третий квартили (англ. First and Third Quartiles); * — достоверность отличий от группы 1 при p < 0,050; † — достоверность отличий от группы 2 при p < 0,050.

Клиническая оценка состояния беременных проведена стандартными общеклиническими методами с выявлением жалоб и данных анамнеза в ходе расспроса, проведением объективного обследования. Лабораторная диагностика включала в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи и коагулограмму. Также проводились такие инструментальные методы диагностики, как ультразвуковое исследование, доплерометрия и кардиотокография. Оценка перинатальных исходов осуществлялась по шкале Апгар на 1 и 5 мин. Тромбоэластографическое исследование плазмы крови применялось для динамической оценки ее вязкоэластических свойств, позволяющих идентифицировать нарушения системы свертывания крови. Определялись четыре основных па-

метра сгустка и его лизиса: R — время реакции; K — время образования сгустка; угол α , отражающий уровень фибриногена; MA — максимальная амплитуда колебаний [16]. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) использовалась в качестве метода, отражающего микроциркуляторные изменения в периферических тканях (ладонная поверхность III пальца руки). Исследование осуществлялось с помощью портативного аппарата «ЛАЗМА ПФ», программное обеспечение «ЛАЗМА ПФ 2.0» (Научно-производственное предприятие «Лазма», Россия). Оценивались показатель микроциркуляции, его среднее квадратическое отклонение (σ (флакс)), коэффициент вариации (КВ). Для оценки компонентов регуляции микроциркуляции использован вейвлет-анализ с регистрацией максимальных амплитуд различных частотных компонентов¹.

Статистический анализ полученных данных произведен с использованием программы Statistica 13.0 (описательная статистика, оценка нормальности распределения показателя в выборке проведена с использованием Z -критерия Колмогорова — Смирнова, для определения достоверности отличий в несвязанных выборках использован параметрический t -критерий Стьюдента, непараметрический U -критерий Манна — Уитни, корреляционный анализ проведен с расчетом r -коэффициента Пирсона). Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$ при несоответствии выборки закону нормального распределения, $M \pm SD$ — при соответствии.

Результаты и обсуждение

Показатели системы гемостаза при развитии гипертензивных осложнений беременности представлены в табл. 2. Современная клеточная концепция гемостаза, предложенная в 2001 г. М. Хоффманом и Д. Монро (*англ.* M. Hoffman and D.M. Monroe), рассматривает внешний и внутренний пути активации тромбина в виде параллельного 4-ступенчатого каскада реакций: инициации, амплификации, пропации и терминации [17–19]. При неосложненном течении беременности в плазме крови повышается содержание практически всех основных факторов свертывания: фибриногена (I), протромбина (II), тромбина (IIa), проакцелерина (V), проконвертина (VII), антигемофильного глобулина (VIII), фактора фон Виллебранда, Кристмас-фактора (IX), фактора Стюарта — Прауэр (X) и фактора Хагемана (XII). Отмечается снижение так называемого фибринстабилизирующего фактора (XIII) [19–23]. Гормональная перестройка в организме женщины, возникающая сразу после оплодотворения яйцеклетки, приводит к качественным гемостазиологическим сдвигам в виде повышения прокоагулянтного потенциала крови на фоне снижения фибринолитической активности и антикоагулянтной защиты [19, 22, 24–26]. Механизм указанных физиологических изменений носит компенсаторно-приспособительный характер и направлен на снижение кровопотери и обеспечение адекватного маточно-плацентарного кровообращения начиная с момента имплантации [19, 20, 26, 27]. Состояние тромботической готовности поддерживается в течение всего антенатального периода, прогрессивно увеличиваясь прямо пропорционально сроку гестации и увеличению концентраций прогестерона и эстриола и достигая максимума к концу III триместра [19, 26–28].

В проведенном исследовании наблюдается тенденция к снижению тромбинового времени у пациенток с развитием ГАГ ($(12,65 \pm 0,26)$ ($p < 0,050$)), в то время как средние значения аналогичного показателя в группе здоровых беременных составили $(13,13 \pm 0,14)$

¹ Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей / под ред. А. И. Кругаткина, В. В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/QLLIIZ>.

($p < 0,050$). При ГАГ зафиксированы статистически значимое снижение показателя протромбинового отношения на 14,3 % ($p < 0,050$) относительно контроля. Одним из ключевых игроков в процессе свертывания крови являются тромбоциты. Отмечены изменения средних лабораторных значений, отражающих основные объемные характеристики тромбоцитов. Среднее значение тромбоцитов в группе с ГАГ несколько увеличивалось относительно контроля и составило $(236,20 \pm 21,29)$ ($p < 0,050$), аналогичный показатель в группе контроля составил $(225,70 \pm 9,33)$ ($p < 0,050$), в то время как в группе с умеренной ПЭ зарегистрировано его снижение, что имеет место на фоне увеличения их потребления при прогрессирующем повреждении эндотелия при умеренной ПЭ. Изменение характеристик тромбоцитов свидетельствовало о напряжении механизмов тромбоцитопоеза при гипертензивных расстройствах, особенно при умеренной ПЭ.

Таблица 2

Показатели коагулограммы и тромбоцитов беременных с ГАГ и ПЭ, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	Группа 1 (контроль) ($n = 42$)	Группа 2 (ГАГ) ($n = 36$)	Группа 3 (ПЭ) ($n = 12$)	p
Фибриноген, г/л	7,14 [4,50; 8,62]	7,56 [3,73; 8,59]	3,87 [2,86; 7,22]	0,090
Тромбиновое время, с.	13,00 [12,50; 13,70]	12,65 [12,10; 13,09]	12,25 [12,12; 12,38]	0,045*
Протромбиновый индекс, %	107,00 [102,00; 113,00]	110,00 [102,35; 113,00]	115,00 [110,00; 123,00]	0,036*
Международное нормализованное отношение	0,98 [0,95; 1,01]	0,97 [0,90; 1,02]	0,93 [0,88; 0,95]	0,063
Активированное частичное тромбопластиновое время, с.	29,60 [27,40; 31,95]	31,00 [28,30; 32,50]	28,80 [28,30; 30,90]	0,418
Свертываемость крови, мин.	7,30 [7,00; 8,00]	7,30 [6,30; 8,00]	8,50 [7,25; 9,00]	0,307
Кровоточивость, мин.	0,50 [0,30; 1,00]	1,00 [0,75; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,410
Тромбокрит	0,13 [0,00; 0,24]	0,29 [0,24; 0,33]	0,22 [0,21; 0,23]	<0,001*
Средний объем тромбоцитов	10,50 [9,40; 11,32]	10,94 [10,67; 11,21]	11,70 [11,00; 11,90]	0,018*
Индекс распределения тромбоцитов	9,80 [8,00; 14,30]	11,45 [10,35; 15,15]	11,93 [8,73; 18,13]	<0,001*

Примечание: * — достоверность отличий от группы 1 при $p < 0,050$.

При изучении параметров гемокоагуляционного состояния крови у беременных с гипертензивными расстройствами методом тромбоэластографии отмечается существенный сдвиг в сторону повышения активности свертывающей системы на фоне снижения фибринолиза (рис. 1).

Существенный сдвиг гемокоагуляционных показателей крови выражается в виде повышения протромбогенного потенциала, что повышает риски тромбоза микроциркуляторного русла. Анализ полученных результатов показывает повышение прочности кровяного сгустка и увеличение скорости его образования при утяжелении течения гипертензивных

расстройств. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований и позволяет предположить о формировании гиперкоагулемии при ГАГ с прогрессированием в коагулопатию потребления при умеренной ПЭ и дальнейшем развитии гипокоагуляционного состояния крови аналогично патофизиологическому механизму развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания [16, 29–31].

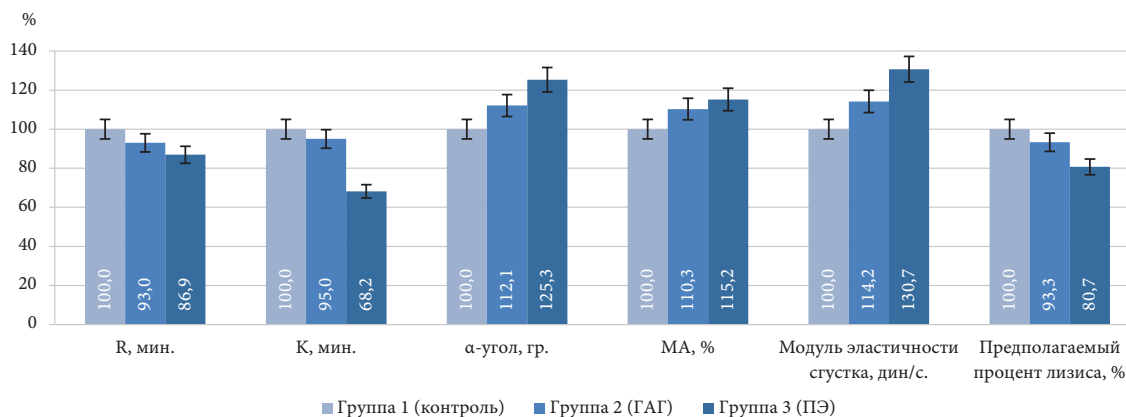


Рис. 1. Показатели системы гемостаза у беременных при ГАГ и умеренной ПЭ (по данным тромбоэластографии). В группе 2 и 3 по каждому показателю отличия от группы 1 и 2 соответственно достоверны ($p < 0,050$)

Изменение коагуляционных параметров крови оказывает влияние на эффективность процессов микроциркуляции ($r = 0,53–0,67$). Изучение особенностей микроциркуляции периферических тканей при развитии гипертензивных расстройств беременности является одной из актуальных задач современного медицинского сообщества. Однако в настоящее время, несмотря на неуклонный рост исследований в области гестационных гипертензивных расстройств, представленные данные нельзя назвать исчерпывающими с позиций понимания нарушений микрогемодинамики как ключевого звена патофизиологических изменений при ПЭ и ГАГ. В рамках проведенного исследования нами оценены ключевые параметры периферической микрогемодинамики. Результаты ЛДФ в области ладонной поверхности III пальца кистей обследуемых беременных приведены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели микроциркуляции у беременных с ГАГ и умеренной ПЭ

Показатель	Группа 1 (контроль) ($n = 42$)	Группа 2 (ГАГ) ($n = 36$)	Группа 3 (ПЭ) ($n = 12$)	p
Показатель тканевой перфузии, Ме [Q_1 ; Q_3]	34,55 [24,49; 30,42]	26,60 [23,76; 30,77]	23,08 [22,72; 25,44]	<0,001*
σ , $M \pm SD$	12,57 $\pm$ 3,04	8,24 $\pm$ 5,84	16,65 $\pm$ 12,46	0,008*†
KB, $M \pm SD$	42,39 $\pm$ 12,17	30,56 $\pm$ 15,82	41,76 $\pm$ 19,43	0,013*†
Показатель окислительно-метаболизма, Ме [Q_1 ; Q_3]	10,11 [8,02; 12,37]	23,56 [20,41; 24,48]	18,19 [13,45; 22,93]	<0,001†

Примечание: * — достоверность отличий от группы 1 при $p < 0,050$; † — достоверность отличий от группы 2 при $p < 0,050$.

При оценке микроциркуляции периферических тканей беременных обнаружено статистически значимое снижение показателя тканевой перфузии у пациенток с ГАГ и умеренной ПЭ относительно контрольной группы на 23,1 % ($p < 0,050$) и 33,2 % ($p < 0,050$) соответственно. В группе пациенток с развитием ГАГ выявлено достоверное снижение σ (флакса) на 34,4 % ($p < 0,050$), что отражает угнетающие влияния активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока. Отмечено статистически значимое снижение показателя КВ у пациенток с ГАГ на 27,9 % ($p < 0,050$) относительно здоровых беременных.

Регуляция сосудистого тонуса осуществлялась у пациенток с ГАГ преимущественно за счет эндотелиального (Аэ) ($2,61 \pm 0,33$) и нейрогенного (Ан) ($1,95 \pm 0,20$) компонентов, миогенная регуляция (Ам) ($1,51 \pm 0,16$) была менее значимой (рис. 2).

Регионарные механизмы регуляции превалировали над системными, что подтверждается показателями амплитуды дыхательных (Ад) и сердечных (Ас) колебаний, составивших ($0,86 \pm 0,10$) и ($0,80 \pm 0,17$) соответственно. При развитии умеренной ПЭ вклад системных механизмов регуляции перфузии периферических тканей возрастал.

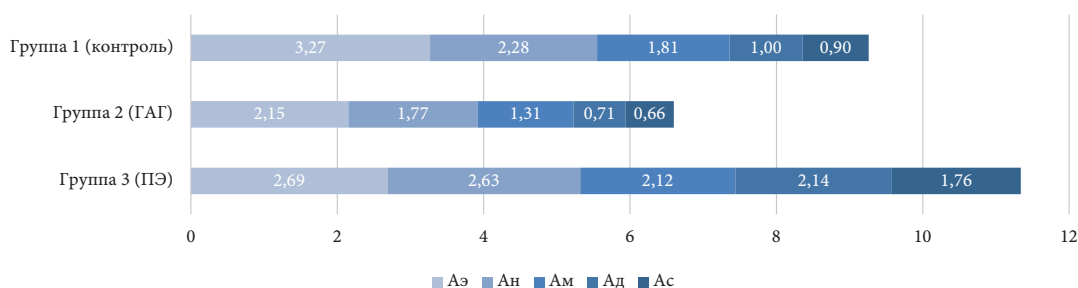


Рис. 2. Регистрация ЛДФ-грамм и амплитуды колебаний различных регуляторных компонентов периферического кровотока беременных, Ме

ГАГ сопровождается повышением частоты кесарева сечения как вида родоразрешения и достоверно более низкими показателями новорожденного по шкале Апгар в 1 мин. жизни (рис. 3). Оценка новорожденных по шкале Апгар приведена в табл. 4.

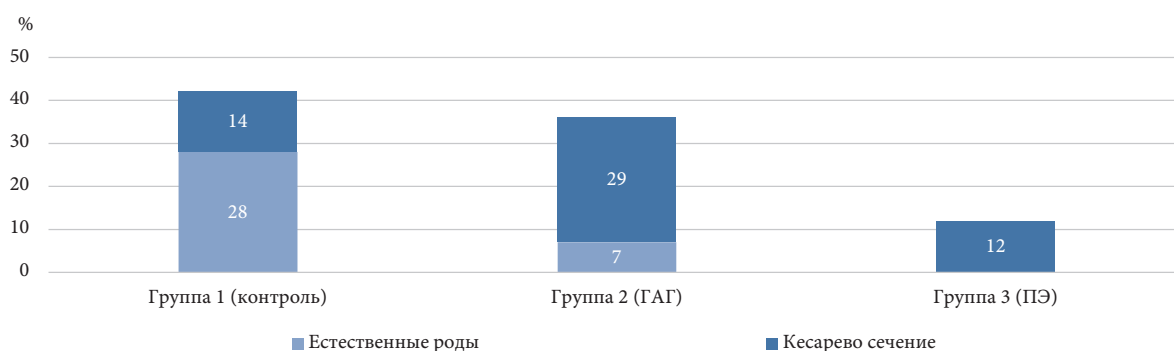


Рис. 3. Вид родоразрешения у пациенток с наличием гестационных гипертензивных расстройств. В группах 2 и 3 отличия от группы 1 достоверны ($p < 0,050$)

Таблица 4

Распределение показателей по шкале Апгар у новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами, M±SD

Время	Группа 1 (контроль) (n = 42)	Группа 2 (ГАГ) (n = 36)	Группа 3 (ПЭ) (n = 12)	p
1 мин.	7,92±0,03	7,69±0,04*	6,3±0,03*†	<0,001
5 мин.	8,26±0,06	8,08±0,09	7,1±0,05*†	<0,001

Примечания: * — достоверность отличий от группы 1 при $p < 0,050$; † — достоверность отличий от группы ГАГ при $p < 0,050$.

При ГАГ нарушения кровообращения в фетоплацентарном комплексе по данным ультразвуковой доплерографии статистически значимо ассоциированы с ухудшением гемодинамики микроциркуляторного русла (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь показателей микроциркуляции с ультразвуковой доплерографией артерии матки и пуповины плода

Показатель	Артерия матки	Пуповина плода
Диастолическое артериальное давление	0,67*	0,77*
Тромбоциты	-0,59*	-0,52*
R	-0,31	-0,54*
Показатель тканевой перфузии	-0,83*	-0,73*
σ	-0,85*	-0,05
Показатель окислительного метаболизма	0,32	0,65*
Аэ	-0,82*	-0,22
Ан	-0,92*	-0,22
Ам	-0,59*	-0,20
Ад	0,59*	0,06
Ас	0,43	0,27

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,050$).

Заключение

ГАГ и развитие умеренной ПЭ сопровождаются негативной динамикой показателя микроциркуляции с напряжением механизмов ее регуляции и увеличением вклада системных регуляторных механизмов тканевой перфузии, гиперекоагуляцией. Нарушение микроциркуляции у беременных с ГАГ сопряжено с высокой частотой оперативного родоразрешения и жизнеугрожающим состоянием новорожденного.

Список источников | References

1. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2013;25(2):124–132. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5>.
2. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;124(4):771–781. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000472>.

3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.
4. Gaisin IR, Iskhakova AS. Diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: A narrative review. *Arterial Hypertension*. 2021;27(2):146–169. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-2-146-169>.
5. Chulkov VS, Syundyukova EG, Chulkov VIS, Tarasova OA, Romanyugo GD. Hypertensive disorders during pregnancy and risk of cardiovascular disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(12):97–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212412197>.
6. Kaptilnyy VA, Reyshtat DY, Ageyev MB. Complications of preeclampsia: Etiology, pathogenesis and treatment. HELLP-syndrome (modern concepts and treatment). *V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(2):67–73. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HTZHFH>.
7. Sidorova IS, Milovanov AP, Nikitina NA, Rzaeva AA, Bardachova AV. Specific features of placentation in preeclampsia and eclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(3):4–10. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SVKLOP>.
8. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *Journal of Endocrinology*. 2017;232(1):R27–R44. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0340>.
9. Chiang YT, Seow KM, Chen KH. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):84532. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25084532>.
10. Dikur ON, Kopylov FY. Clinical significance of endothelial dysfunction in pregnancy as a component of comprehensive evaluation of pre-eclampsia risk. *V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2014;1(2):7–13. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SYSMHF>.
11. Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL, Grande JP, Garovic VD. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney International*. 2014;86(2):275–285. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.17>.
12. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S1006–S1018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.052>.
13. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30–33 weeks' gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;36(1):18–27. DOI: <https://doi.org/10.1159/000360792>.
14. Guedes-Martins L, Cunha A, Saraiva J, Gaio R, Macedo F, Almeida H. Internal iliac and uterine arteries Doppler ultrasound in the assessment of normotensive and chronic hypertensive pregnant women. *Scientific Reports*. 2014;4:3785. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep03785>.
15. Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Muramoto M, Takita H, et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(5):539–543. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.14633>.
16. Lidan H, Jianbo W, Liqin G, Jifen H, Lin L, Xiuyan W. The diagnostic efficacy of thrombelastography (TEG) in patients with preeclampsia and its association with blood coagulation. *Open Life Sciences*. 2019;14(1):335–341. DOI: <https://doi.org/10.1515/biol-2019-0037>.
17. Koloskov AV. Hemostasis in pregnancy and inherited bleeding disorders. *The Journal of Scientific Articles Health & Education Millennium*. 2017;19(6):50–54. EDN: <https://elibrary.ru/XXYCNJ>.
18. Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view on hemostasis system: Cell theory. *Medical Council*. 2019;(16):72–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
19. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(Suppl 2):II75–II88. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aev374>.
20. Bondar' IA, Malysheva AS. Alterations in hemostasis associated with pregnancy in patients with glycemic disorders. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(2):77–81. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3760>.
21. Budykina TS, Gur'eva VM, Verkhodomova FYu. An effective tool to evaluate the homeostasis during pregnancy: Dynamic thrombophotometry (thrombodynamics). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(4):95–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201515495-100>.
22. Khizroeva JKh, Babaeva NN, Makatsariya NA, Elalamy I, Gris JK. Clinical significance of hemostasiological screening for thrombophilia in pregnant women with former thrombosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):528–540. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361>.
23. Tikhonova NB, Kuznetsova NB, Milovanov AP, Goufman EI, Fokina TV, Aleksankin AP, et al. Hemostasis system and plasminogen activity in retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy. *Biomedicines*. 2022;10(9):2284. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092284>.

24. Tarakanova AA, Tesakov IP, Podoplelova NA, Sveshnikova AN, Koltsova EM. Molecular mechanisms of changes in the hemostasis system in the third trimester of pregnancy. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2022; 2(53):67–82. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/USPFHI>.
25. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003;29(2):125–130. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-38897>.
26. Othman M, McLintock C, Kadir R. Thrombosis and hemostasis related issues in women and pregnancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016;42(7):693–695. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593416>.
27. Momot AP, Molchanova IV, Semenova NA, Romanov VV, Serdyuk GV, Belozerov DE, et al. Dynamics of hemostatic parameters on pregnant women and after delivery. *Laboratory Service*. 2015;4(2):3–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/labs2015423-11>.
28. Byshevsky ASH, Polyakova VA, Rudzevich AYU. Hemostasis in physiological pregnancy, pregnancy with arterial hypertension and preeclampsia. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010;(4):13–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NDGJDP>.
29. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011; 20(4):293–298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.05.004>.
30. Xu C, Li Y, Zhang W, Wang Q. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine*. 2021; 100(26):e26482. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026482>.
31. Xie X, Wang M, Lu Y, Zeng J, Wang J, Zhang C, et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(2): e23623. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23623>.

Информация об авторах

Татьяна Ивановна Власова  — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия.

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>

Татьяна Ивановна Шишканова — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия.

E-mail: shishkt@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-1118>

Алина Евгеньевна Маркина — ассистент кафедры акушерства и гинекологии, медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия.

E-mail: kireeva8@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-0770>

Дарья Алексеевна Капитанова — студент медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия.

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1934-4463>

Ольга Викторовна Кирдяшкина — старший преподаватель кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией, медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Россия.

E-mail: Sigma.ov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5089-283X>

Information about the authors

Tatyana I. Vlasova  — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>

Tatiana I. Shishkanova — Postgraduate Student of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

E-mail: shishkt@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-1118>

Alina E. Markina — Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

E-mail: kireeva8@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-0770>

Darya A. Kapitanova — Specialist's Degree Student of the Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

E-mail: vlasova-t.i@mrsu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1934-4463>

Olga V. Kirdyashkina — Senior Lecturer of the Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry with Organization and Management of Pharmacy Course in, Institute of Medicine, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia.

E-mail: Sigma.ov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5089-283X>

Рукопись получена: 1 ноября 2024. Одобрена после рецензирования: 16 февраля 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 1 November 2024. Revised: 16 February 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 616.379-008.64-06:617.736-085.216.84-005.98-036.8

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>

<https://elibrary.ru/EAERCO>



Результаты лечения диабетического макулярного отека в зависимости от соблюдения режима антиангиогенной терапии в реальной клинической практике

Елена Александровна Дроздова^{1,2}, Ксения Николаевна Дашенко^{1,2},
Андрей Сергеевич Кузнецов^{1,2}, Теодор Тариелович Гезибейков^{1,2}✉

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия

✉ gezibekov@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Сахарный диабет (СД) — это хроническое заболевание, которое может привести к различным осложнениям, в т. ч. диабетической ретинопатии (ДР; может проявляться более чем у 30 % больных диабетом и часто осложняется диабетическим макулярным отеком (ДМО)). ДМО приводит к потере центрального зрения и снижает качество жизни. Существует несколько методов лечения ДР, включая лазерную коагуляцию сетчатки, интравитреальные инъекции антивазопролиферативных препаратов (анти-VEGF) и импланта дексаметазона, витреоретинальную хирургию.

Цель работы — оценить долгосрочные результаты лечения ДМО в зависимости от соблюдения режима анти-VEGF-терапии в офтальмоэндокринологическом центре Челябинска.

Материалы и методы. В исследование включено 76 пациентов с ДМО (23/76 (30,3 %) мужчины, 53/73 (69,7 %) женщины) в возрасте 64,4 [61,8; 70,0] лет. В общей выборке СД 1 типа установлен у 13/76 (17,1 %) пациентов, СД 2 типа — 63/76 (82,9 %); неproлиферативная стадия ДР имела место у 51/76 (67,1 %) человека, пролиферативная — 25/76 (32,9 %).

Обсуждение. Наблюдаются увеличение максимально корригируемой остроты зрения и снижение толщины сетчатки после 3 загрузочных инъекций афлиберцепта. После 5-й инъекции — стабилизация морфометрических и функциональных результатов.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что эффективность лечения ДМО афлиберцептом достигается при пяти загрузочных инъекциях и регулярной терапии анти-VEGF-препаратом. При нерегулярном введении препарата улучшающий эффект не достигается, что может привести к негативному отношению к лечению и отказу от дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, афлиберцепт, лазеркоагуляция, антивазопролиферативный фактор

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 15 сентября 2023 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов исследования. Исследование соответствует положениям, изложенным в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Результаты лечения диабетического макулярного отека в зависимости от соблюдения режима антиангиогенной терапии в реальной клинической практике/Е. А. Дроздова, К. Н. Дашенко, А. С. Кузнецов, Т. Т. Гезибейков//Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 44–55. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>. EDN: <https://elibrary.ru/EAERCO>.

Results of Diabetic Macular Edema Treatment Dependence on Adherence to Antiangiogenic Therapy in Real Clinical Practice

Elena A. Drozdova^{1,2}, Ksenia N. Dashenko^{1,2}, Andrey S. Kuznetsov^{1,2}, Teodor T. Gezibeykov^{1,2}✉

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia

✉ gezibeykov@mail.ru

Abstract

Relevance. Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that can lead to various complications, one of which is diabetic retinopathy (DR), which can occur in more than 30 % of diabetic patients and diabetic macular edema (DME), the most formidable complication of DR. DME results in loss of central vision and significantly reduces quality of life. There are several treatments for DR including laser retinal photocoagulation, intravitreal injections of antivasoproliferative drugs, dexamethasone implant, and vitreoretinal surgery.

The aim of the work is to evaluate long-term real results of diabetic macular edema treatment depending on adherence to anti-VEGF therapy in the ophthalmoeocrinological centre of Chelyabinsk city.

Materials and methods. 76 patients with DME (including 23/76 (30.3 %) men, 53/76 (69.7 %) women) aged 64.4 [61.8; 70.0] years. In the total sample of patients, type 1 DM was diagnosed in 13/76 (17.1 %) patients, type 2 DM — in 63/76 (82.9 %) patients; nonproliferative stage of DR occurred in 51/76 (67.1 %), proliferative — in 25/76 (32.9 %) patients.

Discussion. There was a significant increase in MCOS and a decrease in retinal thickness after 3 loading injections. Stabilization of morphometric and functional results was observed after the 5th injection.

Conclusion. The study shows that the efficacy of aflibercept treatment for DME is achieved with five loading injections and regular therapy. When the drug is not administered regularly, the improving effect is not achieved, which may lead to a negative attitude to treatment and withdrawal from further follow-up.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, aflibercept, laser photocoagulation, antivasoproliferative factor

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

Conformity with the principles of ethics. The research was approved by the Local Ethical Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 15 September 2023). All patients signed informed voluntary consent for participation in the study, processing of personal data and publication of the study results. This study complies with the provisions set out in the Declaration of Helsinki.

For citation: Drozdova EA, Dashenko KN, Kuznetsov AS, Gezibeykov TT. Results of diabetic macular edema treatment dependence on adherence to antiangiogenic therapy in real clinical practice. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):44–55. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>. EDN: <https://elibrary.ru/EAERCO>.

© Дроздова Е. А., Дашенко К. Н., Кузнецов А. С., Гезибейков Т. Т., 2025

© Drozdova E. A., Dashenko K. N., Kuznetsov A. S., Gezibeykov T. T., 2025

Список сокращений

ДМО — диабетический макулярный отек

ДР — диабетическая ретинопатия

ИВИ — интравитреальные инъекции

ИРЖ — интравитреальная жидкость

ЛК — лазерная коагуляция

МКОЗ — максимально корригированная острота зрения

ОМ — объем макулы

СД — сахарный диабет

СРЖ — субретиальная жидкость

ЦТС — центральная толщина сетчатки

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

DRCR.net — сеть клинических исследований диабетической ретинопатии (англ. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)

ETDRS — лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии (англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Me — медиана (англ. Median)

PRN — режим терапии «по потребности» (англ. Pro Re Nata)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (англ. 1st and 3rd Quartiles)

T&E — режим терапии «лечить и увеличивать интервал» (англ. Treat-and-Extend)

VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. Vascular Endothelial Growth Factor)

VISTA — исследование интравитреального введения афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком (англ. Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients with Diabetic Macular Edema)

VIVID — интравитреальное введение афлиберцепта при нарушении зрения из-за диабетического макулярного отека (англ. Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME)

Введение

Сахарный диабет (СД) на протяжении многих лет остается одной из наиболее значимых проблем медицины ввиду высокой распространенности и неуклонного роста количества пациентов, развития различных осложнений, включая поражение органа зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире с диагнозом СД зарегистрировано более 537 млн человек [1], а в России на 2024 г. насчитывается более 5,1 млн человек [2]. Офтальмологические проявления в виде диабетической ретинопатии (ДР) развиваются более чем у трети пациентов с СД [3], в среднем около 13 % пациентов с ДР страдает от диабетического макулярного отека (ДМО), который может возникнуть на любой стадии ДР, приводит к потере центрального зрения и снижает качество жизни пациентов [4–6].

Существенными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию ДР, являются продолжительное течение СД, повышенный уровень глюкозы, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена и ряд других [7–9]. В ответ на хроническую гипергликемию запускаются патологические механизмы, включая оксидативный стресс, повышение факторов воспаления и сосудистых факторов роста. Критичное повышение сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) рассматривается как один из ключевых механизмов повреждения гематоофтальмического барьера, в результате которого в макулярной зоне сетчатки накапливается интравитреальная и субретиальная жидкости, и повышенной проницаемости клеток эндотелия ретинальных сосудов [3, 9].

В связи с этим в настоящее время в качестве первой линии терапии ДМО рекомендуются интравитреальные инъекции (ИВИ) антивазопролиферативных (анти-VEGF) препаратов, а при наличии ряда показаний глюкокортикостероиды [10]. Место лазерной коагуляции (ЛК) в макулярной зоне в настоящее время минимально ввиду ее деструктив-

ного действия на сетчатку. Результаты показывают, что анти-VEGF-препараты превосходят результаты ЛК и приводит к повышению максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), снижению центральной толщины сетчатки (ЦТС) и стабилизации результатов [11]. На территории России в настоящее время для лечения ДМО зарегистрировано четыре антивазопролиферативных препарата: ранибизумаб, бrolуцизумаб, афлиберцепт и фарицимаб [12, 13]. Однако наиболее широко распространенным и изученным на сегодня является афлиберцепт. Ранее на основании клинических исследований убедительно доказано, что даже при худших исходных уровнях МКОЗ афлиберцепт более эффективен в лечении ДМО в сравнении с ранибизумабом и бевацизумабом, что позволило далее применять его в качестве эталона сравнения при исследовании новых антивазопролиферативных молекул [14–18]. Интравитреальное введение афлиберцепта является эффективным методом лечения ДМО и позволяет добиться первичного ответа у большинства пациентов [19]. Опубликованные результаты применения препарата в реальной клинической практике основаны на соблюдении рекомендованного в клинических исследованиях (DRCR.net¹ протокол Т) режима 5 загрузочных инъекций и дальнейшего регулярного продолжения лечения в режиме «лечить и увеличивать интервал» (англ. Treat-and-Extend, T&E) [20, 21]. Однако в реальной клинической практике в силу различных обстоятельств нередко пациентам выполняется 1 или несколько нерегулярных ИВИ различных антивазопролиферативных препаратов, что создает иллюзию лечения и формирует неоправданные ожидания у пациентов и медицинских работников.

Цель работы — оценить долгосрочные результаты лечения ДМО в зависимости от соблюдения режима анти-VEGF-терапии в офтальмоэндокринологическом центре Челябинска.

Материалы и методы

Клиническое исследование выполнено на базе офтальмоэндокринологического центра городской клинической больницы № 11 (Челябинск). Методом сплошной выборки из электронной базы отобрано 76 пациентов с ДМО (23/76 (30,3 %) мужчины, 53/76 (69,7 %) женщины) в возрасте 64,4 [61,8; 70,0] лет. В общей выборке СД 1 типа установлен у 13/76 (17,1 %) пациентов, СД 2 типа — 63/76 (82,9 %); непролиферативная стадия ДР имела место у 51/76 (67,1 %) человека, пролиферативная — 25/76 (32,9 %). Все пациенты находились под наблюдением эндокринолога и получали необходимую системную терапию. Исследование включало в себя ретроспективный и проспективный этапы. При офтальмологическом обследовании пациентам проводились визометрия с определением МКОЗ по Снеллену, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия с мидриазом. Оптическая когерентная томография сетчатки выполнена на томографе DRI OCT Triton Topcon (Topcon, Япония) с применением протокола 5 загрузочных инъекций с фокусом на фовеа; расчет ЦТС, объем макулы (ОМ) выполнялись в автоматическом режиме; высота интравитреальной (ИВЖ) и субретинальной жидкостей (СРЖ) оценивалась в ручном режиме.

Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие клинически значимого ДМО согласно критериям ETDRS² [12]. Критерии исключения: перенесенный инфаркт, инсульт менее 6 мес. до исследования, наличие сопутствующих офтальмологических заболеваний (миопии высокой степени, увеита, глаукомы и т. д.).

¹ DRCR.net — сеть клинических исследований диабетической ретинопатии (англ. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network).

² ETDRS — лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии (англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

При первичной диагностике ДМО всем пациентам планировалось ИВИ афлиберцепта (2 мг (0,05 мл); Eylea, Regeneron Pharmaceuticals Inc., США) согласно инструкции и существующим рекомендациям. Однако в связи с различными причинами, включая период пандемии COVID-19¹, у части пациентов схема была нарушена. В зависимости от соблюдения режима терапии пациенты разделены на две группы:

- 1) 50/76 (65,8 %) человек, которым выполнено 5 ежемесячных загрузочных инъекций афлиберцепта, далее 6-я инъекция через 2 мес., 7-я — индивидуально через 2–3 мес., всего 7 инъекций за 1-й год. На 2-й г. пациенты получали по 3–4 инъекции (1 раз в 3–4 мес.), 3-й — по 3 инъекции (раз в 4 мес.);
- 2) 26/76 (34,2 %) пациентов, которые по разным обстоятельствам не смогли получить загрузочные инъекции, инъекции получали хаотично от 1 до 4 в течение 1 года, в среднем 3,8 инъекций.

Включенные в группы пациенты не различались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, МКОЗ, а также морфометрическим параметрам сетчатки (ЦТС). По поводу пролиферативной ДР ранее, не менее 6 мес. до начала терапии ДМО, выполнена панретинальная ЛК сетчатки. У пациентов 1-й группы ЛК сетчатки в макуле не выполнялась; 2-й — в 21/26 (80,7 %) случае ЛК в макуле проведена после 1–2 ИВИ афлиберцепта и спустя 4–6 мес. после нарушения режима при очередной явке на осмотр.

Продолжительность наблюдения пациентов 1-й группы составила 3 года (156 недель); 2-й — 1 год (52 недели).

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения Jamovi (2.6.24). В связи с тем, что распределение признаков отличалось от нормального закона, использовались методы непараметрической статистики. Для проверки гипотезы о соответствии признаков нормальному закону применен критерий Шапиро — Уилка. В качестве характеристик описательных статистик количественных данных использованы медианы (*англ.* Median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd Quartiles, Q_1 & Q_3) — Me [Q_1 ; Q_3]. При сравнении 2 несвязанных групп по количественным признакам использован критерий Манна — Уитни; 3 и более связанных групп по количественным признакам — критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями 2 связанных выборок при помощи критерия Дарбина — Коновера. Для описания качественных признаков рассчитаны абсолютная и относительная частоты (в %); сравнение двух несвязанных групп проведено при помощи χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера (если в таблице сопряженности были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5). Различия считались достоверными при $p < 0,050$.

Результаты

При оценке функционального результата выявлено, что МКОЗ в обеих группах до начала лечения была сопоставима: в 1-й — 0,18 [0,10; 0,20], 2-й — 0,28 [0,10; 0,40] ($p = 0,185$). Медиана МКОЗ через 6 мес. после начала терапии у пациентов в 1-й группе составила 0,50 [0,42; 0,62], 2-й — 0,25 [0,10; 0,40]; через 1 год после начала терапии в 1-й — 0,50 [0,40; 0,53], 2-й — 0,20 [0,09; 0,30]. По полученным данным выявлены статистически значимые различия МКОЗ между группами ($p < 0,010$).

Наибольшие улучшения МКОЗ наблюдались у пациентов 1-й группы (наблюдались в течение 3 лет и регулярно получали инъекции анти-VEGF-препарата афлиберцепта): уже

¹ COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019).

после 1-й инъекции Ме МКОЗ составила 0,30 [0,20; 0,40], отмечено повышение, но наибольший прирост зафиксирован после 3 загрузочных инъекций (0,50 [0,40; 0,55]), после 5-й отмечалась стабилизация остроты зрения (0,50 [0,41; 0,60]). Через 6 мес. после начала терапии МКОЗ увеличилась с 0,18 [0,10; 0,20] до 0,52 [0,40; 0,60] от исходного ($p < 0,010$). При последующем лечении и наблюдении пациентов 1-й группы в течение 3 лет показатель МКОЗ был стабилен, усредненная прибавка от исходной составила 0,31 [0,30; 0,40].

Во 2-й группе (пациенты наблюдались в течение 1 года) МКОЗ статистически значимо не изменялась: через 6 мес. после начала лечения значение увеличилось с 0,28 [0,10; 0,40] до 0,29 [0,10; 0,40] мкм, что было статистически не значимо ($p = 0,556$); более того, отмечена тенденция к снижению остроты зрения — 0,20 [0,09; 0,30] к концу наблюдения.

На рис. 1 представлена динамика показателей МКОЗ у пациентов исследуемых групп.

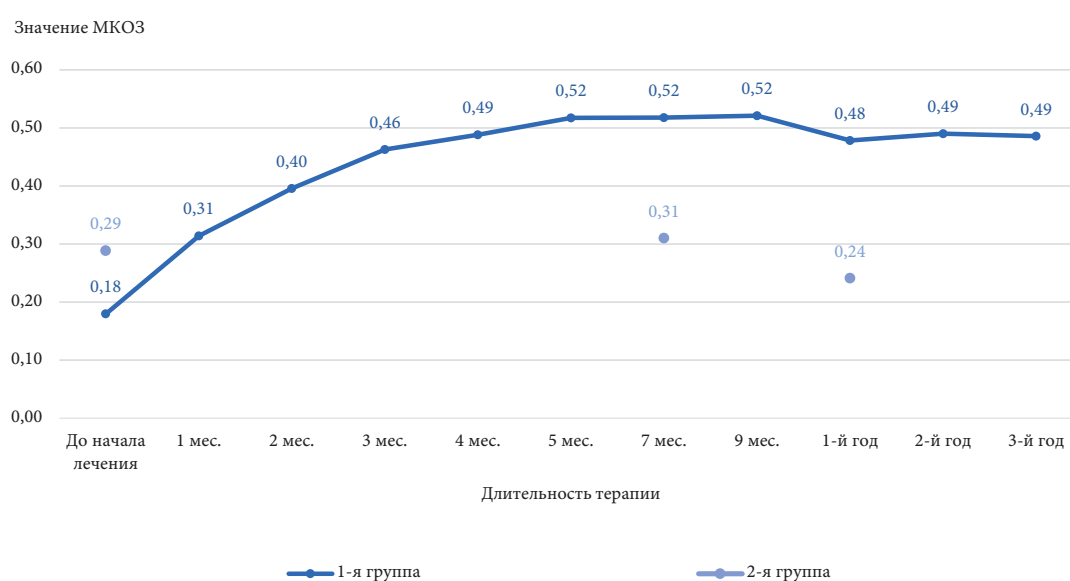


Рис. 1. Динамика Ме МКОЗ в исследуемых группах в процессе лечения

ИРЖ выявлена у 73/76 (96,1 %) пациентов, в т. ч. в 1-й группе у 48/50 (96,0 %), 2-й группе у 25/26 (96,2 %). Группы сопоставимы по этому признаку ($p = 0,999$). Через 6 мес. произошло уменьшение объема кист (в 1-й группе высота ИРЖ уменьшилась у 41/50 (82,0 %), во 2-й — 5/26 (19,2 %)), различия статистически значимы между 2 группами ($p < 0,010$). Через 1 год наблюдалось дальнейшее снижение высоты ИРЖ в 1-й группе, но полного высушивания не произошло, у 17/50 (34,0 %) человек ИРЖ сохранялась, во 2-й — 15/26 (57,7 %); разница между группами статистически значима ($p < 0,050$).

СРЖ исходно выявлена у 24/76 (31,6 %) пациентов, из них 16/50 (32,0 %) в 1-й группе и 8/26 (30,8 %) во 2-й, статистических различий не выявлено ($p = 0,913$). Полная резорбция СРЖ у 16/50 (32,0 %) пациентов 1-й группы произошла после 2 инъекций афлиберцепта (со 126,50 мкм [105,50; 218,20] до 0 мкм), и результат сохранялся в течение всего периода наблюдения ($p < 0,050$). Во 2-й группе достоверно показатель СРЖ снижался в течение первых 6 мес. (со 112,00 [83,20; 184,00] до 9,90 [6,80; 12,10]), но у 2/26 (7,7 %) СРЖ сохранялась, что статистически значимо в сравнении с пациентами 1-й группы ($p < 0,050$). В течение следующих 6 мес. СРЖ выявлена у 7/26 (26,9 %) человек (в отличие от пациентов 1-й группы), разница между группами значимая ($p < 0,001$).

Результаты анализа, проведенного с качественными (бинарными) данными, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа, проведенного с качественными (бинарными данными) ИРЖ и СРЖ, абс. (отн.)

Показатель	1-я группа (n = 50)			2-я группа (n = 26)			p (χ^2)
	До	Через 6 мес.	Через 1 год	До	Через 6 мес.	Через 1 год	
	1	2	3	4	5	6	
ИРЖ	48 (96,0)	9 (18,0)	17 (34,0)	25 (96,2)	21 (80,8)	15 (57,7)	$p_{1:4} = 0,999$ $p_{2:5} < 0,001$ $p_{3:6} = 0,047$
СРЖ	16 (32,0)	0 (0)	0 (0)	8 (30,8)	2 (7,7)	7 (26,9)	$p_{1:4} = 0,913$ $p_{2:5} = 0,047$ $p_{3:6} < 0,001$

В табл. 2 приведен анализ морфометрических показателей сетчатки в макуле в течение 1-го года лечения. У пациентов 1-й группы ЦТС достоверно постепенно уменьшалась до 5-й инъекции, после чего наблюдался период стабилизации процесса. При нерегулярном лечении у пациентов 2-й группы в течение года не получено достоверного уменьшения ЦТС.

Таблица 2

Динамика морфометрических показателей сетчатки в макулярной зоне у пациентов двух групп в течение года наблюдения, Me [Q₁; Q₃]

Показатель		1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 26)	p (кр. Манна — Уитни)
ЦТС, мкм	1. Исходно	561,5 [488,2; 638,7]	485,0 [361,0; 617,0]	0,185
	2. Через 24 недели	229,0 [202,0; 250,2]	385,5 [275,0; 505,5]	<0,001
	3. Через 48 недель	232,0 [190,5; 277,5]	452,0 [350,7; 611,2]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,652$	$p = 0,104$	—
ОМ, мкм ³	1. Исходно	10,7 [9,3; 11,6]	10,4 [9,6; 11,1]	0,178
	2. Через 24 недели	8,0 [7,9; 8,2]	9,4 [8,8; 10,3]	<0,001
	3. Через 48 недель	8,1 [7,75; 8,40]	9,48 [8,58; 10,66]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,202$	$p = 0,215$	—
ИРЖ, мкм	1. Исходно	286,0 [205,7; 391,2]	284,0 [187,0; 415,0]	0,825
	2. Через 24 недели	70,0 [58,0; 74,0]	227,0 [106,0; 328,0]	<0,001
	3. Через 48 недель	0 [0; 57,5]	153,0 [0; 314,0]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,176$	$p = 0,259$	—

Окончание табл. 2

Показатель		1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 26)	p (кр. Манна — Уитни)
СРЖ, мкм	1. Исходно	126,5 [105,5; 218,2]	112,0 [83,2; 184,0]	0,245
	2. Через 24 недели	0	9,9 [6,8; 12,1]	0,051
	3. Через 48 недель	0	26,8 [0; 38,2]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	p < 0,001 p _{1:2} < 0,001 p _{1:3} < 0,001 p _{2:3} > 0,999	p < 0,050 p _{1:2} < 0,001 p _{1:3} < 0,001 p _{2:3} = 0,999	—

Из табл. 1 следует, что в 1-й группе через 24 недели (6 мес.) регулярной терапии Ме ЦТС снизилась в 2,5 раза от исходных показателей ($p < 0,001$), 48 недель — в 2,4 раза от исходной ($p < 0,001$); значимой разницы между показателями не выявлено ($p = 0,652$). Во 2-й группе Ме ЦТС снизилась в 1,2 раза через 24 недели от начала лечения, 48 недель — в 1,1 раза от исходных данных; указанные изменения статистически не значимы ($p = 0,104$). Ме ИРЖ в 1-й группе за первые 6 мес. терапии снизилась в 4 раза от исходной, а во 2-й — в 1,3 раза. Через 12 мес. положительный результат в 1-й группе сохранялся и был значимым в сравнении с исходным ($p < 0,001$); во 2-й — незначительное улучшение, ИРЖ снизилась в 1,8 раза от показателей до начала лечения, но эти изменения статистически не значимы ($p = 0,259$). СРЖ в 1-й группе пациентов полностью рассосалась уже после 2-й инъекции афлиберцепта; во 2-й группе Ме СРЖ снизилась в 11 раз за 24 недели наблюдения (статистически значимо, $p < 0,001$), но с 24 по 48 неделю Ме высоты СРЖ выросла в 2,8 раза (не значимо, $p = 0,999$).

Улучшение морфометрических показателей сетчатки наблюдалось в обеих группах пациентов после 1-й инъекции афлиберцепта, при этом Ме ЦТС снижалась в 2,7 раза ($p < 0,001$). Ме ОМ уменьшилась в 1,3 раза.

Максимальное уменьшение высоты ИРЖ в 1-й группе зафиксировано после 5-й инъекции — 256/319 мкм (80 %). Однако в 5/50 (10 %) случаях полной резорбции не произошло; ЦТС снизилась на 362 [286,0; 389] мкм, ОМ — на 2,67 [2,4; 3,3] мкм³, высота ИРЖ — на 223 [148,0; 310,0] мкм, высота СРЖ — на 154 [106,0; 218,0] мкм.

Динамическое наблюдение и регулярный мониторинг оптической когерентной томографии пациентам 1-й группы ежемесячно в 1-й год и в течение 3 лет представлен на рис. 2.

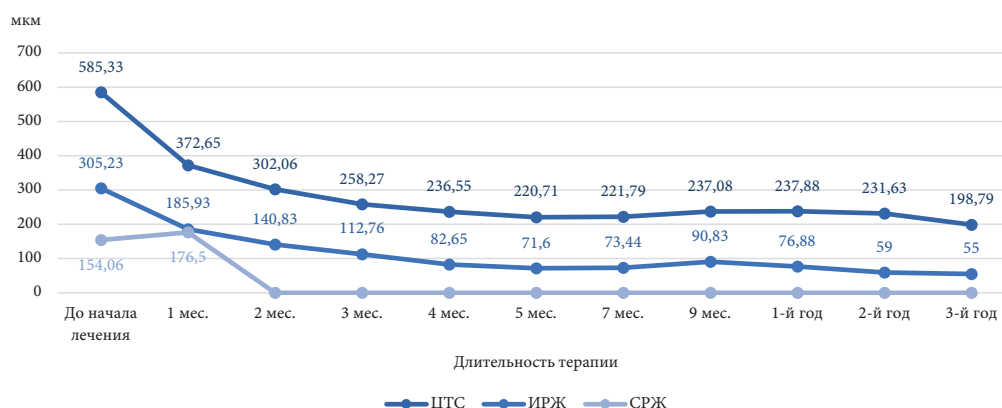


Рис. 2. Динамика морфометрических показателей сетчатки у пациентов 1-й группы

За 3 года наблюдения пациентов 1-й группы в среднем ЦТС снизилась на 385,0 [315,6; 454,4] мкм; ИРЖ сохранялась у 5/50 (10,0 %) человек, полного «высушивания» сетчатки не произошло, резорбция СРЖ осуществлена уже после 2-й инъекции у всех пациентов.

Обсуждение

Эффективность афлиберцепта в лечении ДМО ранее убедительно доказана в клинических исследованиях VIVID и VISTA¹, где показано, что 80 % пациентов достигают статистически значимого повышения зрения после 5 загрузочных инъекций афлиберцепта по 2 мг, что снижает риск недостаточной терапии. С учетом ключевой роли повышенного уровня VEGF в развитии ДМО рекомендуется применение непрерывной и агрессивной начальной антивазопролиферативной терапии [23]. Согласно протоколу T (DRCR.net), максимальный функциональный и анатомический результаты достигаются к 6-й инъекции, а полная резорбция жидкости наблюдается лишь у 13,5 % глаз после 3-й инъекции [24]. В дальнейшем рекомендуется применение режима терапии T&E, который по сравнению с режимом «по потребности» (*англ.* Pro Re Nata, PRN) позволяет сократить число рецидивов, частоты посещений пациентом клиники и улучшить приверженность больных к лечению. Последующие опубликованные результаты реальной клинической практики подтвердили эффективность такой тактики [25]. Тем не менее дискуссия о лечебных режимах, включая число инъекций, по истечении которых возможно оценить эффект терапии ДМО, активно продолжается, что, в частности, обусловлено рядом экономических проблем и проблемой доступности терапии в разных странах мира.

В нашем исследовании мы хотели проанализировать реальное состояние проблемы лечения ДМО на примере сплошной выборки пациентов, наблюдающихся в специализированном городском офтальмоэндокринологическом центре. В группе больных, получивших 5 загрузочных инъекций и продолживших дальнейшее наблюдение и лечение, получено статистически значимое повышение МКОЗ и снижение толщины сетчатки в макуле после 3 загрузочных инъекций, после 5-й отмечалась стабилизация остроты зрения. Полученные нами данные можно соотнести с результатами, опубликованными А.Ж. Фурсовой и др., касающиеся оценки клинической эффективности афлиберцепта в реальной клинической практике в течение 2 лет терапии. В результате пациенты получили в течение 1-го года терапии 7,78 [6,58; 8,60] инъекций афлиберцепта, 2-го — 4,82 [3,29; 5,13], что позволило увеличить интервал и сократить количество введений при сохранном функциональном и структурном результатах.

В нашем исследовании у пациентов 1-й группы после загрузочной фазы из 5 ежемесячных инъекций в последующем выполнено меньшее количество ИВИ афлиберцепта, что составило суммарно 7 введений в 1-й год лечения, во 2-й и 3-й годы лечения — 3–4 инъекции с интервалом 3–4 мес. Подобная тактика связана в первую очередь с реальными возможностями медицинской организации по наблюдению пациентов и обеспечением необходимого количества препарата. Во 2-м, 3-м годах лечения пациенты приглашались в клинику в плановом порядке 1 раз в 3 мес. для оценки состояния сетчатки, при необходимости — ИВИ препарата. Подобную схему лечения можно условно отнести к режиму PRN. Тем не менее,

¹ VIVID — интравитреальное введение афлиберцепта при нарушении зрения из-за диабетического макулярного отека (*англ.* Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME); VISTA — исследование интравитреального введения афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком (*англ.* Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients with Diabetic Macular Edema).

несмотря на увеличение интервала между инъекциями, регулярное их повторение в 1-й группе пациентов позволило удержать достигнутые в 1-й год терапии функциональные и анатомические результаты, что мы связываем с первоначальным подавлением VEGF путем ежемесячных 5 инъекций.

Во 2-й группе пациентов, получивших несколько нерегулярных инъекций, эффекта от такой терапии не наблюдалось. Обстоятельства, приведшие к нарушению режима терапии, были различны и включали в себя тяжесть течения СД и коморбидных заболеваний, нерегулярные поставки препаратов для ИВИ, неявка пациентов на запланированный осмотр и отказ от продолжения терапии. Немалое значение в период сбора материала сыграла пандемия COVID-19. В случае невозможности соблюдения графика загрузочных инъекций, дальнейшего наблюдения за пациентом и продолжения терапии, на наш взгляд, возможно, более целесообразно после выполнения 1–2 инъекций анти-VEGF-препарата для уменьшения толщины сетчатки в макуле и дальнейшего выполнения фокальной ЛК или по типу «решетки», согласно разработанным ранее методикам. Наиболее существенными остаются контакт с пациентом и регулярный мониторинг.

Заключение

Проведенное исследование доказывает, что эффективность лечения ДМО ИВИ афлиберцепта достигается при соблюдении режима 5 загрузочных инъекций и последующей регулярной терапии. Однако при возникновении сложностей экономического или организационного характера интервал между введением препарата может индивидуально увеличиваться во 2-й год лечения.

При разовой или нерегулярной постановке ИВИ афлиберцепта не удастся достичь улучшения и стабилизации процесса, что часто приводит к неоправданным ожиданиям; при отсутствии реального результата — к формированию негативного отношения к такому виду терапии и, как следствие отказу от дальнейшего наблюдения и лечения.

Список источников | References

1. Lipatov DV, Aleksandrova VK, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, Smirnova NB, Chistyakov TA. Epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in Russia. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2024; 1(4):26–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2024-4-26-27>.
2. Lipatov DV, Aleksandrova VK, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, Smirnova NB, Chistyakov TA, et al. Epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in Russia — current state of the problem. *Russian National Ophthalmology Forum*. 2024;2(4):599–600. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/JMVISS>.
3. Ionkina IV, Zherebtsova OM, Grinev AG. Pathogenetic factors of formation of morphological forms of diabetic macular edema (literature review). *Medical Science and Education of the Urals*. 2020;21(3):131–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-131-135>.
4. Fursova AJ, Chubar NV, Tarasov MS, Nikulich IE, Vasilieva MA, Gusarevich OG. Antiangiogenic therapy of diabetic macular oedema. From theory to clinical practice. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(2):12–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134212-22>.
5. Amirov AN, Abdulaeva EA, Minkhuzina EL. Diabetic macular oedema: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(1):70–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-070>.
6. Vorobeva IV. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(5):60–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132560-67>.
7. Ionkina IV, Zherebtsova OM, Grinev AG. Clinico-anamnestic and morphological features of diabetic macular edema development. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;16(3):51–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-51-54>.

8. Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Sidamonidze AL. Modern concepts of pathogenesis of diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5–2):306–313. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052306>.
9. Budzinskaya MV, Lipatov DV, Pavlov VG, Petrachkov DV. Biomarkers of diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):88–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM10045>.
10. Bikbov MM, Zainullin RM, Kudoyarova KI, Kalanov MR. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant as a starting monotherapy and when switching from an anti-VEGF drug in diabetic macular edema. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(6):5–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370615>.
11. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376–2385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032>.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193–1203. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414264>.
13. Budzinskaya MV, Fursova AZh, Pedanova EK. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(2):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021117>.
14. Korobelnik J, Do D, Schmidt-Erfurth U, Boyer D, Holz F, Heier J, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–2254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>.
15. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira J. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:5632634. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5632634>.
16. Santoro EY. Experience of using aflibercept in the treatment of diabetic macular oedema according to the standard protocol in real clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(4):80–86. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85>.
17. Neroev VV. Modern aspects of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(1):61–65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.112>.
18. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. DOI: <https://doi.org/10.1159/000458539>.
19. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Pavlov VG, Arzhukhanov DD. Primary response in patients with diabetic macular oedema to antiangiogenic therapy. *Point of View. East — West*. 2019;(2):25–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-2-25-28>.
20. Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology (literature review). *Practical Medicine*. 2018;16(5):104–111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111>.
21. Faizrakhmanov RR. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(6):107–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061107>.
22. Kovacs K, Marra KV, Yu G, Wagley S, Ma J, Teague GC, et al. Angiogenic and inflammatory vitreous biomarkers associated with increasing levels of retinal ischemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(11):6523–6530. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16793>.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee; Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, Chalam KV, Davis M, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(12):E5–E14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.058>.
24. Kirilyuk ML, Ishchenko VA. Pathogenesis of diabetic retinopathy: A review of the literature. *International Endocrinology Journal*. 2019;15(7):567–575. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061>.
25. Bressler SB, Ayala A, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL 3rd, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(3):278–285. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5346>.

Информация об авторах

Елена Александровна Дроздова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: dhelena2006@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Ксения Николаевна Дашенко — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: k.dashenko@mail.ru

Андрей Сергеевич Кузнецов — старший лаборант кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: andrey_vr@inbox.ru

Теодор Тариелович Гезибейков✉ — аспирант кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: gezibeykov@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Drozdova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: dhelena2006@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Ksenia N. Dashenko — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: k.dashenko@mail.ru

Andrey S. Kuznetsov — Senior Laboratory Technician of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: andrey_vr@inbox.ru

Teodor T. Gezibeykov✉ — Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: gezibeykov@mail.ru

Рукопись получена: 22 ноября 2024. Одобрена после рецензирования: 26 февраля 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 22 November 2024. Revised: 26 February 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 616-092.9

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.56>

<https://elibrary.ru/FRAAMD>



Влияние моделирования аутофагии в стволовых клетках на регенерацию миелоидной ткани мышц после их сублетального облучения

Владислав Александрович Иванов^{1,2✉}, Дмитрий Юрьевич Гребнев^{1,3}, Ирина Юрьевна Маклакова^{1,3}, Владимир Викторович Базарный¹, Лариса Георгиевна Полушина¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург, Россия

³ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

✉ vlanov123@yandex.ru

Аннотация

Введение. Острая лучевая болезнь в настоящее время остается одной из актуальных проблем современной медицины. Новая стратегия с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК) показывает свою эффективность. Однако степень и результаты научной разработанности терапии МСК противоречивы и требуют дальнейшего исследования с оценкой пролиферативной и секреторной активности, в частности выработки гемопоэз-индуцирующих факторов роста, уровня активации гемопоэза.

Цель работы — моделирование процесса аутофагии с оценкой степени восстановления гемопоэза с использованием модулированных МСК.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 аутбредных мышах. Все группы животных, за исключением контрольной, подверглись воздействию ионизирующего излучения (ИИ) с последующими трансплантацией модулированных и немодулированных МСК, оценкой ретикулоцитов и лейкоцитарной формулы в анализе крови, а также костного мозга с подсчетом миелограммы и проведением иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. После воздействия ИИ отмечается снижение лимфоидного (–45,0 %), нейтрофильного (–19,5 %) и мегакариоцитарного (–52,2 %) ростков. Экспрессия SCF и Flt3-ligand была выше в группе МСК + трегалоза по сравнению с рапамицином на 16,3 % и 19,7 % соответственно. Отмечен терапевтический эффект применения МСК в виде повышения клеточности костного мозга на +11,1 % за счет клеток нейтрофильного и лимфоидного дифферендов. Применение МСК с активированной в них mTOR-независимой аутофагией сопровождалось большим увеличением клеточности костного мозга среди исследуемых групп: лимфоциты +12,9 %, мегакариоциты +15,2 %. При ингибировании аутофагии в МСК отмечается снижение миелокариоцитов (–8,7 %), нейтрофильного (–14,5 %) и лимфоидного (–9,8 %) дифферендов.

Заключение. Применение МСК с активированной mTOR-независимой аутофагией имеет больший терапевтический потенциал в восстановлении гемопоэза. Ингибирование аутофагии в МСК ухудшает их биологические свойства в отношении выработки факторов роста и регенерации миелоидной ткани после воздействия ИИ.

Ключевые слова: аутофагия, мезенхимальные стволовые клетки, ионизирующее излучение, гемопоэз, mTOR, трегалоза, пролиферация

Конфликт интересов. Д. Ю. Гребнев и В. В. Базарный — члены редакционной коллегии, И. Ю. Маклакова — член редакционного совета «Уральского медицинского журнала»; 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. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 7 от 27 октября 2023 г.) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Влияние моделирования аутофагии в стволовых клетках на регенерацию миелоидной ткани мышей после их сублетального облучения / В. А. Иванов, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 56–70. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.56>. EDN: <https://elibrary.ru/FRAAMD>.

The Effect of Autophagy Modeling in Stem Cells on the Regeneration of Myeloid Tissue in Mice after Their Sublethal Irradiation

Vladislav A. Ivanov^{1,2✉}, Dmitry Yu. Grebnev^{1,3}, Irina Yu. Maklakova^{1,3}, Vladimir V. Bazarnyi¹, Larisa G. Polushina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

✉ vianov123@yandex.ru

Abstract

Introduction. Acute radiation disease is one of the urgent problems of modern medicine. The new approach using mesenchymal stem cells (MSCs) show its effectiveness. Results of MSC therapy is contradictory and requires further researches to assess the production of hematopoiesis-inducing growth factors and the level of hematopoiesis activation.

The purpose of the study was modeling of autophagy process with estimation of the degree of hematopoiesis restoration using modulated MSCs.

Materials and methods. The experiment was carried out on 60 outbred mice. Animals were exposed to ionizing radiation (IR) with transplantation of modulated and unmodulated MSCs to analyze reticulocyte, leukocyte formula, bone marrow with myelogram counting and enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 27 program.

Results and discussion. After IR exposure, a decreased in lymphoid (–45.0 %), neutrophilic (–19.5 %) and megakaryocyte lineages (–52.2 %) was noted. Expression of SCF and Flt3-ligand was higher in the MSC + trehalose group compared to rapamycin by 16.3 % and 19.7 %. Using MSCs increased bone marrow cellularity by +11.1 % due to neutrophilic and lymphoid cells. MSC with activated mTOR-independent autophagy increased in bone marrow cellularity among the studied groups: lymphocytes +12.9 %, megakaryocytes +15.2 %. Inhibition of autophagy in MSC decreased numbers of myelokaryocytes (–8.7 %), neutrophilic (–14.5 %) and lymphoid (–9.8 %) cells.

Conclusion. The use of MSCs with activated mTOR-independent autophagy has a greater therapeutic potential in the restoration of hematopoiesis. Inhibition of autophagy in MSCs worsens their biological properties in terms of growth factor production and myeloid tissue regeneration after IR exposure.

Keywords: autophagy, mesenchymal stem cells, ionizing radiation, hematopoiesis, mTOR, trehalose, proliferation

Conflict of interest. Dmitry Yu. Grebnev and Vladimir V. Bazarnyi are an editorial board members, Irina Yu. Maklakova is an editorial council member 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. The research and was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 7 dated 27 October 2023) and was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki.

For citation: Ivanov VA, Grebnev DYU, Maklakova IYu, Bazarnyi VV, Polushina LG. The effect of autophagy modeling in stem cells on the regeneration of myeloid tissue in mice after their sublethal irradiation. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):56–70. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.56>. EDN: <https://elibrary.ru/FRAAMD>.

© Иванов В. А., Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Базарный В. В., Полушина Л. Г., 2025

© Ivanov V. A., Grebnev D. Yu., Maklakova I. Yu., Bazarnyi V. V., Polushina L. G., 2025

Список сокращений

ИИ — ионизирующее излучение

МСК — мезенхимальные стволовые клетки

ОЛБ — острая лучевая болезнь

CSFs — колониестимулирующие факторы роста (*англ.* Colony-Stimulating Factors): **G-CSF** — гранулоцитарный CSF (*англ.* Granulocyte CSF); **GM-CSF** — гранулоцитарно-макрофагальный CSF (*англ.* Granulocyte-Macrophage CSF); **M-CSF** — макрофагальный CSF (*англ.* Macrophage CSF)

FLT3LG — лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 (*англ.* fms-Related Tyrosine Kinase 3 Ligand)

ILs — интерлейкины (*англ.* Interleukins)

MAP1LC3b — легкая цепь 3B белков 1A/1B, ассоциированных с микротрубочками (*англ.* Microtubule-Associated Proteins 1A/1B Light Chain 3B; LC3B)

Me — медиана (*англ.* Median)

mTOR — мишень рапамицина млекопитающих (*англ.* Mammalian Target of Rapamycin)

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

Sca-1 — антиген стволовых клеток 1 (*англ.* Stem Cells Antigen 1)

SCF — фактор стволовых клеток (*англ.* Stem Cell Factor)

TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1 (*англ.* Transforming Growth Factor β1)

Введение

В связи с широким применением ионизирующего излучения (ИИ) и радионуклидных препаратов в диагностике и лечении различных заболеваний, использованием радиоактивных материалов в промышленных и исследовательских целях, увеличением числа конфликтов между странами и угроз террористических атак актуальным является поиск эффективных методов лечения острой лучевой болезни (ОЛБ) [1–3].

Использование клеточных технологий, применение стволовых клеток представляется перспективным методом для терапии ОЛБ. В ранее проведенных исследованиях показана эффективность использования мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для лечения ОЛБ [4]. МСК впервые описаны советским ученым А. Я. Фриденштейном в 1968 г. [5].

Эффективность использования МСК для лечения ОЛБ обусловлена их биологическими свойствами. МСК синтезируют факторы, играющие важную роль в регуляции кроветворения за счет синтеза широкого спектра интерлейкинов (*англ.* Interleukins, ILs), в т. ч. IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-12 и др.; колониестимулирующих факторов роста (*англ.* Colony-Stimulating Factors, CSFs) — макрофагального (*англ.* Macrophage CSF, M-CSF), гранулоцитарного (*англ.* Granulocyte CSF, G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального (*англ.* Granulocyte-Macrophage CSF, GM-CSF); лиганда fms-подобной тирозинкиназы 3 (*англ.* fms-Related Tyrosine Kinase 3 Ligand, FLT3LG) [6, 7]. Эти клетки могут дифференцироваться в адипоцитарном и остеогенном направлениях, формируя микроокружение для гемопоэтических стволовых клеток [8]. Наличие у МСК выраженных иммуносупрессивных свойств, способность к выработке про-

тивовоспалительных цитокинов определяют возможность проведения аллогенной трансплантации [9, 10].

Источниками МСК могут быть многие ткани и органы, в т.ч. костный мозг, плацента, жировая ткань [11], при выделении из которых МСК имеют разный пролиферативный и дифференцировочный потенциал. Плацентарные МСК отличаются от клеток других источников возможностью неоперативного получения, обладают большей пролиферативной и иммуносупрессивной активностью [12]. Следует отметить, что плацентарные МСК в большей степени, чем МСК, выделенные из костного мозга, синтезируют биологически активные вещества, регулирующие гемопоэз: G-CSF, GM-CSF, IL-8 [13].

Ранее коллективом авторов проведен ряд экспериментов по изучению функциональных свойств МСК при сочетанной терапии без изменения функциональной активности самих стволовых клеток [14–17]. Таким образом, остается актуальным поиск методов, способных увеличить жизнеспособность мигрировавших в костный мозг после воздействия ИИ МСК, выработку ими биологически активных веществ. Одним из таких способов может быть моделирование аутофагии в МСК.

Аутофагия — биологический процесс, в ходе которого в клетке происходит удаление поврежденных белков, органелл, а также изменение энергетического гомеостаза [18, 19]. Аутофагию можно рассматривать как реакцию адаптации клетки к изменяющимся условиям: дефициту питательных веществ, кислорода [19, 20]. Данные о влиянии аутофагии на жизнеспособность МСК, их пролиферативную активность противоречивы. В ряде исследований показано повышение пролиферации МСК после активации в них аутофагии [21], в других — отсутствие изменения пролиферации МСК [22]. Результаты исследований относительно выработки биологически активных веществ МСК после изменения аутофагии в них также отличаются. В исследованиях Л. Гао и др. (англ. L. Gao et al.) сообщается, что активация аутофагии в МСК усиливает их иммуносупрессивные свойства, а ее ингибирование приводит к уменьшению выработки TGF- β ¹ [23]. Отчасти эти результаты подтверждены в работе К.-В. Ким и др. (англ. K.-W. Kim et al.; 2015), где также показано увеличение секреции МСК ряда иммуносупрессивных факторов (TGF- β 1, IL-10 и индоламина-2,3-диоксигеназы) после активации в них аутофагии по сравнению с МСК, в которых моделирование аутофагии не производилось. Однако в исследованиях Ш. Дан и др. (англ. S. Dang et al.; 2014) обнаружено, что именно ингибирование, а не активация аутофагии способствует МСК-опосредованному подавлению воспаления [24, 25].

Таким образом, имеющийся научный задел по изучению влияния аутофагии на пролиферативную и секреторную активность МСК указывает на необходимость дальнейших исследований для детального обоснования механизмов полученных результатов. Также хочется подчеркнуть, что в большинстве опубликованных работ по влиянию аутофагии на жизнеспособность МСК, их пролиферативную и секреторную активность представлены результаты, полученные в *in vitro* исследованиях, что необязательно может соответствовать условиям *in vivo*.

Цель работы — определить механизмы моделирования аутофагии для изменения функциональных характеристик МСК для активации гемопоэза после воздействия ИИ.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 60 аутбредных ICR/CD1 мышам-самцам возраста 14–15 недель, вес 22–24 г. Проведено случайное распределение на 6 групп по 10 особей

¹ TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста β 1 (англ. Transforming Growth Factor β 1).

в каждой. Группа 1 — интактные животные. Животные остальных групп подверглись воздействию ИИ в дозе 5,0 Гр. Группа 2 (контрольная) — животные без введения МСК. Животным групп 3–5 через 1 ч. после воздействия ИИ внутривенно введены МСК в количестве 1×10^6 клеток на мышь: группа 3 — МСК без изменения в них аутофагии (группа сравнения); группа 4 — МСК с активированной в них mTOR-зависимой¹ аутофагией (рапамицин 3 мкмоль/л); группа 5 — МСК с активированной в них mTOR-независимой аутофагией (трегалола 100 ммоль/л). Животным группы 6 введены МСК с ингибированной в них аутофагией (3-метиладенин 10 мкмоль/л) [23, 26].

Мыши адаптировались в течение 1 недели в стандартных условиях (циклы освещения по 12 ч. в день, температура 21–22 °С, свободный доступ к воде и еде).

Облучение лабораторных животных

Моделирование острой лучевой болезни проведено путем воздействия ИИ в сублетальной дозе 5,0 Гр мощностью 0,6 Гр/мин. [27]. Облучение животных проводилось с использованием γ -терапевтической установки «Агат-С Со-60» (Россия). Для проведения подсчета поглощенной дозы применялись дозиметр UNIDOS (PTW-Freiburg, Германия) и ионизационная камера Farmer (PTW-Freiburg, Германия), расположенная на высоте половины роста мыши. При достижении необходимой дозы сеанс облучения прекращался.

Методы исследования кроветворной ткани

На 21 сутки после воздействия ИИ осуществлялось выведение животных из эксперимента, которое производилось по рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии (2023)². Для забора крови проведена анестезия [28]. После забора крови, пока животное все еще находилось под наркозом, для его эвтаназии осуществлялась цервикальная дислокация.

Подсчет форменных элементов крови, анализ миелограммы

Объем крови в количестве 1,4–1,7 мл получен путем пункции сердца. Кровь немедленно помещалась в пробирку, обработанную этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для определения числа ретикулоцитов изготовлены цитологические препараты, окрашенные с использованием раствора бриллиантового крезолового синего. Подсчет количества ретикулоцитов в мазках крови производился на 2000 эритроцитов. Подсчет форменных элементов крови осуществлялся на гематологическом анализаторе MEK6400 (Nihon Kohden, Япония).

Получение внеклеточной фракции костного мозга

После проведенной эвтаназии животного с помощью набора хирургических инструментов проведено отделение кожи, мышц, сухожилий мышц, прикрепленных к бедренной кости. После извлечения бедренной кости ее эпифизы были отсечены. Для вымывания костного мозга использовано 0,5 мл фосфатно-солевого буферного раствора Дульбекко. Полученная суспензия пипетирована для получения однородной смеси и центрифугирована при 3000 g в течение 15 мин. Надосадочная жидкость собиралась и хранилась при температуре –80 °С для последующего анализа [29].

Определение цитокинов во внеклеточной фракции костного мозга

Уровень концентрации цитокинов фактора стволовых клеток (*англ.* Stem Cell Factor, SCF), G-CSF, а также FLT3LG во внеклеточной фракции костного мозга определены методом

¹ mTOR — мишень рапамицина млекопитающих (*англ.* Mammalian Target of Rapamycin).

² О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33. URL: <https://clck.ru/3LcAdZ> (дата обращения: 20.12.2023).

иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителя. Для этого использованы следующие наборы: для ИФА FLT3LG мыши (Abcam, США), определения G-CSF (Abcam, США), определения SCF (Abcam, США). Исследования проведены на иммуноферментном анализаторе Chem Well 2910 Combi (Awareness Technology Inc., США).

Исследование морфологии костного мозга

Изготовлены цитологические препараты. Фиксация осуществлена красителем (эозин метиленовый синий) с последующей окраской по Романовскому на протяжении 2 мин. Анализ миелограммы проводился на 1 000 клеток.

Подсчета миелокариоцитов производился путем вымывания костного мозга из другой бедренной кости с помощью 0,5 мл фосфатно-солевого буферного раствора Дульбекко. Подсчет миелокариоцитов осуществлялся в камере Горяева.

Выделение и культивирование мезенхимальных стромальных клеток

Получение культуры МСК производилось из хориона плаценты лабораторных мышей. Мононуклеарная фракция клеток получена путем последовательной механической и ферментативной обработки хориона плаценты. Производилось дальнейшее культивирование клеток в условиях CO₂-инкубатора, где были заданы следующие параметры: содержание CO₂ 5 %, влажность 90 %, температура инкубатора 37 °C. Использовался набор MesenCult Expansion Kit (Mouse; StemCell Technologies Canada Inc., Канада) с дополнительным введением 2 ммоль L-глутамина и 50 мкг/мл стрептомицина и 50 ЕД/мл пенициллина.

Идентификация мезенхимальных стромальных клеток

Использован метод проточной цитометрии. На цитометре FACSCalibur (BD Biosciences, США) в суспензии трансплантируемых клеток оценивалось содержание клеток, позитивных по CD105 (эндоглину), CD29 (интегрину β 1), антигену стволовых клеток 1 (англ. Stem Cells Antigen 1, Sca-1) и негативных по CD45, с помощью набора Mouse Mesenchymal Stem Cell Multi-Color FlowCytometry Kit (R&D Systems, США) в соответствии с протоколом производителя.

Активация и ингибирование аутофагии в мезенхимальных стромальных клетках

МСК высеяны во флаконы 25 см² в концентрации 2,5 млн клеток на флакон в MesenCult Expansion Medium (StemCell Technologies Canada Inc., Канада) с последующим добавлением в первый флакон для активации mTOR-зависимой аутофагии рапамицина 3 мкмоль/л; второй для активации mTOR-независимой аутофагии — дигидрат D- (+)-трегалозы (100 ммоль/л); третий для ингибирования аутофагии — 3-метиладенин (10 мкмоль/л). Культивирование МСК проводилось в течение 24 ч. [30].

Иммуноферментный анализ

Для верификации аутофагии и определения количества белка mTOR проведено определение экспрессии белков mTOR, MAP1LC3b (LC3B)¹, беклина-1 в лизате МСК.

Клетки ресуспендированы в свежем лизис-буфере, содержащем 2 ммоль фенилметилсульфонилфторида (Cloud-Clone, КНР) в концентрации 10⁷ клеток/мл. Инкубирование — 20 мин. Для удаления детрита клеток проведено центрифугирование в течение 10 мин, при 1 500 g. Надосадочная жидкость была собрана и хранилась при температуре –40 °C.

Для определения экспрессии белков аутофагии и белка mTOR использованы наборы для определения серин/треонин-протеинкиназы mTOR, MAP1LC3b, беклина-1. Исследования проведены на иммуноферментном анализаторе Chem Well 2910 (Awareness Technology Inc., США).

¹ MAP1LC3b — легкая цепь 3В белков 1А/1В, ассоциированных с микротрубочками (англ. Microtubule-Associated Proteins 1A/1B Light Chain 3B).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Выполнена предварительная оценка нормальности распределения (W -критерий Шапиро — Уилка). Для анализа использованы критерий Краскела — Уоллиса, U -критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони при множественном сравнении. Результаты представлены в виде медианы (англ. Median, Me), первого и третьего квартилей (англ. First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,050$. Графическое представление результатов работы проведено с использованием программы GraphPad Prism 9.4.1.681.

Результаты

Регуляция аутофагии в мезенхимальных стромальных клетках

Через 24 ч. после добавления в культуру МСК рапамицина, трегалозы и 3-метиладенина установлено изменение экспрессии белков, отражающих уровень аутофагии. Содержание LC3B и беклина-1 на фоне рапамицина было увеличено соответственно в 3,2 ($p = 0,001$) и 3,6 ($p = 0,001$) раза по сравнению с МСК без моделирования аутофагии. После добавления трегалозы также отмечено увеличение уровня изучаемых белков аутофагии соответственно в 1,9 ($p = 0,001$) и 2,2 ($p = 0,001$) раза. Индуцирование аутофагии в плацентарных МСК рапамицином было выражено в большей степени, чем после добавления трегалозы. В этом случае количество LC3B и беклина-1 было соответственно на 39,6 % ($p = 0,001$) и 38,3 % ($p = 0,001$) больше, чем после добавления трегалозы. При добавлении 3-метиладенина происходило снижение концентрации белков аутофагии: концентрация LC3B и беклина-1 была снижена по сравнению с группой сравнения на 58,8 % ($p = 0,001$) и 63,3 % ($p = 0,001$) соответственно.

Содержание белка mTOR в лизате МСК после добавления рапамицина было на 75,7 % ниже ($p = 0,001$), чем в МСК без добавления препарата (группа сравнения). Отмечено, что добавление трегалозы не приводило к изменению экспрессии mTOR. Таким образом, мы установили, что добавление рапамицина в концентрации 3 мкмоль/л и трегалозы 100 ммоль/л к культуре плацентарных МСК вызывает активацию в них аутофагии. Однако если рапамицин активирует аутофагию путем ингибирования белка mTOR, то активация аутофагии трегалозой происходит в меньшей степени, mTOR — независимым способом. Препарат 3-метиладенин ингибирует аутофагию, не влияя при этом на уровень белка mTOR (рис. 1).

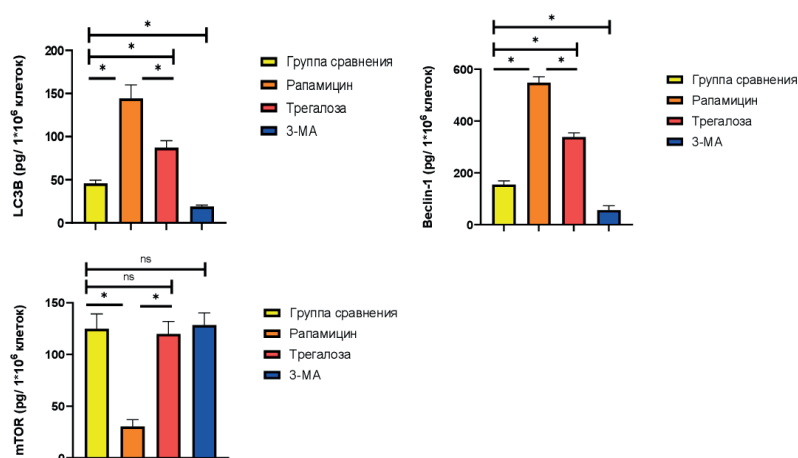


Рис. 1. Уровень белков аутофагии в лизате МСК через 24 ч. после культивирования:

* — $p < 0,050$; ns — $p > 0,050$

Влияние мезенхимальных стромальных клеток с измененной в них аутофагией на содержание гемопоэтических факторов в костном мозге после воздействия ионизирующего излучения

В ходе анализа полученных результатов на 21 сутки эксперимента отмечено, что содержание G-CSF, SCF и FLT3LG в костном мозге не восстановилось и оставалось выше значений у интактных животных. После трансплантации МСК без изменения в них аутофагии отмечено увеличение количества SCF в костном мозге на 22,5 % ($p < 0,001$). В то же время отсутствовало статистически значимое изменение содержания G-CSF (+10,8%; $p = 0,112$) и FLT3LG (+4,8%; $p = 0,545$) в ответ на введение МСК. Уровень этих гемопоэтических факторов не отличался по сравнению с животными, которых облучали, но не вводили МСК.

Трансплантация МСК с активированной в них аутофагией достоверно приводит к повышению содержания гемопоэтических факторов в сравнении с группами контроля и трансплантированных МСК без изменения в них аутофагии. Анализируя уровень гемопоэтических цитокинов в костном мозге при mTOR-зависимой аутофагии (рапамицин) и mTOR-независимой аутофагии (трегалоза), следует отметить, что экспрессия SCF и FLT3LG была выше после добавления в культуру МСК препарата трегалозы, по сравнению с рапамицином, на 16,3 % ($p = 0,001$) и 19,7 % ($p = 0,021$) соответственно.

Введение плацентарных МСК с ингибированной в них аутофагией мышам после воздействия ИИ, наоборот, привело к снижению SCF в костном мозге на 20,5 % ($p = 0,003$) по сравнению с введением МСК с неизменной в них аутофагией. При этом содержание G-CSF и FLT3LG не отличалось от данных в группе сравнения (рис. 2).

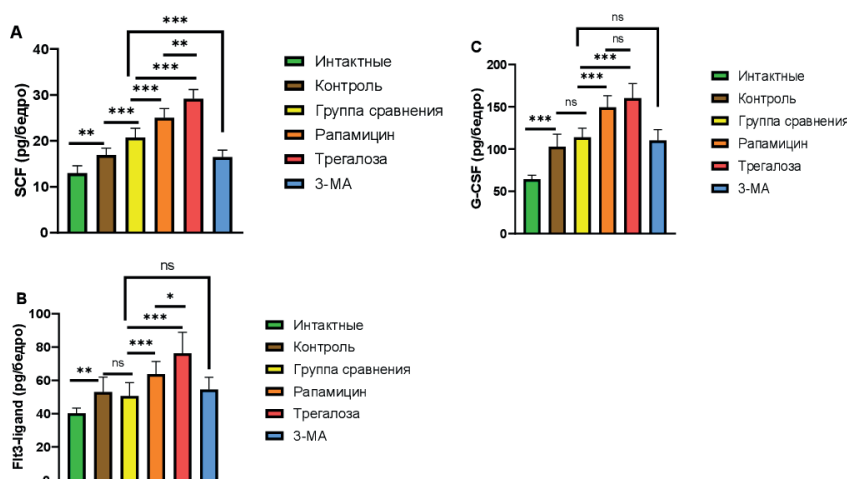


Рис. 2. Уровни содержания гемопоэтических факторов роста:

* — $p < 0,050$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — $p > 0,050$

Влияние мезенхимальных стромальных клеток с измененной в них аутофагией на клеточный состав костного мозга мыши и содержание форменных элементов крови после облучения в сублетальной дозе

На 21 сутки после воздействия ИИ в костном мозге оставалось сниженным общее количество миелокариоцитов, поскольку содержание клеток лимфоидного (–45,0%; $p = 0,001$), нейтрофильного (–19,5%; $p = 0,0001$), эритроидного и мегакариоцитарного рост-

ков ($-52,2\%$; $p = 0,0001$) не восстановилось и было ниже значений интактных животных. При анализе содержания клеток моноцитарного ряда не было статистически значимых отличий от контроля.

Отмечен эффект от проведенной трансплантации МСК (группа сравнения) в отношении восстановления гемопоэза после воздействия ИИ. На фоне трансплантации МСК отмечается эффект увеличения клеточности костного мозга в сравнении с контролем ($+11,1\%$; $p = 0,0002$). Однако при этом не произошло восстановления количества миелокариоцитов до значений интактных животных. Увеличение клеточности костного мозга обусловлено повышением содержания клеток нейтрофильного и лимфоидного дифференциров. После введения МСК количество нейтрофильных клеток восстановилось до значений нормы. Активация миелоидного ростка проявлялась увеличением количества созревающих и зрелых клеток дифференцировки: метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Следует отметить, что эффект в отношении клеток эритроидного и тромбоцитарного ростков после трансплантации МСК без измененной в них аутофагии не выявлен.

При анализе данных клеточности костного мозга лабораторных животных на 21 сутки после воздействия ИИ отмечено, что трансплантация МСК с активированной в них аутофагией сопровождалась увеличением количества миелокариоцитов по сравнению с введением МСК без моделирования в них аутофагии (группа сравнения). Это достигалось как за счет активации лимфопоэза, так и за счет эритро- и мегакариопоэза.

При сравнении эффективности восстановления гемопоэза после введения МСК, в которых аутофагия была активирована разными способами (mTOR-зависимым и mTOR-независимым), следует отметить более выраженное действие после введения МСК, которые культивировали в присутствии препарата трегалоза. Применение МСК с активированной аутофагией без ингибирования белка mTOR привело к увеличению клеточности костного мозга, повышению клеток лимфоидного ($+12,9\%$; $p = 0,003$) и мегакариоцитарного ($+15,2\%$; $p = 0,005$) дифференциров.

Ингибирование аутофагии в МСК не имеет статистически значимых изменений клеточности костного мозга в сравнении с группой контроля. Однако наблюдается достоверное снижение количества клеток по сравнению с терапией МСК: миелокариоцитов ($-8,7\%$; $p = 0,0003$), нейтрофильного ($-14,5\%$; $p = 0,0003$), лимфоидного ($-9,8\%$; $p = 0,003$) дифференциров (рис. 3).

Выявленные изменения в общем анализе крови на 21 сутки после воздействия ИИ отражают картину в костном мозге. Установлено, что не произошло восстановления до значений интактных животных общего количества лейкоцитов, а также тромбоцитов и эритроцитов (рис. 4).

Трансплантация МСК привела к увеличению общего количества лейкоцитов за счет повышения содержания лимфоцитов $+28,7\%$ ($p = 0,002$) и гранулоцитов $+40,2\%$ ($p = 0,005$). При этом отсутствовал эффект от трансплантации этих клеток в отношении содержания эритроцитов и тромбоцитов по сравнению с группой контроля.

Введение лабораторным животным МСК с активированной в них аутофагией также способствовало восстановлению общего количества лейкоцитов за счет повышения содержания лимфоцитов. При этом такой эффект был выражен в большей степени, чем введение МСК с неизменной в них аутофагией. Содержание гранулоцитов и моноцитов при этом достоверно не отличалось от данных в группе сравнения. Следует подчеркнуть, что трансплантация клеток с активированной в них аутофагией вызывала также восста-

новление содержания в крови ретикулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Подобные изменения не были обнаружены в группе сравнения. При сравнении терапевтического потенциала влияния аутофагии на тромбопоэз отмечается, что количество тромбоцитов в крови после введения МСК, в которых не проводилось ингибирование mTOR-комплекса 1 (культивирование МСК в присутствии трегалозы), восстанавливается в большей степени (+11,0%). Содержание ретикулоцитов и эритроцитов в изучаемых группах существенно не отличалось.

Иная картина наблюдалась на фоне ингибирования аутофагии. Трансплантация животным МСК, предварительно культивированных в присутствии 3-метиладенина не приводило к изменению содержания форменных элементов крови по сравнению с контролем. Восстановление содержания форменных элементов крови в группе МСК с ингибированной в них аутофагией в сравнении с группой МСК, в которых аутофагия не была изменена, отличалось уменьшением общего количества лейкоцитов в крови (−17,5%; $p = 0,002$), лимфоцитов (−14,9%; $p = 0,001$), гранулоцитов (−27,9%; $p = 0,005$).

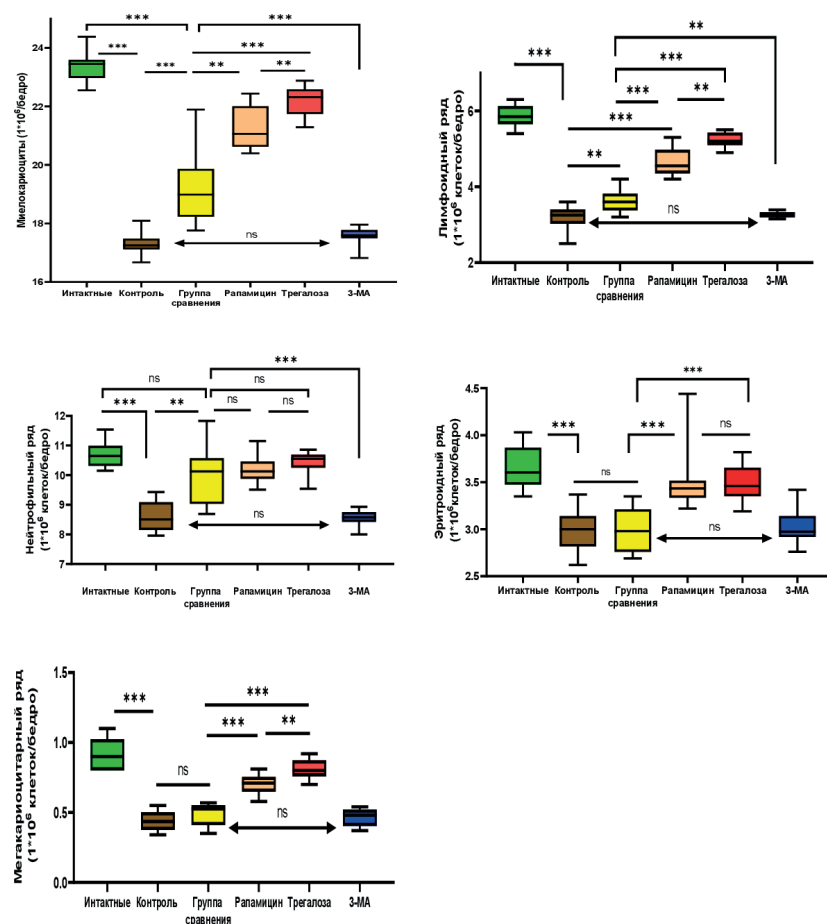


Рис. 3. Клеточный состав костного мозга после воздействия ИИ:

** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — $p > 0,050$

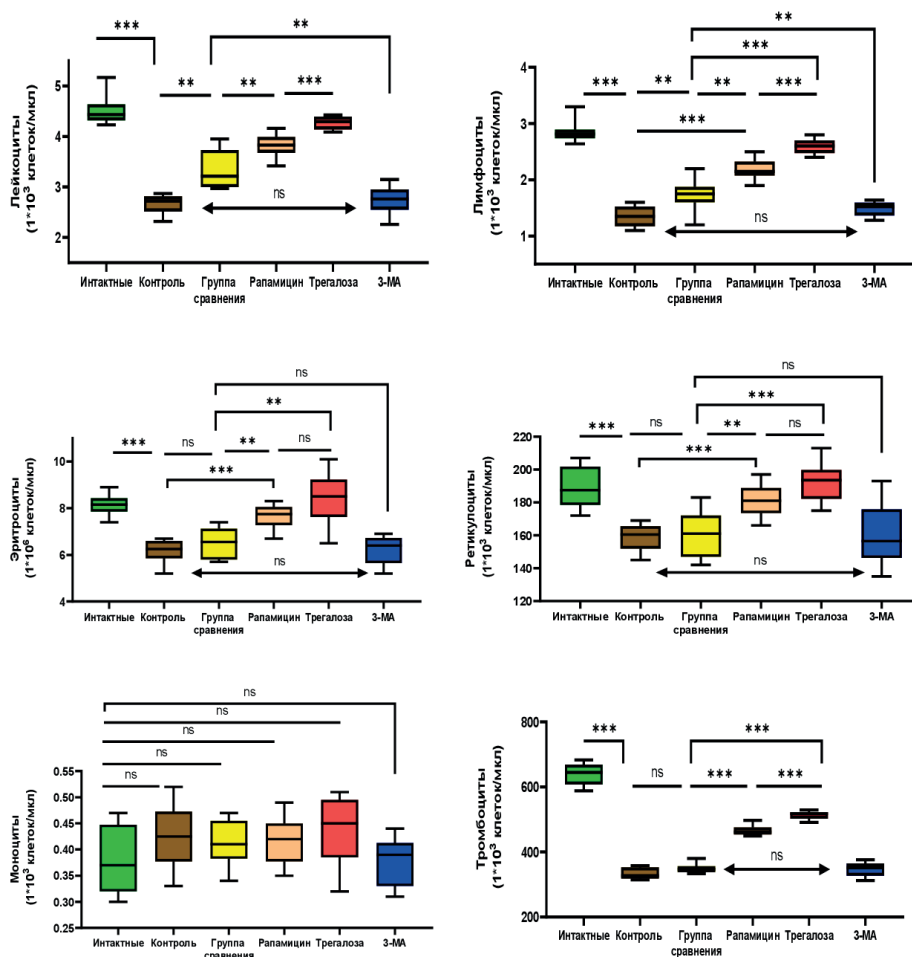


Рис. 4. Содержание форменных элементов в крови на 21 сутки:

** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — $p > 0,050$

Обсуждение

В настоящем исследовании мы сравнили регенераторный потенциал МСК с активированной и ингибированной в них аутофагией в отношении восстановления миелоидной ткани после воздействия сублетальной дозы ИИ. Возможность использования МСК для активации гемопоэза показана в ранее проведенных исследованиях [31]. Способность МСК усиливать регенерацию миелоидной ткани обусловлена их способностью вырабатывать широкий спектр гемопоэтических факторов [32]. Нами также отмечен эффект от трансплантации плацентарных МСК. Это действие было выражено в активации гранулоцитопоэза и лимфопоэза. Известно, что рецепторы к FLT3LG (CD135) располагаются на стволовых гемопоэтических клетках, а также мультипотентных предшественниках с лимфоидным праймированием и клетках-предшественниках лимфопоэза. Стимуляция CD135-рецепторов на поверхности гемопоэтических клеток повышает их пролиферацию и дифференцировку преимущественно в лимфоидном направлении [33–35].

Взаимодействие биологически активных веществ (FLT3LG, G-CSF), выделяемых резидентными МСК и другими клетками микроокружения гемопоэтических стволовых клеток, определяло восстановление лейкопоэза и гранулоцитопоэза.

Мы объясняем отсутствие статистически значимого влияния на 21 сутки после воздействия ИИ со стороны МСК без изменения в них аутофагии в отношении эритроидного и мегакариоцитарного ростков низкой секреторной активностью эритропоэтина и SCF [31]. Рядом авторов установлено, что рецептор к SCF (CD117; c-Kit) располагается как на мультипотентных стволовых гемопоэтических клетках, мультипотентных прогениторных клетках, так и олигопотентных прогениторных клетках — мегакариоцитарно-эритроидно-прогениторных клетках. Стимуляция пролиферации последних может обеспечить восстановление эритро-мегакариопоэза, что и было достигнуто после введения МСК с активированной аутофагией. В этом случае уровень в костном мозге SCF был выше, чем после введения МСК без моделирования в них аутофагии.

Введение МСК с активированной в них аутофагией оказывает стимулирующее влияние в большей степени на восстановление гемопоэза, в т. ч. за счет стимуляции эритропоэза и мегакариопоэза. После введения МСК с активированной в них аутофагией в костном мозге уровень FLT3LG, G-CSF и SCF был повышен.

Повышение выработки гемопоэз-индуцирующих факторов на фоне активации аутофагии может быть связано с элиминацией поврежденных органелл, измененных белков [37]. Эти изменения способствуют оптимизации энергетического обмена, повышению жизнеспособности трансплантированных клеток в костном мозге.

Заключение

Введение МСК с активированной аутофагией по mTOR-независимому пути способствовало более выраженному восстановлению гемопоэза, что обусловлено большей концентрацией FLT3LG и SCF в костном мозге, по сравнению с действием МСК, в которых аутофагия была индуцирована блокированием белка mTOR. Функции белка mTOR в комплексе 1 mTOR (ингибируемого рапамицином) в клетке многогранны: влияние на метаболизм, энергетический обмен в клетке путем стимуляции биогенеза митохондрий, ингибирования митофагии, стимуляции пролиферации клетки и выработки ею биологически активных веществ [38]. После активации аутофагии путем блокирования этого белка в МСК нами впервые установлено снижение содержания гемопоэтических факторов в исследовании *in vivo*.

Ингибирование аутофагии МСК, наоборот, ухудшило биологические свойства этих клеток в отношении выработки SCF и регенерации миелоидной ткани после воздействия ИИ.

Проведенные исследования позволяют рассматривать возможность использования МСК с активированной в них аутофагии по mTOR-независимому пути как перспективный метод активации регенерации миелоидной ткани после воздействия ИИ.

Список источников | References

1. Jones JA, Karouia F, Cristea O, Casey RC, Popov D, Maliev V. Ionizing radiation as a carcinogen. In: *Comprehensive toxicology*. 3rd ed. Elsevier Science; 2018. P. 183–225. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64295-2>.
2. Benderitter M, Caviggioli F, Chapel A, Coppes RP, Guha C, Klinger M, et al. Stem cell therapies for the treatment of radiation-induced normal tissue side effects. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(2):338–355. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5652>.
3. Puckett Y, Al-Naser YA, Nappe TM. Ionizing radiation. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/30480970>.
4. Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome. *Military Medical Research*. 2016;3:17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0086-1>.

5. Friedensteyn J, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 1968;6(2):230–247. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-196803000-00009>.
6. Deans J, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses. *Experimental Hematology*. 2000;28(8):875–884. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(00\)00482-3](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00482-3).
7. El-Naseery NI, Elewa YHA, El-Beheri EI, Dessouky AA. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells restored hematopoiesis by improving radiation induced bone marrow niche remodeling in rats. *Annals of Anatomy — Anatomischer Anzeiger*. 2023;250:152131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2023.152131>.
8. Xie Q, Liu R, Jiang J, Peng J, Yang C, Zhang W, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11(1):519. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02011-z>.
9. Dehnavi S, Sadeghi M, Tavakol Afshari J, Mohammadi M. Interactions of mesenchymal stromal/stem cells and immune cells following MSC-based therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *Cell Immunology*. 2023;393–394:104771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2023.104771>.
10. Sarıkaya A, Aydın G, Özyüncü Ö, Şahin E, Uçkan-Çetinkaya D, Aerts-Kaya F. Comparison of immune modulatory properties of human multipotent mesenchymal stromal cells derived from bone marrow and placenta. *Biotechnic & Histochemistry*. 2022;97(2):79–89. DOI: <https://doi.org/10.1080/10520295.2021.1885739>.
11. Arki MK, Moeinabadi-Bidgoli K, Niknam B, Mohammadi P, Hassan M, Hossein-Khannazer N, et al. Immunomodulatory performance of GMP-compliant, clinical-grade mesenchymal stromal cells from four different sources. *Heliyon*. 2024;10(2):e24948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24948>.
12. Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta*. 2017;59:87–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.003>.
13. Mathew SA, Naik C, Cahill PA, Bhonde RR. Placental mesenchymal stromal cells as an alternative tool for therapeutic angiogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(2):253–265. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03268-1>.
14. Maklakova IYu, Yastrebov AP, Grebnev D Yu. Changing of the morphometric and cytological indexes of the spleen in the condition of acute blood loss on the background of stem cells insertion. *Uspekhi gerontologii*. 2015;28(2):218–221. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UDENCH>.
15. Grebnev DYU, Maklakova IYu, Yastrebov AP. The effect of different doses of HSC during combined transplantation with MSC on the regeneration of myeloid tissue after exposure to ionizing radiation. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(5):73–75. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/TKZMWB>.
16. Grebnev DYU, Yastrebov AP, Maklakova IYu. Changes in the morphometric parameters of the spleen of old laboratory animals after exposure to ionizing radiation on the background of stem cell transplantation. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):911–914. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ1818>.
17. Maklakova IYu, Grebnev DYU, Osipenko AV. Influence of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and stellate liver cells on its morphofunctional state after partial hepatectomy. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):16–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-16-22>.
18. Azarbarz N, Nejaddehbashi F, Khorsandi L, Bijan Nejad D, Sayyahi A. Autophagy enhances the differentiation of insulin-producing cells from Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. *Tissue and Cell*. 2024;88:102384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102384>.
19. Verma J, Rai AK, Satija NK. Autophagy perturbation upon acute pyrethroid treatment impacts adipogenic commitment of mesenchymal stem cells. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2023;195:105566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2023.105566>.
20. Liu S, Yao S, Yang H, Liu S, Wang Y. Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death & Disease*. 2023;14(10):648. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06154-8>.
21. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *The EMBO Journal*. 2021;40(19):e108863. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.2021108863>.
22. Molaei S, Roudkenar MH, Amiri F, Harati MD, Bahadori M, Jaleh F, et al. Down-regulation of the autophagy gene, ATG7, protects bone marrow-derived mesenchymal stem cells from stressful conditions. *Blood Research*. 2015;50(2):80–86. DOI: <https://doi.org/10.5045/br.2015.50.2.80>.
23. Gao L, Cen S, Wang P, Xie Z, Liu Z, Deng W, et al. Autophagy improves the immunosuppression of CD4+ T cells by mesenchymal stem cells through transforming growth factor-β1. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;5(11):1496–1505. DOI: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0420>.
24. Kim KW, Moon SJ, Park MJ, Kim BM, Kim EK, Lee SH, et al. Optimization of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by rapamycin in a murine model of acute graft-versus-host disease. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;6:202. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0197-8>. Erratum in: *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0336-x>.

25. Dang S, Yu ZM, Zhang CY, Zheng J, Li KL, Wu Y, et al. Autophagy promotes apoptosis of mesenchymal stem cells under inflammatory microenvironment. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;6:247. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0245-4>.
26. Chen X, Li M, Li L, Xu S, Huang D, Ju M, et al. Trehalose, sucrose and raffinose are novel activators of autophagy in human keratinocytes through an mTOR-independent pathway. *Scientific Reports*. 2016;6:28423. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28423>.
27. Kim JS, Jang WS, Lee S, Son Y, Park S, Lee SS. A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiation-induced myelosuppression in mice. *Archives of Pharmacol Research*. 2015;38(6):1213–1222. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0483-5>.
28. Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2010;1(2):87–93. DOI: <https://doi.org/10.4103/0976-500X.72350>.
29. Yu H, Zhang T, Lu H, Ma Q, Zhao D, Sun J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mediates bone resorption in periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):299. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01658-1>.
30. Durandt C, van Vollenstee FA, Dessels C, Kallmeyer K, de Villiers D, Murdoch C, et al. Novel flow cytometric approach for the detection of adipocyte subpopulations during adipogenesis. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(4):729–742. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.D065664>.
31. Chinnadurai R, Forsberg MH, Kink JA, Hematti P, Capitini CM. Use of MSCs and MSC-educated macrophages to mitigate hematopoietic acute radiation syndrome. *Current Stem Cell Reports*. 2020;6(3):77–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40778-020-00176-0>.
32. Schroeder T. Hematopoietic stem cell heterogeneity: subtypes, not unpredictable behavior. *Cell Stem Cell*. 2010;6(3):203–207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.02.006>.
33. Du J, He H, Li Z, He J, Bai Z, Liu B, et al. Integrative transcriptomic analysis of developing hematopoietic stem cells in human and mouse at single-cell resolution. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;558:161–167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.04.058>.
34. Wilson NK, Kent DG, Buettner F, Shehata M, Macaulay IC, Calero-Nieto FJ, et al. Combined single-cell functional and gene expression analysis resolves heterogeneity within stem cell populations. *Cell Stem Cell*. 2015;16(6):712–724. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.04.004>.
35. Kostjunina VS, Petyovka NV, Potapnev MP. Different expression of hematopoietic-supporting genes in cord, placental and bone marrow mesenchymal stromal cells. *Genes & Cells*. 2015;10(1):61–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23868/gc120484>.
36. Lamark T, Johansen T. Aggrephagy: Selective disposal of protein aggregates by macroautophagy. *International Journal of Cell Biology*. 2012;2012:736905. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/736905>.
37. de la Cruz López KG, Toledo Guzmán ME, Sánchez EO, García Carrancá A. mTORC1 as a regulator of mitochondrial functions and a therapeutic target in cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1373. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01373>.

Информация об авторах

Владислав Александрович Иванов — аспирант кафедры патологической физиологии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; терапевт терапевтического отделения № 11, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlanov123@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7475-9517>

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий, Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr-grebnev77@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Ирина Юрьевна Маклакова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории антивозрастных технологий, Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: makliu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии, главный научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, директор института фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Information about the authors

Vladislav A. Ivanov — Postgraduate Student of the Department of Pathologic Physiology, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Therapist of the Therapeutic Department No. 11, Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vianov123@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7475-9517>

Dmitry Y. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Anti-Aging Technologies, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dr-grebnev77@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Irina Y. Maklakova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Anti-Aging Technologies, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: makliu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, Chief Researcher of the Department of General Pathology of the Central Research Laboratory, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Department of General Pathology of the Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: polushina-larisa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

Рукопись получена: 8 декабря 2024. Одобрена после рецензирования: 30 января 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 8 December 2024. Revised: 30 January 2025. Accepted: 21 April 2025.

УДК 618.145

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71><https://elibrary.ru/JDGSPP>

Изменение ядрышковой активности в условиях микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке матки при предраке и раке эндометрия

Александра Вадимовна Затворницкая[✉], Евгений Леонидович Казачков,
Элла Алексеевна Казачкова

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ monostyle@list.ru

Аннотация

Актуальность. Анализ гистохимических характеристик пролиферативной активности эндометрия в случае микросателлитной нестабильности в образцах эндометрия у женщин с предраковыми изменениями является важным для клинической практики. Это исследование может помочь в более точной оценке риска малигнизации и выборе оптимальной стратегии наблюдения и лечения для пациенток с такой патологией.

Цель исследования — анализ состояния ядрышковых организаторов при наличии микросателлитной нестабильности в эндометриальной ткани у женщин, страдающих от предрака и рака тела матки, с сопоставлением данных.

Материалы и методы. В рамках работы проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, осуществленное в один этап, с использованием гистологических, иммуногистохимических методов, а также статистического анализа.

Результаты. Установлено, что активность ядрышковых организаторов усиливается при микросателлитной нестабильности, что указывает на активизацию внутриклеточного белкового синтеза. Вышеуказанное содействует увеличению пролиферативного потенциала эпителиоцитов железистого и стромального компонентов эндометрия в условиях гиперплазии и карциномы.

Заключение. Представленные результаты могут служить в качестве дополнительного критерия при выборе тактики лечения пациенток с предраковыми изменениями и раком эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома, ядрышковые организаторы, микросателлитная нестабильность, канцеропревенция

Конфликт интересов. Е. Л. Казачков и Э. А. Казачкова — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. А. В. Затворницкая заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 9 сентября 2024 г.). Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Пациентками оформлено анонимное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в открытых источниках.

Для цитирования: Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А. Изменение ядрышковой активности в условиях микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке матки при предраке и раке эндометрия // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71>. EDN: <https://elibrary.ru/JDGSPP>.

Changes in Nucleolar Activity Under Conditions of Microsatellite Instability in the Uterine Mucosa in Precancer and Endometrial Cancer

Alexandra V. Zatvornickaya✉, Evgeniy L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ monostyle@list.ru

Abstract

Introduction. The study of histochemical features of the proliferative activity of the endometrium in conditions of microsatellite instability in the endometrium in women with precancerous damage to the mucous membrane is of clinical interest for determining the prognosis of malignancy and tactics of managing patients with this pathology.

The aim of the study was to analyze the state of the nucleolar organizer system in conditions of microsatellite instability in the uterine mucosa in patients with precancer and endometrial cancer in a comparative aspect.

Materials and methods. A one-stage non-randomized retrospective study was performed using histological, immunohistochemical and statistical methods.

Results. An increase in the activity of nucleolar organizers was established in microsatellite instability, indicating an increase in protein-synthetic activity in cells and, as a consequence, the proliferative potential of glandular epithelial cells and endometrial stromal cells in its hyperplasia and carcinoma.

Conclusion. The obtained results can be used as an additional factor in determining the tactics of managing patients with precancer and endometrial cancer.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrioid adenocarcinoma, nucleolar organizers, microsatellite instability, cancer prevention

Conflict of interest. Evgeniy L. Kazachkov and Ella A. Kazachkova 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. Alexandra V. Zatvornickaya declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 6 dated 9 September 2024). The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. The patients provided anonymous informed consent to participate in the study and publish the results in open sources.

For citation: Zatvornickaya AV, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Changes in nucleolar activity under conditions of microsatellite instability in the uterine mucosa in precancer and endometrial cancer. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):71–83. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71>. EDN: <https://elibrary.ru/JDGSP>.

© Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., 2025

© Zatvornickaya A. V., Kazachkov E. L., Kazachkova E. A., 2025

Введение

Эндометрий — быстро трансформирующаяся ткань, которая претерпевает изменения в течение всего менструального цикла под воздействием стероидных гормонов [1]. Дисбаланс гормональной регуляции репродуктивной системы женщины, связанный с комплексным воздействием различных факторов [2, 3], может обусловить развитие гиперплазии эндометрия (ГЭ). При этом прогнозирование вариантов течения ГЭ, характеризующейся высоким риском рецидивирования и являющейся общепризнанным предшественником истинных опухолевых трансформаций [4, 5], дает возможность проведения системы мероприятий, лежащих в основе эндометриальной канцеропревенции [6, 7].

В условиях физиологических и патологических изменений основным показателем, по которому следует судить о функциональной активности клетки, считается деятельность ядрышковых организаторов (ЯО) [8, 9] — участков в структуре ядра, способных интенсивно взаимодействовать с коллоидным серебром. Именно вокруг этих участков в процессе телофазы формируется новое ядрышко [10, 11]. Анализ состояния ЯО обычно выполняется для оценки белково-синтетической функции клеток и продолжительности клеточного цикла, определения степени дифференцировки клеток, их пролиферативного потенциала, функциональной нагрузки на клеточные комплексы [12–15].

В последние годы показано, что при прогрессировании предопухолевых процессов, их трансформации в истинные новообразования происходит накопление мутаций в геномных микросателлитах, что ведет к состоянию генетической или микросателлитной нестабильности (*англ.* Microsatellite Instability, MSI). При этом убедительно проиллюстрирована роль MSI в виде нарушений системы репарации неспаренных оснований (*англ.* Mismatch Repair, MMR) в онкогенезе ряда новообразований человека [16–20]. Уместно предположить, что при MSI в эндометрии происходит и трансформация активности ЯО в компонентах ядра клеток железистого и стромального компартментов эндометрия. Однако информации об изменении гистохимических характеристик ядрышковой активности эндометриальных клеток при MSI у женщин с предраковыми изменениями и карциномой эндометрия мы не нашли в доступных источниках. Это может представлять определенный фундаментальный и прикладной интерес в плане определения прогностических маркеров прогрессирования ГЭ и малигнизации, которое, в свою очередь, способно стать стратегической основой для разработки тактики ведения пациенток с указанной патологией.

Цель исследования заключается в анализе состояния ЯО при наличии MSI в эндометриальной ткани у женщин, страдающих от предрака и рака тела матки, с сопоставлением данных.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, не являющееся рандомизированным, с использованием методов гистологического, иммуногистохимического и статистического анализов. Исследование начато в 2024 г., когда были изучены особенности MSI при предопухолевых и опухолевых процессах эндометрия в сравнительном аспекте [21].

В ходе гистологического исследования биопсийного материала эндометрия отобрано 90 случаев, распределенных на три группы: I группа включала в себя 30 женщин с ГЭ без атипии; II — 30 пациенток с атипичной гиперплазией слизистой оболочки матки; III — 30 женщин, в образцах эндометрия которых регистрировалась эндометриоидная аденокарцинома высокой (G1) и умеренной (G2) степеней дифференциации. Перед включением в исследование пациентками оформлялось анонимное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в открытых источниках. Возраст женщин из групп исследования составлял от 18 до 65 лет. Пациентки отрицали использование гормональной терапии, включая комбинированные оральные контрацептивы, в течение последних 6 месяцев. В исследование не вошли женщины с аденомиозом, миомой матки, требующей хирургического вмешательства, онкологическими заболеваниями другой локализации.

Из парафиновых блоков на микротоме нами выполнены срезы толщиной 5 мкм с последующей депарафинизацией. На следующем этапе, согласно общепринятой методике,

срезы окрашивались с использованием гематоксилина и эозина [22]. Далее с использованием автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (США) на отсканированных микропрепаратах проводилось исследование структуры железистых и стромальных структур эндометрия у пациенток из исследуемых групп. Помимо этого, уточнялась степень дифференцировки эндометриоидной карциномы, проводилось исследование различных морфометрических показателей: площади, периметров, максимальных и минимальных диаметров ядер и клеток [23].

Иммуногистохимическая окраска выполнялась с использованием мышиных моноклональных антител типа Ready to Use в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana BenchMark Xt (Ventana Medical Systems Inc., США). Экспрессия антигенов системы MMR в эндометрии оценивалась с использованием моноклональных антител к MLH1 (клон G168-728, Cell Marque, США), MSH2 (клон G 219-11-29, Cell Marque, США), MSH6 (клон 44, Cell Marque, США) и PMS2 (клон MRQ-28, Cell Marque, США). Критерием оценки экспрессии вышеуказанных маркеров стала регистрация коричневого окрашивания в структурах ядерного и цитоплазматического компонентов клетки в железах и стромах эндометрия. Электронные сканы микропрепаратов, полученные с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic 250 (3DHISTECH, Венгрия), использованы для автоматизированного подсчета клеток с позитивным окрашиванием. Эти сканы анализировались с помощью бесплатного программного обеспечения для цифровой обработки изображений QuPath для расчета позитивно окрашенных клеток на всей площади микропрепарата с применением алгоритма классификации пикселей [24, 25].

Согласно последним данным [26, 27], образцы тканей, в которых выявлена экспрессия генов системы MMR или наблюдается отсутствие экспрессии какого-либо из белков в парах MSH2-MSH6 или PMS2-MLH1 на основании иммуногистохимического анализа, считались микросателлитно стабильными. Образцами с признаками MSI считались биоптаты, в которых выявлен дефицит экспрессии двух и более белков системы MMR.

На следующем этапе подготовлены ступенчатые серийные срезы толщиной 5 мкм. Оценка состояния ЯО проводилась с использованием 50 %-го коллоидного раствора нитрата серебра по методике Дж. Крокера и П. Нара (*англ.* J. Crocker and P. Nar) [28]. Области, образующие ядрышки в интерфазных хромосомах, были окрашены в черный цвет. В этом случае ядрышковые районы интерфазных хромосом окрашивались в черный цвет. Для анализа активности ЯО в образцах слизистой оболочки матки проводился подсчет количества интра- и экстрануклеолярных аргирофильных включений (AgNORs¹), а также исследовалась их площадь в железистом и стромальном компартментах эндометрия на 100 клеток с расчетом медианы (*англ.* Median, Me) и значений первого и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q₁ & Q₃) [29]. Дополнительно у пациентов, входящих в исследуемые группы, фиксировались количество гранул и соотношение общей площади ЯО к площади ядер эпителиальных клеток эндометрия. Согласно рекомендациям Дж. Крокера и др. (*англ.* J. Crocker et al.) [30], клетки классифицировались на три типа в зависимости от расположения ЯО: для клеток I типа характерны полностью окрашенные ядрышки или же положение серебряных гранул только внутри ядра (клетки в состоянии покоя); II тип клеток отличается присутствием гранул как внутри ядрышек, так и интрануклеарно (клетки в состоянии пролиферации); при III типе клеток множества свободных серебряных депозитов

¹ AgNORs — аргирофильные белки области ядрышковых организаторов (*англ.* Argyrophilic Proteins Quantification in Nucleolar Organizer Region).

располагаются интрануклеарно в различных вариациях, при этом ядрышки не различаются (злокачественные клетки).

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Количественные характеристики представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух групп применялись статистические методы непараметрического анализа, в частности тест Манна — Уитни. При анализе более чем двух независимых групп применялся тест Краскела — Уоллиса. При проведении множественных сравнений была предусмотрена поправка Бонферрони. Анализ долей по номинальным признакам осуществлялся на основе таблиц сопряженности с расчетом χ^2 -критерия Пирсона, дополнительно применялась поправка Йетса. Данные представлены абсолютным числом случаев и процентом от размера выборки. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,050$ [31].

Результаты

При анализе результатов иммуногистохимического исследования тканевых биоптатов обнаружено, что среди пациенток с ГЭ без атипии (I группа) во всех случаях (30/30 (100 %)) наблюдалась стабильность микросателлитов, что свидетельствует об отсутствии дефектов в системе MMR. У 6/30 (20,0 %) женщин, страдающих ГЭ с атипией (II группа), в биоптатах регистрировались различные варианты поломки системы MMR: из них дефект экспрессии установлен в 1/6 (16,7 %) наблюдении в паре белков MSH2-MSH6, а в 5/6 (83,3 %) — PMS2-MLH1. В III группе (эндометриоидная аденокарцинома) MSI зарегистрирована у 11/30 (36,7 %) пациенток, что было статистически значимо чаще по сравнению с I и II группами ($\chi^2 = 10,42$; $p = 0,0003$). В абсолютном большинстве наблюдений MSI у женщин III группы обнаружен дефект экспрессии PMS2-MLH1 (9/11 (81,8 %)), тогда как отсутствие экспрессии в паре белков MSH2-MSH6 отмечено лишь у 2/11 (18,2 %) пациенток.

Морфометрическое изучение площади и периметра ядер и клеток, их наибольшего и наименьшего размеров, ядерно-цитоплазматического отношения проведено в железистом (табл. 1) и стромальном (табл. 2) компонентах эндометрия отдельно.

Таблица 1

Морфометрические показатели клеток железистого компонента эндометрия пациенток исследуемых групп, $Me [Q_1; Q_3]$

Морфометрические показатели	I группа (ГЭ без атипии; $n = 30$)	II группа (ГЭ с атипией; $n = 30$)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; $n = 30$)	p_{I-III}
Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	20,5 [14,5; 25,3]	23,4 [21,3; 27,5]	26,7 [21,3; 30,8]	0,564
Периметр ядра, $\mu\text{м}$	19,0 [17,6; 23,4]	20,7 [17,6; 23,8]	24,3 [19,7; 28,6]	0,631
Наибольший диаметр ядра, $\mu\text{м}$	78,5 [64,4; 83,4]	76,8 [71,2; 81,2]	77,8 [71,2; 81,2]	0,572
Наименьший диаметр ядра, $\mu\text{м}$	9,1 [4,3; 13,2]	8,6 [6,5; 9,1]	8,1 [6,5; 12,3]	0,643
Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$	60,8 [55,4; 67,2]	71,0 [65,5; 74,3]	78,9 [71,2; 83,4]	0,625
Периметр клетки, $\mu\text{м}$	30,8 [28,8; 34,5]	33,4 [28,6; 36,4]	36,8 [29,1; 41,2]	0,642
Наибольший диаметр клетки, $\mu\text{м}$	125,7 [110,1; 134,5]	154,7 [148,2; 160,2]	176,9 [169,8; 181,2]	0,663
Наименьший диаметр клетки, $\mu\text{м}$	21,7 [18,7; 23,4]	21,0 [17,6; 24,4]	21,3 [15,4; 27,6]	0,561
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,34 [0,31; 0,4]	0,32 [0,3; 0,34]	0,32 [0,31; 0,33]	0,572

Таблица 2

**Морфометрические показатели клеток стромального компонента эндометрия пациенток
исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃]**

Морфометрические показатели	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	p _{I-III}
Площадь ядра, мкм ²	25,6 [23,4; 28,6]	21,5 [18,6; 25,6]	23,2 [19,3; 27,5]	0,425
Периметр ядра, мкм	20,9 [17,5; 24,5]	18,65 [14,5; 21,3]	20,7 [15,4; 24,3]	0,531
Наибольший диаметр ядра, мкм	61,5 [58,7; 66,3]	78,7 [73,5; 87,6]	67,8 [62,3; 71,2]	0,476
Наименьший диаметр ядра, мкм	8,6 [5,4; 15,6]	11,3 [5,6; 17,6]	8,1 [6,3; 12,3]	0,653
Площадь клетки, мкм ²	73,4 [68,2; 79,3]	66,4 [59,1; 71,1]	71,1 [65,4; 78,2]	0,754
Периметр клетки, мкм	33,8 [29,5; 36,4]	31,9 [26,0; 38,7]	33,1 [27,5; 38,8]	0,532
Наибольший диаметр клетки, мкм	189,1 [172,2; 199,8]	164,9 [155,6; 171,3]	173,8 [165,4; 183,2]	0,354
Наименьший диаметр клетки, мкм	23,0 [17,3; 28,5]	27,8 [22,2; 32,4]	24,6 [17,5; 31,4]	0,576
Ядерно-цитоплазматическое соотношение	0,35 [0,33; 0,38]	0,33 [0,32; 0,34]	0,32 [0,31; 0,33]	0,687

Как видно из табл. 1, при анализе большинства морфометрических показателей в железистом компоненте эндометрия отмечается тенденция их увеличения в ряде от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциноме. Аналогичные морфометрические характеристики зафиксированы и в клетках стромы эндометрия (табл. 2). Тем не менее, эти особенности отмечались только на уровне тенденции и не продемонстрировали статистически значимых различий ни в железистом, ни в стромальном компартментах эндометрия ($p > 0,050$).

Показатели активности ЯО клеток железистого компонента эндометрия пациенток исследуемых групп представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели активности районов ЯО клеток железистого компонента эндометрия пациенток
исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃]**

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	p
Площадь ядра, мкм ²	20,5 [14,5; 25,3]	23,4 [21,3; 27,5]	26,7 [21,3; 30,8]	p _{I-III} = 0,597
Среднее количество ЯО	3,7 [2,8; 3,8]	6,7 [6,4; 7,1]	11,3 [9,8; 12,3]	p _{I-II} = 0,040 p _{I-III} = 0,020 p _{II-III} = 0,030
Соотношение площади ядра к количеству ЯО	5,5 [3,9; 6,7]	3,5 [3,3; 3,9]	2,4 [2,2; 2,5]	p _{I-II} = 0,040 p _{I-III} = 0,020 p _{II-III} = 0,030
Средняя площадь ЯО, мкм ²	8,9 [7,8; 9,2]	11,2 [10,9; 11,9]	15,6 [14,9; 16,2]	p _{I-III} = 0,643
Соотношение площади ядра к средней площади ЯО	2,3 [1,9; 2,8]	2,1 [2,0; 2,3]	1,7 [1,4; 1,9]	p _{I-III} = 0,573

По данным табл. 3, в железистом компоненте образцов эндометрия наблюдается статистически значимое увеличение среднего количества ЯО, а также снижение соотношения

между площадью ядра и количеством ЯО (от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриальной аденокарциноме).

В процессе анализа собранных данных с учетом модели градации, предложенной Дж. Крокером и др. [30], выявлено, что среди женщин, страдающих ГЭ без атипии (I группа), во всех без исключения биоптатах ЯО располагались в ядрышках равномерно по всей площади среза, имели округлую форму, ровные и четкие границы, что соответствовало структурным характеристикам покоящихся клеток I типа (рис. 1).

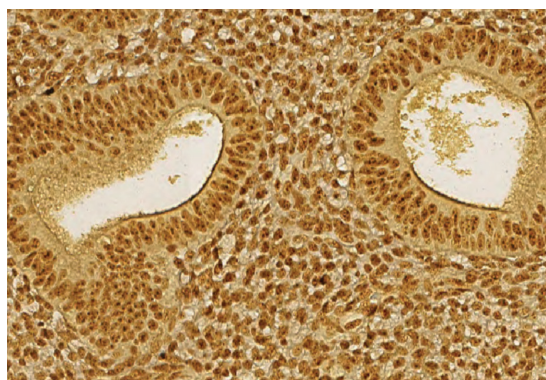


Рис. 1. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ без атипии (I группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (покоящиеся клетки I типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

При ГЭ с атипией (II группа) в образцах эндометрия доля покоящихся клеток I типа составляла 60 %, тогда как в 40 % случаев ЯО регистрировались как в составе ядрышек, так перинуклеолярно со свободным расположением по ядру в виде разновеликих AgNORs, что было характерно для пролиферирующих клеток II типа (рис. 2). Следует отметить, что в каждом втором образце (15/30 (50,0 %)) с наличием в железистом компоненте эндометрия клеток II типа регистрировалась MSI в парах белков MSH2-MSH6 либо PMS2-MLH1.

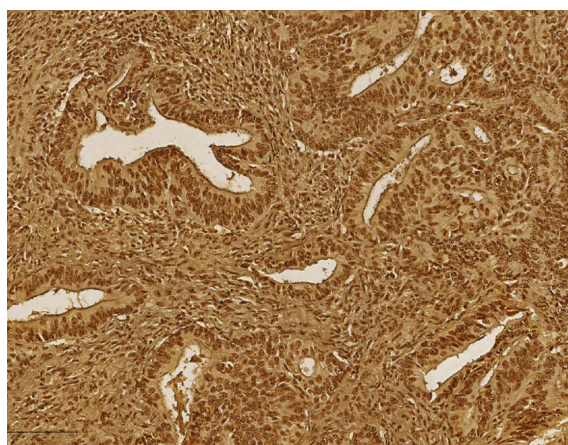


Рис. 2. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ с атипией (II группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (пролиферирующие клетки II типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

В случае эндометриоидной аденокарциномы (III группа) обнаружено, что 10 % эпителиальных клеток желез относилось к покоящимся, обозначенным как I тип; 30 % — пролиферирующие клетки, т.е. клетки II типа; 60 % продемонстрировали морфологические характеристики, свойственные опухолевым клеткам III типа, в них присутствовали многочисленные ЯО, а серебряные депозиты имели разнообразные размеры и формы, свободно распределяясь в ядре, при этом ядрышки не дифференцировались (рис. 3). В III группе пациенток дефект экспрессии генов системы MMR отмечен в 11/30 (36,7 %) наблюдениях.

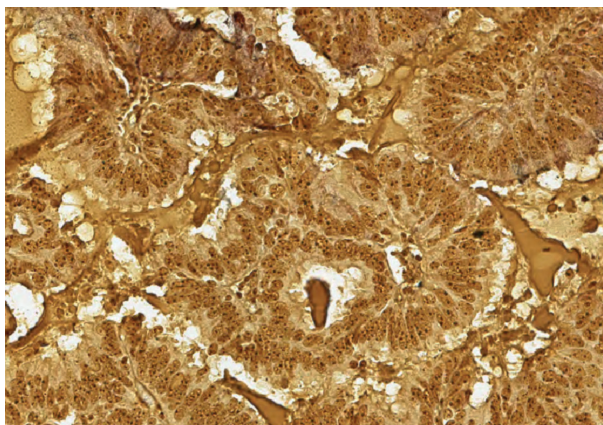


Рис. 3. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (III группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (опухолевые клетки III типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

Таким образом, клеточные соотношения с учетом градации типов клеток по Дж. Крокеру и др. [30] статистически значимо отличались в группах сравнения ($\chi^2 = 57,34$; $p < 0,00001$). При этом иммуногистохимические признаки MSI и спектр типа клеток в железистом компартменте слизистой оболочки матки по Дж. Крокеру и др. [30] оказались также взаимозависимыми ($\chi^2 = 17,36$; $p < 0,00001$).

При анализе таких показателей активности ЯО, как площадь ядра, средняя площадь ЯО и соотношение площади ядра к средней площади ЯО, отличия в группах зарегистрированы, но лишь на уровне тенденции: отмечен статистически незначимый рост вышеуказанных показателей в ряде от предраковых заболеваний (I и II группы) к эндометриоидной аденокарциноме эндометрия (III группа).

По показателям активности ЯО в ядрах клеток стромального компартмента эндометрия статистически значимых отличий в сравниваемых группах выявить не удалось (табл. 4).

Таблица 4

Показатели активности районов ЯО клеток стромального компонента эндометрия пациенток исследуемых групп сравнения, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	P_{I-III}
Площадь ядра, мкм ²	25,6 [20,4; 29,6]	21,5 [18,6; 25,6]	23,2 [19,3; 27,5]	0,631
Среднее количество ЯО	4,5 [3,8; 4,8]	5,6 [4,9; 5,9]	6,1 [5,7; 6,5]	0,642

Окончание табл. 4

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; $n = 30$)	II группа (ГЭ с атипией; $n = 30$)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; $n = 30$)	P_{1-III}
Соотношение площади ядра к количеству ЯО	5,7 [5,4; 6,0]	3,8 [3,7; 4,3]	3,8 [3,4; 4,2]	0,584
Средняя площадь ЯО	7,1 [6,7; 8,1]	8,2 [7,7; 8,7]	9,1 [8,0; 10,9]	0,533
Соотношение площади ядра к средней площади ЯО	3,6 [3,0; 3,7]	2,6 [2,4; 2,9]	2,5 [2,4; 2,6]	0,544

Обсуждение

Значение MSI в онкогенезе ряда новообразований человека до настоящего времени дискутируется. Так, по данным ряда авторов [32, 33], при некоторых предопухолевых процессах и опухолях не удается обнаружить нарушения системы MMR. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о целесообразности уточнения диагностической ценности параметров прогрессирования пролиферативных процессов, а именно предопухолевой и опухолевой трансформации компонентов эндометрия, в частности MSI при предраке и раке слизистой оболочки матки. По нашим данным, среди образцов эндометрия с ГЭ без атипии маркеры MSI не отмечены, в то время как при ГЭ с атипией каждый пятый биоптат, а при эндометриоидной аденокарциноме — каждый третий образец слизистой оболочки матки характеризовался идентификацией MSI в том или ином виде ($\chi^2 = 10,42$; $p = 0,0003$), что согласуется с результатами исследований других авторов. Так, по данным А. С. Юмы и др. (англ. A. S. Jumaah et al.) [34], среди спорадических злокачественных опухолей с MSI эндометриоидная аденокарцинома регистрируется в 25 % наблюдений. Другие материалы [35] свидетельствуют о том, что MSI может регистрироваться в случаях предраковых изменений эндометрия и являться ранним маркером формирования эндометриальной карциномы. Этот тезис подтверждается данными А. Э. Протасовой и др. [36] о выявлении MSI при ГЭ с атипией, что, по мнению авторов, с высокой долей вероятности может свидетельствовать о наличии фокусов сосуществующей с предраком аденокарциномы эндометрия.

Зачастую для оценки белково-синтетической функция клеток при предраковых процессах и новообразованиях различной топике принято оценивать состояние ЯО. Изучение этих структур позволяет различать доброкачественные и злокачественные образования желудка, кишечника, бронхов, легких. Установлена взаимосвязь между активностью ЯО и уровнем гистологической злокачественности неходжкинских лимфом, а также при злокачественных новообразованиях простаты, молочной железы и почек [37, 38]. По данным Д. С. Кобякова и др. [39], площадь ЯО в клетках, позитивных в отношении белка Ki-67, коррелирует с клиническими и морфологическими характеристиками согласно системе TNM¹ и показателями выживаемости при плоскоклеточном раке легкого. Нами зарегистрированы статистически значимые увеличение количества ЯО и уменьшение показателя соотношения площади ядра к количеству ЯО (от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциноме) эндометрия на фоне тенденции к увеличению площади и периметра ядра и клетки в анализируемом каскаде тканевых перестроек. Вышесказанное может говорить об увеличении белково-синтетической функции клеток и, как следствие, пролиферативного потенциала glanduloцитов и клеток стромы слизистой оболочки матки.

¹ TNM — международная классификация злокачественных опухолей (от лат. Tumor — опухоль, Nodus — узел, Metastasis — метастазы).

Кроме того, MSI в ряде изменений эндометрия от ГЭ с атипией к эндометриоидной аденокарциноме сопровождается нарастанием ядрышковой активности в виде появления пролиферирующих (II типа) и злокачественных клеток (III типа) по Дж. Крокеру и др. [30] (статистически значимая зависимость ($\chi^2 = 17,36$; $p < 0,00001$)). Полагаем, что полученные параметры можно расценивать как предиктор повышения уровня потенциала злокачественности тканевых трансформаций эндометрия и учитывать эти показатели при выборе тактики ведения пациенток с рассматриваемой патологией.

Заключение

Проведенное иммуногистохимическое исследование демонстрирует идентификацию MSI при ГЭ с атипией в 20 % наблюдений, в то время как при эндометриоидной аденокарциноме MSI отмечена почти в 2 раза чаще. При этом в абсолютном большинстве наблюдений у пациенток регистрируется поломка системы MMR в виде дефекта экспрессии в паре белков PMS2-MLH1. При ГЭ без атипии в 100 % случаев наблюдается микросателлитная стабильность, т. е. дефектов в системе MMR у этой группы пациенток не зарегистрировано. MSI в компонентах слизистой оболочки матки женщин ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциномой сопровождается статистически значимым увеличением уровня активности ЯО, что проявляется появлением в эндометрии пролиферирующих и злокачественных клеток (II и III типов соответственно по Дж. Крокеру и др. [30]). Полученные данные могут быть использованы как дополнительные аргументы при решении вопроса о планировании адекватной тактики ведения пациенток с предраком и раком эндометрия.

Список источников | References

1. Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108–121. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>.
2. Radzinskiy VE Orazov MR, Mikhaleva LM Khamoshina MB, Mullina IA, Artemenko YuS. Hysteroscopic picture of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2024;12(Suppl.):55–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-55-58>.
3. Sabantsev MA, Shramko SV, Levchenko VG, Volkov OA, Tretiakova TV. Endometrial hyperplasia: Without atypia and with atypia. *Gynecology*. 2021;23(1):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200666>.
4. MacLean JA II, Hayashi K. Progesterone actions and resistance in gynecological disorders. *Cells*. 2022; 11(4):647. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11040647>.
5. Sobivchak MS, Protasova AE, Raskin GA, Mukhina MS, Kaurtseva AS. Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: Immunohistochemical features. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(3):89–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99>.
6. Cozzolino M, Alsbjerg B, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Humaidan P. The adenomyosis/endometriosis IVF patient — call for clinical focus. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;48(4):103737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103737>.
7. Bykov AT, Shaposhnikov AV, Malyarenko TN, Malyarenko YuE. The efficacy of non-medicamental methods in cancer prevention, treatment, and rehabilitation of oncologic patients. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(1):5–14. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/SUEBXN>.
8. Iolchiev BS, Klenovitsky PM, Novgorodtsev IP, Prytkov YA, Khusnetdinova NF. Assessment of nucleolar activity based on morphometric and photometric parameters using computer technology. *Topical Biotechnology*. 2021;(1):243–245. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/FZKUIT>.
9. Chuchkova NN, Pazinenko KA, Smetanina MV, Kormilina NV. Nuclear-nucleolar relationships and nucleolar stress in hepatocytes with hyperhomocysteinemia. *Genes and Cells*. 2021;16(1):37–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23868/202104005>.

10. Il'ina TE, Kazachkov EL, Sergijko SV. Predictive assessment of micro RNA expression level and number of nucleolar organizer regions with follicular thyroid tumor of undetermined malignant potential. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):74–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-74-83>.
11. Kazachkov EL, Sergiyko SV, Ilyina TE, Safronova IV, Lukyanov SA, Titov SE. Thyroid gland follicular tumor of undetermined malignant potential: Justification of surgical tactics. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;31(3):107–111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-3-107-111>.
12. Gordeev VV, Antonov AG, Evseev AN, Kurunova II, Kryzhanovskaya SY, Marshchik SV. The role of computer morphometry of nucleolar ribosome organizer zones in the algorithm of management of patients with prostatic intra-epithelial neoplasia. *Pacific Medical Journal*. 2011;(1):23–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TBGJSB>.
13. Kobayakov DS, Klimachev VV, Avdalyan AM, Bobrov IP, Bychkova EY, Lazarev AF, et al. Relationship between the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region and stage of squamous-cell carcinoma of the lung. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(1):81–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2283-1>.
14. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU International*. 2007;99(4):765–769. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06681.x>.
15. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(1):55–66. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.134>.
16. Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, Shelygin YuA, Pokatayev IA, Ignatova EO, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant Tumours*. 2019;9(4):59–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
17. Nemtsova MV, Molchanov AD, Kuznetsova EB, Bure IV. Molecular classifications of gastric cancer and their clinical potential. *Advances in Molecular Oncology*. 2024;11(2):40–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49>.
18. Rumyantsev AA. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(2):119–126. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
19. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liawet KL. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: A structured literature review. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;2020:1807929. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
20. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, Umemoto K, Tateishi K, Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Science*. 2024;115(6):1738–1748. DOI: <http://doi.org/10.1111/cas.16160>.
21. Kazachkov EL, Kazachkova EA, Voropaeva EE, Zatvornitskaya AV. Endometrial hyperplasia and microsatellite instability: Possibilities for predicting tumor transformation of the endometrium. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023;12(4):14–22 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.31088/CEM2023.12.4.14-22>.
22. Bogdanov LA, Kutikhin AG. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):70–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77>.
23. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16878. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>.
24. Humphries MP, Maxwell P, Salto-Tellez M. QuPath: The global impact of an open source digital pathology system. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:852–859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.022>.
25. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottengar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1232–1243. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
26. Nikanjam M, Arguello D, Gatalica Z, Swensen J, Barkauskas DA, Kurzrock R. Relationship between protein biomarkers of chemotherapy response and microsatellite status, tumor mutational burden and PD-L1 expression in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2020;146(11):3087–3097. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32661>.
27. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Xiao Z. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell International*. 2020;20(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1091-8>.
28. Crocker J, Nar P. Nucleolar organizer regions in lymphomas. *The Journal of Pathology*. 1987;151(2):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1711510203>.

29. Rüschoff J, Prasser C, Cortez T, Höhne HM, Hohenberger W, Hofstädter F. Diagnostic value of AgNOR staining in follicular cell neoplasms of the thyroid: Comparison of evaluation methods and nucleolar features. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(12):1281–1288. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199312000-00010>.
30. Crocker J, Boldy DAR, Egan MJ. How should we count Ag ORs? Proposals for standardized approach. *Journal of Pathology*. 1989;158(3):185–188. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1711580303>.
31. Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015;14 (5):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12>.
32. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, Brock PL, Williams MD, Roychowdhury S, et al. Microsatellite instability occurs in a subset of follicular thyroid cancers. *Thyroid*. 2019;29(4):523–529. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0655>.
33. Demidova IA, Filipenko ML, Tsukanov AS, Imyaninov EN. Microsatellite instability: Nuances of laboratory diagnostics (position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):174–179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179>.
34. Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, McAllister KA, Yasseen AA. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2021;55(3):202–211. DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2021.02.19>.
35. Niu S, Molberg K, Castrillon DH, Lucas E, Chen H. Biomarkers in the diagnosis of endometrial precancers. molecular characteristics, candidate immunohistochemical markers, and promising results of three-marker panel: Current status and future directions. *Cancers*. 2024;16(6):1159. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16061159>.
36. Protasova AE, Raskin GA, Sobivchak MS. Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024;20(2):105–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>.
37. Yurkevich AV, Oskolsky GI, Pervov Yu. Morphological and molecular genetic aspects of the nucleus ribosome organizer. *Pacific Medical Journal*. 2005;(1):85–87. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HOHYJX>.
38. Bobrov IP, Cherdantseva TM, Klimachev VV, Brukhanov VM, Lazarev AF, Avdalyan AM, et al. Morphofunctional activity of nucleus organizers in renal cancer: Relationship with the histological structure of the peritumoral zone. *Fundamental Research*. 2011;(11–3):485–490. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OUKULJ>.
39. Kobayakov DS, Lazarev AF, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM. Nucleus organizers in Ki-67-positive squamous cell lung cancer cells: Clinical and morphological parallels and survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(2):58–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TSRLZT>.

Информация об авторах

Александра Вадимовна Затворницкая  — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Information about the authors

Alexandra V. Zativornickaya ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Evgeniy L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Рукопись получена: 28 декабря 2024. Одобрена после рецензирования: 27 февраля 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 28 December 2024. Revised: 27 February 2025. Accepted: 21 April 2025.

УДК 616-022.7

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.84>

<https://elibrary.ru/KWFTDB>



Результаты анализа серологического скрининга при обследовании на сифилис пациентов многопрофильного детского стационара

Любовь Григорьевна Боронина¹✉, Елена Валерьевна Саматова²,
Наталья Александровна Кочнева^{2,3}, Анна Геннадьевна Асновская^{2,4}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия

✉ boroninalg@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время изменилось клиническое течение сифилиса, что ведет к снижению распространенности населения и поздней диагностике. В связи с этим очень важно для своевременного выявления и снижения заболеваемости сифилисом проводить скрининговое серологическое обследование населения.

Цель исследования — изучить частоту заболеваемости сифилисом при проведении скринингового обследования пациентов и лиц, госпитализированных по уходу за детьми, в многопрофильном детском стационаре.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов серологического скрининга на сифилис 9262 пациентов и лиц, госпитализированных по уходу за детьми, в многопрофильном детском стационаре Областной детской клинической больницы (Екатеринбург), в состав которого входит областной перинатальный центр, с 1 января 2023 г. по 30 сентября 2024 г.

Результаты. В 2023 г. выявлено 2 случая острого заболевания сифилисом у женщин, госпитализированных по уходу за ребенком, а в 2024 г. — 1 у беременной. Все они не предъявляли жалоб и считали себя здоровыми, но представляли эпидемическую опасность для окружающих лиц и медицинского персонала. Также в 2024 г. имели место 2 случая раннего врожденного сифилиса.

Обсуждение. Наличие IgM к *Treponema pallidum* свидетельствует о недавно приобретенном заболевании (4–6 недель с момента заражения). Выявление только IgG у взрослых пациентов говорит в пользу текущего или перенесенного в анамнезе сифилиса, а у новорожденных о передаче IgG от матери к ребенку через плацентарный барьер.

Заключение. Высокая чувствительность трепонемных тестов, используемых в скрининговых исследованиях методом иммуноферментного анализа, снижает вероятность пропуска скрытых форм сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, дети, беременные, скрининг, *Treponema pallidum*

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам лаборатории клинической микробиологии Областной детской клинической больницы за качественное проведение анализов на сифилис, на базе которой проводилось исследование.

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

Соответствие принципам этики. Публикация статьи одобрена локальным этическим комитетом Областной детской клинической больницы (протокол № 89 от 19 ноября 2025 г.). От пациентов, ставших объектами исследования, или их законных представителей получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и публикацию его результатов в анонимном виде.

Для цитирования: Результаты анализа серологического скрининга при обследовании на сифилис пациентов многопрофильного детского стационара / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова, Н. А. Кочнева, А. Г. Асновская // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 84–94. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.84>. EDN: <https://elibrary.ru/KWFTDB>.

Analysis of the Results of Screening Serological Examination for Syphilis in Patients of a Multidisciplinary Children's Hospital

Lyubov G. Boronina¹✉, Elena V. Samatova², Natalya A. Kochneva^{2,3}, Anna G. Asnovskaya^{2,4}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

³ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia

✉ boroninalg@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, the clinical course of syphilis has changed, which leads to a decrease in the alertness of the population. Therefore, it is very important to conduct a screening serological examination of the population in order to detect and reduce the incidence of syphilis in a timely manner.

The aim of the study was to study the incidence of syphilis during a screening examination of patients and caregivers of a multidisciplinary children's hospital.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of serological screening for syphilis of 9 262 patients and child caregivers of the multidisciplinary children's hospital of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia), which includes the Regional Perinatal Center, from 1 January 2023 to 30 September 2024.

Results. In 2023, 2 cases of acute syphilis were detected in women hospitalized for child care, and in 2024, 1 in a pregnant woman who did not complain and considered themselves healthy and posed an epidemic danger to others and medical personnel. There were also 2 cases of early congenital syphilis in 2024.

Discussion. The presence of IgM to *Treponema pallidum* indicates a recently acquired disease (4–6 weeks after infection). The detection of IgG only in adult patients speaks in favor of a current now or a history of syphilis, and in newborns about the transmission of IgG from mother to child through the transplacental barrier.

Conclusion. The high sensitivity of treponemal tests used in screening studies reduces the likelihood of missing hidden forms of syphilis by enzyme immunoassay.

Keywords: syphilis, children, pregnant women, screening, *Treponema pallidum*

Acknowledgments. The authors express their gratitude to all the staff of the clinical microbiology laboratory of the Regional Children's Clinical Hospital. On the basis which the study was carried out.

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

Conformity with the principles of ethics. Publication of the article was approved by the Local Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (protocol No. 89 dated 19 November 2025). Voluntary informed consent to conduct the study and publish its results anonymously was obtained from the patients who became the objects of the study or their legal representatives.

For citation: Boronina LG, Samatova EV, Kochneva NA, Asnovskaya AG. Analysis of the results of screening serological examination for syphilis in patients of a multidisciplinary children's hospital. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):84–94. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.84>. EDN: <https://elibrary.ru/KWFTDB>.

Введение

Сифилис — это инфекционное заболевание, вызванное *Treponema pallidum*, для которого характерны разные клинические проявления и периодичность течения¹ [1–10].

Последней официально зарегистрированной эпидемией сифилиса в России считается 1997–1998 гг., когда показатель заболеваемости с 7,2 на 100 тыс. населения в 1991 г. повысился в 1997 г. до 277,3, и затем снизился в 2009 до 53,3, т. е. исходный показатель заболеваемости был превышен в 7,4 раза.

Снижение уровня заболеваемости сифилисом успокоило врачей, что привело к уменьшению интереса к этой проблеме. Наряду с тем в последние годы частота заболевания им увеличилась, что зафиксировано органами здравоохранения практически всех европейских стран, в т. ч. России [3, 5, 10].

Это, вероятно, обусловлено несколькими причинами:

- 1) миграционными процессами;
- 2) пандемией коронавирусной инфекции 2019 г., когда сократилось оказание плановой медицинской помощи;
- 3) увеличением числа групп поведенческого риска (лица без определенного места жительства, алкоголики, наркоманы, гомосексуалисты² и т. д.);
- 4) ростом числа частных медицинских центров, которые не всегда передают данные о выявленных случаях в кожно-венерологические диспансеры.

В связи с этим часто стали появляться скрытые, латентные формы сифилиса, а также врожденный сифилис. Изменилось и клиническое течение заболевания с преобладанием поздних его проявлений без кожных высыпаний, что ведет к снижению настороженности как населения, так и медицинского персонала [11–20]. По этой причине очень важно для своевременного выявления и снижения заболеваемости сифилисом проводить скрининговое серологическое обследование населения.

Цель исследования — изучить частоту заболеваемости сифилисом при проведении скринингового обследования пациентов и лиц, госпитализированных по уходу за детьми, в многопрофильном детском стационаре.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов серологического скрининга на сифилис пациентов и лиц, госпитализированных по уходу за детьми, в многопрофильном детском стационаре Областной детской клинической больницы (Екатеринбург), в состав которого входит областной перинатальный центр, с 1 января 2023 г. по 30 сентября 2024 г.

За изучаемый период для выявления сифилиса выполнено 4908 исследований с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), 5249 — антикардиолипновым тестом RPR³, современным аналогом реакций Вассермана и микропреципитации.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Свердловской области № 2351-п от 19 октября 2022 г. «О скрининговом серологическом обследовании на сифилис населения Свердловской области», указанными методами должны быть обследованы:

- 1) только RPR — дети, поступающие на стационарное лечение с 12 лет, а также лица, находящиеся в стационаре по уходу за детьми;

¹ Сифилис : клинические рекомендации М-ва здравоохранения / Рос. о-во дерматовенерологов и косметологов. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LdXkb> (дата обращения: 21.01.2025).

² Деятельность «Международного общественного движения ЛГБТ» и его структурных подразделений признана экстремистской и запрещена на территории России.

³ RPR — быстрый плазменный реагин (англ. Rapid Plasma Reagin).

- 2) совместно ИФА и RPR — пациенты офтальмологических, неврологических, кардиологических отделений независимо от возраста и беременные.

Для проведения ИФА (выявления Igs¹ различных классов) использовались следующие наборы:

- 1) IgG, IgM и IgA — набор реагентов «ДС-ИФА-Анти-Люис-Суммарные антитела» (ООО «Научно-производственное объединение Диагностические системы», Россия);
- 2) IgM к *Treponema pallidum* в сыворотке (плазме) крови человека — набор реагентов «ИФА-Анти-Люис-М» (ООО «Научно-производственное объединение Диагностические системы», Россия);
- 3) IgG к *Treponema pallidum* в сыворотке (плазме) крови человека — набор реагентов «ИФА-Анти-Люис-Г» (ООО «Научно-производственное объединение Диагностические системы», Россия) и «РекомбиБест антипаллидум-IgG» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Регистрация результатов проводилась с помощью иммунологического анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Для проведения RPR использован набор реагентов «Антикардиолипид-РПР-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), который предназначен для определения ассоциированных с сифилисом реактивных антител IgG и IgM к липидам клеточной оболочки трепонем в сыворотке (плазме) крови человека и основан на реакции преципитации (флоккуляции).

Также для проб, полученных у детей при положительных реакциях на скрининг сифилиса (ИФА или RPR), использовался набор реагентов для реакции пассивной гемагглютинации «РПГА-БЕСТ антипаллидум» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Все исследования проводились строго в соответствии с инструкцией от производителя. Аналитическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel 2010 и лабораторной информационной системы «Ариадна» (версия 3 от марта 2017 г. по ТУ 32.50.5-00113886614-2017; регистрационное удостоверение № РЗН 2018/6977 от 10 июля 2018 г.; ООО «Решение», Россия) для расчета абсолютных величин и процентных показателей.

Результаты

Всего обследовано 9 262 пациента. Их распределение по возрастным группам и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов на сифилис по возрасту и полу

Возраст	Дети (n = 925)		Взрослые (n = 8 337)		
	Мальчики	Девочки	Женщины		Мужчины, госпитализированные по уходу за детьми
			Беременные	Госпитализированные по уходу за детьми	
0–17 лет	518	407	—		
18–30 лет	—		2 042	1 081	—
31–40 лет			2 475	1 112	425
41–50 лет			205	500	224
51 год и старше			125	148	—
Итого	518	407	4 847	2 841	649

¹ Igs — иммуноглобулины (англ. Immunoglobulins).

В процентном соотношении получилось следующее разделение:

- 1) по возрасту: 0–17 лет — 10,0 %; 18–30 лет — 33,7 %; 31–40–43,3 %; 41–50 лет — 10,0 %; от 51 года и старше — 3,0 %;
- 2) половому признаку: мужчины — 12,6 %; женщины — 87,4 %, в т. ч. беременные — 52,3 %.

Представленная возрастная и половая структура обследованных обусловлена контингентом пациентов многопрофильного детского стационара.

Количество проведенных скрининговых исследований на сифилис за исследуемый период изображено на рисунке.

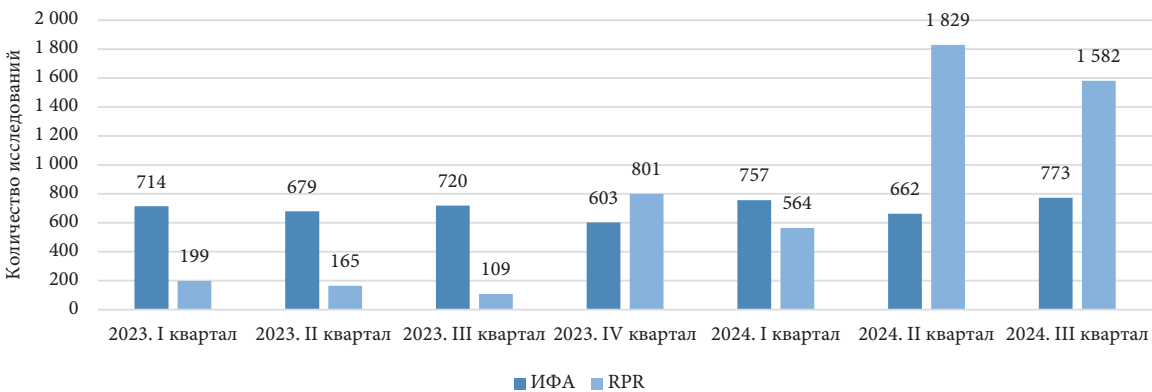


Рис. Распределение скринингового исследования на сифилис по ИФА и RPR в зависимости от кварталов с 1 января 2023 г. по 30 сентября 2024 г.

Результаты обследования на сифилис отражены в табл. 2–4.

Таблица 2

Количество положительных тестов скринингового исследования на сифилис у 6/925 (0,6 %) детей в зависимости от метода, абс./общ. (отн.).

Год	ИФА (4/925 (0,4 %))			RPR (2/925 (0,2 %))
	Суммарные антитела	IgM	IgG	
2023	2/925 (0,2 %)	—	2/925 (0,2 %)	—
2024	2/925 (0,2 %)	2/925 (0,2 %)	2/925 (0,2 %)	2/925 (0,2 %)

Таблица 3

Количество положительных тестов скринингового исследования на сифилис у 39/4 847 (0,8 %) беременных женщин в зависимости от метода, абс./общ. (отн.).

Год	ИФА (30/4 847 (0,6 %))				RPR (9/4 847 (0,2 %))
	Суммарные антитела	IgM	IgG	Нет IgM, IgG	
2023	20/4 847 (0,4 %)	—	18/4 847 (0,37)	2/4 847 (0,03)	5/4 847 (0,1 %)
2024	10/4 847 (0,2 %)	1/4 847 (0,02)	7/4 847 (0,15)	2/4 847 (0,03)	4/4 847 (0,1 %)

Таблица 4

Количество положительных тестов скринингового исследования на сифилис у 52/2 841 (1,8 %) женщин, госпитализированных по уходу за детьми, в зависимости от метода, абс./общ. (отн.).

Год	ИФА (36/2 841 (1,3 %))				RPR (16/2 841 (0,5 %))
	Суммарные антитела	IgM	IgG	Нет IgM, IgG	
2023	22/2 841 (0,8 %)	2/2 841 (0,07)	19/2 841 (0,7)	1/2 841 (0,03)	9/2 841 (0,3 %)
2024	14/2 841 (0,5 %)	—	13/2 841 (0,45)	1/2 841 (0,05)	7/2 841 (0,2 %)

Среди мужчин, госпитализированных в стационар по уходу за детьми, положительных серологических тестов на сифилис не обнаружено.

В 2023 г. выявлено 2 случая острого заболевания сифилисом у женщин, госпитализированных по уходу за ребенком, что составило 0,07 % от всех 2 841 обследованных женщин; в 2024 г. обнаружен 1 случай острого сифилиса у беременной — 0,02 % от всех 4 847 обследованных беременных. Все эти женщины не предъявляли жалоб, считали себя здоровыми, тем самым представляя эпидемическую опасность для окружающих лиц и медицинского персонала.

Все лица, госпитализированные по уходу за детьми, и беременные пациентки с положительным RPR-тестом отправлены в кожно-венерологический диспансер для комплексного обследования и постановки точного диагноза.

В 2024 г. имели место 2 случая раннего врожденного сифилиса, что составило 0,2 % от всех 925 обследованных детей. Оба ребенка родились в областном перинатальном центре. Первый ребенок рожден от матери, которая считала себя здоровой, сифилис у нее выявлен впервые. Результаты ИФА следующие: суммарные антитела на сифилис — положительно; IgM — положительно; IgG — положительно (титр 1 : 160); в РПГА¹ титр 1 : 640; RPR — положительно (титр 1 : 8). Второй ребенок рожден от не наблюдавшейся в женской консультации пациентки, которая инфицирована вирусом иммунодефицита человека и ведет асоциальный образ жизни. Результаты ИФА следующие: суммарные антитела на сифилис — положительно; IgM — положительно; IgG — положительно (титр 1 : 320); в РПГА титр 1 : 1 280; RPR — положительно (титр 1 : 16).

Обсуждение

Сифилис относится к эпидемиологически значимым заболеваниям, поэтому его лабораторная диагностика является неотъемлемой частью комплекса клинико-лабораторного обследования пациентов, поступающих в стационар. Также болезнь остается одной из глобальных проблем в неонатологии. Несмотря на наличие эффективных методов профилактики, а также эффективных и недорогих способов лечения, в мире ежегодно заболевает сифилисом 12 млн человек. При указанном заболевании во время беременности возможна передача инфекции от матери плоду, в результате чего развивается врожденный сифилис. С сентября 2020 г. впервые в акушерской практике России на территории Свердловской области запущен в эксплуатацию сервис мобильных уведомлений «АИСТ_СМАРТ» — личный кабинет для беременных и врачей с интеллектуальным помощником, системой мобильных уведомлений и дистанционным мониторингом состояния здоровья пациентов, разработанный на базе автоматизированной информационной системы «Региональный акушерский мониторинг» (АИСТ РАМ). Внедрение сервиса способствует повышению

¹ РПГА — реакция пассивной гемагглютинации.

качества оказания медицинской помощи беременным и родильницам, что является одной из приоритетных задач Министерства здравоохранения Свердловской области, которая активно реализуется в рамках национального проекта «Здравоохранение». В настоящий момент сервис включает в себя необходимый объем информации из электронной медицинской карты пациента, включая, например, результаты исследований или заключения специалистов на каждом этапе беременности. Согласно нашим данным, повышение доли RPR в 2024 г. при скрининговом обследовании на сифилис, вероятно, связано с увеличением контроля обследования беременных. Так, акушеры областного перинатального центра благодаря сервису «АИСТ_СМАРТ» могут отслеживать, какой метод скрининга на сифилис (ИФА или RPR) не был сделан у беременной в женской консультации, и заказать необходимое обследование.

При диагностике раннего врожденного сифилиса неоднозначны представления о причинах ложноположительных и ложноотрицательных результатах серологических трехпонемных тестов, недостаточно сведений о сроках появления специфических IgM и IgG, а также продолжительности периода полужизни их в постнатальном периоде. Как отмечают многие специалисты, выявление скрытого раннего врожденного сифилиса связано с трудностями, заключающимися как в гипер-, так и гиподиагностике [21].

В соответствии с приказом Областной детской клинической больницы № 78-п от 14 февраля 2020 г. «Об организации центра инфекционного контроля в ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница», в целях повышения качества оказания медицинской помощи и предотвращения возникновения и распространения инфекционных заболеваний, в т. ч. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, принят алгоритм скринингового серологического обследования на сифилис:

Если у лица, госпитализированного по уходу за ребенком, или беременной пациентки выявлен положительный тест на наличие суммарных антител методом ИФА к *T. pallidum*, сразу оповещается эпидемиолог, который собирает эпидемиологический анамнез у пациентки, а также устанавливается за ней наблюдение. Из этой же пробы делается реакция на наличие IgM и IgG качественно методом ИФА. Если IgM нет, обследуемый остается в стационаре. Если наличие IgM подтверждается, такой пациент выводится для дальнейшего обследования и лечения в специализированный стационар или кожно-венерологический диспансер, т. к. многопрофильный детский стационар к ним не относится и рассчитан в первую очередь на оказание помощи детям.

Если у лица, госпитализированного по уходу за ребенком, или беременной пациентки положительный тест RPR, сразу оповещается эпидемиолог, и такого человека выводят из стационара для дальнейшего обследования и лечения в специализированный стационар или кожно-венерологический диспансер.

Если в отношении ребенка скрининг на сифилис положителен, тогда делается полный комплекс серологического обследования на *T. pallidum*, т. к. часто дети по состоянию своего здоровья не могут никуда быть переведены, а для дальнейшего лечения необходима точная постановка диагноза. В таком случае делается следующее: ИФА на суммарные антитела, IgM (качественно) и IgG (полуколичественно, для определения титра) методом ИФА, качественная и полуколичественная RPR (определение титра реактивных антител), РПГА полуколичественная для определения титра.

Поскольку клиническая картина сифилиса многообразна, а в последнее время неспецифична или отсутствует вовсе, то лабораторные исследования являются одними из глав-

ных в диагностическом и эпидемиологическом процессе. В России при диагностике всех форм и стадий сифилиса, а также скрининге, согласно приказам и клиническим рекомендациям Минздрава России, применяется комплексный подход с использованием многочисленных утвержденных методологий, основанных преимущественно на так называемом антительном ответе [22]. Диагноз «сифилис» устанавливают на основании положительных результатов неспецифических (нетрепонемных) и специфических (трепонемных) тестов.

Считается, что наличие IgM к *T. pallidum* свидетельствует об остром заболевании (недавно приобретенном, 4–6 недель с момента заражения) или реинфекции. Сифилис относится к группе антропонозных заболеваний, где исходным источником инфекции всегда является больной человек с активной формой заболевания. Наибольшую опасность в эпидемиологическом плане представляют больные ранним сифилисом, т. к. в жидком отделяемом клинических проявлений больного на коже и слизистых оболочках содержится большое количество возбудителей инфекции.

Выявление трепонемоспецифических IgG у взрослых пациентов может говорить как о текущей, так и перенесенной в анамнезе инфекции, поэтому важно проследить динамику антителообразования у пациентов на основании анализа снижения титров или коэффициента реактивности. Обнаружение у новорожденных трепонемоспецифических IgG, как правило, свидетельствует о передаче их от матери к ребенку через трансплацентарный барьер — требуется дальнейшее наблюдение и исследование наличия антител в течение полугодя с момента рождения.

Наличие только суммарных антител к *T. pallidum* без последующего обнаружения IgM и IgG, вероятно, свидетельствует о возможной неспецифической реакции на сифилис, которая может быть у людей с аутоиммунными заболеваниями, сахарном диабете, при беременности и т. д., и в то же время требует более полного обследования в кожно-венерологическом диспансере и более детального сбора анамнеза [23].

Чувствительность RPR колеблется в зависимости от стадии заболевания: при первичном сифилисе она составляет 81 %, вторичном — 91 %, скрытых формах — 94 %. Также необходимо помнить, что возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Антитела, определяемые в RPR на сифилис, регистрируют при острых и хронических заболеваниях, которые сопровождаются гибелью клеток и разрушением тканей. Этот механизм может быть причиной появления так называемых ложноположительных реакций, которые встречаются при скрининге населения на сифилис в 1–3 % случаев. Основными причинами ложноотрицательных реакций на сифилис могут быть так называемый эффект прозоны и наличие у пациента выраженной иммуносупрессии. Эффект прозоны, как правило, обусловлен избытком антител и конкуренцией между ними за сайты связывания с иммунодетерминантами бледной трепонемы, когда нормальная реакция «антиген — антитело» либо не завершается, либо блокируется; при этом эффект прозоны нивелируется разведением сыворотки [24, 25]. В связи с этим для постановки окончательного диагноза необходимо комплексное обследование пациентов в специализированных кожно-венерологических диспансерах.

Преимуществом использования ИФА перед RPR является его выполнение в автоматическом режиме, что способствует повышению качества исследований за счет сведения к минимуму влияния человеческого фактора. Чувствительность определения антител методом ИФА — 98–100 %, специфичность — 96–100 % [24, 25].

Заключение

При обследовании сыворотки крови с определением маркеров сифилиса у пациентов и лиц, госпитализированных по уходу за детьми, в многопрофильном детском стационаре за исследуемый период выявлено 2 случая (0,07 %) острого заболевания сифилисом у женщин, госпитализированных по уходу за ребенком, и 1 случай (0,02 %) у беременной. Среди детей обнаружено 2 случая (0,2 %) врожденного сифилиса. Результаты исследования сыворотки крови методом ИФА свидетельствуют о высокой чувствительности трепонемных тестов.

Список источников | References

1. Castro A, Jost H, Cox D, Fakile Y, Kikkert S, Tun Y, et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithm. *BMJ Open*. 2013; 3(9):e003347. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003347>. Erratum in: *BMJ Open*. 2013;3(12): e003347corr1. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003347corr1>.
2. Bagretsova IA, Sukharev AV, Barsukova IM. Syphilis in an emergency hospital: The state of the issue and unresolved problems. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018;25(4):39–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-4-39-47>.
3. Potekaev NN, Frigo NV, Dmitriev GA, Kitaeva NV, Dolya OV, Gushchin AE, et al. Laboratory diagnostics of syphilis. Modern approaches and perspectives. Part I. Epidemiology. Direct diagnostic methods. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(6):7–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma2021200617>.
4. Gupta R, Vora RV. Congenital syphilis, still a reality. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2013;34(1):50–52. DOI: <https://doi.org/10.4103/0253-7184.112941>.
5. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.074>.
6. Zhang RL, Zhang JP, Wang QQ. Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp0965 activates endothelial cells and increases the permeability of endothelial cell monolayer. *PloS One*. 2014;9(12):e115134. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115134>.
7. Wende RD, Mudd RL, Know JM, Holder WR. The VDRL slide test in 322 cases of darkfield positive primary syphilis. *South Medical Journal*. 1971;64(5):633–634. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007611-197105000-00030>.
8. Lee K, Park H, Roh EY, Shin S, Park KU, Park MH, et al. Characterization of sera with discordant results from reverse sequence screening for syphilis. *BioMed Research International*. 2013;2013:269347. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/269347>.
9. Brautigam CA, Deka RK, Liu WZ, Norgard MV. The Tp0684 (MglB-2) lipoprotein of *Treponema pallidum*: A glucose-binding protein with divergent topology. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161022>.
10. Rosanna WP, David M, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;12(3):17073. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>.
11. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;35(3):574–588. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>.
12. Sanfilippo AM, Freeman K, Schmitz JL. Comparison of manual and fully automated AIX1000 rapid plasma reagin assays for laboratory diagnosis of syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56(8):e00214–18. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.00214-18>.
13. Bromberg K, Rawstron S, Tannis GJ. Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum*-specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *T. pallidum*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(1):238–242. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/168.1.238>.
14. Rawstron SA, Mehta S, Bromberg K. Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Journal of Sex Transition Diseases*. 2004;31(2):123–126. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.OLQ.0000109941.60065.65>.
15. Sánchez PJ, Wendel GD, Grimpel E, Goldberg M, Hall M, Arencibia-Mireles O, et al. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central

- nervous system invasion by *Treponema pallidum*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;167(1):148–157. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/167.1.148>.
16. Serwin AB, Chodyncka B. Diagnostyka serologiczna kiły — aktualne problemy i kontrowersje [Serological diagnosis of syphilis — current problems and controversies]. *Przegląd Epidemiology*. 2009;63(4):519–523. PMID: <https://pubmed.gov/20120950>.
 17. Young H. Syphilis. *Serology. Dermatological Clinics*. 1998;16(4):691–698. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70034-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70034-6).
 18. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: A focus on Europe. *Epidemiology and Infection*. 2019;147:e143. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268819000281>.
 19. Onesimo R, Buonsenso D, Gioè C, Valetini P. Congenital syphilis: Remember to not forget. *BMJ Case Reports*. 2012;2012: bcr0120125597. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2012.5597>.
 20. Arriagada D, Donoso A, Cruces P, Díaz F. Congenital syphilis: Presenting as septic shock alter the neonatal period. *Revista Chilena de Infectología*. 2012;29(5):558–563. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000600017>.
 21. Matyskina NV, Taranushenko TE. Early congenital syphilis: Solved and unresolved problems of diagnosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):75–80 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-75-80>.
 22. Dmitriev GA, Frigo NV, Negasheva ES, Kitaeva NV, Dolya OV. New approaches to laboratory diagnosis of neurosyphilis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(2):166–172. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma202221021166>.
 23. Geisler WM. The prozone phenomenon in syphilis testing. *South Medical Journal*. 2004;97(4):327–328. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000092571.52330.13>.
 24. Liu LL, Lin LR, Tong ML, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(3):384–389. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu325>.
 25. Potekaev NN, Frigo NV, Dmitriev GA, Kitaeva NV, Dolya OV, Gushchin AE, et al. Laboratory diagnosis of syphilis. Current approaches and perspectives. Part II. Indirect (serological) diagnostic methods. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(3):271–280. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031271>.

Информация об авторах

Любовь Григорьевна Боронина — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: boroninalg@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>

Елена Валерьевна Саматова — кандидат медицинских наук, бактериолог лаборатории клинической микробиологии, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elavrinenko27@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3154-6201>

Наталья Александровна Кочнева — начальник лабораторного отдела, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; главный внештатный специалист по медицинской микробиологии по Уральскому федеральному округу, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

E-mail: nataly.ekat@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4020-0959>

Анна Геннадьевна Асновская — заведующий лабораторией клинической микробиологии, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия; главный внештатный специалист по медицинской микробиологии, Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия.

E-mail: asnovskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1649-1310>

Information about the authors

Lyubov G. Boronina ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: boroninalg@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0152-962X>

Elena V. Samatova — Candidate of Sciences (Medicine), Bacteriologist of the Clinical Microbiology Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elavrinenko27@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3154-6201>

Natalya A. Kochneva — Head of the Laboratory Department, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia; Chief Freelance Specialist in Medical Microbiology for the Ural Federal District, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: nataly.ekat@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4020-0959>

Anna G. Asnovskaya — Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia; Chief Freelance Specialist in Medical Microbiology, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: asnovskaya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1649-1310>

Рукопись получена: 15 января 2025. Одобрена после рецензирования: 11 марта 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 15.01.2025. Revised: 11 March 2025. Accepted: 21.04.2025.

УДК 616-08-031.81

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95><https://elibrary.ru/WYHSSY>

Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом

Юлия Олеговна Васенёва^{1,2}✉, Ирина Вениаминовна Вахлова¹,
Олег Юрьевич Аверьянов²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Значимым результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции белка CFTR. Вопрос сравнительной эффективности CFTR-модуляторов требует изучения для обеспечения дифференцированного подхода при назначении терапии.

Цель — провести оценку эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с декабря 2022 г. по ноябрь 2023 г. В исследовании принял участие 81 пациент с установленным муковисцидозом в возрасте 2–17 лет: 35 пациентов получали CFTR-модулятор элексафтор/тезакафтор/ивакафтор (тройная терапия); 23 — CFTR-модулятор ивакафтор/лумакафтор (двойная терапия); 23 ребенка составили контрольную группу, не получавшую CFTR-модуляторы. Обследование проводилось на старте и через 12 мес. наблюдения. Оценка эффективности терапии проводилась через 12 мес. на основании сравнительного анализа полученных результатов между двумя группами, получавшими CFTR-модуляторы, и контрольной группой.

Результаты. На фоне тройной терапии CFTR-модуляторами выявлено статистически значимое улучшение нутритивного статуса, показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС^{25–75}, хлоридов пота, уровней панкреатической эластазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); двойной — показателей холестаза (общего билирубина, ЩФ, ГГТП). В группе, не получавшей терапию CFTR-модуляторами, отмечены тенденции к снижению ОФВ₁, ФЖЕЛ, прогрессирование внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, стабильно высокий уровень ЩФ. Использование таргетной терапии статистически значимо снижало потребность в госпитализации при обострении бронхолегочного процесса.

Заключение. Применение терапии CFTR-модуляторами снизило риск обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации (ОР = 2,09–11,00). Применение тройной терапии, в сравнении с двойной, показало больший клинический эффект в улучшении нутритивного статуса, функционирования органов дыхания, снижении у всех пациентов и достижении нормальных значений у трети пациентов (35,5%) хлоридов пота. Применение двойной терапии показало большую эффективность в снижении показателей холестаза.

Ключевые слова: кистозный фиброз, дети, CFTR-модулятор, ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексафтор

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) за совместное динамическое наблюдение пациентов групп исследования: руководителю областного детского центра муковисцидоза И. П. Шуляк; заведующему педиатрическим отделением Л. И. Бахаревой; пульмонологу педиатрического отделения О. А. Бегляниной.

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.

Соответствие принципам этики. Всеми законными представителями пациентов подписано стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации; одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 22 октября 2021 г.).

Для цитирования: Васенёва Ю. О., Вахлова И. В., Аверьянов О. Ю. Результаты сравнительной эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 95–108. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>. EDN: <https://elibrary.ru/WYHSSY>.

Results of Comparative Effectiveness of Pathogenetic Therapy with CFTR Modulators in Children with Cystic Fibrosis

Yuliya O. Vasenyova^{1,2✉}, Irina V. Vakhlova¹, Oleg Yu. Averyanov²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ yulya.vasenyova@yandex.ru

Abstract

Background. Cystic fibrosis (CF) pharmacotherapy aims to restore CFTR protein function. Comparing CFTR modulators' effectiveness can inform personalized treatment approaches.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. An open prospective comparative non-randomized study (December 2022 — November 2023) included 81 CF patients aged 2–17 years: 35 received triple therapy (elecsacaftor/tezacaftor/ivacaftor), 23 received double therapy (ivacaftor/lumacaftor), and 23 were controls without CFTR modulators. Evaluations occurred at baseline and after 12 months.

Results. Triple therapy improved nutritional status, lung function (FEV₁, FVC, MEF_{25–75}), sweat chloride levels, pancreatic elastase, and liver enzymes (alkaline phosphatase, GGTP); double therapy improved cholestasis markers (OB, alkaline phosphatase, GGTP). Controls showed declining lung function, worsening pancreatic insufficiency, and persistently elevated alkaline phosphatase. Targeted therapy reduced hospitalizations due to bronchopulmonary exacerbations.

Conclusion. CFTR modulator therapy decreased hospitalization risks (HR = 2.09–11.00). Triple therapy had greater benefits than double therapy in improving nutrition, respiratory function, and lowering sweat chlorides (normalizing in 35.5 % of patients). Double therapy effectively reduced cholestasis.

Keywords: cystic fibrosis, children, CFTR modulator, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elecsacaftor

Acknowledgments. The collective of authors expresses their gratitude to the employees of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) for their joint dynamic observation of patients from the study groups: I. P. Shulyak, Head of the Regional Pediatric Cystic Fibrosis Center; L. I. Bakhareva, Head of the Pediatric Department; O. A. Beglyanina, Pulmonologist of the Pediatric Department.

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.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients have signed a standard informed voluntary consent to participate in the study. 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 Ural State Medical University (Protocol No. 9 dated 22 October 2021).

For citation: Vasenyova YO, Vakhlova IV, Averyanov OY. Results of comparative effectiveness of pathogenetic therapy with CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):95–108. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.95>. EDN: <https://elibrary.ru/WYHSSY>.

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

ИМТ — индекс массы тела

ОБ — общий билирубин

ОР — относительный риск

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с.

СОС_{25–75} — средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненной за период измерения от 25 % до 75 % форсированной жизненной емкости легких

ФВД — функции внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЩФ — щелочная фосфатаза

CFTR — трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

М — среднее (*англ.* Mean)

Me — медиана (*англ.* Median)

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

SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)

Введение

Муковисцидоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, связанным с патогенным генетическим вариантом гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), и характеризуется нарушением работы всех желез внешней секреции [1–3]. Возникновение патогенного генетического варианта в гене *CFTR* препятствует нормальному синтезу белка, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушает его функцию в качестве канала для анионов хлора, в результате чего нарушается транспорт хлоридов и бикарбонатов через поверхности эпителиальных клеток, что является основным патогенетическим механизмом развития муковисцидоза [4–7].

Нарушение транспорта ионов приводит к снижению объема жидкости на поверхности слизистых оболочек, что впоследствии нарушает нормальную работу мукоцилиарного клиренса и приводит к полиорганной дисфункции в виде поражения легких, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, развития хронического риносинусита, нарушения пищеварения и работы репродуктивной системы [8, 9].

Значимым результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является современная стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции белка CFTR [10–12].

Первым CFTR-модулятором, доступным для пациентов, гомозиготных по патогенному генетическому варианту F508del, стала комбинация потенциатора белка CFTR ивакафтора и корректора лумакафтора [7, 13]. Корректоры позволяют мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране [9, 10]. Действие потенциаторов направлено на восстановление функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR [13]. Сочетание потенциатора и корректора позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный генетическим вариантом F508del, и улучшать миграцию зрелого белка к поверхности клеток [13, 14].

Дальнейшее появление нового корректора элексакафтора повысило эффективность таргетной терапии муковисцидоза [15]. По данным российских и зарубежных авторов, выявлено, что тройная комбинация CFTR-модуляторов улучшает функцию дыхательной системы, снижает вероятность развития обострений бронхолегочного процесса и облегчает симптомы хронического риносинусита [15–18].

Вопрос сравнительной эффективности CFTR-модуляторов требует дальнейшего изучения, т. к. эти данные в дальнейшем способны обеспечить дифференцированный подход при назначении таргетной терапии пациентам с муковисцидозом [19, 20].

Цель исследования — провести оценку эффективности терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы

На базе детского консультативно-диагностического центра Областной детской клинической больницы (Екатеринбург), областного центра муковисцидоза, проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в период с декабря 2022 г. по ноябрь 2023 г. В исследование включен 81 пациент с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет. У всех участников диагноз подтвержден в ходе молекулярно-генетического исследования, патогенные генетические варианты гена *CFTR* идентифицированы до инициации таргетной терапии.

Сформировано 3 группы исследования. В основную выборку включено 58 пациентов; в зависимости от получаемого лекарственного препарата выборка разделена на группы I (35 пациентов — гетерозиготных носителей генетического варианта F508del гена *CFTR*, получавших элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, или тройную терапию) и II (23 ребенка, являвшихся гомозиготными носителями генетического варианта F508del гена *CFTR* и получавших ивакафтор/лумакафтор, или двойную терапию).

Критерии включения в группу I:

- 1) генотип пациентов — носители патогенного генетического варианта F508del и другого варианта гена *CFTR* в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- 2) назначение CFTR-модулятора элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 мес.;
- 3) отсутствие получения препарата элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерий невключения в группу I — прием ивакафтор/лумакафтор или иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования

Критерии включения в группу II:

- 1) генотип пациентов — гомозиготные носители патогенного генетического варианта F508del гена *CFTR*;
- 2) назначение CFTR-модулятора ивакафтор/лумакафтор согласно инструкции и непрерывный прием препарата в течение 12 мес.;
- 3) отсутствие получения препарата ивакафтор/лумакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерий невключения в группу II — прием элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор или иных CFTR-модуляторов на момент отбора пациентов для исследования.

Для оценки эффективности терапии сформирована контрольная группа (группа III) из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являвшихся носителями патогенного

генетического варианта F508del и другого в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших CFTR-модуляторы.

Критерии оценки клинической эффективности использования CFTR-модуляторов:

- 1) клинический статус пациента: физическое развитие, частота бронхолегочных обострений, частота госпитализаций в течение 12 мес. наблюдения. Для оценки физического развития пациентов использовались центильные таблицы показателя индекса массы тела (ИМТ), рекомендованные Эндокринологическим научным центром (2017)¹;
- 2) показатели функций внешнего дыхания (ФВД). Для определения ФВД всем пациентам, достигшим возраста 6 лет, проводилась спирометрия. Показатели ФВД оценивались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %), объема форсированного выдоха за 1-ю с. (ОФВ₁, %), средней объемной скорости форсированного выдоха, усредненной за период измерения от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅, %). За норму принимались значения ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ >80 %. Для оценки тяжести бронхиальной обструкции использовалась степень отклонения ОФВ₁ от должного значения в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*англ.* European Respiratory Society) [21]:
- 3) легкая — ОФВ₁ 79–70 % от должного;
 - умеренная — ОФВ₁ 60–69 %;
 - средняя — ОФВ₁ 50–59 %;
 - тяжелая — ОФВ₁ 35–49 %;
 - крайне тяжелая — ОФВ₁ <35 %;
- 4) уровень хлоридов пота, определявшийся с использованием анализатора Macroduct (ELITechGroup Inc., США);
- 5) состояние функции поджелудочной железы, основанное на оценке уровня панкреатической эластазы в кале;
- 6) показатели холестатической функции печени: значения уровня общего билирубина (ОБ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

Обследование пациентов во всех группах проводилось на старте (до назначения терапии) и через 12 мес. наблюдения.

Все пациенты обеспечивались таргетной терапией через Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, «Круг добра».

Возраст пациентов группы I на старте исследования составил 11 [8,0; 13,0] лет; наименьший — 6 лет; наибольший — 16 лет. Лица мужского пола составили 60,00 % ($n = 21$), женского — 40,00 % ($n = 14$).

Возраст пациентов группы II составил 10 [6,0; 13,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 17 лет. Лица мужского пола составили 52,20 % ($n = 12$), женского — 47,80 % ($n = 11$).

Возраст пациентов группы III составил 10,0 [6,0; 12,0] лет; наименьший — 3 года; наибольший — 15 лет. Лица мужского пола составили 56,50 % ($n = 13$), женского — 43,50 % ($n = 10$).

Таким образом, пациенты групп исследования сопоставимы по полу и возрасту.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft, Германия), программы MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

¹ Оценка физического развития детей и подростков : методические рекомендации. М., 2017. 54 с. URL: <https://clck.ru/3Lexu6> (дата обращения: 23.12.2024).

Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Использовались методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение (*англ.* Mean, *M*), стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation, *SD*), минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана (*англ.* Median, *Me*) с первым и третьим квартилями (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3)). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (абс./общ. (отн.)).

Сравнительный анализ для параметрических переменных проводился с использованием критерия Стьюдента; непараметрических независимых переменных — Манна — Уитни; непараметрических зависимых — Уилкоксона; для категориальных данных — χ^2 -критерия Пирсона (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, более 5), точного двустороннего критерия Фишера (*F*) (если ожидаемое явление принимает значение 5 и менее). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,050$; при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости p .

Для оценки эффективности терапии использовались показатели ассоциации; величины эффекта медицинского вмешательства — относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Результаты

На старте исследования показатели ИМТ были сопоставимы в рассматриваемых группах. Через 12 мес. терапии отмечена статистически значимая положительная динамика ИМТ у пациентов группы I — с 16,51 (3,00) кг/м² до 17,95 (2,78) кг/м² ($p < 0,000$); в группе II не выявлено достоверных различий. В группе III нутритивный статус пациентов оставался неизменным в течение всего наблюдения. Через 12 мес. между группами наблюдения продолжало отсутствовать различие по ИМТ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика ИМТ (кг/м²) у пациентов групп исследования в течение 12 мес., $M \pm SD$

Группа	Старт	Через 12 мес.	p (<i>F</i>)
I ($n = 35$)	16,51 $\pm$ 3,00	17,95 $\pm$ 2,78	0,000
II ($n = 23$)	16,07 $\pm$ 2,85	16,51 $\pm$ 2,70	0,243
III ($n = 23$)	17,06 $\pm$ 3,39	17,06 $\pm$ 3,82	0,670
p (<i>F</i>)	$p_{I:II} = 0,831$ $p_{I:III} = 0,176$ $p_{II:III} = 0,144$	$p_{I:II} = 0,136$ $p_{I:III} = 0,153$ $p_{II:III} = 0,784$	—

При оценке функции внешнего дыхания выявлено, что на старте исследования значения ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75} были статистически значимо ниже в группах I и II, чем контрольной (III). Через 12 мес. терапии в группе I показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75} значимо повысились ($p = 0,000$) и достигли нормальных значений; в группе II не выявлено достоверных изменений показателей ФВД. В группе III на фоне отсутствия проведения таргетной терапии отмечалась тенденция к снижению ОФВ₁ ($p < 0,067$) и ФЖЕЛ ($p < 0,057$) (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели функции внешнего дыхания (%) у детей групп исследования
в динамике наблюдения, М±SD**

Группа	ОФВ ₁		ФЖЕЛ		СОС ₂₅₋₇₅		p (F)
	Старт	Через 12 мес.	Старт	Через 12 мес.	Старт	Через 12 мес.	
	1	2	3	4	5	6	
I (n = 35)	67,57±22,42	85,46±20,07	69,96±19,83	85,08±17,54	92,06±40,48	116,07±38,16	$p_{1:2} = 0,000$ $p_{3:4} = 0,000$ $p_{5:6} = 0,000$
II (n = 23)	62,43±23,52	61,31±18,18	66,62±21,58	68,02±14,99	86,09±38,69	78,57±37,62	$p_{1:2} = 0,687$ $p_{3:4} = 0,723$ $p_{5:6} = 0,177$
III (n = 23)	77,45±22,49	73,25±22,49	79,61±21,88	75,37±20,10	100,36±28,59	92,76±36,27	$p_{1:2} = 0,067$ $p_{3:4} = 0,057$ $p_{5:6} = 0,126$
p (F)	$p_{I:II} = 0,918$ $p_{I:III} = 0,001$ $p_{II:III} = 0,027$	$p_{I:II} = 0,016$ $p_{I:III} = 0,177$ $p_{II:III} = 0,035$	$p_{I:II} = 0,679$ $p_{I:III} = 0,001$ $p_{II:III} = 0,031$	$p_{I:II} = 0,016$ $p_{I:III} = 0,266$ $p_{II:III} = 0,084$	$p_{I:II} = 0,469$ $p_{I:III} = 0,053$ $p_{II:III} = 0,256$	$p_{I:II} = 0,030$ $p_{I:III} = 0,381$ $p_{II:III} = 0,158$	—

В ходе анализа частоты функциональных нарушений легких в зависимости от степени тяжести отклонения ОФВ₁ (в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [19]) установлено, что общее количество детей со сниженными показателями ОФВ₁ достоверно снизилось в группе I ($p = 0,003$), через 12 мес. терапии число таких детей статистически значимо чаще встречалось в группе II, чем группе I ($p = 0,000$).

Определено, что показатели обструкции средней степени тяжести значимо чаще имели место в группе II как на старте ($p = 0,040$), так и после 12 мес. лечения, в сравнении с группой I ($p = 0,011$). Остальные степени обструкции в соответствии с показателем ОФВ₁ не различались в исследуемых группах до и после лечения (табл. 3).

Таблица 3

**Частота снижения показателя ОФВ₁ в группах исследования в зависимости
от степени тяжести отклонения, абс. (отн.)**

Снижение ОФВ ₁	Группа I		Группа II		p (F)
	Старт (n = 35)	Через 12 мес. (n = 31)	Старт (n = 23)	Через 12 мес. (n = 23)	
	1	2	3	4	
Общее количество	25 (71,43)	10 (32,26)	17 (73,91)	20 (86,96)	$p_{1:2} = 0,003$ $p_{1:3} = 1,000$ $p_{3:4} = 0,459$ $p_{2:4} = 0,000$
Легкая степень (ОФВ ₁ 79–70 % от должного)	7 (20,00)	4 (12,90)	3 (13,04)	8 (34,78)	$p_{1:2} = 0,521$ $p_{1:3} = 0,725$ $p_{3:4} = 0,165$ $p_{2:4} = 0,096$

Окончание табл. 3

Снижение ОФВ ₁	Группа I		Группа II		<i>p</i> (<i>F</i>)
	Старт (<i>n</i> = 35)	Через 12 мес. (<i>n</i> = 31)	Старт (<i>n</i> = 23)	Через 12 мес. (<i>n</i> = 23)	
	1	2	3	4	
Умеренная степень (ОФВ ₁ 60–69 % от долж- ного)	9 (25,71)	3 (9,68)	2 (8,69)	4 (17,39)	$p_{1:2} = 0,117$ $p_{1:3} = 0,172$ $p_{3:4} = 0,665$ $p_{2:4} = 0,443$
Средняя степень (ОФВ ₁ 50–59 % от долж- ного)	3 (8,57)	0 (0)	7 (30,43)	5 (21,74)	$p_{1:2} = 0,241$ $p_{1:3} = 0,040$ $p_{3:4} = 0,738$ $p_{2:4} = 0,011$
Тяжелая степень (ОФВ ₁ 35–49 % от долж- ного)	3 (8,57)	2 (6,45)	4 (17,39)	0 (0)	$p_{1:2} = 1,000$ $p_{1:3} = 0,418$ $p_{3:4} = 0,109$ $p_{2:4} = 0,502$
Крайне тяжелая степень (ОФВ ₁ <35 % от должного)	3 (8,57)	1 (3,23)	1 (4,35)	3 (13,04)	$p_{1:2} = 0,616$ $p_{1:3} = 1,000$ $p_{3:4} = 0,608$ $p_{2:4} = 0,301$

Среднее содержание показателя потового теста на старте терапии в группе I составило (107,27±15,47) ммоль/л, размах значений — 98,0–118,0 ммоль/л. Через 12 мес. терапии хлориды пота статистически значимо снизились до (62,74±21,06) ммоль/л ($p < 0,000$). У 11/35 (35,48 %) пациентов отмечена нормализация потового теста. В группе II среднее содержание уровня хлоридов пота на старте терапии составило (120,26±13,99) ммоль/л, размах значений — 109,0–134,0 ммоль/л. Через 12 мес. терапии выявлена лишь тенденция к снижению хлоридов пота до (103,22±5,65) ммоль/л ($p < 0,093$). При этом нормализации значений не произошло ни в одном случае (табл. 4).

Необходимо подчеркнуть, что в группе I выявлены достоверно более низкие показатели хлоридов пота как на старте исследования ($p < 0,005$), так и через 12 мес. наблюдения ($p < 0,028$).

Таблица 4

Динамика потовой пробы (ммоль/л) на фоне приема CFTR-модуляторов в течение 12 мес., М±SD

Группа	Старт	Через 12 мес.	<i>p</i> (<i>F</i>)
I (<i>n</i> = 35)	107,27±15,47	62,74±21,06	<0,000
II (<i>n</i> = 23)	120,26±13,99	103,22±5,65	0,093
<i>p</i> (<i>F</i>)	<0,005	<0,028	—

Исследование холестатической функции печени показало, что на старте значения ОБ, ЩФ и ГГТП были сопоставимы и не различались во всех группах. Через 12 мес. мониторинга выявлено значимое повышение ОБ в группе I ($p < 0,000$); в группе II, напротив, ОБ стал более низким ($p < 0,016$), чем на старте; в контрольной группе (III) выявлена лишь тенденция к повышению ОБ ($p < 0,073$). Во всех 3 группах Ме уровня ОБ не превышала нормативных значений, но через 12 мес. уровень ОБ был статистически значимо выше в группе I,

чем группах II и III (контрольной) (табл. 5). При этом в группе I количество детей с повышенным ОБ имело тенденцию к повышению: с 4/35 (11,43 %) до 9/35 (29,03 %), ($p < 0,073$). В группах II и III количество детей с повышенным ОБ значительно не менялось: с 2/23 (9,00 %) до 0/23 ($p < 0,149$) и с 2/23 (8,70 %) до 4/23 (17,00 %) соответственно ($p < 0,413$).

В группе I отмечена тенденция к снижению ЩФ через 12 мес. лечения ($p = 0,085$), при этом нормализация показателя не была достигнута; группе II отмечены достоверное снижение ($p = 0,000$) и нормализация уровня ЩФ; контрольной группе (III) уровень ЩФ не менялся и оставался выше нормативных значений (табл. 4). Количество пациентов с высокой ЩФ в группах I и II значительно снизилось: с 27/35 (77,14 %) до 17/35 (54,84 %) ($p < 0,050$) и с 17/23 (74,00 %) до 3/23 (13,00 %) ($p < 0,001$) соответственно. В контрольной группе количество детей с гиперфосфатаземией не менялось ($p < 0,502$).

При оценке значений ГГТП обнаружены статистически значимое снижение и нормализация показателя в группах I и II: с $(28,68 \pm 41,87)$ до $(16,09 \pm 11,53)$ МЕ/л ($p = 0,043$) и с $(24,65 \pm 25,15)$ до $(19,69 \pm 32,89)$ МЕ/л ($p = 0,002$) соответственно. В группе контроля за время исследования показатель ГГТП оставался стабильно в пределах нормативных значений.

Число пациентов с повышенным уровнем ГГТП значительно снизилось на фоне терапии CFTR-модуляторами: с 20/35 (57,14 %) до 8/35 (25,81 %), ($p < 0,010$) в группе I и с 14/23 (61,00 %) до 4/23 (17,00 %), ($p < 0,003$) в группе II. В контрольной группе (III), наоборот, доля пациентов с повышенными значениями ГГТП незначительно увеличилась с 3 (13,00 %) до 7 (30,40 %) ($p = 0,153$).

Таблица 5

Биохимические показатели холестаза у детей групп исследования в динамике наблюдения

Показатель (референсный диапазон)	Группа в динамике лечения			Me [Q_1 ; Q_3]	p (F)
ОБ (5,0–21,0 мкмоль/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	8,3 [6,5; 10,4]	$p_{1:2} = 0,000$ $p_{3:4} = 0,029$ $p_{5:6} = 0,073$ $p_{2:4} = 0,000$ $p_{2:6} = 0,005$ $p_{4:6} = 0,016$
		2	Через 12 мес.	13,4 [9,6; 24,6]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	7,4 [5,5; 9,0]	
		4	Через 12 мес.	5,5 [4,8; 8,1]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	7,0 [5,8; 10,5]	
		6	Через 12 мес.	7,8 [5,8; 22,0]	
ЩФ (119–193 МЕ/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	251,5 [197,0; 333,6]	$p_{1:2} = 0,085$ $p_{3:4} = 0,000$ $p_{5:6} = 0,176$ $p_{2:4} = 0,011$ $p_{2:6} = 0,658$ $p_{4:6} = 0,064$
		2	Через 12 мес.	212,0 [172,4; 326,1]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	291,2 [240,3; 376,8]	
		4	Через 12 мес.	177,5 [157,6; 191,1]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	280,0 [197,7; 399,0]	
		6	Через 12 мес.	243,7 [167,2; 309,0]	
ГГТП (5–15 МЕ/л)	I ($n = 35$)	1	Старт	16,0 [11,0; 20,0]	$p_{1:2} = 0,043$ $p_{3:4} = 0,002$ $p_{5:6} = 0,546$ $p_{2:4} = 0,036$ $p_{2:6} = 0,906$ $p_{4:6} = 0,362$
		2	Через 12 мес.	13,0 [10,0; 17,0]	
	II ($n = 23$)	3	Старт	17,0 [11,0; 27,0]	
		4	Через 12 мес.	11,0 [8,0; 15,0]	
	III ($n = 23$)	5	Старт	11,0 [10,0; 14,0]	
		6	Через 12 мес.	13,0 [9,0; 17,0]	

Панкреатическая эластаза кала достоверно увеличилась лишь в группе I — с 15,0 [15,0; 155,0] до 21,0 [15,0; 335,50] мкг/г ($p < 0,049$). В группе II уровень эластазы оставался неизменным — 15,0 [5,0; 36,0] на старте и 15,0 [15,0; 84,0] мкг/г через 12 мес. наблюдения ($p < 0,198$). В контрольной группе (III), наоборот, отмечено статистически незначимое снижение эластазы в кале с 15,0 [15,0; 152,0] до 15,0 [15,0; 15,0] мкг/г ($p < 0,109$).

Частота встречаемости тяжелой панкреатической недостаточности на фоне терапии CFTR-модуляторами достоверно не изменялась: в группе I незначительно снизилась — с 74,29 % ($n = 26/35$) до 68,57 % ($n = 24/35$) ($p = 0,792$). В группе II выявлена тенденция к снижению — с 95,70 % ($n = 22/23$) до 78,30 % ($n = 18/23$) ($p < 0,080$). В контрольной группе (III), наоборот, частота тяжелой панкреатической недостаточности несколько повысилась — с 73,90 % ($n = 17/23$) до 82,60 % ($n = 19/23$) ($p = 0,722$).

При сравнении числа обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации и проведения парентеральной антибактериальной терапии, выявлено, что в течение 12 мес., предшествующих назначению тройной терапии, 28/35 (80,00 %) пациентов группы I нуждались в госпитализации, а на фоне проведения таргетной терапии потребность сохранялась лишь у 8/35 (22,90 %) ($p = 0,000$). До назначения двойной терапии 16/23 (69,57 %) пациентам группы II требовалось проведение парентеральной антибактериальной терапии в условиях стационара, а на фоне терапии потребность в госпитализации сохранилась лишь у 1/23 (4,30 %) ($p = 0,000$).

За 12 мес. наблюдения в контрольной группе (III) в 11/23 (47,83 %) случаях наблюдалось обострение бронхолегочного процесса, потребовавшее лечения в условиях стационара, в то время как в группах I и II — 8/35 (22,90 %) и 1/23 (4,30 %) соответственно. Таким образом, применение двойной терапии снижало ОР обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз — ОР [95 % ДИ] = 11,000 [1,543–78,395] ($p_{\text{II; III}} = 0,001$); при тройной терапии обнаруживалась четкая тенденция к снижению ОР бронхолегочных обострений в 2 раза — ОР [95 % ДИ] = 2,090 [0,995–4,400] ($p_{\text{I; III}} = 0,084$; $p_{\text{I; II}} = 0,073$).

Обсуждение

В ряде российских и зарубежных исследований показано положительное влияние приема CFTR-модуляторов на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом [22–24]. Результаты нашей работы подтверждают положительное влияние применения CFTR-модуляторов на показатели физического развития. Так, в ходе анализа ИМТ у детей, использовавших элексафтор/тезафтор/ивакафтор, обнаружено значимое увеличение к 12 мес. терапии ($p = 0,000$). Одновременно с этим, не установлено отчетливого влияния двойной терапии и отсутствия проведения таргетной терапии на нутритивный статус детей. В то же время не выявлено статистически значимых различий по показателю ИМТ между группами с таргетной терапией и группой с ее отсутствием в конечной точке исследования (через 12 мес. наблюдения).

Результаты настоящего исследования по оценке ФВД лишь частично совпадают с данными зарубежных работ, демонстрирующих улучшение функционирования органов дыхания на фоне приема CFTR-модуляторов [25–27]. Нами выявлено, что только прием элексафтор/тезафтор/ивакафтор способствовал статистически значимому повышению показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75} и достижению нормальных значений у пациентов с му-

ковисцидозом, в то время как использование ивакафтор/лумакафтор не приводило к достоверному улучшению указанных показателей. Однако через 12 мес. терапии между обеими группами таргетного лечения и контрольной группой статистически значимых различий достигнуто не было в значениях ФВД. Этот факт можно объяснить тем, что на старте исходно пациенты групп таргетной терапии имели более тяжелые нарушения ФВД — значения $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ в этих группах были существенно ниже, чем в контрольной. В то же время в исследовании показано, что при отсутствии таргетного лечения повышалась частота бронхиальной обструкции, в отличие от пациентов, принимавших CFTR-модулятор.

Одним из ключевых критериев эффективности терапии с использованием CFTR-модуляторов является снижение частоты госпитализаций пациентов, связанных с потребностью в проведении парентеральной антибактериальной терапии [28, 29]. Нами установлено, что частота бронхолегочных обострений, потребовавших госпитализации, уменьшалась, приводя к снижению риска госпитализации в 11 раз на двойной терапии ($p < 0,001$) и тенденции снижения риска госпитализаций на тройной терапии в 2 раза ($p = 0,084$).

Одним из патогенетических эффектов CFTR-модуляторов является восстановление функции хлорных каналов в клетках экзокринных желез [13, 30]. В нашем исследовании показано, что уже через 6 мес. терапии элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор наблюдалось значимое снижение хлоридов пота, причем у 35,48 % пациентов отмечено достижение нормального уровня, который оставался стабильным в течение 12 мес. наблюдения. При назначении ивакафтор/лумакафтор выявлена лишь тенденция к снижению хлоридов пота и отсутствие их нормализации.

Результаты этого исследования показали, что применение таргетной терапии способно оказывать статистически значимое влияние на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы с уменьшением доли детей с тяжелой степенью ее недостаточности. Эти результаты согласуются с рядом проведенных ранее работ [23, 31].

Доказана положительная роль CFTR-модуляторов в улучшении показателей, характеризующих холестатическую функцию печени в виде снижения и нормализации ЩФ и ГГТП. При этом более выраженный эффект в снижении частоты гиперфосфатаземии продемонстрирован у пациентов, получавших ивакафтор/лумакафтор.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют дифференцированно подходить к назначению вариантов таргетной терапии с учетом генетических и клинических особенностей каждого пациента с муковисцидозом, что отвечает целям и задачам персонализированной медицины.

Заключение

Применение терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом снижало риск обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации ($ОР = 2,09-11,0$). Применение тройной терапии, в сравнении с двойной, демонстрировало больший клинический эффект в улучшении нутритивного статуса, функционирования органов дыхания в виде статистически значимого увеличения показателей ФВД, снижении у всех пациентов и достижении нормальных значений у трети пациентов (35,5 %) хлоридов пота. Применение двойной терапии показало бóльшую эффективность в снижении показателей холестаза.

Список источников | References

1. Nichols D, Paynter A, Heltshe S, Donaldson S, Frederick C, Freedman S, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: A Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(5):529–539. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1986OC>.
2. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4):607–614. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>.
3. Matveev VS, Matveev SV, Orlov AV, Uspenskaya UK. Approaches to assessment of young children with cystic fibrosis rehabilitation programs' effectiveness. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):153–158. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YMRFAD>.
4. Larionova EE, Andrievskaya IY, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Microbiological diagnosis of coincident mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2018;(8):65–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SDSJTA>.
5. Gramegna A, Contarini M, Bindo F, Aliberti S, Blasi F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The new paradigm to treat people with cystic fibrosis with at least one p.Phe508del mutation. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;57:81–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.01.001>.
6. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(3):267–277. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00454-9).
7. Aoyama BC, Mogayzel PJ. Ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis in children under six years of age. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(6):547–557. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1741352>.
8. Paterson SL, Barry PJ, Horsley AR. Tezacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(1):15–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
9. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older — the RECOVER trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(9):917–929. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1317OC>.
10. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(1):59–67. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
11. Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney R, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2023;78 (8):835–839. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219943>.
12. Sala MA, Jain M. Combination therapy with lumacaftor-ivacaftor in cystic fibrosis. Keeping it real. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(2):133–134. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1894ED>.
13. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik E, Chedevergne F, Bailly-Botuha C, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508 del-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):212–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.018>.
14. Al-Din Y, Dryden C, MacGregor G, Young D, Coelho C. Ivacaftor: Five-year outcomes in the West of Scotland cystic fibrosis population. *The Clinical Respiratory Journal*. 2023;17(5):473–477. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13602>.
15. Bruscia EM. The effects of elexafactor/tezafactor/ivacaftor beyond the epithelium: Spurring macrophages to fight infections. *The European Respiratory Journal*. 2023;61(4):2300216. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00216-2023>.
16. Lowry S, Mogayzel PJ, Oshima K, Karnsakul W. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(2):e99–e101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.001>.
17. Mitropoulou G, Balmpouzis Z, Plojoux J, Dotta-Celio J, Sauty A, Koutsokera A. Effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor discontinuation in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine and Research*. 2022;82:100972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100972>.
18. Bouazza N, Urien S, Foissac F, Choupeaux L, Lui G, Bournaud LF, et al. Lumacaftor/ivacaftor population pharmacokinetics in pediatric patients with cystic fibrosis: A first step toward personalized therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2024;63(3):333–342. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01342-3>.

19. Mall MA, Burgel PR, Castellani C, Davies JC, Salathe M, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2024;10(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00538-6>.
20. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Net benefit of ivacaftor during prolonged tezacaftor/elexacaftor exposure in vitro. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(4):637–643. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.02.011>.
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948–968. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
22. McElvaney OJ, Heltshe SL, Odem-Davis K, West NE, Sanders DB, Fogarty B, et al. Impact of lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor on treatment response in pulmonary exacerbations of F508del/F508del cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(5):875–879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.06.012>.
23. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(3):192–197. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>.
24. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatology Communications*. 2023;7(2): e0010. DOI: <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000010>.
25. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, Voronkova A, Polyakov A, Bulatenko N, et al. Evaluation of the complex p. [Leu467Phe; Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: Implications for therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231810377>.
26. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(Suppl 1): S15–S18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>.
27. Sheikh S, Britt RD Jr, Ryan-Wenger NA, Khan AQ, Lewis BW, Gushue C, et al. Impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on bacterial colonization and inflammatory responses in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2023;58(3):825–833. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26261>.
28. Cavinato L, Luly FR, Pastore V, Chiappetta D, Sangiorgi G, Ferrara E, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor corrects monocyte microbicidal deficiency in cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 2023; 61(4):2200725. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00725-2022>.
29. Shanthikumar S, Ranganathan S, Neeland MR. Ivacaftor, not ivacaftor/lumacaftor, associated with lower pulmonary inflammation in preschool cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57(10):2549–2552. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.26063>.
30. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, Campbell D, Wang LT, Ahluwalia N, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020; 19(6):962–968. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.015>.
31. Middleton PG, Simmonds NJ. Reversal of cystic bronchiectasis with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *The European Respiratory Journal*. 2024;64(3):2400929. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00929-2024>.

Информация об авторах

Юлия Олеговна Васенёва  — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-педиатр, пульмонолог детского консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Олег Юрьевич Аверьянов — главный врач, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: averianovoy@mis66.ru

Information about the authors

Yulia O. Vasenyova ✉ — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatrician-Pulmonologist of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yulya.vasenyova@yandex

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: pediatria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Oleg Yu. Averyanov — Chief Physician, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: averianovoy@mis66.ru

Рукопись получена: 31 декабря 2024. Одобрена после рецензирования: 27 января 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 31 December 2024. Revised: 27 January 2025. Accepted: 21 April 2025.

УДК 617.583

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.109><https://elibrary.ru/MPODUS>

Сравнение эффективности использования обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты в лечении дегенеративных заболеваний коленных суставов за 12 месяцев терапии по результатам визуально-аналоговой шкалы боли

Александра Александровна Штанова¹, Дарья Артёмовна Степина², Надежда Ивановна Сивкова³, Андрей Викторович Жилияков²✉, Елена Александровна Волокитина²

¹ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

✉ doctor.zhilyakov1975@yandex.ru

Аннотация

Введение. Основными методами местного лечения остеоартрита коленного сустава (ОАКС) являются инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) и обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП). Для объективизации эффективности этих методов часто используют визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ). До сих пор продолжаются дискуссии относительно того, какой из методов обладает наибольшей и продолжительной эффективностью в снижении болевого синдрома и улучшении функции сустава, что затрудняет осознанный выбор терапии.

Цель — определить эффективность лечения ОАКС, представленную через ВАШ, через 12 месяцев от начала внутрисуставного введения ОТП в сравнении с инъекциями ГК.

Материалы и методы. В работу включены только статьи на английском языке (с доступом к полным текстам) с описанием результатов лечения, представленных в виде ВАШ, пациентов, которые проходили лечение по поводу ОАКС с помощью ГК или ОТП в течение 12 месяцев.

Результаты. Первоначально отобрано 196 статей по теме, после удаления дубликатов осталось 170 статей, из которых только 4 подошли под критерии включения. На основе метаанализа значений ВАШ через 12 месяцев после начала терапии определен размер эффекта Hedges' g — 0,26 (без статистической значимости). Гетерогенность между исследованиями была очень высокой ($I^2 = 93,48\%$). В ходе тестов на публикационное смещение существенная предвзятость публикаций не выявлена. Согласно анализу Trim and Fill отсутствующие исследования, требующие коррекции из-за публикационного смещения, не найдены. В метаанализе продемонстрирован разнонаправленный эффект при использовании ОТП в лечении дегенеративных заболеваний коленных суставов, при этом вес каждого исследования различался, что могло повлиять на общий результат.

Вывод. Не выявлено значимых различий в результатах лечения ОАКС с применением ОТП и ГК через 12 месяцев.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, богатая тромбоцитами плазма, инъекции внутрисуставные, остеоартрит, коленный сустав, измерение боли, результаты лечения, метаанализ

Конфликт интересов. А. В. Жилияков — член редакционного совета, Е. А. Волокитина — член 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.

Для цитирования: Сравнение эффективности использования обогащённой тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты в лечении дегенеративных заболеваний коленных суставов за 12 месяцев терапии по результатам визуально-аналоговой шкалы боли / А. А. Штанова, Д. А. Степина, Н. И. Сивкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 109–128. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.109>. EDN: <https://elibrary.ru/MPODUS>.

Comparison of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Treatment of Degenerative Knee Diseases Over 12 Months of Therapy According to the Results of the Visual Analogue Pain Scale

Alexandra A. Shtanova¹, Daria A. Stepina², Nadezhda I. Sivkova³, Andrey V. Zhilyakov²✉, Elena A. Volokitina²

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

✉ doctor.zhilyakov1975@yandex.ru

Abstract

Introduction. The primary local treatments for knee osteoarthritis (OAKS) include hyaluronic acid (HA) and platelet-rich plasma (PRP) injections. The visual analogue pain scale (VAS) is often used to assess their effectiveness. Ongoing debate persists regarding which method provides the most sustained efficacy in reducing pain and improving joint function, complicating therapeutic decisions.

Aim — to evaluate the efficacy of OACS treatment, as measured by VAS, 12 months after the initiation of intra-articular PRP injection compared to HA injection.

Materials and methods. We included only English-language articles with full text available that presented treatment outcomes as VAS in patients treated for OACS with HA or PRP over a 12-month period.

Results. A total of 196 articles were initially selected, with 170 remaining after removing duplicates, and 4 meeting inclusion criteria. Meta-analysis of VAS at 12 months post-therapy indicated a Hedges' g effect size of 0.26, without statistical significance. Study heterogeneity was high ($I^2 = 93.48\%$). Publication bias tests found no significant bias, and Trim and Fill analysis identified no missing studies needing adjustment.

Conclusion. The study revealed no significant difference between PRP and HA in treating knee osteoarthritis over 12 months. The absence of publication bias supports the reliability of these findings.

Keywords: hyaluronic acid, platelet-rich plasma, injections intra-articular, osteoarthritis, knee, pain measurement, treatment outcome, meta-analysis

Conflict of interest. Andrey V. Zhilyakov is an editorial board member, Elena A. Volokitina is an editorial council member 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.

For citation: Shtanova AA, Stepina DA, Sivkova NI, Zhilyakov AV, Volokitina EA. Comparison of the efficacy of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment of degenerative knee diseases over 12 months of therapy according to the results of the visual analogue pain scale. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):109–128. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.109>. EDN: <https://elibrary.ru/MPODUS>.

© Штанова А. А., Степина Д. А., Сивкова Н. И., Жилияков А. В., Волокитина Е. А., 2025

© Shtanova A. A., Stepina D. A., Sivkova N. I., Zhilyakov A. V., Volokitina E. A., 2025

Список сокращений

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

ГК — гиалуроновая кислота

ДИ — доверительный интервал

ОАКС — остеоартрит коленного сустава

ОТП — обогащенная тромбоцитами плазма

ПИ — прогностический интервал

CONSORT — консолидированные стандарты отчетности по испытаниям (*англ.* Consolidated Standards of Reporting Trials)

EQ-VAS — визуально-аналоговая шкала EuroQol (*англ.* EuroQol Visual Analogue Scale)

I^2 , T^2 и T — показатели гетерогенности

IKDC — международный комитет по документации коленного сустава (*англ.* International Knee Documentation Committee)

M — среднее значение (*англ.* Mean)

PRISMA — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

SD — стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation)

WOMAC — индекс остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастерского университета (*англ.* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

Введение

Остеоартрит коленного сустава (ОАКС) является одной из наиболее распространенных патологий среди взрослого и пожилого населения (особенно после 60 лет), приводящей к инвалидности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 100 млн человек в мире страдает этой болезнью, ее распространенность увеличивается с каждым годом. Основные факторы риска включают в себя старение, избыточный вес, генетическую предрасположенность, пол, а также травмы и профессиональные нагрузки. В пожилом возрасте снижение выработки синовиальной жидкости и уменьшение прочности хрящевой ткани способствуют прогрессированию ОАКС [1–3].

Патогенез ОАКС включает в себя воспалительные процессы, инициируемые провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли α , что ведет к деградации хрящевой ткани через активацию металлопротеиназ. Деградация ключевых компонентов хряща, таких как коллаген и протеогликаны, приводит к снижению его амортизационных свойств, что усиливает трение и способствует хронической боли и ограничению подвижности [4, 5]. Подобные параметры оцениваются с помощью шкал, например таких как индекс WOMAC¹ и визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), что позволяет объективно оценить состояние пациентов и результативность лечения [6]. ВАШ предпочтительнее в повседневной клинической практике из-за простоты и скорости применения, в отличие от WOMAC, требующего более длительной работы пациента с анкетой и последующего ее детального анализа [7, 8].

Лечение ОАКС требует комплексного подхода и индивидуализации терапии. Основными методами лечения являются изменение образа жизни, фармакотерапия, инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) и обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [9, 10]. Инъекции ГК восстанавливают вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, что улучшает смазку и амортизацию сустава, снижая боль и улучшая его функцию, особенно на ранних стадиях ОАКС [11–19]. ОТП является более новым методом, стимулирующим регенерацию хрящевой ткани благодаря содержащимся в тромбоцитах факторам роста, таким как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β и инсулиноподобный фактор роста 1, которые активируют пролиферацию и дифференцировку хондроцитов. Это способствует восстановлению хряща и улучшению функционального состояния сустава

¹ WOMAC — индекс остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастерского университета (*англ.* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index).

[20–22]. В отличие от ГК, которая имеет временный эффект, ОТП обеспечивает более длительное восстановление и замедляет прогрессирование дегенеративных изменений [23–27].

Как ГК, так и ОТП обладают низким риском серьезных побочных эффектов, что делает их привлекательными в клинической практике [28–29]. Несмотря на эффективность и безопасность, инъекции ГК и ОТП ограничены в применении из-за стоимости [33, 34]. В связи с этим выбор инъекционного метода лечения ОАКС основывается на особенностях пациента и собственного клинического опыта врача [35–37]. Важно проводить дальнейшие исследования и сравнения этих методов, чтобы лучше понимать их долгосрочное влияние на симптомы и функционирование суставов.

Цель работы — определить эффективность лечения ОАКС, представленную через ВАШ, через 12 месяцев от начала внутрисуставного введения ОТП в сравнении с инъекциями ГК.

Материалы и методы

Поиск релевантных статей для метаанализа проводился с использованием ведущих баз данных, включая PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Эти платформы выбраны благодаря их широкому охвату рецензируемой медицинской литературы и надежности в предоставлении высококачественных исследований, что усиливает обоснованность и полноту литературного поиска. В метаанализ включались только статьи на английском языке (с доступом к полным текстам), в которых подробно описывались результаты лечения, основанные на ВАШ у пациентов, получавших лечение ОАКС с использованием ГК или ОТП в течение 12 месяцев. Дополнительно все включенные в метаанализ исследования должны были содержать информацию о количестве введенных инъекций ГК и ОТП, т.к. это влияет на эффективность лечения и позволяет проводить корректное сравнение между группами. Это требование обеспечивало стандартизацию анализируемых данных, минимизируя влияние различий в дозировках и протоколах введения. Важно отметить, что минимум 80 % участников должны были завершить весь период наблюдения, чтобы обеспечить надежность полученных результатов и снизить риск систематических ошибок вследствие выбывания пациентов.

Для поиска статей использовались термины hyaluronic acid, platelet-rich plasma, knee osteoarthritis, intraarticular injection, randomized controlled trial и Visual Analog Scale, чтобы охватить наиболее релевантные исследования. Стратегия поиска в базе данных PubMed была тщательно разработана, чтобы охватить максимально возможное количество релевантных публикаций: ((((((“Osteoarthritis, Knee” [Mesh]) OR Osteoarthritis of the Knee) OR Osteoarthritis of Knee) OR Knee Osteoarthritis) OR Knee Osteoarthritis)) AND (((((((((((“Hyaluronic Acid” [Mesh]) OR Hyaluronic Acid) OR Healon) OR Amvisc) OR Hyaluronate Sodium) OR Hyaluronate, Sodium) OR Sodium Hyaluronate) OR Luronit) OR Hyvisc) OR Hyaluronan) OR Etamucine) OR Biolon) OR Vitrax, Amo) OR Amo Vitrax) OR Acid, Hyaluronic)) AND (((“Platelet-Rich Plasma” [Mesh]) OR Platelet-Rich Fibrin OR Platelet Rich Plasma OR Plasma, Platelet-Rich). Аналогичные стратегии адаптированы для использования в базах данных Embase, Web of Science и Cochrane Library, учитывая особенности их индексации и структуру ключевых слов. Каждая из этих платформ имеет свои нюансы в системе индексации, и адаптация стратегии поиска была необходима для обеспечения полноты и надежности поиска.

Для исключения дублирующих исследований и улучшения качества данных использовались инструменты автоматического обнаружения дубликатов, после чего проводился

ручной пересмотр для окончательного исключения дубликатов и неверных включений. Это гарантировало, что анализ включал только уникальные и актуальные публикации.

Критерии включения

1. Рандомизированные контролируемые исследования в полнотекстовом формате, отобранные в соответствии с рекомендациями CONSORT 2010¹.
2. Сравнение внутрисуставных инъекций ОТП и ГК.
3. Оценка боли по ВАШ через 12 месяцев после начала лечения.
4. Указание количества инъекций в каждой группе для стандартизации протоколов лечения.
5. Завершение 12-месячного наблюдения не менее чем 80 % участников для обеспечения адекватной надежности данных.
6. Публикация на английском языке.

Представленные критерии включения разработаны для минимизации риска систематических ошибок и повышения сопоставимости исследований. Использование рекомендаций CONSORT 2010 позволило обеспечить высокий уровень методологической строгости включенных исследований, т.к. эти рекомендации предоставляют четкие стандарты для проведения и отчетности рандомизированных контролируемых исследований, минимизируя риск систематических ошибок и предвзятости. Это, в свою очередь, гарантировало адекватное качество доказательной базы.

Критерии исключения

1. Исследования на животных или трупных образцах, т.к. они не позволяют напрямую экстраполировать результаты на человека.
2. Нерандомизированные, ретроспективные исследования, поскольку они более подвержены систематическим ошибкам и могут снижать качество выводов.
3. Обзоры, тезисы без полного текста или исследования с недостаточными извлекаемыми данными, т.к. такие источники не обеспечивают полного объема информации, необходимого для метаанализа.
4. Период наблюдения менее 6 месяцев, что недостаточно для оценки долгосрочных эффектов лечения остеоартрита.
5. Отсутствие оценки боли по ВАШ, т.к. ВАШ выбран в качестве основного клинического показателя для оценки эффективности лечения.

Критерии исключения разработаны с целью исключить исследования, не соответствующие требованиям к качеству и полноте данных, что позволило обеспечить высокую степень достоверности и обоснованности выводов.

Извлечение данных

Извлечение данных проводилось независимо двумя исследователями, что обеспечивало минимизацию риска систематических ошибок и повышение объективности анализа. Независимое извлечение данных особенно эффективно, т.к. оно снижает вероятность предвзятости и повышает достоверность результатов. Каждый исследователь использовал стандартизированные инструкции для обеспечения согласованности, после чего данные сравнивались, выявленные расхождения устранялись посредством обсуждения и достижения консенсуса.

Данные включали в себя информацию об авторах, год публикации, характеристики пациентов (возраст, пол, индекс массы тела), размер выборки, стадию остеоартрита, прото-

¹ CONSORT — консолидированные стандарты отчетности по испытаниям (англ. Consolidated Standards of Reporting Trials).

колы лечения, количество инъекций. Эти данные использованы для оценки гомогенности выбранных исследований, что позволило обеспечить сопоставимость между различными исследованиями. Также собраны результаты лечения, оцененные в период 12 месяцев по шкале ВАШ. Оценка таких показателей, как WOMAC, IKDC и EQ-VAS¹, обеспечивала многогранную характеристику клинических исходов, однако они не были включены в анализ, т. к. основной акцент сделан на стандартизированной оценке боли по ВАШ, что упрощало сопоставимость данных между исследованиями и снижало гетерогенность.

Для обеспечения максимальной точности и воспроизводимости данные извлекались и проверялись с использованием стандартизированных форм для записи данных, которые включали в себя четкие категории для всех ключевых переменных, таких как демографические характеристики, методы лечения и клинические исходы, что способствовало согласованности и уменьшению субъективности при сборе данных. Все расхождения между двумя исследователями решались путем обсуждения и консенсуса, а при необходимости привлекался третий исследователь для окончательного решения. Это позволило снизить субъективные факторы и повысить надежность данных, что критически важно для проведения качественного метаанализа.

Результаты

В ходе исследования осуществлен тщательный поиск научных публикаций, охватывающих период с 2015 по 2023 г. На первоначальном этапе отбора выявлено 196 публикаций, потенциально релевантных для настоящей работы. Это число отражает широкий спектр исследований, касающихся темы, однако многие из них содержали дублирующиеся данные.

После удаления дубликатов окончательная выборка сократилась до 170 статей. Этот процесс показал необходимость строгого отбора, поскольку обнаружение дубликатов часто бывает связано с многократным опубликованием идентичных или схожих исследований разными авторами, что может исказить итоговые выводы метаанализа.

Анализ публикаций

На следующем этапе исследования применен процесс скрининга, на котором проводилась предварительная оценка релевантности статей. Из 170 публикаций на этом этапе в выборку вошло только 11 статей для дальнейшего углубленного анализа на предмет соответствия критериям включения и исключения. Основные причины исключения публикаций на этапе скрининга: отсутствие данных по ВАШ через 12 месяцев; отсутствие контрольной группы; обзорный характер некоторых работ. В результате углубленного анализа в окончательный качественный синтез и метаанализ включено только 4 работы, которые соответствовали всем критериям.

На рис. 1 представлен полный процесс отбора публикаций в соответствии с рекомендациями PRISMA², начиная с идентификации потенциально релевантных исследований и заканчивая включением работ в метаанализ. На этапе идентификации выявлено 192 статьи через поиск в базах данных, а также 4 дополнительные публикации, найденные через другие источники. После удаления дубликатов осталось 170 работ, которые прошли этап скрининга, на котором оставлено 11 статей для углубленного анализа. В итоге в качествен-

¹ IKDC — международный комитет по документации коленного сустава (англ. International Knee Documentation Committee); EQ-VAS — визуально-аналоговая шкала EuroQol (англ. EuroQol Visual Analogue Scale).

² PRISMA — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

ный синтез вошло только 4 статьи, которые включены в метаанализ [13–16]. Основные причины исключения публикаций включали в себя отсутствие данных по ВАШ через 12 месяцев, отсутствие контрольной группы, а также обзорный характер некоторых работ.



Рис. 1. Блок-схема процесса идентификации и отбора публикаций для систематического обзора и метаанализа согласно рекомендациям PRISMA

Таким образом, хотя первоначальная выборка и включала в себя значительное количество статей ($n = 196$), но только небольшое число из них обладало достаточной научной значимостью и достоверностью для включения в метаанализ. Такая строгая фильтрация данных направлена на повышение точности и надежности получаемых выводов, что особенно важно при оценке медицинских и биотехнологических исследований, где малейшее искажение данных может привести к существенным последствиям для практики и дальнейших научных работ.

Оценка эффективности терапии по шкале ВАШ

В табл. 1 представлены результаты метаанализа эффективности лечения ОАКС по ВАШ через 12 месяцев после начала терапии. В анализ включены два метода лечения: внутрисуставное введение ОТП и ГК. Данные таблицы позволяют оценить изменения болевого синдрома и сравнительную эффективность указанных подходов, основанную на средних значениях (англ. Mean, M) ВАШ, стандартных отклонениях (англ. Standard Deviation, SD), общем числе пациентов и весе исследований.

Таблица

Сравнительный анализ эффективности лечения ОАКС с помощью инъекций ОТП и ГК через 12 месяцев по ВАШ

Публикация	ОТП			ГК			Вес исследования, %
	M _{ВАШ}	SD	Кол-во пациентов	M _{ВАШ}	SD	Кол-во пациентов	
Т. М. Дуймус и др. (англ. T. M. Duymus et al.), 2017 [13]	5,10	1,30	33	6,80	0,10	34	25,66

Окончание табл.

Публикация	ОТП			ГК			Вес исследования, %
	$M_{\text{ВАШ}}$	SD	Кол-во пациентов	$M_{\text{ВАШ}}$	SD	Кол-во пациентов	
Дж. Филардо и др. (англ. G. Filardo et al.), 2015 [14]	7,76	1,11	94	7,34	1,52	89	26,09
Р. Папалия и др. (англ. R. Papalia et al.), 2016 [15]	3,40	0,80	23	3,20	0,70	24	25,66
К. Су и др. (англ. K. Su et al.), 2018 [16]	2,36	0,41	27	5,45	0,38	30	22,59

Сравнительный анализ эффективности лечения ОАКС с помощью ОТП и ГК через 12 месяцев по показателю $M_{\text{ВАШ}}$ продемонстрировал значительную гетерогенность между исследованиями, что может быть обусловлено различиями в дизайне, характеристиках пациентов и условиях терапии.

В группе ОТП наибольшее значение $M_{\text{ВАШ}}$ (7,76; SD = 1,11) зафиксировано в исследовании Дж. Филардо и др. (2015), что связано с более выраженной исходной клинической симптоматикой или спецификой популяции пациентов. Минимальное значение $M_{\text{ВАШ}}$ (2,36; SD = 0,41) отмечено в исследовании К. Су и др. (2018), что, вероятно, отражает использование ОТП у пациентов с менее выраженной симптоматикой или более легкими стадиями заболевания. Результаты исследований Т. М. Дуймуса и др. (2017) и Р. Папалии и др. (2016) с одинаковым весом в анализе (25,66 %) значительно различались по $M_{\text{ВАШ}}$ (5,10 и 3,40 соответственно), что указывает на различную популяционную структуру или вариабельность индивидуального ответа на терапию. При этом наиболее высокая вариативность (SD = 1,30) из-за неоднородности ответа пациентов отмечена в исследовании Т. М. Дуймуса и др. (2017).

В группе ГК также выявлены существенные межгрупповые различия. Наиболее высокое значение $M_{\text{ВАШ}}$ (6,80; SD = 0,10) наблюдалось в исследовании Т. М. Дуймуса и др. (2017), тогда как минимальное (3,20; SD = 0,70) отчетливо прослеживалось в исследовании Р. Папалии и др. (2016). Интересно отметить, что именно в этой работе демонстрируется сходство между группами ОТП и ГК с разницей между ними всего 0,2, что, возможно, свидетельствует о схожем терапевтическом эффекте двух методов у выбранной популяции пациентов. Наибольшая дисперсия в группе ГК зафиксирована в исследовании Дж. Филардо и др. (2015) (SD = 1,52), где $M_{\text{ВАШ}}$ составило 7,34, что близко, но немного ниже, чем в группе ОТП этого же исследования (7,76).

При сравнении ОТП и ГК можно выделить различия в эффективности по большинству исследований. В группе ОТП отмечены более низкие показатели $M_{\text{ВАШ}}$, что указывает на ее возможное преимущество в снижении уровня боли по сравнению с ГК, исключение составляет исследование Дж. Филардо и др. (2015). Однако такая тенденция прослеживается не во всех исследованиях. Например, в работе К. Су и др. (2018) отмечается более выраженное снижение болевого синдрома в группе ГК ($M_{\text{ВАШ}}$ = 5,45) по сравнению с группой ОТП ($M_{\text{ВАШ}}$ = 2,36), что может быть связано с различной структурой популяции пациентов или протоколами терапии.

Сравнение весов исследований в метаанализе показывает, что высокие веса указанных научных работ объясняются большим числом включенных пациентов и низкой вариативностью данных. При этом меньшее значение веса работы К. Су и др. (2018) (22,59 %) может быть связано с большим отклонением результатов в группе ГК ($SD = 0,38$) и меньшей выборкой по сравнению с исследованием Дж. Филардо и др. (2015) (26,09 %), что снижает ее точность в оценке сравниваемых методов. Это подчеркивает, что исследования с большим количеством пациентов и меньшей дисперсией имеют более статистически значимое влияние на окончательные выводы о сравнении эффективности ОТП и ГК. Однако, несмотря на сопоставимые веса у работ Т. М. Дуймуса и др. (2017) (25,66 %) и Р. Папалия и др. (2016) (25,66 %), разница в их результатах ($M_{\text{ВАШ}}$ для ОТП 5,10 и 3,40 соответственно) указывает на роль специфических факторов, например состава популяции, что также необходимо учитывать при интерпретации данных.

Данные табл. 1 демонстрируют наличие значительной гетерогенности между результатами в группах ОТП и ГК, а также внутригрупповые различия, что указывает на необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на эффективность терапии, включая исходные характеристики пациентов, особенности протоколов лечения и длительность наблюдений.

На рис. 2 представлен так называемый лесовидный график (*англ.* Forest Plot), который визуализирует результаты метаанализа эффективности лечения ОАКС. График отражает величины эффекта для каждого из исследований, а также их доверительные интервалы (ДИ), позволяя наглядно оценить их относительную эффективность и уровень гетерогенности данных.

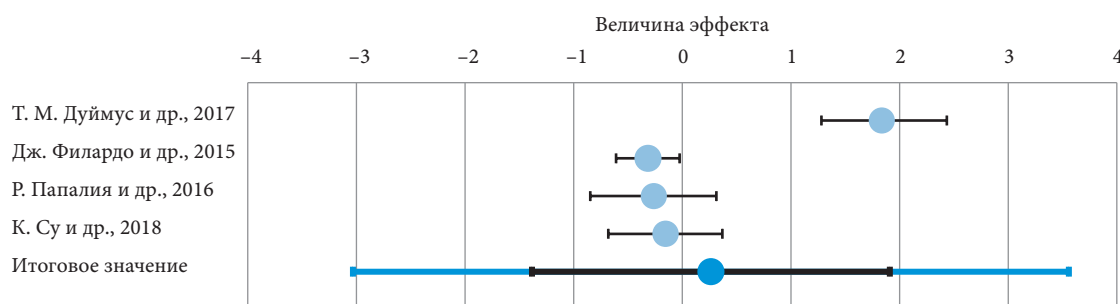


Рис. 2. Лесовидный график сравнительной эффективности внутрисуставных методов лечения ОАКС с помощью инъекций ОТП и ГК

На рис. 2 показано, что в большинстве исследований наблюдается положительный эффект терапии, однако величины эффекта варьируются. Исследование Т. М. Дуймуса и др. (2017), представленное в виде наиболее правой точки на графике, показывает наиболее высокий размер эффекта, достигающий 2,0, что свидетельствует о значительном улучшении состояния пациентов после применения ОТП. В то же время исследования Т. М. Дуймуса и др. (2017), Дж. Филардо и др. (2015), Р. Папалии (2016) показывают величины эффекта, которые варьируются в пределах от -1 до 1, что указывает на умеренную или низкую эффективность ОТП и вариативность результатов.

ДИ для исследований Т. М. Дуймуса и др. (2017), Дж. Филардо и др. (2015), Р. Папалии (2016) пересекают нулевую отметку, что означает отсутствие статистически значимого эффекта, а также высокий уровень неопределенности в результатах этих исследований, что

подчеркивает гетерогенность данных и возможные различия в характеристиках пациентов, условиях лечения и методах проведения исследований. ДИ для исследования Т. М. Дуймуса и др. (2017) полностью расположен в правой части графика и не пересекает ноль, что свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте и надежности полученных данных для оценки эффективности применения ОТП и ГК для лечения ОАКС.

Итоговое значение метаанализа характеризуется широким ДИ, который пересекает нулевую отметку, что указывает на отсутствие статистически значимого общего эффекта между двумя методами лечения. Широкий ДИ также свидетельствует о значительном уровне гетерогенности между включенными исследованиями, что снижает точность и достоверность полученных данных. Таким образом, лесовидный график демонстрирует различия в эффективности терапии ОТП и ГК, отражая гетерогенность подходов и вариативность исходов.

Ниже представлена сводная информация о результатах метаанализа, основанного на статистических показателях, таких как Hedges' g, стандартное отклонение ДИ, прогностические интервалы (ПИ), значения Z и p :

Hedges' g	0,26	Z	0,51	кол-во включенных пациентов	354
SD	0,52	одностороннее p	0,305	кол-во включенных исследований	4
ДИ (нижняя граница)	-1,38	двустороннее p	0,610		
ДИ (верхняя граница)	1,91				
ПИ (нижняя граница)	-3,03				
ПИ (верхняя граница)	3,56				

Мера эффекта, рассчитанная по Hedges' g (равна 0,26), указывает на небольшой положительный эффект в пользу лечения. Однако SD (равно 0,52) и ДИ (от -1,38 до 1,91) показывают определенный уровень неопределенности, т. к. ДИ пересекает ноль, что указывает на отсутствие статистической значимости. Значение Z (равно 0,51) и соответствующее двустороннее значение p (равно 0,610) подтверждают отсутствие статистически значимых различий между методами лечения. Значение p выше уровня значимости, принятого как 0,05, что свидетельствует о том, что различия в эффективности лечения не могут считаться значимыми.

ПИ (от -3,03 до 3,56) демонстрирует высокую степень вариативности возможных эффектов в будущих исследованиях, что подчеркивает нестабильность и высокую гетерогенность данных. Это предполагает, что результаты могут различаться в разных условиях, соответственно, необходимы дополнительные исследования для уточнения результатов.

Общее количество включенных пациентов (354) и число исследований (4) дают определенную статистическую мощность, но высокий уровень гетерогенности может снижать достоверность выводов. Широкие ДИ и ПИ свидетельствуют о необходимости дальнейшего стандартизированного подхода к лечению ОАКС и повышения методологического качества будущих исследований для достижения более надежных результатов.

На рис. 3 показано распределение величин эффектов (*англ.* Effect Size) исследований относительно их SD, где симметричное распределение точек вокруг вертикальной оси свидетельствует об отсутствии значимого публикационного смещения. Скорректированная оценка после применения метода CES повышает надежность выводов метаанализа.

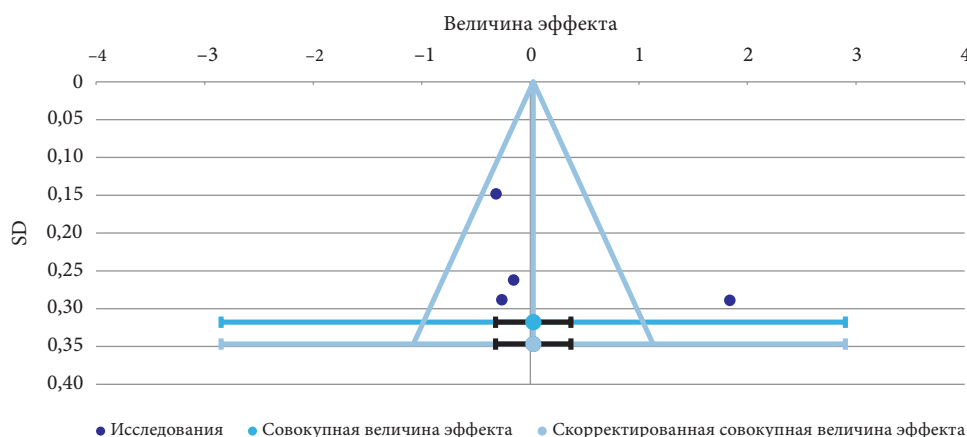


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма (англ. Funnel Plot), используемая для оценки публикационного смещения в метаанализе, представлена с коррекцией по модели отбора Копаса и Эггера (англ. Copas and Egger Selection)

Ключевые статистические показатели, отражающие уровень гетерогенности и значимость результатов метаанализа, такие как статистика Q , значение pQ показателя гетерогенности I^2 , T^2 и T , позволяют оценить, насколько сильно варьируются результаты между включенными исследованиями.

Статистика Q равна 46,04, значение pQ составляет 0,000 — это указывает на наличие гетерогенности среди включенных исследований. pQ ниже уровня значимости (0,05) свидетельствует о статистически значимой гетерогенности, что подтверждает различия между результатами исследований. Высокий показатель I^2 (93,48 %) также указывает на уровень гетерогенности — это подразумевает, что часть общей вариативности обусловлена именно межисследовательскими различиями, а не случайной ошибкой.

Показатели T^2 (0,80) и T (0,90) отражают дисперсию истинных эффектов и стандартное отклонение эффектов соответственно, подтверждая наличие существенной вариативности в результатах. Высокие значения T^2 и T указывают на то, что различия между исследованиями могут быть обусловлены множеством факторов, включая различия в популяции пациентов, методологиях и протоколах лечения.

Для оценки влияния публикационного смещения на результаты метаанализа и повышения доверия к его итогам использован тест Эггера, проведенный по данным общего значения ВАШ через 12 месяцев лечения. Полученные результаты показали, что $p = 0,444$ указывает на отсутствие убедительных доказательств наличия публикационной предвзятости — это свидетельствует об отсутствии систематической ошибки в пользу публикации положительных или статистически значимых результатов. Оценка наклона, равная $-1,28$, также указывает на потенциальную асимметрию, но ее статистическая незначимость предполагает осторожное отношение к ее интерпретации как к признаку предвзятости.

В качестве дополнительной меры использован тест Бегга и Мазумдара, результаты которого включают в себя положительное значение $\Delta x-y$, равное 4,00, и коэффициент Kendall's Tau, равный 0,67. Эти данные дополнительно подтверждают отсутствие значимой публикационной предвзятости, что усиливает доверие к результатам метаанализа.

Анализ Trim and Fill показал, что количество потенциально отсутствующих исследований, исключенных из-за публикационного смещения, равно нулю. Такой результат ука-

зывает на отсутствие доказательств публикационного смещения и подтверждает стабильность и достоверность выявленного эффекта в настоящем метаанализе.

Обсуждение

Проведенный метаанализ направлен на оценку эффективности внутрисуставных инъекций, в частности ОТП, ГК и кортикостероидов для лечения ОАКС. В этом контексте внутрисуставные инъекции активно исследуются и применяются в качестве потенциальных методов лечения, направленных на облегчение симптомов и улучшение функции сустава. Несмотря на многочисленные исследования этих вмешательств, сохраняется разрыв в консенсусе относительно их клинической эффективности и долгосрочной пользы. Наш метаанализ направлен на частичное устранение этого разрыва путем систематической оценки и синтеза данных из различных исследований с учетом нескольких источников вариативности, которые ограничивают общую применимость существующих выводов.

В нашей работе выявлены постоянные проблемы, согласующиеся с теми, что описаны в существующей литературе, в частности связанные с высокой гетерогенностью и отсутствием стандартизированных методологий. Высокий уровень гетерогенности отражает различия в протоколах лечения, характеристиках пациентов, стадиях заболевания и мерах исходов, используемых в исследованиях. Такая вариативность не только усложняет синтез результатов, но и представляет барьеры для применения результатов исследований в клинической практике. Следует подчеркнуть необходимость разработки единых протоколов для подготовки и применения ОТП и ГК. Например, процесс подготовки ОТП не стандартизирован, с вариациями в концентрациях тромбоцитов, использовании лейкоцитов и методах активации, что приводит к различиям в эффективности лечения [38]. Аналогичным образом формулы ГК могут отличаться по молекулярной массе и вязкости, что также может приводить к различным результатам у пациентов. Эти различия требуют всестороннего обсуждения и последующей разработки стандартизированных протоколов для улучшения сопоставимости и надежности будущих исследований.

Вариабельность результатов между различными исследованиями может быть объяснена несколькими ключевыми факторами, включая стадию заболевания на момент лечения, демографические характеристики пациентов и применяемые методы инъекций [39–41]. В частности, тяжесть заболевания является критическим определяющим фактором терапевтической эффективности. Например, пациенты с ранней стадией ОАКС могут сохранять более высокий регенеративный потенциал синовиальной оболочки и субхондральной кости, что делает их более восприимчивыми к регенеративным методам лечения, таким как ОТП [42]. В то же время пациенты с ОАКС на поздних стадиях, характеризующимся тотальным повреждением хряща и образованием остеофитов, могут демонстрировать сниженную восприимчивость из-за ограниченной биологической среды для регенерации. Это подчеркивает важность точной стратификации пациентов в клинических испытаниях для точного определения тех, кто может получить наибольшую пользу от этих методов лечения.

Одним из результатов нашего анализа стало наличие высокой гетерогенности среди включенных исследований ($I^2 = 93,48\%$). Значение I^2 выше 75 % обычно считается индикатором гетерогенности, что указывает на то, что часть вариативности в эффектах лечения возникает из-за реальных различий между исследованиями, а не случайных факторов [44]. Эта высокая степень гетерогенности указывает на то, что различия в результатах лечения в основном обусловлены различиями в дизайне исследований, протоколах инъекций, ре-

жимах дозирования, демографических характеристиках пациентов и стадиях заболевания. Эти выводы согласуются с предыдущими метаанализами, которые также задокументировали методологические различия, что приводит к непоследовательным результатам и трудностям в установлении окончательных клинических выводов [45–48]. Таким образом, понимание и минимизация этих источников вариативности крайне важны для повышения эффективности внутрисуставных методов лечения.

Кроме того, в нашем метаанализе $T^2 = 0,80$, что указывает на различия между исследованиями. Такая вариативность отражает внутренние различия в дизайне исследований, риске смещения, популяциях пациентов и протоколах лечения, которые могут повлиять на результаты. Несмотря на эти проблемы, высокое значение $T = 0,90$ подчеркивает точность измерений, подтверждая надежность оценки размера эффекта по разным исследованиям. Этот баланс между высокой вариативностью и постоянством измерений подчеркивает сложность объединения данных из различных исследовательских контекстов с сохранением их валидности [49]. Например, несоответствия в контроле с использованием плацебо, методах ослепления и отчетности о результатах способствуют увеличению риска смещения, что может исказить истинный эффект лечения.

Важно отметить, что выявленная гетерогенность не ограничивается нашим метаанализом, а является повторяющейся темой при оценке внутрисуставных инъекций для ОАКС. В других систематических обзорах, таких как байесовский сетевой метаанализ, который включает в себя 30 рандомизированных клинических испытаний [50], также сообщается о высоком уровне гетерогенности в результатах лечения. Параллели между этими выводами указывают на то, что гетерогенность, присущая исследованиям ОТП и ГК, затрудняет установление универсально применимых клинических рекомендаций, подчеркивая тем самым необходимость более целевых и четко определенных подгрупп пациентов [51–54].

Несмотря на отсутствие публикационного смещения, что подтверждается тестами Эггера, а также Бегга и Мазумдара (оба с $p > 0,10$), проблема гетерогенности сохраняется. Отсутствие публикационного смещения означает, что результаты включенных исследований вряд ли искажены селективной публикацией благоприятных исходов, что повышает надежность наших выводов [55–56]. Тем не менее вариативность в размерах эффекта и исходах лечения предполагает, что, хотя синтез данных надежен, отсутствие стандартизированных методологий снижает применимость этих выводов для более широкой популяции пациентов [57–61]. Это еще раз подчеркивает важность методологической строгости и стандартизации в будущих исследованиях, чтобы результаты были как надежными, так и клинически значимыми.

Особенно критическим наблюдением в нашем анализе была непоследовательность сообщаемых размеров эффекта для ГК, варьирующихся от положительных эффектов до отрицательных значений. Эта вариативность может быть обусловлена различиями в характеристиках пациентов, протоколах лечения и конкретных формах ГК, использованных в различных исследованиях. В зависимости от молекулярной массы и механизма действия ГК может по-разному взаимодействовать с синовиальной жидкостью, влияя на ее вязкость и биомеханику сустава в целом. Например, в некоторых исследованиях сообщается об особенно сильном положительном эффекте с Hedges' g , равным 1,84, что свидетельствует об улучшении болевых и функциональных показателей, в то время как другие авторы отмечают минимальные или даже отрицательные эффекты [62–64]. Такие различия подчеркивают необходимость выявления конкретных профилей пациентов, которые могут получить

пользу от терапии ГК, что требует установления индивидуализированных стратегий лечения, учитывающих возраст пациента, индекс массы тела, уровень активности и тяжесть заболевания.

Для того чтобы предоставить более полное понимание текущих терапевтических подходов к лечению ОАКС, важно рассмотреть наши результаты в контексте широкого спектра развивающихся методов лечения. Недавние достижения в области биотехнологий привели к разработке перспективных альтернатив традиционным внутрисуставным инъекциям. Генная терапия, например, направлена на воздействие на молекулярные механизмы, лежащие в основе дегенерации хряща, путем модуляции экспрессии генов в хондроцитах для усиления синтеза компонентов внеклеточного матрикса и ингибирования катаболических факторов [65]. Этот подход предлагает более фундаментальное вмешательство, т.к. устраняет биологические причины ОАКС, потенциально дополняя или даже превосходя преимущества ОТП и ГК. Аналогичным образом использование биоинженерных материалов, таких как регенерация хряща на основе каркасов или инкапсуляция мезенхимальных стволовых клеток, показывает перспективы как на доклиническом, так и на клиническом этапах [66]. Эти усовершенствованные материалы направлены на обеспечение структурной поддержки поврежденного сустава, а также стимулирование процессов клеточного восстановления. Интеграция таких биоинженерных методов с внутрисуставными инъекциями, например ОТП, может теоретически повысить регенеративную способность путем создания более благоприятной микросреды для клеточной пролиферации и отложения матрикса [67].

Введение этих современных терапевтических подходов добавляет новое измерение в лечение ОАКС, подчеркивая необходимость многомерного и междисциплинарного подхода. Потенциальные синергетические эффекты комбинирования генной терапии, биоинженерных каркасов и традиционных внутрисуставных инъекций представляют собой критическую область будущих исследований. Интеграция методов регенеративной медицины с текущими методами лечения может помочь преодолеть ограничения, выявленные в нашем метаанализе, где изолированные инъекции ОТП и ГК продемонстрировали ограниченную эффективность. Понимание концептуальной значимости объединения этих методов в рамках комплексного подхода может проложить путь к более эффективным и устойчивым терапевтическим решениям для пациентов с ОАКС.

Высокая гетерогенность, выявленная в исследованиях, имеет последствия для принятия клинических решений, особенно в отношении общей применимости результатов. Ограничения, обусловленные этой вариативностью, затрудняют формулирование окончательных выводов и широкое применение результатов в клинической практике. С практической точки зрения это означает, что клиницисты должны проявлять осторожность при интерпретации результатов отдельных исследований и рассматривать внутрисуставные инъекции как часть более широкой стратегии многокомпонентного лечения ОАКС. Следовательно, будущее исследование должно быть направлено на минимизацию гетерогенности путем стандартизации протоколов подготовки и введения ОТП и ГК, а также включение гомогенных популяций пациентов на основе четко определенных критериев, таких как стадия заболевания и демографические характеристики.

Заключение

Наш метаанализ выявил разнонаправленный эффект при использовании ОТП, а также отсутствие значимых различий в эффективности между ОТП и ГК через 12 месяцев по-

сле лечения. При этом гетерогенность результатов была высокой, и лишь в одной из работ (Т. М. Дуймус и др., 2017) наблюдалось статистически значимое положительное влияние ГК, в то время как в других исследованиях такие результаты отсутствовали или были отрицательными (Дж. Филардо и др., 2015; Р. Папалия, 2016; К. Су и др., 2018). Отсутствие публикационного смещения в нашем анализе подтверждает надежность полученных данных, подчеркивая необходимость комплексных, индивидуализированных подходов для улучшения клинической эффективности и качества жизни пациентов.

Несмотря на значительный объем литературы, оценивающей внутрисуставные инъекции при ОАКС, наш метаанализ подчеркивает постоянные проблемы, связанные с высокой гетерогенностью и отсутствием клинического консенсуса. Хотя результаты показывают, что ОТП и ГК могут обеспечивать симптоматическое облегчение, их непоследовательные эффекты и ограниченные размеры эффекта не позволяют рассматривать эти вмешательства как окончательное решение. Для преодоления выявленных ограничений и определения оптимального подхода к лечению требуется дальнейшее исследование, направленное на стандартизацию методик и идентификацию факторов, влияющих на ответ пациента.

Список источников | References

1. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*. 2016;96:547. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>.
2. Gherghel R, Iordan DA, Mocanu MD, Onu A, Onu I. Osteoarthritis is not a disease, but rather an accumulation of predisposing factors: A systematic review. *Balneo and Physical Medicine Research Journal*. 2021; 12(3):218–26. DOI: <https://doi.org/10.12680/balneo.2021.441>.
3. Khairov TE, Gainullin VV. Efficacy, tolerability and safety of treatment with Artradol and Artracam in patients with stage I–II osteoarthritis large joints of the lower extremities. *Ural Medical Journal*. 2017;(3):120–122. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YLQCDD>.
4. O'Connell B, Wrang NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell and Tissue Research*. 2019;376(2):143–152. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-019-02996-x>.
5. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, Zabrzynski J, Gagat M, Mobasheri A, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5492. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115492>.
6. Delgado D, Garate A, Vincent H, Bilbao AM, Patel R, Fiz N, et al. Current concepts in intraosseous Platelet-Rich Plasma injections for knee osteoarthritis. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2019; 10(1):36–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.09.017>.
7. Zeng N, Yan ZP, Chen XY, Ni GX. Infrapatellar fat pad and knee osteoarthritis. *Aging and Disease*. 2020; 11(5):1317–1328. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1116>.
8. Ko S. Disentanglement of latent factors of radiographic knee images for knee osteoarthritis severity classification. *Journal of Student Research*. 2023;11(3). DOI: <https://doi.org/10.47611/jsr.v11i3.1653>.
9. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017; 29(1):79–85. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>.
10. Aso K, Shahtaheri SM, Hill R, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Associations of symptomatic knee osteoarthritis with histopathologic features in subchondral bone. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(6): 916–924. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40820>.
11. Sakata R, McNary SM, Miyatake K, Lee CA, Van den Bogaerde J, Marder RA, et al. Stimulation of the superficial zone protein and lubrication in the articular cartilage by human platelet-rich plasma. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015;43(6):1467–1473. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546515575023>.
12. Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noel É, Adam P, Légré-Boyer V, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: A consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2021;29(10):3195–3210. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06102-5>.
13. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktaş FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017;25(2):485–492. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4110-5>.

14. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 2015;43(7):1575–1582. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546515582027>.
15. Papalia R, Zampogna B, Russo F, Vasta S, Tirindelli MC, Nobile C. et al. Comparing hybrid hyaluronic acid with PRP in end career athletes with degenerative cartilage lesions of the knee. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2016;30(4 Suppl 1):17–23. PMID: <https://pubmed.gov/28002896>.
16. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid et al.viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: From early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2011;27(11):1490–1501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.05.011>.
17. Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(5):1341–1350. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-3985-6>.
18. Huang HY, Hsu CW, Lin GC, Lin HS, Chou YJ, Liou IH, et al. Comparing efficacy of a single intraarticular injection of platelet-rich plasma (PRP) combined with different hyaluronans for knee osteoarthritis: A randomized-controlled clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):954. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05906-5>.
19. Jalali Jivan S, Monzavi SM, Zargaran B, Hamidi Alamdari D, Tavakol Afshari J, Etemad-Rezaie A, et al. Comparative analysis of the effectiveness of intra-articular injection of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: Results of an open-label trial. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2021;9(5):487–495. DOI: <https://doi.org/10.22038/abjs.2021.52003.2569>.
20. Nouri F, Babae M, Peydayesh P, Esmaily H, Raeissadat SA. Comparison between the effects of ultrasound guided intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP), high molecular weight hyaluronic acid, and their combination in hip osteoarthritis: A randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23:856. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05787-8>.
21. Chen L, Jin S, Yao Y, He S, He J. Comparison of clinical efficiency between intra-articular injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2023;15:1759–1769. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X231157043>.
22. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage*. 2021;13(1 Suppl):364–375. DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>.
23. Tang JZ, Nie MJ, Zhao JZ, Zhang GC, Zhang Q, Wang B. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020;15(1):403. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01919-9>.
24. Belk JW, Lim JJ, Keeter C, McCulloch PC, Houck DA, McCarty EC. Patients with knee osteoarthritis who receive platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrate injections have better outcomes than patients who receive hyaluronic acid: Systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2023;39(7):1714–1734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.03.001>.
25. Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2023;24(1):926. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06925-6>.
26. Migliorini F, Driessen A, Quack V, Sippel N, Cooper B, Mansy YE, et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2021;141(9):1473–1490. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03551-y>.
27. Zhao J, Huang H, Liang G, Zeng LF, Yang W, Liu J. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21(1):224. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03262-w>.
28. Anil U, Markus DH, Hurley ET, Manjunath AK, Alaia MJ, Campbell KA, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *The Knee*. 2021;32:173–182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.knee.2021.08.008>.
29. Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M. How does platelet-rich plasma compare clinically to other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2023;51(13):1074–1086. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465221140917>.
30. Xue Y, Wang X, Wang X, Huang L, Yao A, Xue Y. A comparative study of the efficacy of intra-articular injection of different drugs in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(12):e33339. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003339>.

31. Singh H, Knapik DM, Polce EM, Eikani CK, Bjornstad AH, Gursoy S, et al. Relative efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2022;50(11):3140–3148. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465211029659>.
32. McLarnon M, Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):550. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04308-3>.
33. Jawanda H, Khan ZA, Warriar AA, Acuña AJ, Allahabadi S, Kaplan DJ, et al. Platelet-rich plasma, bone marrow aspirate concentrate, and hyaluronic acid injections outperform corticosteroids in pain and function scores at a minimum of 6 months as intra-articular injections for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Arthroscopy*. 2024;40(5):1623–1636.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2024.01.037>.
34. Zhao J, Liang G, Han Y, Yang W, Xu N, Luo M, et al. Combination of mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2022;12(11): e061008. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061008>.
35. Abbas A, Du JT, Dhotar HS. The effect of leukocyte concentration on platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2022; 104(6):559–570. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.02258>.
36. Kim JH, Park YB, Ha CW. Are leukocyte-poor or multiple injections of platelet-rich plasma more effective than hyaluronic acid for knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2023;143(7):3879–3897. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04637-5>.
37. Tao X, Aw AAL, Leeu JJ, Bin Abd Razak HR. Three doses of platelet-rich plasma therapy are more effective than one dose of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2023;39(12):2568–2576.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.05.018>.
38. Oeding JE, Varady NH, Fearington FW, Pareek A, Strickland SM, Nwachukwu BU, et al. Platelet-rich plasma versus alternative injections for osteoarthritis of the knee: A systematic review and statistical fragility index-based meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Sports Medicine*. 2024; 52(12):3147–3160. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465231224463>.
39. Ta CN, Vasudevan R, Mitchell BC, Keller RA, Kent WT. The influence of industry affiliation on randomized controlled trials of platelet-rich plasma for knee osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2023;51(13):3583–3590. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465221140917>.
40. Zhang Q, Liu T, Gu Y, Gao Y, Ni J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus platelet-rich plasma alone for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):499. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03398-6>.
41. Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Tamez-Mata Y, Olivo CAA, Vilchez-Cavazos F. Comparison of the clinical effectiveness of activated and non-activated platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2023;42(5):1397–1408. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06463-x>.
42. Wu Q, Luo X, Xiong Y, Liu G, Wang J, Chen X, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis with the consistent ratio of injection. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2020; 28(1):2309499019887660. DOI: <https://doi.org/10.1177/2309499019887660>.
43. Vilchez-Cavazos F, Blázquez-Saldaña J, Gamboa-Alonso AA, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, Sánchez-García A, et al. The use of platelet-rich plasma in studies with early knee osteoarthritis versus advanced stages of the disease: a systematic review and meta-analysis of 31 randomized clinical trials. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2023;143 (3):1393–1408. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04304-1>.
44. Yang B, Ma J. Meta-analysis of the efficacy and safety of arthroscopic surgery associated with platelet-rich plasma infusion when treating knee osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023; 26(11):2248–2257. DOI: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14921>.
45. Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis symptoms and structural changes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Arthroplasty*. 2022;37(11):2282–2290.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.05.014>.
46. Hong M, Cheng C, Sun X, Yan Y, Zhang Q, Wang W, et al. Efficacy and safety of intra-articular platelet-rich plasma in osteoarthritis knee: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*. 2021;2191926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/2191926>.
47. Chen Z, Wang C, You D, Zhao S, Zhu Z, Xu M. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(11):e19388. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019388>.

48. Dong Y, Zhang B, Yang Q, Zhu J, Sun X. The effects of platelet-rich plasma injection in knee and hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rheumatology*. 2021;40 (1):263–277. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05185-2>.
49. Gao J, Ma Y, Tang J, Zhang J, Zuo J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma and hyaluronic acid combination therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2024;144(9):3947–3967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05442-y>.
50. Laohajaroensombat S, Prusmetikul S, Rattanasiri S, Thakkinstian A, Woratanarat P. Platelet-rich plasma injection for the treatment of ankle osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):373. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03828-z>.
51. Cao Y, Luo J, Han S, Li Z, Fan T, Zeng M, et al. A model-based quantitative analysis of efficacy and associated factors of platelet-rich plasma treatment for osteoarthritis. *International Journal of Surgery*. 2023; 109(6):1742–1752. DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000337>.
52. Gong H, Li K, Xie R, Du G, Li L, Wang S, et al. Clinical therapy of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Medicine*. 2021;100(12): e25168. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025168>.
53. Zhao D, Pan JK, Yang WY, Han YH, Zeng LF, Liang GH, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stem cells, and bone marrow mesenchymal stem cells associated with better outcomes than hyaluronic acid and saline in knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37(7):2298–2310.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.02.045>.
54. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2020;30(6):955–967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02623-4>.
55. Tan J, Chen H, Zhao L, Huang W. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2021;37(1):309–325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.07.011>.
56. Lim A, Zhu JB, Khanduja V. The use of intra-articular platelet-rich plasma as a therapeutic intervention for hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Sports Medicine*. 2023; 51(9):2487–2497. DOI: <https://doi.org/10.1177/03635465221095563>.
57. Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, Cole BJ. Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid improves pain and function compared with hyaluronic acid alone in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37(4):1277–1287.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.11.052>.
58. Ding SL, Ji LF, Zhang MZ, Xiong W, Sun CY, Han ZY, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma for the treatment of ankle osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2023;47(8):1963–1974. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-023-05773-2>.
59. Chou SH, Shih CL. Efficacy of different platelet-rich plasma injections in the treatment of mild-moderate knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021; 75(6): e14068. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14068>.
60. Donovan RL, Edwards TA, Judge A, Blom AW, Kunutsor SK, Whitehouse MR. Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: A systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2022;30(12):1658–1669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.07.011>.
61. Luo P, Xiong Z, Sun W, Shi L, Gao F, Li Z. How to choose platelet-rich plasma or hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis in overweight or obese patients: A meta-analysis. *Pain Research & Management*. 2020;7587936. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7587936>.
62. Zeng W, Wang G, Liao X, Pei C. Efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma combined with mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2192474. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2192474>.
63. Boffa A, Previtali D, Di Laura Frattura G, Vannini F, Candrian C, Filardo G. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2021;45 (2):509–523. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04689-5>.
64. Medina-Porqueres I, Ortega-Castillo M, Muriel-Garcia A. Effectiveness of platelet-rich plasma in the management of hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2021; 40(1):53–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05241-x>.
65. Belk JW, Houck DA, Littlefield CP, Kraeutler MJ, Potyk AG, Mei-Dan O, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis yields similarly beneficial short-term clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of level I and II randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2022;38(6):2035–2046. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.11.005>.

66. Tjandra KC, Novriansyah R, Sudiasa INS, Ar A, Rahmawati NAD, Dilogio IH. Modified mesenchymal stem cell, platelet-rich plasma, and hyaluronic acid intervention in early stage osteoarthritis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of arthroscopic-guided intra-articular approaches. *PLoS One*. 2024; 19(3): e0295876. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295876>.
67. Ren H, Zhang S, Wang X, Li Z, Guo W. Role of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(10):0300060520964661. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060520964661>.
68. Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, Patel R, Gomes Z, Patel A, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: A network meta-analysis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2020;28(9):3031–3039. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05763-1>.

Информация об авторах

Александра Александровна Штанова — ординатор, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва, Россия.

E-mail: alekshtanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>

Дарья Артёмовна Степина — студент института хирургии Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: d.stepina37@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>

Надежда Ивановна Сивкова — кандидат социологических наук, доцент кафедры политических наук, Уральский гуманитарный институт, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: letica@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-0124>

Андрей Викторович Жиликов — доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Елена Александровна Волокитина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: volokitina_elena@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Information about the authors

Aleksandra A. Shtanova — Resident, Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia.

E-mail: alekshtanova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>

Daria A. Stepina — Specialist's Degree Student of the Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: d.stepina37@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5365-7792>

Nadezhda I. Sivkova — Candidate of Sciences (Sociology), Associate Professor of the Department of Political Studies, Ural Institute of Humanities, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: letica@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-0124>

Andrey V. Zhilyakov✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: doctor-zhilyakov@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Elena A. Volokitina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: volokitina_elena@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>

Рукопись получена: 21 августа 2024. Одобрена после рецензирования: 13 февраля 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 21 August 2024. Revised: 13 February 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 613.12:613.27:616.39

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.129><https://elibrary.ru/OBPNTT>

Обзор профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям антропогенных и климатических факторов окружающей среды северных территорий России

Карен Мерсопович Никогосян¹✉, Марина Петровна Сутункова^{1,2}, Юлия Владимировна Рябова¹, Илина Закарияновна Мустафина³, Ильзира Амировна Минигалиева¹, Татьяна Васильевна Мажаева¹, Влада Андреевна Батенёва¹, Лада Владимировна Шабардина¹

¹ Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

✉ nikoghosyankm@ymrc.ru

Аннотация

Введение. Одномоментное воздействие неблагоприятных погодных-климатических условий и химических факторов среды повышает вероятность нарушения здоровья человека, которая зависит от индивидуальных особенностей организма и может быть управляема средствами специфической и неспецифической защиты. Одним из таких средств является биологическая профилактика, включающая в себя меры по повышению устойчивости организма и усилению адаптационных механизмов организма.

Цель — обобщение научных материалов об особенностях питания жителей северных территорий России для обоснования необходимости разработки профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям антропогенных и климатических факторов окружающей среды в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. Проведен библиографический поиск по информационным базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, «КиберЛенинка». Обнаружено более 100 оригинальных статей, в результате из них критериям включения соответствовала 61 полнотекстовая публикация, представленная в обзоре.

Результаты. Постепенный переход на западный тип питания населения, проживающего на северных территориях, приводит к повышенному потреблению углеводов, недостаточному — жиров и белков. Зафиксирован дефицит йода, витаминов А, Е, С и D, причем последний усугубляется генетическим фактором у представителей коренных народов. Содержание тяжелых металлов, в частности свинца и ртути, в биосредах организма зачастую связано с геохимическими особенностями территории проживания и употреблением местной рыбы.

Заключение. Для сохранения здоровья населения, проживающего на северных территориях России, необходима профилактическая стратегия, с одной стороны, направленная на обогащение витаминами и минералами пищевых рационов, с другой — повышающая устойчивость организма к вредному действию токсических агентов, которые могут присутствовать в традиционных пищевых продуктах.

Ключевые слова: пищевой статус, дефицит, витамины, загрязнители среды обитания, токсические агенты

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

Для цитирования: Обзор профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям антропогенных и климатических факторов окружающей сре-

ды северных территорий России / К. М. Никогосян, М. П. Сутункова, Ю. В. Рябова, [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 129–146. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.129>. EDN: <https://elibrary.ru/OBPNTF>.

Review of Preventive Measures Aimed at Increasing the Body Resistance to Adverse Effects of Anthropogenic and Climatic Factors of the Environment in the Northern Territories of Russia

Karen M. Nikogosyan^{1✉}, Marina P. Sutunkova^{1,2}, Yuliya V. Ryabova¹, Ilina Z. Mustafina³, Ilzira A. Minigalieva¹, Tatyana V. Mazhaeva¹, Vlada A. Bateneva¹, Lada V. Shabardina¹

¹ Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ nikoghosyankm@ymrc.ru

Abstract

Introduction. Simultaneous exposure to unfavorable weather and climate conditions and environmental chemicals poses risks of human health impairment, realization of which depends on individual characteristics of the organism and can be controlled by biological prophylaxis comprising measures to increase the resistance and strengthen the adaptive mechanisms of the body.

Objective — to review the scientific experience of taking preventive measures aimed at increasing the body resistance to adverse effects of anthropogenic and climatic factors in the northern territories of Russia.

Materials and methods. We conducted an electronic bibliography search in the PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, and CyberLeninka information databases. Of 100 original articles found, 61 full-text publications were eligible for inclusion in the review.

Results. A gradual switchover to the Western pattern diet of the northerners leads to increased consumption of carbohydrates but insufficient intake of fats and proteins. The researchers have observed deficiency of iodine, vitamins A, E, C, and D, with the latter being aggravated by the genetic factor in indigenous peoples. Levels of heavy metals, particularly those of lead and mercury, in biological fluids are often associated with geochemical characteristics of the territory and local fish consumption.

Conclusion. To maintain health of the population living in the northern territories of Russia, it is important to develop a preventive strategy aimed, on the one hand, at enriching the diet with vitamins and minerals and, on the other hand, increasing the body resistance to adverse effects of toxicants potentially present in traditional foods.

Keywords: nutritional status, deficiency, vitamins, environmental pollutants, toxic agents

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

For citation: Nikogosyan KM, Sutunkova MP, Ryabova YuV, Mustafina IZ, Minigalieva IA, Mazhaeva TV, et al. Review of preventive measures aimed at increasing the body resistance to adverse effects of anthropogenic and climatic factors of the environment in the northern territories of Russia. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):129–146. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.129>. EDN: <https://elibrary.ru/OBPNTF>.

Введение

Одномоментное воздействие неблагоприятных погодных-климатических условий и химических факторов среды повышает вероятность нарушения здоровья человека, которая зависит от индивидуальных особенностей организма и может быть управляема средствами специфической и неспецифической защиты [1–7]. Профилактические мероприятия, ставящие целью повышение резистентности населения к неблагоприятным климатическим условиям среды обитания, существовали еще в 1970-х гг., например проводилась витаминизация рационов школьников [8]. Однако при разработке мероприятий, направленных на сохранение здоровья человека, необходимо учитывать комплекс воздействующих на организм факторов, в т. ч. экологических. Биологическая профилактика является стратегией, которая уже более 40 лет экспериментально доказывает возможность повышения резистентности организма к действию вредных факторов окружающей среды [9]. По этому направлению опубликовано более 95 научных статей, в т. ч. в высокорейтинговых журналах, и запатентовано более 10 биопрофилактических комплексов. Большинство конкретных технологий, направленных на укрепление здоровья, разработано применительно к воздействию химических факторов, например тяжелых металлов [10] и металлооксидных наночастиц [11]. Вместе с тем применительно к патологическим состояниям, развившимся под воздействием особых климатических условий и одновременно химических факторов, накопленный опыт и теоретическая база упомянутой нами стратегии пока недостаточна развиты.

Высокую актуальность развития биологической профилактики против действия климатических и химических факторов обуславливают современные санитарно-эпидемиологические исследования. Согласно материалам, опубликованным С.В. Клейн и др., в настоящее время порядка 15–20 % субъектов России расположено в зонах, характеризующихся одновременным воздействием высокого уровня химического загрязнения атмосферного воздуха и неблагоприятных погодных-климатических условий. В том же исследовании авторы продемонстрировали, что у детей уже в возрасте 3–6 лет наблюдаются функциональные изменения, приводящие к повышению до 5,6 раза частоты заболеваний органов дыхания, функциональных расстройств нервной, эндокринной систем и системы кровообращения. При этом долевой вклад химических факторов в ассоциированные случаи заболеваний органов дыхания и нервной системы определен на уровне 25–31 %, неблагоприятных климатических факторов — 10–15 % [12].

Согласно данным литературы, пищевой рацион является средством, обеспечивающим функциональность адаптационных механизмов организма у населения северной территории России к экстремальным условиям жизни, а изменения пищевого поведения могут стать причиной развития дефицитных состояний и роста заболеваемости [13–16]. В то же время процессы активного развития промышленности, дорожной сети, водного, воздушного и наземного транспортов, разработка рудников и месторождений на северных территориях являются потенциальными источниками загрязнения пищи органическими и неорганическими токсикантами.

Цель литературного обзора — обобщение научных материалов об особенностях питания жителей северных территорий России для обоснования необходимости разработки профилактических мероприятий, направленных на повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям антропогенных и климатических факторов окружающей среды в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

В рамках сбора данных проведен библиографический поиск по информационным базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, «КиберЛенинка». Проанализированы результаты оригинальных исследований, опубликованных на русском и английском языках с 1998 по 2024 г.

Заголовки и аннотации найденных статей проверялись, а затем выявлялись публикации, соответствующие следующим критериям включения: наличие данных о содержании загрязнителей среды обитания в биологических средах лиц, проживающих на северных территориях России, а также в наиболее популярных продуктах питания народного промысла жителей; наличие данных о пищевом статусе и особенностях питания лиц, проживающих на северных территориях России, дефицитных состояниях среди представителей коренного и пришлого населения, генетических особенностях дефицитов различных витаминов в популяции коренных народов Севера. Предпочтения отдавались полнотекстовым публикациям в открытом доступе.

Всего проанализировано более 100 оригинальных статей, в результате из них отобран 61 полнотекстовый материал. Часть статей исключена из обзора ввиду информации дублирующего характера или несоответствия заданным критериям включения.

Для структуризации, систематизации и анализа научных данных выделено 4 раздела:

- 1) содержание токсических агентов в окружающей среде и пище;
- 2) основные особенности современного пищевого рациона;
- 3) обеспеченность макро- и микронутриентами коренного и пришлого населения;
- 4) генетические особенности коренного и пришлого населения, обуславливающие усвояемость нутриентов.

Отметим, что в рамках изучаемой темы в обзоре нет деления северных регионов на территории, находящиеся в Северо-Западном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном округах.

Результаты

Содержание токсических агентов в окружающей среде и пище

Проблема экологии северных регионов России тесно связана с созданием крупных промышленных узлов, в т. ч. возводимых вблизи рек, используемых для сброса технических вод, а также разработкой месторождений, сопряженной с заражением поверхностного слоя почвы химическими элементами, содержащимися в рудах. В настоящее время традиционные продукты питания являются потенциальными источниками стойких токсичных загрязнителей [17, 18]. Анализ содержания токсических веществ в субпродуктах северных оленей показал повышенные уровни диоксинов и полихлорированных бифенилов, использовавшихся ранее в качестве добавок в технические масла, краски и лаки. Так, например, на Кольском полуострове содержание упомянутых соединений в печени оленей превышало допустимые уровни в 7 раз. Также повышенные уровни этих веществ регистрировались в печени оленей на территориях Республики Коми, Мурманской области и Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО). Стоит отметить, что содержание ртути и кадмия находилось в пределах допустимых значений во всех изученных тканях [19].

В другом исследовании в образцах почвы, отобранной в Воркутинском районе, обнаружены повышенные уровни токсичных металлов, включая медь, свинец, цинк и кадмий.

В отвалах концентрация меди достигала 120–125 мг/кг, а цинка — 170–200 мг/кг. В почве вблизи электростанций зафиксированы уровни ртути в диапазоне 0,2–0,5 мг/кг, кадмия — 0,3–0,8 мг/кг. В окрестностях цементного завода содержание свинца в почве составило 15–20 мг/кг, а цинка — 120–170 мг/кг. Помимо этого, стоит учитывать кумуляцию этих металлов в растительности. Коэффициент биологического накопления для этих металлов составил 1,2–1,6; это свидетельствует о том, что концентрация в растительной золе в 1,2–1,6 раза выше, чем в проанализированных образцах почвы [20].

В исследовании состава волос 30 детей, постоянно проживающих в селе Яр-Сале (ЯНАО), выявлено чрезмерно высокое содержание цинка, меди, хрома и железа, что, вероятно, связано с качеством питьевой воды, употребляемой ими в пищу [21].

Частое потребление северной щуки связано с повышенной концентрацией ртути в крови жителей Крайнего Севера. Средняя концентрация общей ртути в мышцах упомянутой рыбы составила 188 мкг/кг, что в 2 раза больше по сравнению с плотвой и в 3–4 раза больше, чем у других исследованных видов рыб, широко потребляемых на территории северных регионов России [22, 23].

В ходе исследования, проведенного А.И. Сивцевой и др. (2020), выявлено высокое (выше литературных данных) содержание микроэлемента скандия в сыворотке крови долган, сывороточного никеля и марганца (без существенных половых различий). Однако имелись возрастные отличия: у молодых мужчин в возрасте 20–49 лет содержание никеля в сыворотке крови достоверно ($p = 0,009$) выше (79,0 мкг/л), чем у мужчин старше 49 лет (20,0 мкг/л). При этом у молодых женщин содержание фосфора в сыворотке крови также статистически значимо ($p = 0,037$) выше (154,60 мг/л), чем у пожилых (133,91 мг/л) [24, 25].

Основные особенности современного пищевого рациона

Результаты экспедиционных исследований показали, что использование в качестве пищи традиционных продуктов местной сырьевой базы и традиционная кухня коренных народностей позволяют обеспечить нормальный рост и развитие организма в условиях Крайнего Севера [13]. Однако в последнее время исследователи отмечают переход детского населения на западный тип питания [25], характеризующийся высоким содержанием углеводной пищи и низким содержанием белковых продуктов, главным образом оленины и рыбы. Так, отмечается недостаточное потребление жителями Сургута продуктов мясного происхождения, рыбных продуктов [26], а общий характер питания населения города не отвечает физиологическим потребностям [27].

Ряд авторов обнаружил, что особенности метаболизма у коренных жителей Севера определяются биологически сформированным особым типом питания с преобладанием доли жиров и белков в рационе (соотношение белков — жиров — углеводов 19: 53: 28) [28]. При этом имеются данные, подтверждающие необходимость приверженности к такому питанию. Так, параметры клеточной мембраны эритроцитов — концентрации мембранного ретинола в эритроцитах крови детей в возрасте 4–7 лет, проживающих на территории Таймыра, — на 38 % больше, чем у аналогичной возрастной группы Красноярска [29]. Однако фактически, по данным некоторых исследователей, среди детей северо-западных регионов России большую часть рациона составляют именно углеводы (65,3 %), и лишь малая часть принадлежит белкам и жирам (16,1 % и 18,6 % соответственно) [30].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют ключевую роль в жировом обмене, борьбе с вредным действием холестерина и снижении рисков заболеваний сердца

и сосудов. Правильное соотношение ПНЖК ω -6/ПНЖК ω -3 позволяет повысить усвояемость не только липидов, но и некоторых витаминов¹.

Соотношение ПНЖК ω -6/ПНЖК ω -3 у оленеводов более благоприятно, чем у городских жителей [31]. В результате обследования 78 коренных жителей европейского севера России в возрасте 25–45 лет зарегистрированы более высокие уровни ПНЖК ω -3 (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) в плазме у оленеводов, имевших в рационе больше рыбы, чем у людей, не занимавшихся традиционными промыслами. Кроме того, у оленеводов, проживающих в отдаленных районах, выявлен более высокий уровень пальмитолеиновой кислоты и более низкий уровень линолевой кислоты в структуре общих липидов крови по сравнению с городскими жителями. Стоит отметить, что существенных половых и возрастных различий среди обследованных лиц по содержанию жирных кислот не обнаружено. При этом распространенность избыточного веса среди обследованных по индексу массы тела у оленеводов составила 53 %, а лиц, проживающих в городской среде, — 56 %. Кроме того, у оленеводов наблюдались статистически значимо более низкие уровни глюкозы в плазме крови ($p < 0,001$), в отличие от мужчин, проживающих в городах, что может свидетельствовать об употреблении низкоуглеводной пищи и преобладании традиционных продуктов питания в пищевом рационе, таких как оленина и рыба [32]. Отмечено, что арктическая рыба богата ПНЖК [33] и является основным источником йода, брома, селена меди и цинка для населения [22, 23]. В Ненецком автономном округе проанализирован рацион 249 жителей региона, из которых 87 % составили этнические ненцы. Результаты показали, что более половины участников исследования (51 %) никогда или практически никогда не ест жирную рыбу в качестве основного блюда, а 16,7 % потребляет ее лишь раз в месяц [34]. В исследовании меню-раскладок дошкольных образовательных учреждений в Ненецком автономном округе установлен дефицит птицы, рыбы и овощей в рационе детей, проживающих на сельских территориях. При этом в городских учреждениях, напротив, наблюдался профицит продуктов животного происхождения [35]. Однако в ходе систематизации обзора нами обнаружены противоположные данные. Так, исследование рациона питания 226 коренных жителей Ненецкого автономного округа свидетельствует о том, что основной пищей для тундровых ненцев остаются рыба и мясо. Более 81 % участников исследования заявило, что употребляет мясо чаще 1 раза в неделю, а 72,6 % употребляет рыбу с такой же частотой².

Обеспеченность макро- и микронутриентами

Помимо меню-раскладок в уже описанном исследовании проводилась оценка содержания витаминов и микроэлементов в рационе питания детей в возрасте 3–7 лет. Результаты показали, что фактическое содержание витаминов С, В₁, В₆, D, кальция и железа ниже оптимальных значений. Наибольший дефицит наблюдался по содержанию в рационе витамина В₆ и железа [36].

Результаты анализа уровня витамина D у 172 человек, проживающих на территории Арктической зоны России (ЯНАО), свидетельствуют о его дефиците у 35,2 % среди общего числа всех обследованных. При этом большая часть обследованных (81 %) представлена коренными жителями [37].

¹ Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva : World Health Organization, 2003. X, 149 p. URL: <https://clck.ru/3LSiAs> (date of access: 20.08.2024).

² Дедкова Л. С. Оценка рациона питания детей, посещающих городские и сельские дошкольные образовательные учреждения Ненецкого автономного округа // Евразийский союз ученых. 2015. № 4-7. С. 82–86. EDN: <https://www.elibrary.ru/XDSAEV>.

Сниженное содержание в сыворотке крови метаболита витамина D отмечено у 69 % обследованных старше 18 лет ($n = 178$), при этом коренное население было лучше обеспечено витамином D, а недостаток выявлялся в 1,3 раза реже [38]. Выраженной взаимосвязи между уровнем потребления рыбы и обеспеченностью витамином D не обнаружено [15]. Ряд исследователей считает, что именно переход от полукочевого к посттрадиционному образу жизни привел к снижению потребления традиционных продуктов питания среди коренных народов Российской Арктики. Так, например, при обследовании 178 представителей коренных народностей 18–60 лет определено низкое содержание 25-гидроксивитамина D у коренных жителей Арктической зоны России при их отказе от традиционного типа питания [38]. При обследовании 216 взрослых лиц, большая часть которых была представлена ненцами (72 %), постоянно проживающими на исследуемой территории, выявлен дефицит витамина D у 69 % [39].

А. Козлов и др. в сыворотке крови 178 ненцев и коми 16–60 лет, проживающих на арктических территориях России, определяли уровень витамина D. Результаты свидетельствуют о статистически значимо большем уровне витамина у кочевых ненцев и коми, занимающихся оленеводством, чем у оседлых жителей сельской местности, принявших участие в исследовании. Аналогичные данные получены при сравнении уровня витамина D между жителями сельской и городской местностей. Так, у оленеводов Ижмы содержание витамина было статистически значимо выше, чем у коренных народов Севера, проживающих в городских условиях [40].

Уровни витамина D могут варьироваться не только в зависимости от характера питания и принадлежности к коренному или пришлому населению, но и времени года. При исследовании сыворотки крови 913 жителей Архангельска выявлено, что доля лиц с достаточным уровнем витамина D была значимо выше в весенний период, нежели в зимнее и осеннее времена года. Авторы исследования заявляют, что не обнаружили корреляционной связи между уровнем витамина D в сыворотке крови обследованных лиц и продолжительностью светового дня. Однако стоит отметить, что вне зависимости от времени года у большей части обследованных лиц наблюдались уровни витамина D в сыворотке крови ниже физиологически оптимальных значений [41].

Необходимо учитывать возраст при оценке уровня витамина D у населения северных территорий России. Результаты анализа содержания витамина D в сыворотке крови 657 детей и 345 взрослых из числа жителей Архангельска свидетельствуют о существенных возрастных отличиях. Так, например, дети в возрасте 6–7 лет оказались обеспечены витамином D в наименьшей степени наравне с новорожденными, что, вероятно, связано с физиологически повышенной потребностью в этом витамине при активных процессах роста и развития детского организма. В наибольшей степени витамином D были обеспечены студенты, а также более возрастные участники исследования [42].

Выявлено отклонение в обеспеченности витаминами-антиоксидантами А, Е, С в ходе обследования 212 детей, являющихся представителями коренных национальностей, и пришлого населения 6–16 лет, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО) [43]. Имеются данные о гиповитаминозе витамина А у коренного и витамина Е у пришлого населения детского возраста, а также дефицитной направленности в обеспеченности витамином С всех взрослых жителей, причем эти различия имели зависимость от пола. Так, среди общего числа обследованных детей (163 ребенка 7–17 лет из числа коренного населения, 165 детей из числа пришлого населения) у 45 % девочек зарегистриро-

ван глубокий дефицит витамина А, при этом у мальчиков этот показатель был ниже — 26 %. Дефицит витамина С среди детей пришлого населения отмечался у 32 %. Содержание витамина С у большинства детей коренных жителей находилось в пределах допустимых значений вне зависимости от пола. Средний уровень витамина Е у детей из числа пришлого населения находился ниже минимально допустимых физиологических значений, в отличие от детей, представляющих коренную национальность, которые были обеспечены витамином Е в достаточной степени [38, 44]. Среди детей и подростков, проживающих в северо-западных регионах России, дефицит витамина Е встречался в 53 % случаев, а в северо-восточной части, где западный высокоуглеводный тип питания популярен в меньшей степени, дефицит наблюдался лишь в 29 % случаев [29].

Сравнительный анализ содержания витаминов антиоксидантной системы в крови пришлого и коренного населения ХМАО показал, что обе группы были достаточно обеспечены витамином С. Однако содержание витамина Е у коренного населения было выше, чем у пришлого. При этом пришлое население было лучше обеспечено витамином А по сравнению с коренными жителями этого региона [45].

В ходе анализа содержания уровня жирорастворимых витаминов в крови 185 взрослых трудоспособных мужчин, проживающих на территории ЯНАО, выявлены оптимальные уровни витамина А у части обследуемых, относящихся к пришлому населению. При этом у лиц коренных народов наблюдался дефицит витамина А в крови. Содержание витаминов D и Е в крови пришлого населения было ниже референтных значений, а у коренных жителей уровень витамина Е находился в пределах физиологических значений. Около 50 % коренных жителей из числа обследуемых страдали дефицитом витамина А. У 70 % обследованных пришлох жителей наблюдались низкие уровни витамина D, а у 50 % — витамина Е. Вероятно, эти дефицитные состояния вызваны недостаточным потреблением витаминов с пищей, что обусловлено широким распространением вредных пищевых привычек, несбалансированностью питания и отказом от традиционных продуктов питания¹.

При анализе содержания витаминов в крови жителей Архангельской области и Республики Коми дефицит витамина С зарегистрирован лишь у 12 % обследованных лиц. Дефицит витаминов В₁ и В₂ составил 41 % и 30 % соответственно (без существенных половых различий). Среди обследованных наблюдался дефицит жирорастворимых витаминов. Так, например, недостаток витамина А выявлен у 41 %, а витамин Е был ниже физиологических значений у 47 % [46].

Анализ обеспеченности детского и юношеского населения приарктических ($n = 511$) и арктических регионов России ($n = 825$) свидетельствует о дефиците витаминов группы В у жителей этих территорий. Так, из общего числа обследованных лиц в приарктических регионах дефицит витамина В₁ встречался у 25 %, в арктических — 12,4 %. При этом дефицит витамина В₂ встречался практически с одинаковой частотой в приарктических (34 %) и арктических (30 %) регионах [47].

Отмечается дефицит β-каротина у 78 % совокупного (пришлого и коренного) населения в возрасте ($45,4 \pm 0,8$) года ($n = 216$), при этом доля лиц среди коренного населения составила 87 %. Недостаток витамина В₂ (<5 нг/мл) обнаруживался у 34 % обследованных, витаминов Е ($<0,8$ мг/дл) и А (<30 мкг/дл) — 13–15 %. Коренное население было обеспечено витами-

¹ Корчин В. И., Лапенко И. В., Макаева Ю. С. Сравнительная обеспеченность витаминами А, Е, С взрослого населения северного региона // Символ науки: международный научный журнал. 2015. № 12-2. С. 212–217. EDN: <https://www.elibrary.ru/VDWMAV>.

ном B_2 несколько лучше — недостаток выявлялся в 1,8 раза реже. Пришлое население было лучше обеспечено витамином А и β -каротином — недостаток этих микронутриентов обнаруживался в 3,1 и 1,8 раза реже, чем среди коренных жителей [48]. Обнаружена статистически значимая связь между концентрацией β -каротина в крови и уровнем потребления его основных источников — фруктов и овощей [36].

По результатам исследования фактического питания и пищевого статуса 385 детей 10–12 лет из Лесосибирска выявлен дефицит йода легкой степени тяжести у 38,2 % населения; средней — 47,1 %; тяжелой — 23,5 %. При этом в исследовании не указано разделение на коренное и некоренное население. Отдельно стоит отметить, что содержание йода в организме детей коренной и некоренной национальности, проживающих в ХМАО, находилось на минимальном уровне, однако другие химические элементы (кальций и селен) были в пределах оптимальных значений [48].

У некоренного населения ЯНАО в сравнении с данными аборигенов отмечены более высокие концентрации кальция и магния на фоне более низкого содержания железа и марганца. При этом выявлена практически одинаковая обеспеченность меди и цинка лиц обеих групп (средний возраст обследуемых — $(38,3 \pm 9,6)$; $n = 173$) [18].

Результаты поперечного исследования, в котором участвовало 48 детей 7–17 лет, проживающих в Ямальском районе, показали статистически значимо большее содержание меди в волосах детей 13–17 лет, проживающих в Салехарде. У детей 7–11 лет отмечались превышения рекомендуемых уровней содержания металлов в волосах по меди (100 %), железу (66,7 %), марганцу (25,0 %) и цинку (22,2 %). Среди детей 13–16 лет наблюдались превышения по железу (70,0 %), меди (50,0 %), хрому (44,4 %), цинку (40,0 %) и марганцу (20,0 %) [49].

У 102 жителей Республики Карелии проанализирован состав волос затылочной части головы, из них более половины (56 %) — люди старше 60 лет, оставшаяся часть (44 %) — 20–25 лет. Результаты исследования показали повышенное содержание бора в волосах 9 % обследованных лиц 20–25 лет, 11 % старше 60 лет, без существенных половых отличий. При этом повышенное содержание ртути встречалось значимо чаще у возрастных лиц (21,0 %) нежели молодых (6,7 %). Повышенный уровень свинца в волосах обследованных старше 60 лет также встречался чаще (8,8 %), чем у лиц 20–25 лет (2,2 %). У подавляющего большинства обследованных лиц обеих возрастных групп выявлен дефицит кобальта (86,3 %). У 72 % из общего числа обследованных лиц выявлен дефицит магния. Также у 78,4 % выявлен дефицит кальция, причем у 43 % обследованных недостаток этого элемента был существенным, что, вероятно, связано с низким уровнем выработки витамина D ввиду климатических особенностей этого региона [50].

Установлены статистически значимо более высокие концентрации кальция и магния на фоне более низкого содержания железа и марганца у пришлое населения ЯНАО в сравнении с данными аборигенов ($p < 0,001$ – $0,011$). Стоит отметить, что у трети исследованных лиц (32,1 %), относящихся к коренному населению, обнаружен избыток содержания железа в волосах, большая часть обеспечена оптимально, и лишь у 7,5 % выявлен небольшой дефицит. При этом выявлена практически одинаковая обеспеченность медью и цинком лиц обеих групп. Также у аборигенов отмечено более высокое содержание в волосах хрома ($p = 0,046$), селена ($p < 0,001$), ртути ($p = 0,019$), кадмия ($p = 0,030$) и незначительное превышение по свинцу. Авторы показали, что жители ЯНАО (особенно коренные) относятся к группе риска из-за повышенного накопления в их организме токсичных элементов на фоне дефицита жизненно необходимых [51].

При обследовании 236 детей, постоянно проживающих в Республике Коми, дефицит цинка наблюдался у 34 % обследованных лиц, относящихся к коренным народам. При этом у потомков пришлого населения дефицит цинка выявлен в 36 % случаев. В этом же исследовании в волосах обследованных детей определялись высокие уровни свинца и меди, что, вероятно, связано с низким уровнем цинка, который является антагонистом этих металлов [52]. При этом существуют данные, свидетельствующие об отсутствии дефицита цинка у взрослого населения, проживающего на территории ЯНАО. В обследовании 185 человек, из которых 97 относились к коренным народам Севера, а оставшаяся часть к пришлому населению, показано, что уровень цинка в крови хоть и не был на высоком уровне, но находился в пределах оптимальных физиологических значений. Однако у пришлого населения, в отличие от коренного, наблюдался дефицит селена в крови¹.

Сравнительный анализ макро- и микроэлементного состава рациона питания юношей Магаданской области ($n = 190$) и Чукотки ($n = 88$) показал, что пришлое и аборигенное население этих регионов недостаточно обеспечено практически всеми основными витаминами. Так, например, рацион пришлого населения (европеоидного) недостаточно обеспечен витамином D у всех обследованных лиц на Чукотке, при этом среди аборигенного населения 49 % недополучают этот витамин с пищей. Обеспеченность витамином E также была выше у коренного населения — дефицит в рационе составил 22 % против 36 % у пришлого населения [53].

Метаболические и генетические особенности

Приток пришлого населения в северные районы диктует необходимость изучения особенностей метаболизма коренного и пришлого населения для поиска путей адаптации последних. Известно, что у коренного и пришлого населения северных территорий формируется особый тип метаболизма — по сравнению с жителями умеренных широт изменяются углеводный, липидный обмен, гормональный статус. Снижается энергетическая роль углеводов, но вместе с этим повышается роль жиров и белков [54], что делает особенно острой проблему дефицита последних в пищевом рационе.

Коренное население, будучи приспособленным к климатогеографическим условиям проживания, имеет ряд генетических особенностей. Так, в сравнении с жителями умеренных широт на 30 % повышается скорость метаболизма [54]. У детей коренных народов генетически снижен уровень лизофосфатидилхолина, обеспечивающего нормальную функцию легких и обновляемость клеточных мембран, хотя это и не оказывает пагубного воздействия на организм при приверженности к традиционному типу питания [27, 28]. Непереносимость лактозы у коренных этнических групп арктических и субарктических территорий России встречается чаще, чем в выборках славянской (40–49 %) и финно-пермской (коми-пермяцкой и удмуртской, 50–59 %) групп. Так, распространенность гиполактазии взрослого типа (C/C-13910) среди представителей коренных народностей, имевших четырех ненецких бабушек и дедушек, составила 90 % [47]. Однако у коренных народностей, имеющих в роду меньшее количество предков такой же этнической принадлежности, согласно этому же исследованию, распространенность гиполактазии была ниже. У других народов, населяющих территории Крайнего Севера России, наблюдается следующая частота гиполактазии среди коренных народностей: кильдинских саамов — 48 %; коми-ижемцев —

¹ Состояние окислительного метаболизма у коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / В. И. Корчин, Л. Н. Бикбулатова, Т. Я. Корчина, Е. А. Угорелова // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 7-2. С. 106–109. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.109.7.054>.

63 %; северных манси — 71 %; северных хантов — 72 %; западносибирских ненцев — 78 % [54]. Вместе с тем результаты генотипирования показали наличие особенностей у жителей территории Крайнего Севера России и Российской Арктики, которые обуславливают дефицит витамина D. Статистически значима связь между аллелью С полиморфизма rs2228570 гена *VDR*¹ и дефицитом витамина D — дефицит в таком случае выявлялся в 2,3 раза чаще ($p < 0,05$) [35]. Помимо этого, у коренного населения Арктической зоны России имеется статистически значимая ассоциация генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO*² с дефицитом витамина D [55]. У коренного населения частота встречаемости такого генотипа составила 71,1 %, в то время как в европейской части России она составляет 57,8 %. Отметим также, что в группе коренного населения у носителей генотипов СС и СТ уровень витамина D был статистически значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа. Частота выявления дефицита этого витамина у гомозиготных носителей аллели С (45,5 %) была в 5,5 раза выше, чем среди носителей ТТ-генотипа ($p < 0,01$).

Известно, что особенности распространенности ожирения связаны также и с наличием генетических полиморфных вариантов. Полиморфизм аллели А гена *FTO*, ассоциированный с ожирением и риском развития метаболического синдрома, встречался у коренного населения в 1,4 раза реже, чем у пришлого ($n = 175$; $p < 0,05$). Также обнаружена положительная ассоциация аллели Т полиморфизма rs659366 гена *UCP2*³ с риском развития ожирения в группе обследованных, проживающих в Арктической зоне. При этом содержание жира у лиц, относящихся к пришлому населению, среди обследованных было на 12 % больше, чем у коренного населения (ненцев) ($p < 0,05$) [56].

Пришрое население имеет совершенно разные метаболические, генетические особенности. Так, согласно данным Всероссийской переписи населения 2020 г., на территории ЯНАО проживают представители более 60 национальностей⁴, часть из которых не является традиционными жителями северных регионов России. Известно, что адаптация человека к экстремальным природным условиям Севера включает в себя перестройку всех видов обмена — изменяется метаболизм белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов [57]. У пришлого населения подчеркивается нарастающая недостаточность жирорастворимых витаминов, в частности α -токоферола, β -каротина, и витаминов группы В⁵. Установлено, что уровень перекисного окисления липидов у населения северных территорий выше, чем у населения, живущего в средних географических широтах [58], что, вероятно, в условиях адаптации к новым климатогеографическим условиям создает дефицит экзогенных антиоксидантов. Наряду с этим имеются данные о более высокой частоте выявления метаболического синдрома у жителей северных регионов [59], который, хотя и связан с нарушением углеводного обмена, может быть серьезно усугублен на ранних стадиях своего развития витаминной недостаточностью [60, 61].

Обсуждение

В обзоре обобщены материалы о содержании токсических веществ в окружающей среде и пище, характерной для северных территорий России. Приведены данные об обеспечен-

¹ *VDR* — ген рецептора витамина D (англ. Vitamin D Receptor Gene).

² *FTO* — ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (англ. Fat Mass and Obesity-Associated Gene).

³ *UCP2* — ген разобщающего белка 2 (англ. Uncoupling Protein 2 Gene).

⁴ Итоги ВПН-2020. Том 5 Национальный состав и владение языками // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://clck.ru/3LTfL3> (дата обращения: 20.08.2024).

⁵ Итоги ВПН-2020 ... URL: <https://clck.ru/3LTfL3> (дата обращения: 20.08.2024).

ности макро- и микронутриентами жителей этих территорий, генетических особенностях дефицитных состояний и усвояемости отдельных компонентов потребляемой пищи для коренного и пришлого населения. Выявлено, что постепенный переход на западный тип питания населения Русского Севера приводит к повышенному потреблению углеводов и недостаточному жиров и белков за счет снижения потребления традиционной пищи — оленины и рыбы. Большинство исследователей отмечает дефицит витаминов А, Е, С и D, причем последний усугубляется также и генетическим фактором у коренных народов (полиморфизм гена *VDR*). Выявлен дефицит йода у детского и взрослого коренного и смешанного населения. Содержание тяжелых металлов в биосредах организма зачастую связано с геохимическими особенностями территории проживания и употреблением местной рыбы — щуки северной (ртуть) либо морской (свинец). Гиполактазия взрослого типа у аборигенного населения отмечается чаще, чем в славянской и финно-пермской группах, и в некоторых популяциях достигает 90 %.

Настороженность для здоровья местного населения вызывает как употребление традиционных продуктов, в которых могут содержаться тяжелые металлы и другие загрязнители среды обитания, опасные для здоровья человека, так и дефициты нутриентов, особенно необходимых организму для нормальной адаптации к экстремальным климатогеографическим условиям северных регионов России.

В ходе работы выявлены противоречивые данные о частоте употребления рыбы и продуктов мясного происхождения коренными жителями ЯНАО. Вероятно, это связано с тем, что жители этого региона все еще находятся на этапе перехода на западный высокоуглеводный тип питания и отказа от традиционных продуктов питания. Кроме того, определенную роль в выявленных противоречиях играют климатогеографические различия внутри конкретного исследованного субъекта России ввиду его расположения в сразу большом числе широт. По причине отсутствия сложной и развитой дорожной инфраструктуры, в т. ч. железнодорожного транспорта, в этом регионе и сезонным закрытием путей движения водного транспорта доставка продуктов питания в некоторых районах возможна только наземным автомобильным транспортом, что также оказывает существенное влияние на возможность населения включать в рацион рыбу, мясо и мясные изделия, растительную и другую пищу. Также существенный вклад в состав рациона населения северных регионов вносят социально-экономические факторы и приверженность традиционному образу жизни населения. Говоря про детское население, стоит обратить внимание на организованное питание в детских дошкольных и школьных учреждениях, меню-раскладки которых следует составлять с учетом общих тенденций обеспеченности теми витаминами и минералами, которые находятся в дефиците у большинства.

Для предотвращения развития патологических состояний, связанных с вышеупомянутыми факторами, необходимо как обогащение рациона у лиц, проживающих на северных территориях России, так и прием поливитаминных комплексов. Например, опыт проведения курсов биологической профилактики в Свердловской области [3, 4] может быть экстраполирован на северные территории России.

При разработке профилактических мероприятий в отношении жителей Крайнего Севера России необходимо учитывать половые и возрастные, а также географические отличия особенностей рациона питания и обеспеченности микро- и макроэлементами, описанные в настоящем обзоре.

Заключение

Результаты исследований, представленных в настоящем обзоре, демонстрируют влияние отказа от традиционных продуктов питания в пользу высокоуглеводной пищи жителями северных территорий России и, как следствие, недостаточное обеспечение микро- и макронутриентами, а также витаминами. Дефицит последних, нерациональное соотношение жиров, белков и углеводов в пище и другие, описанные в обзоре, особенности питания жителей северных территорий России обуславливают риски для здоровья населения изучаемых регионов.

Для сохранения здоровья населения, проживающего на северных территориях России, необходима профилактическая стратегия, с одной стороны, направленная на обогащение витаминами и минералами пищевых рационов, с другой — повышающая устойчивость организма к вредному действию токсических агентов, которые могут присутствовать в традиционных пищевых продуктах.

Список литературы | References

1. Katsnelson BA, Morosova KI, Velichkovski BT, Aronova GV, Genkin AM, Rotenberg YS, et al. Anti-silikotische Wirkung von Glutamat. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*. 1984;19(7):153–156. (In Germ.).
2. Sutunkova MP. Inhibition of harmful effects of chrysotile asbestos with a complex of bioprotectors (an experimental study). *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;(1):260–264. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JWGC MC>.
3. Sutunkova MP, Soloboyeva JI, Bushuyeva TV, Makeyev JH, Beresneva OYu. Appraisal of the effectiveness of a controlled course of the biological prophylaxis of environmentally induced diseases in children dwellers of the Asbest city. *Ural Medical Journal*. 2010;(2):33–35. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MV LMLR>.
4. Katsnelson BA, Degtyareva TD, Privalova LI, Solobiyeva JI, Kireyeva EP, Minigalieva IA, et al. Biological prophylaxis of environmentally caused human health disorders: Theoretical background, experimental data, evaluation of efficacy, and practical realization. *Biosfera*. 2010;2(3):375–385. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/MZJFDF>.
5. Mazhaeva TV, Gurvich VB, Sutunkova MP, Chernova JS, Yarushin SV, Chebotarkova SA, et al. Approaches to Identifying Markers of Effect of Environment and Nutrition in Preschoolers. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2024;32(10):73–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-10-73-80>.
6. Katsnelson BA, Degtyareva TD, Soloboyeva JI, Privalova LI. Biological prophylaxis as a system of measures aimed at enhancing children's resistance to toxic exposure. *System Integration in Health Care*. 2009;(1):30–34. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/KX MWIJ>.
7. Katsnelson BA, Soloboyeva JI, Degtyareva TD, Privalova LI, Sutunkova MP. [Podhody k organizacii biologicheskoy profilaktiki vrednogo vliyaniya himicheskogo zagryazneniya sredy obitaniya na zdorov'e naseleniya] Approaches to the organization of biological prevention of harmful effects of chemical pollution on public health. *Ural Medical Journal*. 2007;(11 Suppl):33–35. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3LWYvE> [accessed 18 April 2025].
8. Krasnopevtsev VM, Timonov MA, Kyushko YaI, Petrova GA, Zherebilova TN, Khristenko PP, et al. Comparative assessment of indices of the health state, diet and metabolism among students living under conditions of the Far North. *Hygiene and Sanitation*. 1978;(3):44–49. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3LSBLw> [accessed 8 September 2024].
9. Katsnelson BA, Privalova LI, Gurvich VB, Kuzmin SV, Kireyeva EP, Minigalieva IA, et al. The role of bio-prevention in the framework of managing occupational and environmental chemical risks to population health. *Toxicological Review*. 2015;(1):10–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/LBMSPR>.
10. Privalova LI, Klinova SV, Minigalieva IA, Ryabova IuV, Sutunkova MP, Makeev OG, et al. An experimental trial of bioprophylactic formula designed to minimize combined toxicity of both lead and cadmium. *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(1):85–89. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/YZQCOS>.
11. Privalova LI, Sutunkova MP, Minigaliyeva IA, Klinova SV, Ryabova IuV, Solovyova SN, et al. Experimental assessments of metallic and metal oxide nanoparticles' toxicity. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*; 2019. Vol. 699: SPM–2019–RCWDFM Joint International Conference 25–28 August 2019, Ekaterinburg, Russian Federation. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/699/1/012037>.

12. Kleyn SV, Zemlyanova MA, Koldibekova YuV, Glukhikh MV. Climatic and chemical health risk factors for people living in Arctic and sub-Arctic regions: Population and sub-population levels. *Health Risk Analysis*. 2022;(3):39–52. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.03.eng>.
13. Ivanova GV. Ecological features of indigenous children's nutrition in Far North. *Human Ecology*. 2006;(8): 9–11. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HTJVFX>.
14. Andronov S, Lobanov A, Popov A, Luo Y, Shaduyko O, Fesyun A, et al. Changing diets and traditional life-style of Siberian Arctic Indigenous Peoples and effects on health and well-being. *Ambio*. 2021;50(11):2060–2071. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13280-020-01387-9>.
15. Kozlov A, Khabarova Y, Vershinsky G, Ateeva Y, Ryzhaenkov V. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “modernized” way of life. *International Journal of Circumpolar Health*. 2014;73(1):26038. DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038>.
16. Nikiforova NA, Karapetyan TA, Dorshakova NV. Feeding habits of the northerners (literature review). *Human Ecology*. 2018;(11):20–22. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/YNWBUL>.
17. Dudarev AA, Pasternak SY, Pasternak I, Chupakhin VS. Traditional diet and environmental contaminants in coastal chukotka I: Study design and dietary patterns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(5):702. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16050702>.
18. Sobolev N, Nieboer E, Aksenov A, Sorokina T, Chashchin V, Ellingsen DG, et al. Concentration dataset for 4 essential and 5 non-essential elements in fish collected in Arctic and sub-Arctic territories of the Nenets Autonomous and Arkhangelsk regions of Russia. *Data in Brief*. 2019;27:104631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104631>.
19. Makarov DA, Ovcharenko VV, Nebera EA, Kozhushkevich AI, Shelepchikov AA, Turbabin KA, et al. Geographical distribution of dioxins, cadmium and mercury concentrations in reindeer liver, kidneys and meat in the Russian Far North. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(8):12176–12187. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16310-2>.
20. Evseev AV, Krasovskaya TM. Toxic metals in soils of the Russian North. *Journal of Geochemical Exploration*. 2017;174:128–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgexplo.2015.05.018>.
21. Zhurba OM, Rukavishnikov VS, Merinov AV, Alekseyenko AN. The content of petroleum products, benzo (a)pyrene and heavy metals in soils of Yamal-Nenets Autonomous District and heavy metals in the hair of children. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(6):521–524. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/WHPWGR>.
22. Sobolev N, Aksenov A, Sorokina T, Chashchin V, Ellingsen DG, Nieboer E, et al. Iodine and bromine in fish consumed by indigenous peoples of the Russian Arctic. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5451. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62242-1>.
23. Sobolev N, Aksenov A, Sorokina T, Chashchin V, Ellingsen DG, Nieboer E, et al. Essential and non-essential trace elements in fish consumed by indigenous peoples of the European Russian Arctic. *Environmental Pollution*. 2019;253:966–973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.072>.
24. Kozlov AI. Hypolactasia in the indigenous populations of northern Russia. *International Journal of Circumpolar Health*. 1998;57(1):18–21. PMID: <https://pubmed.gov/9567572>.
25. Sivtseva AI, Sivtseva EN, Shadrina SS, Melnikov VN, Boyakova SI, Dokhunaeva AM. Microelement composition of serum in Dolgans, indigenous inhabitants of the Russian Arctic, in the conditions of industrial development of territories. *International Journal of Circumpolar Health*. 2020;79(1):1764304. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2020.1764304>.
26. Danilova NI, Istomin AV, Raengulov BM, Kryuchkova EN, Kondratovich SV. Alimentary status of children of aboriginal population of the North. *Kazan Medical Journal*. 2003;84(2):145–147. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HRMHVZ>.
27. Gogadze NV, Turchaninov DV, Vilms EA, Boyarskaya LA, Turchaninova MS. Hygienic assessment of nutrition adult population of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2015;(3):22–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TQMISV>.
28. Gogadze NV, Turchaninov DV. Comparative hygienic characteristics of nutrition in the population of the Khanty-Mansi Autonomous District — Yugra and the Omsk Region (for example Surgut and Omsk). *Natsional'nye Prioritety Rossii*. 2017;(4):161–164. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZICCYD>.
29. Darenskaya MA. Peculiarities of metabolic reactions in indigenous and migrant populations of the North and Siberia. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(2):97–103. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SIZJNL>.
30. Bichkaeva FA, Tretyakova TV, Vlasova OS, Gorelov AV, Loskutova AV, Godovykh TV, et al. Tocopherol and fat acids containing in blood at children and adolescents in the North. *Human Ecology*. 2010;(3):44–49. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KZVBDJ>.
31. Kolodyazhnaya TA, Tereshchenko VP, Manchuk VT, Novitskaya VP. The age peculiarities of structural functional state of erythrocyte membranes in native children of Taymir. *Bulletin of Eastern-Siberian Sci-*

- entific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2005;(6):47–52. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/LGKWYV>.
32. Lyudinina AY, Eseva TV, Potolitsyna NN, Chernykh AA, Bojko ER. Fatty acids composition and food consumption among reindeer herders and urban inhabitants of the European North of Russia. *Rural and Remote Health*. 2014;14(2):2539. DOI: <https://doi.org/10.22605/RRH2539>.
 33. Dvoretzky AG, Bichkaeva FA, Vlasova OS, Andronov SV, Dvoretzky VG. Fatty acid content of four salmonid fish consumed by indigenous peoples from the Yamal-Nenets Autonomous Okrug (Northwestern Siberia, Russia). *Animals*. 2022;12(13):1643. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani12131643>.
 34. Petrenya N, Brustad M, Cooper M, Dobrodeeva L, Bichkaeva F, Lutfalieva G, et al. Serum apolipoproteins in relation to intakes of fish in population of Arkhangelsk County. *Nutrition & Metabolism*. 2012;9(1):51. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-51>.
 35. Belova N, Lavrinov P, Vorobyova N, Zueva T, Ayvazova E. Alimentary status of native population of the Nenets Autonomous Area. *Human Ecology*. 2013;(7):10–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco17327>.
 36. Baturin AK, Sorokina EYu, Vrzhesinskaya OA, Beketova NA, Sokolnikov AA, Kobelkova IV, et al. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Problems of Nutrition*. 2017;86(4):77–84. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZFTKJL>.
 37. Beketova NA, Vrzhesinskaya OA, Keshabyants EE, Kobelkova IV, Denisova NN, Kodentsova VM. Evaluation of vitamin status of the population of the Russian Arctic according to the data on vitamin consumption and serum level. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):41–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927141-48>.
 38. Korchina TYa, Kozlova LA, Korchina IV, Glushchenko ED, Yambartsev VA. Analyses of vitamins A, E and C provision of schoolchildren of the radical and not radical nationality Ugra North. *Bulletin of Ugric Studies*. 2011;(2):166–174. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/PARPHZ>.
 39. Beketova NA, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Keshabyants EE, Sokolnikov AA, Kosheleva OV, et al. Vitamin status of rural residents, living in Russian Arctic. *Problems of Nutrition*. 2017;86(3):83–91. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/ZFQFDP>.
 40. Kozlov A, Khabarova Y, Vershubsky G, Ateeva Y, Ryzhaenkov V. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “modernized” way of life. *International Journal of Circumpolar Health*. 2014;73(1):26038. DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038>.
 41. Kostrova GN, Malyavskaya SI, Lebedev AV. Vitamin D levels in residents of Arkhangelsk during different seasons of the year. *Journal of Medical and Biological Research*. 2022;10(1):5–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z085>.
 42. Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, Golyshcheva EV, Karamyan VG. 25 (OH)D levels in the population of Arkhangelsk City in different age groups. *Human Ecology*. 2018;25(1):60–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-1-60-64>.
 43. Korchina TYa, Sorokun IV. System analysis of parameters of quasi-attractors of behavior of the state vector of antioxidant activity in indigenous and non-indigenous adult population of Yugra. *Journal of New Medical Technologies*. 2009;16(1):206–208. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/LAMVVJ>.
 44. Privalova AG. Comparative system analysis of functional and biochemical status of native and non-native children residing in Yugra. *Surgut State Pedagogical University Bulletin*. 2009;(1):38–46. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MGWLPN>.
 45. Korchin VI, Bikbulatova LN, Korchina TYa. Specific features of fat-soluble vitamins in the indigenous and administrative population of the far north. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021;22(3):13–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-13-16>.
 46. Potolitsyna NN, Bojko ER. Vitamin status in residents of the European North of Russia and its correlation with geographical latitude. *Journal of Medical and Biological Research*. 2018;6(4):376–386. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376>.
 47. Vlasova OS, Bichkaeva FA, Volkova NI, Tretykova TV. Correlations of carbohydrate metabolism indexes, provision of bioelements, B1, B2 vitamins in children and adolescents in the North. *Human Ecology*. 2016;23(6):15–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-6-15-20>.
 48. Shevchenko IYu. Health and nutritional behaviour of children of the Krasnoyarsk North. *Herald Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy*. 2008;(1):39–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NTMVKT>.
 49. Zhurba OM, Efimova NV, Merinov AV, Alekseyenko AN. Biological monitoring of content of heavy metals in hair of children in the Arctic zone of Russia. *Human Ecology*. 2018;25(5):16–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-5-16-21>.
 50. Vinogradova, IA, Varganova, DV, Lugovaya, EA. Gender and age related macro- and trace minerals estimation survey among the European North residents. *Advances in Gerontology*. 2022;12(3):286–293. DOI: <https://doi.org/10.1134/S2079057022030158>.

51. Bikbulatova LN. Elemental status of the adult population of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;9(3):248–257. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z062>.
52. Bakaeva EA, Ereneyshvili AV. Contents of some trace elements in biosubstrates of preschool children of Northern European in Russia. *Human Ecology*. 2016;23(4):26–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-4-26-31>.
53. Averyanova IV, Vdovenko SI. Comparative analysis of macro- and micronutrient profile of young males in the Russian northeast. *Social Aspects of Population Health*. 2021;(2):13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-13>.
54. Khabarova Y, Grigoryeva V, Tuomisto S, Karhunen PJ, Mattila K, Isokoski M. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, North-West Russia. *International Journal of Circumpolar Health*. 2012;71(1):17898. DOI: <https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.17898>.
55. Pogozheva AV, Sorokina EY, Sokolnikov AA. Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the VDR gene and rs9939609 polymorphism of the FTO gene in the midland and the Extreme North of Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):112–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-015>.
56. Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Keshabyants EE, Kobelkova IV, Kambarov AO, et al. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population. *Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32–39. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZFQEZT>.
57. Gridin LA, Shishov AA, Dvornikov MV. Features adaptation reactions of human in Far North. *Public Health and Life Environment*. 2014;(4):4–6. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/SBXOWL>.
58. Potolitsyna NN, Bojko ER, Orr P. Lipid metabolism indices and their correlation with vitamin D levels in indigenous populations of northern European Russia. *Human Physiology*. 2011;37(2):184–187. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0362119711020174>.
59. Boiko ER, Evdokimov VG, Vakhnina NA, Shadrina VD, Potolitsyna NN, Varlamova NG, et al. Seasonal aspects of the oxidative stress in Northerners. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2007;41(3):44–48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/IATZSJ>.
60. Ivanova EG, Potemina TE. Metabolic syndrome in patients with arterial hypertension living in the far north (on the example of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(4):396–403. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12777>.
61. Kodentsova VM, Risnik DV, Sharafetdinov KK, Nikityuk DB. Vitamins in diet of patients with metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):118–125. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000097>.

Информация об авторах

Карен Мерсопович Никогосян — младший научный сотрудник отдела токсикологии и биофилактики, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих пром-предприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: nikoghosiyankm@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>

Марина Петровна Сутункова — доктор медицинских наук, директор, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия; заведующий кафедрой гигиены и медицины труда, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sutunkova@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Юлия Владимировна Рябова — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ryabova@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Илина Закарияновна Мустафина — кандидат медицинских наук, заведующий учебной частью, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-6830>

Ильзира Амировна Минигалиева — доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ilzira@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>

Татьяна Васильевна Мажаева — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mazhaeva@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>

Влада Андреевна Батенёва — лаборант-исследователь отдела токсикологии и биопрофилактики, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: bateneva@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>

Лада Владимировна Шабардина — младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lada.shabardina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>

Information about the authors

Karen M. Nikogosyan✉ — Junior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>

Marina P. Sutunkova — Doctor of Sciences (Medicine), Director, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia; Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sutunkova@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Yuliya V. Ryabova — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Scientific Foundations of Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ryabova@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Ilina Z. Mustafina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Study Section, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-6830>

Ilzira A. Minigalieva — Doctor of Sciences (Biology), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ilzira@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>

Tatyana V. Mazhaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Head of the Department of Nutrition Hygiene, Food Quality and Safety, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mazhaeva@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>

Vlada A. Bateneva — Laboratory Technician and Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bateneva@ymrc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>

Lada V. Shabardina — Junior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lada.shabardina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>

Рукопись получена: 20 августа 2024. Одобрена после рецензирования: 19 января 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 20 August 2024. Revised: 19 January 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 616-099

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147><https://elibrary.ru/TZCUNS>

Передозировка ацетаминофеном в практике интенсивной терапии: патофизиологические механизмы и методы лечения

Юрий Витальевич Быков✉, Александр Николаевич Обедин, Василий Владимирович Фишер, Евгений Владимирович Волков, Иван Викторович Яцук, Алла Анатольевна Муравьева, Олег Васильевич Зинченко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ yubikov@gmail.com

Аннотация

Введение. Отравление ацетаминофеном (АМ) — распространенная токсикологическая проблема с высоким риском развития острой почечной недостаточности и летального исхода. Рассмотрение вопросов оказания неотложной помощи и поиск альтернативных методов интенсивной терапии пациентам с этой патологией является актуальным направлением анестезиологии-реаниматологии.

Цель работы — определение современного состояния проблемы патогенеза, клинических проявлений и интенсивной терапии при острых передозировках АМ, в т. ч. разбор новых и экспериментальных методов лечения.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress. Для обзора отобрано 76 источников.

Результаты и обсуждение. В патогенезе гепато- и нефротоксичности при острой передозировке АМ лежат процессы митохондриального оксидативного стресса, воспаления, аутофагии, апоптоза и нарушение эндоплазматического ретикула. Клинические проявления включают в себя 4 основные фазы, начинаются от тошноты и рвоты с постепенным нарастанием острой печеночной недостаточности и могут заканчиваться церебральной и кардиальной недостаточностью вплоть до летального исхода. Неотложная помощь при передозировках АМ оказывается в условиях отделения анестезиологии и реанимации, которая направлена на удаление яда, поддержание гемодинамики и борьбу с отеком головного мозга. Единственным одобренным антидотом с доказанной эффективностью при отравлении АМ является N-ацетилцистеин. Ведутся поиски новых альтернативных методов лечения на основе коррекции митохондриального оксидативного стресса и нарушений эндоплазматического ретикула, инактивации воспаления и активации аутофагии.

Заключение. Интенсивная терапия острого отравления АМ, основанная на патогенетических подходах, имеет недостаточную эффективность, что служит основанием для более углубленных исследований в этой области для повышения качества оказания экстренной помощи указанному контингенту пациентов.

Ключевые слова: ацетаминофен, передозировка, интенсивная терапия, N-ацетилцистеин, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс

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

Для цитирования: Передозировка ацетаминофеном в практике интенсивной терапии: патофизиологические механизмы и методы лечения / Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 147–169. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147>. EDN: <https://elibrary.ru/TZCUNS>.

Acetaminophen Overdose in Intensive Care Practice: Pathophysiological Mechanisms and Treatment Methods

Yuri V. Bykov✉, Alexander N. Obedin, Vasyli V. Fischer, Evgeniy V. Volkov, Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ yubikov@gmail.com

Abstract

Introduction. Acetaminophen overdose (AM) is a common cause of toxicity with a high risk of acute kidney injury and death. Provision of emergency care and development of alternative methods of intensive therapy of AM overdose is a vital area of interest for critical care medicine.

Aim — to assess the current knowledge of the pathogenesis, manifestations and intensive therapy of acute AM overdose and discuss new and experimental treatments.

Materials and methods. Relevant publications were found in the Cochrane Library, PubMed and Medscape using the following terms: “acetaminophen”, “overdose”, “intensive therapy”, “N-acetylcysteine”, “mitochondrial dysfunction”, “oxidative stress”. 76 papers were selected for review.

Results and discussion. The pathogenesis of hepatic and renal injury in acute AM overdose is driven by mitochondrial oxidative stress, inflammation, autophagy, apoptosis, and disruption of endoplasmic reticulum. Clinical manifestations include 4 main stages, starting with nausea and vomiting with gradually worsening acute kidney injury, proceeding to cerebral and cardiac insufficiency and sometimes death. Emergency care in AM overdose is provided in the ICU and includes detoxification, hemodynamic maintenance, and treatment of cerebral edema. The only antidote with proven efficacy approved for AM poisoning is N-acetylcysteine. New treatments are being developed to mitigate mitochondrial stress and endoplasmic reticulum disruption, curb inflammation and activate autophagy.

Conclusion. The low efficacy of pathogenesis-driven intensive therapy of acute AM poisoning indicates the need for in-depth research in order to improve the quality of emergency care for these patients.

Keywords: acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress

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

For citation: Bykov YV, Obedin AN, Fischer VV, Volkov EV, Yatsuk EV, Muravyeva AA, et al. Acetaminophen overdose in intensive care practice: Pathophysiological mechanisms and treatment methods. *Ural Medical Journal*. 2024;24(2):147–169. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.147>. EDN: <https://elibrary.ru/TZCUNS>.

© Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук Е. В., Муравьёва А. А., Зинченко О. В., 2025

© Bykov Y. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk E. V., Muravyeva A. A., Zinchenko O. V., 2025

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМ — ацетаминофен

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОС — оксидативный стресс

ЭР — эндоплазматический ретикулум

4-PBA — 4-фенилбутират натрия (англ. 4-Phenylbutyrate)

AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (англ. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase)

ASK1 — ген киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (англ. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1)

СНОР — гомологичный белок C/EBP (англ. C/EBP Homologous Protein); C/EBP — цитозин-цитозин-а-денозин-аденозин-тимидин-энхансер-связывающий белок (англ. Cytosine-Cytosine-Adenosine-Adenosine-Thymidine-Enhancer-Binding Protein)

CYP — цитохром P450 (*англ.* Cytochrome P450)

DAMPs — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (*англ.* Damage-Associated Molecular Patterns)

GSK3B — ген киназы 3β гликогенсинтазы (*англ.* Glycogen Synthase Kinase 3β)

HMGB1 — высокоподвижный групповой белок B1 (*англ.* High-Mobility Group Protein B1)

ILs — интерлейкины (*англ.* Interleukins)

JNK — N-концевая киназа c-jun (*англ.* c-jun N-Terminal Kinase)

MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* Mitogen-Activated Protein Kinase)

MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* Monocyte Chemoattractant Protein 1)

MIP-2 — макрофагальный воспалительный белок 2 (*англ.* Macrophage Inflammatory Protein 2)

MLK3 — ген киназы 3 смешанного происхождения (*англ.* Mixed-Lineage Kinase 3)

NAC — N-ацетилцистеин (*англ.* N-Acetylcysteine)

NAPQI — N-ацетил-p-бензохинонимин (*англ.* N-Acetyl-p-Benzoquinone Imine)

NF-κB — ядерный фактор κB (*англ.* Nuclear Factor κB)

NRF2 — редокс-чувствительный транскрипционный фактор 2 (*англ.* Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2)

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

PINK1 — PTEN-индуцированная киназа 1 (*англ.* PTEN-Induced Kinase 1); PTEN — гомолог фосфатазы и тензина (*англ.* Phosphatase and Tensin Homolog)

PPARα — рецептор α, активирующий пролиферацию пероксисом (*англ.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α)

SAB — сурфактантассоциированный белок (*англ.* Surfactant-Associated Protein)

TLRs — Toll-подобные рецепторы (*англ.* Toll-Like Receptors)

TNFα — фактор некроза опухоли α (*англ.* Tumor Necrosis Factor α)

UCP2 — белок 2, разобщающий целевой ген (*англ.* Mitochondrial Uncoupling Protein 2)

UDP — уридиндифосфат (*англ.* Uridine Diphosphate)

ULK1 — Unc-51-подобная киназа 1 (*англ.* Unc-51-Like Autophagy-Activating Kinase 1)

XBP1 — X-бокс-связывающий белок 1 (*англ.* X-Box Binding Protein 1)

Введение

Ацетаминофен (АМ), также известный как парацетамол или N-ацетил-Р-аминофенол, представляет собой популярное жаропонижающее и обезболивающее средство, которое широко используется во всем мире уже более века [1–4]. АМ является безопасным и эффективным анальгетиком с противовоспалительными свойствами, который применяется при многих патологических состояниях [2]. В последние годы препарат также активно стали использовать при сильном болевом синдроме, например на фоне онкологических заболеваний, в качестве адъювантного препарата совместно с опиоидными анальгетиками [3, 4].

Хорошо известно, что при острой и хронической передозировке АМ вызывает тяжелую гепато- и нефротоксичность [2, 5]. Передозировка АМ является наиболее частым триггером повреждения печени и острой печеночной недостаточности, а также показанием для госпитализации пациентов в отделения анестезиологии и реанимации при тяжелых отравлениях [6, 7]. Еще в конце 1960-х гг. стало понятно, что острое отравление АМ может привести к выраженной острой печеночной и почечной недостаточности с возможным летальным исходом, особенно у людей с сопутствующей хронической алкогольной зависимостью или нервной анорексией [4, 8].

Распространенность передозировки АМ объясняется его широким присутствием во многих популярных комбинированных лекарственных препаратах [8]. Отравление при

приеме АМ может происходить случайно, ятрогенно или намеренно [8, 9]. Практически все передозировки этим препаратом происходят за счет приема пероральных форм (АМ также существует в инъекционной форме) [8]. Согласно современным литературным данным, во многих странах это наиболее распространенный препарат, принимаемый во время суицидальных попыток [8–10]. Показано, что однократные дозы АМ при суициде, превышающие 15–25 г, могут вызвать серьезное повреждение печени, приводящее к смерти в 25 % случаев [11]. В крупном проспективном когортном исследовании в США, в которое было включено 2070 пациентов с острой печеночной недостаточностью, госпитализированных с 1998 по 2013 г., продемонстрировано, что отравление АМ было основным триггером почти у половины участников [12].

30–50 % случаев гепатотоксичности на фоне острого отравления АМ в настоящее время являются результатом «непреднамеренной передозировки или терапевтического несчастного случая, при этом суточная доза лишь незначительно превышает рекомендуемое дозирование, но существуют определенные факторы риска, усиливающие отравление» [11]. К таким факторам в первую очередь относят хроническую алкогольную зависимость, ожирение, кахексию и одновременный прием препаратов, которые взаимодействуют с системой цитохрома Р450 (*англ.* Cytochrome P450, CYP) [4, 11]. Люди часто случайно превышают дозу АМ, не осознавая, что это вещество входит в состав множества лекарственных препаратов, которые они принимают [13, 14]. К ним относятся снотворные и лекарственные средства от простуды, гриппа и аллергии [14]. Кроме того, при приеме таблеток пролонгированного действия этот препарат остается в организме в течение длительного периода времени [14]. Такие случайные передозировки обычно приводят к более тяжелым осложнениям и высокой вероятности летального исхода [13].

АМ — один из наиболее часто используемых препаратов для лечения боли и лихорадки у детей [14]. Частично это связано с противопоказанием назначения «Аспирина» детям (например, при синдроме Рея) [14]. Случайное отравление также может произойти у детей младшего возраста при неконтролируемом доступе к лекарствам [14]. Хотя непреднамеренное острое отравление АМ чаще встречается у детей, у взрослых оно часто протекает тяжелее и нередко со смертельным исходом [14, 15].

Поскольку стандартные фармакологические методы интенсивной терапии в отделениях анестезиологии и реанимации при острой передозировке АМ имеют ограниченную эффективность, в последние годы появился повышенный интерес к разработке новых терапевтических подходов при этой патологии [13]. Такие альтернативные подходы в первую очередь требуют углубленного понимания патогенеза острой передозировки АМ [13].

Цель работы — определение современного состояния проблемы патогенеза, клинических проявлений и интенсивной терапии при острых передозировках АМ, в т. ч. разбор новых и экспериментальных методов лечения.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ современных иностранных работ по изучаемой проблематике с использованием баз данных Cochrane Library, Medscape и PubMed. Поиск источников для обзора литературы проводился с помощью поисковых слов: acetaminophen, overdose, intensive therapy, N-acetylcysteine, mitochondrial dysfunction, oxidative stress. Найдено 344 работы, опубликованные в высокорейтинговых зарубежных журналах с 2003 по 2024 г. После анализа полученной информации для настоящего обзора отобрано 76 работ, которые четко

отвечали цели работы. Критерий включения — результаты научных исследований, в которых представлена информация о патогенетических механизмах, клинических проявлениях, симптоматическом и патогенетическом лечении при острой передозировке АМ. Критерий невключения — результаты научных работ, в которых освещены вопросы острых передозировок АМ в рамках мультикомплексных отравлений.

Результаты и обсуждение

Фармакокинетика и фармакодинамика ацетаминофена

Для более четкого понимания аспектов острой передозировки АМ, приводим дополнительный обзор фармакокинетики и фармакодинамики препарата.

Фармакокинетика

При пероральном приеме АМ быстро и эффективно всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая пиковой концентрации в плазме крови в течение 30–60 мин. [15, 16]. Терапевтические концентрации АМ в плазме крови варьируются от 5 до 20 мкг/мл, что составляет примерно 33–132 мкмоль/л [15]. Период полувыведения препарата длится около 2 ч., но у пациентов с дисфункцией печени он может увеличиваться до 16–18 ч. [15]. Прием препарата с пролонгированным высвобождением АМ может привести к достижению пиковых уровней в сыворотке крови более чем через 4 ч. [14]. АМ подвергается преимущественно печеночному метаболизму с использованием 3 различных путей: 1) конъюгации с глюкуроном (40–67 %); 2) конъюгации с сульфатом (20–46 %); 3) окислительного метаболизма (5–15 %) с помощью CYP450, особенно за счет изоформ CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2A6 [1, 13, 15–18]. Сульфатирование в метаболизме АМ в первую очередь опосредовано ферментами сульфотрансфераз, которые используют 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат в качестве донора сульфатной группы [13].

Такие ферментативные реакции при метаболизме АМ образуют реактивный и токсичный промежуточный продукт, известный как NAPQI¹ [1, 16]. Среди ферментов CYP450 именно CYP2E1 идентифицирован как основная форма, участвующая в метаболизме АМ до NAPQI, хотя другие члены семейства, такие как CYP1A2 и CYP3A4, при определенных обстоятельствах также могут играть важную роль [7, 13]. Известно, что NAPQI быстро реагирует с клеточными сульфгидрильными группами [13]. В последующем NAPQI нейтрализуется и теряет свою токсичность за счет связывания с восстановленным глутатионом, который затем превращается в цистеиновые или меркаптуровые конъюгаты [1, 2]. Эти два метаболита уже являются нетоксичными и легко выводятся с мочой и желчью из организма [1–3, 15, 16, 19].

На метаболизм АМ могут влиять различия генотипов, а также вариации глюкуронидации, которые описаны в разных популяциях, в первую очередь из-за полиморфизма ферментов UDP-глюкуронозилтрансферазы² [20]. Недавно показано, что люди с генотипом UDP-глюкуронозилтрансферазы 2B15 демонстрируют более высокие концентрации аддуктов белков при распаде АМ по сравнению с людьми, не имеющими этого генотипа [20]. Образование аддуктов белков АМ и их высвобождение в кровоток в настоящее время являются областями интенсивных исследований из-за клинических особенностей при лечении пациентов с этой патологией ввиду того, что аддукты белка АМ, могут служить качественными биомаркерами, полезными для диагностики при передозировке АМ [20].

Таким образом, только при условии, что процессы глюкуронидации и сульфатирования активны, а запасы глутатиона в печени адекватно поддерживаются, терапевтические

¹ NAPQI — N-ацетил-p-бензохинонимин (англ. N-Acetyl-p-Benzoquinone Imine).

² UDP — уридиндифосфат (англ. Uridine Diphosphate).

дозы АМ не вызывают повреждения печени, поскольку весь образующийся NAPQI эффективно утилизируется [13].

Фармакодинамика

Одно из первых опубликованных исследований АМ по оценке его фармакодинамики — работа Р. Дж. Флауера и Дж. Р. Вейна (*англ.* R.J. Flower & J.R. Vane; 1972). Исследователи впервые продемонстрировали мощное ингибирование этим препаратом синтеза простагландина E₂ в головном мозге, превышающее почти в 8 раз аналогичный процесс в селезенке, тогда как у других нестероидных противовоспалительных средств результаты в этих органах были одинаковыми [21]. Эта работа стала продолжением удостоенного Нобелевской премии по физиологии и медицине (1982) исследования Дж. Р. Вейна, который показал, что механизм действия «Аспирина» и других нестероидных противовоспалительных препаратов опосредован через ингибирование фермента циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза простагландина E₂ [21]. Известно, что АМ может инактивировать путь циклооксигеназы в центральной нервной системе и головном мозге, но не периферических тканях [15, 17]. АМ напрямую действует на гипоталамус, оказывая жаропонижающее действие [15]. Анальгезирующие свойства могут быть обусловлены его стимулирующим действием на нисходящие серотонинергические пути в центральной нервной системе [16]. В дополнительных исследованиях предполагается, что АМ или один из его метаболитов — АМ404 — может активировать каннабиноидную систему [16]. Эта активация происходит путем ингибирования поглощения или деградации анандамида и 2-арахидоноилглицерина, тем самым способствуя его анальгезирующему действию [16].

Терапевтические и токсические дозы

У взрослых рекомендуемая доза АМ в качестве анальгетического и противовоспалительного средства составляет 1 000 мг каждые 6 ч. или 650 мг каждые 4 ч. [15, 16, 22]. Максимальная разовая доза не должна превышать 1 000 мг, а минимальный интервал приема составляет 4 ч. [15, 16]. В терапевтических дозах (от 650 до 1 000 мг для взрослых 3–4 раза в день) препарат практически не вызывает побочных эффектов [4, 8]. Для детей однократная доза АМ составляет 10–15 мг/кг, максимальная суточная доза — 60–75 мг/кг [15, 16, 23]. Минимальный интервал приема у детей такой же, как и у взрослых, — 4 ч. [16].

Клинически значимая передозировка АМ определяется приемом не менее 50 г препарата в сутки или уровнем выше 300 мкг/мл в крови через 4 ч. после приема [4, 24]. Превышение суточной дозы АМ ≥ 10 г или ≥ 200 мг/кг может привести к фатальному повреждению печени с возможным летальным исходом [14, 15, 22]. У здоровых детей в возрасте от 1 года до 6 лет минимальная токсическая доза АМ при однократном приеме составляет 150 мг/кг, а однократный пероральный прием ≥ 250 мг/кг представляет значительный риск гепатотоксичности [14]. Дети, которые принимают внутрь >350 мг/кг и не получают соответствующего лечения, подвергаются высокому риску тяжелой гепатотоксичности с возможным летальным исходом [14].

Патофизиологические механизмы гепатотоксичности и нефротоксичности при острой передозировке ацетоминифеном

Поскольку повреждающие эффекты АМ на печень и почки у человека являются дозозависимыми, токсические механизмы этого препарата можно с высокой достоверностью воспроизвести в экспериментах на животных, особенно на мышах [6]. В связи с этим с момента появления мышинной модели при острой передозировке АМ в 1970-х гг. основные триггеры повреждения гепатоцитов и нефроцитов тщательно изучены, и сегодня известны многие ключевые аспекты патогенетического механизма дисфункции печени и почек при острой передозировке препаратом [6].

Гепатотоксичность является наиболее известным выраженным побочным эффектом при передозировке или отравлении АМ [3, 5]. В случае острой передозировки АМ может вызвать тяжелое повреждение печени, которое многократно подтверждено как в доклинических, так и клинических исследованиях [3, 5]. Прием токсических доз АМ также инициирует острое повреждение почек из-за формирования острого тубулярного некроза в проксимальных канальцах [25]. Помимо этого, регулярное употребление препарата в завышенных дозах приводит к хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности с интерстициальным фиброзом или папиллярным некрозом [25]. Согласно литературным данным, острая почечная недостаточность возникает примерно у 1–2 % пациентов с передозировкой АМ и в большинстве случаев становится клинически значимой уже после проявлений гепатотоксичности [26].

В случае острого попадания в организм чрезмерных доз АМ ограниченные запасы глутатиона в печени быстро истощаются, что приводит к резкому повышению концентрации NAPQI [15, 16, 20]. Это делает свободный и реактивный NAPQI доступным для реакции с сульфгидрильными группами с образованием аддуктов белков АМ [6, 20]. Митохондриальные аддукты вызывают утечку электронов из комплекса III митохондриальной цепи переноса электронов в цитозоль [6]. Запуск оксидативного стресса (ОС) активирует редокс-чувствительный и митоген-активируемый протеинкиназный каскад, что приводит к активации (фосфорилированию) JNK¹ [6]. P-JNK транслоцируется в митохондрии и связывается с белком SAB², что запускает дальнейшее нарушение электрон-транспортной цепи на фоне нарастающего ОС [6]. Образующиеся супероксидные радикалы легко реагируют с радикалами оксида азота с образованием пероксинитрита [6]. Последний — мощный окислитель в митохондриях — запускает митохондриальную дисфункцию и некроз клеток в печени и почках [6]. В высоких концентрациях NAPQI также вступает в реакцию с липидами и нуклеиновыми кислотами [1, 15, 16].

Таким образом, NAPQI является важным печеночным токсином, который повреждает митохондриальные белки печени, нарушая синтез аденозинтрифосфата, что приводит к повреждению гепатоцитов за счет активации ОС и нитрозативного стресса, а также усиления воспаления [3, 24]. Эти патогенетические механизмы также могут привести к потенциальной нефротоксичности [3, 16, 24, 27, 28].

Митохондриальный оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция

Митохондрия — важнейшая органелла энергетического обмена в клетках, которая синтезирует большую часть пула аденозинтрифосфата посредством окислительного фосфорилирования, который необходим для поддержания нормального клеточного функционирования [2]. Митохондриальная дисфункция играет важную роль в повреждении печени, вызванном острой передозировкой АМ [3, 20, 29]. В современных исследованиях показано, что нарушение проницаемости митохондриальной мембраны на фоне приема высоких доз АМ может привести к высвобождению эндонуклеазы G и цитохрома C в цитоплазму, что инициирует повреждение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [20, 29]. Выработка глутатиона быстро истощается, что приводит к резкому увеличению реактивного и токсического метаболита NAPQI, вызывая нитрование тирозина митохондриальных белков, усугубляющее митохондриальную дисфункцию [2]. NAPQI образует аддукты с митохондриальными белками за счет активации глутатионпероксидазы и аденозинтрифосфатсинтазы, что запускает процессы митохондриальной дисфункции, некроза гепатоцитов и нефроцитов [2, 3].

¹ JNK — N-концевая киназа c-jun (англ. c-jun N-Terminal Kinase).

² SAB — сурфактантассоциированный белок (англ. Surfactant-Associated Protein).

В нескольких исследованиях подтверждено, что АМ-индуцированный митохондриальный ОС нарушает метаболические процессы цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот, тем самым блокируя выработку аденозинтрифосфата и ускоряя гибель гепатоцитов [30]. Эксперименты на животных показали, что гепатоциты в культуре, подвергшиеся воздействию токсической концентрации АМ, накапливают активные формы кислорода, которые окисляют 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин, маркер клеточного ОС [31]. Основной характеристикой митохондриальной дисфункции, вызванной аддуктами АМ, также является повышенная генерация активных форм кислорода, таких как супероксид и пероксинитрит, которые могут модифицировать белки путем нитрования их тирозиновых остатков [1, 20, 32]. Важность митохондриального супероксида в формировании гепатотоксичности при передозировке АМ подтверждена выраженным повреждением печени у мышей с частичным дефицитом антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, которая удаляет супероксид в митохондриях [20]. Не менее важными окислительными радикалами на фоне митохондриального ОС являются высокие концентрации производных оксида азота [1]. Митохондриальный ОС может привести к прямой нефротоксичности [25].

В настоящее время описано три основных сигнальных белка, включая JNK, NRF2¹ и p53, которые участвуют в митохондриальном ОС [2]. Примечательно, что все эти белки могут служить важными терапевтическими мишенями для снижения митохондриального ОС, вызванного острой передозировкой АМ [2].

Активация воспаления

Передозировка вызванная АМ может вызвать обширное воспаление в тканях печени и почек [2, 33]. Поврежденные гепатоциты и нефроциты высвобождают огромное количество клеточных субстанций, таких как фрагменты ядерной ДНК, митохондриальную ДНК, HMGB1² и аденозинтрифосфат [34]. Эта клеточная субстанция, также известная как DAMP³, связывается с Toll-подобными рецепторами в макрофагах и активирует их, что способствует образованию воспалительных комплексов и последующему высвобождению провоспалительных цитокинов [2, 13]. Подтверждено, что Toll-подобный рецептор 4 (англ. Toll-Like Receptor 4, TLR4) и TLR9 особенно тесно связаны с развитием АМ-индуцированного гепатита [35]. После передозировки АМ такие цитокины, как TNF α , IL-1 β и IL-6⁴, а также хемокины — MCP-1 и MIP-2⁵ — обнаружены в высоких концентрациях в плазме крови как в доклинических, так и клинических исследованиях [36]. Образующиеся провоспалительные цитокины и хемокины могут активировать нейтрофилы и моноциты, а также рекрутировать эти клетки в печень и почки, где они затем могут усугубить некроз гепатоцитов и нефроцитов [2, 13, 20].

Нарушение эндоплазматического ретикулума

Печень является основным органом, участвующим в метаболизме лекарственных препаратов и в которой имеется обширная эндоплазматическая сеть, являющаяся основным местом синтеза, процессинга и транспорта различных белков в клетках [2]. Увеличение количества неправильно свернутых или развернутых белков в эндоплазматической сети может индуцировать нарушение эндоплазматического ретикулума (ЭР) [2]. Сегодня уже

¹ NRF2 — редокс-чувствительный транскрипционный фактор 2 (англ. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2).

² HMGB1 — высокоподвижный групповой белок B1 (англ. High-Mobility Group Protein B1).

³ DAMPs — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (англ. Damage-Associated Molecular Patterns).

⁴ TNF α — фактор некроза опухоли α (англ. Tumor Necrosis Factor α). ILs — интерлейкины (англ. Interleukins).

⁵ MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (англ. Monocyte Chemoattractant Protein 1). MIP-2 — макрофагальный воспалительный белок 2 (англ. Macrophage Inflammatory Protein 2).

не вызывает сомнения тот факт, что острая передозировка АМ приводит к дисфункции ЭР и индуцирует апоптоз клеток [2]. В доклинических и клинических исследованиях показано, что нарушение ЭР в печени происходит под влиянием тяжелого митохондриального ОС, вызванного высокими дозами АМ [37].

Аутофагия

Аутофагия — это процесс, который строго регулируется клеточной единицей, обновляет клетку, удаляя отработанное содержимое цитоплазмы, включая макромолекулы, неправильно свернутые белки и поврежденные органеллы [2]. В качестве основного механизма поддержания клеточного гомеостаза аутофагия способна устранять аддукты АМ и поврежденные митохондрии, тем самым предотвращая АМ-индуцированный некроз [38]. PINK1¹ может действовать как молекулярный сенсор для определения функционального состояния митохондрий [2]. Когда митохондрии повреждаются, PINK1 сначала накапливается на внешней мембране митохондрий, а затем активирует убиквитинлигазу E3, чтобы инициировать митохондриальную аутофагию [2]. АМ-индуцированное образование белковых аддуктов на клеточных белках требует их удаления для поддержания клеточного гомеостаза; передозировка АМ увеличивает количество аутофагосом, особенно в периферической области, где гепатоциты более восприимчивы к образованию реактивного метаболита из-за повышенной экспрессии CYP2E1 [13].

Апоптоз

Показано, что во время токсичности АМ печени активируются определенные компоненты апоптотического механизма [1]. Гистопатология печени в рамках доклинических и клинических исследований показывает очаговые некротические участки, распространяющиеся по всей паренхиме [1]. Наиболее пораженной областью является центрилобулярная зона (зона III) из-за большего распределения и содержания в ней CYP450 и, следовательно, максимальной биоактивирующей способности гепатоцитов в этой области по сравнению с другими сегментами печени [1]. Интенсивность некроза может также распространяться на зоны I и II, что обычно наблюдается при применении чрезвычайно токсичных доз АМ [1].

Однако только в нескольких исследованиях изначально предполагалось, что повреждение печени, вызванное передозировкой АМ, связано с апоптозом [13]. Позднее достоверность этих исследований была поставлена под сомнение, поскольку не было обнаружено морфологических доказательств образования апоптотических элементов [13]. Кроме того, не найдено статистически значимой активации каспазы (повышение активности фермента, расщепление прокаспазы) в экспериментах по острой передозировке АМ [13]. К тому же в доклинических исследованиях продемонстрировано, что высокоэффективные ингибиторы панкаспазы не защищали от гепатотоксичности АМ [13].

Клинические проявления острой передозировки ацетаминофеном

У большинства пациентов с острой передозировкой АМ симптомы не проявляются в первые часы после приема токсичных доз препарата [16]. Уровни передозировки достигают максимума только через 4 ч., если только другие факторы не могут задержать опорожнение желудка, например одновременный прием препарата, замедляющего перистальтику желудка, или если АМ находится в форме пролонгированного действия [15].

Признаки и симптомы токсичности АМ проявляются в четырех основных прогрессивных фазах [14, 16, 39–43]:

¹ PINK1 — PTEN-индуцированная киназа 1 (англ. PTEN-Induced Kinase 1); PTEN — гомолог фосфатазы и тензина (англ. Phosphatase and Tensin Homolog).

- 1) длится от получаса до 24 ч.; наблюдаются анорексия, тошнота, рвота, потливость и вялость; хотя эти симптомы могут уменьшиться в течение 24–72 ч., концентрации аспаратаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) уже могут быть резко повышенными; зачастую у пациента может полностью отсутствовать клиническая симптоматика;
- 2) длится 24–72 ч.; симптомы включают в себя болезненность в правой подреберной области, увеличение печени, повышение уровня билирубина, а также удлинение протромбинового времени; параллельно увеличиваются показатели АСТ или АЛТ;
- 3) длится 72–96 ч.; характеризуется нарастающими признаками острой печеночной недостаточности, включая желтуху, гипогликемию и энцефалопатию, что в конечном итоге приводит к метаболическому ацидозу, гипотермии и шоку; могут наблюдаться признаки церебральной недостаточности (нарушение уровня сознания) с нарастанием отека головного мозга; появляются признаки гемодинамической нестабильности (артериальная гипотония и тахикардия);
- 4) длится 4–14 дней; пациент либо умирает от полиорганной недостаточности, либо выздоравливает от острой печеночной недостаточности.

Основой диагностики передозировки АМ является определение концентрации препарата в сыворотке крови [14]. Этот тест рекомендуется даже при отсутствии клинических симптомов, поскольку проявления острой передозировки АМ часто происходят с задержкой [14]. Номограмма Румака — Мэттью представляет собой логарифмический график, начинающийся не с момента приема токсической дозы препарата, а только через 4 ч., после чего абсорбция у препарата считается достаточной [14, 43]. Такая номограмма позволяет прогнозировать возможную гепатотоксичность после однократного (через ≥ 4 ч.) приема АМ [4, 14]. Если уровни АМ в крови пересекают линию лечения выше 200 (рисунок), а концентрация АМ в сыворотке крови составляет 140–150 мкг/мл через 4 ч. после приема, это указывает на необходимость назначения N-ацетилцистеина (*англ.* N-Acetylcysteine, NAC) [4, 14, 39, 41, 44].

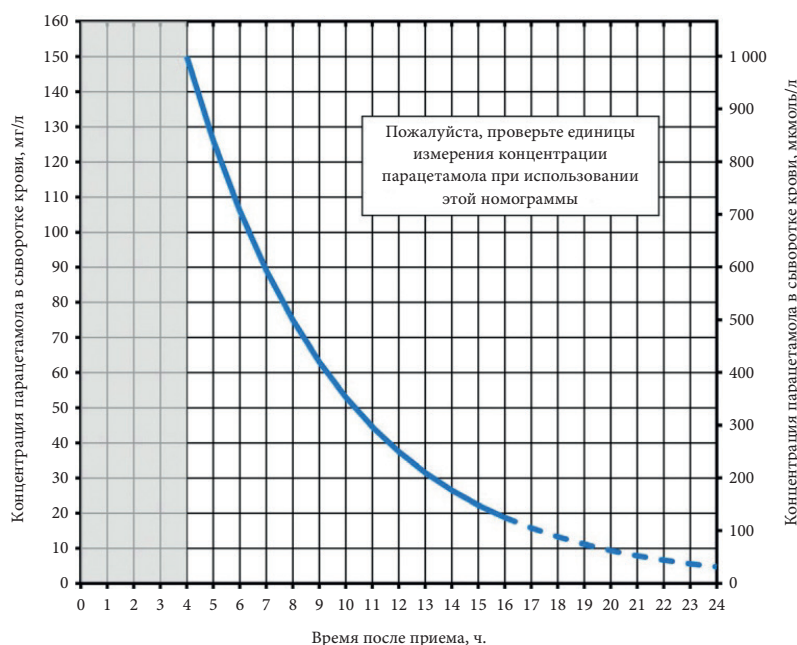


Рис. Номограмма Румака — Мэттью [4]

Недавние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с концентрацией АМ выше значения в 300 мкг/мл по номограмме Румака — Мэттью гепатотоксичность развивается с большей частотой, чем у пациентов ниже этого значения, что позволяет предположить, что увеличение дозы НАС может быть полезным именно при этом пороге [15].

Интенсивная терапия

Протоколы интенсивной терапии при острой передозировке АМ различаются во всем мире [22, 45]. Однако базовые алгоритмы схожи в том, что необходима экстренная госпитализация пациента в отделение анестезиологии и реанимации, обеспечение венозного доступа, полное клинико-лабораторное обследование [15, 16]. Лабораторные анализы при поступлении включают в себя определение щелочной фосфатазы, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, уровня глюкозы крови, азота мочевины крови и креатинина, липазы и амилазы (при болях в животе) [15].

Промывание желудка имеет смысл, если экспозиция после приема АМ составляет менее 2 ч. [16]. Ведение таких пациентов должно включать в себя поддержание проходимости дыхательных путей с проведением оксигенотерапии при наличии острой дыхательной недостаточности, назначение инфузионной терапии и вазопрессоров при имеющейся артериальной гипотонии [16]. Последняя является распространенным симптомом при острой передозировке АМ, и пациентам в условиях отделения анестезиологии и реанимации часто требуется инотропная поддержка норадреналином (норэпинефрином) или адреналином, которая должна проводиться под контролем инвазивного гемодинамического мониторинга после адекватной инфузионной терапии [41]. Внутричерепное давление следует контролировать у всех пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [41]. Маннитол (1 г/кг, внутривенно) используется при лечении отека головного мозга для поддержания внутричерепного давления ниже 20 мм рт. ст. [41].

Ведение пациентов, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации в течение 24 ч. после острой передозировки, определяется концентрацией АМ в плазме крови, которая отображается в зависимости от времени с момента приема по номограмме Румака — Мэттью, значения по которой указывают на необходимость назначения НАС [41].

Лишь в 1970-х гг. было разработано несколько антидотов, восполняющих уровень глутатиона и детоксицирующих NAPQI [4]. НАС является наиболее эффективным антидотом у животных и людей при острой передозировке АМ, что привело к его утверждению в качестве основного клинического антидота еще в 1980-х гг. [6, 15]. Важно отметить, что НАС по-прежнему остается единственным клинически одобренным антидотом при передозировке АМ у пациентов спустя более 40 лет [6].

Известно, что АМ эффективно поддается удалению с помощью экстракорпоральной терапии (гемодиализа, плазмафереза, непрерывной вено-венозной гемофильтрации), а в тяжелых обстоятельствах проводится трансплантация печени [39, 44]. Экстракорпоральные методы назначаются при наличии ухудшающегося неврологического статуса (энцефалопатии или комы) с депрессией вегетативного контроля системы кровообращения или дыхания; наличии тяжелого метаболического ацидоза ($\text{pH}^1 < 7,1$), рефрактерного к поддерживающему лечению; уровне АМ в крови > 1000 мг/л [39].

Для пациентов тяжелой передозировкой и признаками митохондриальной дисфункции некоторые эксперты рекомендуют ранний гемодиализ в дополнение к введению НАС [44]. Гемодиализ приводит к быстрой коррекции метаболического ацидоза и менее опасен, чем

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

гемоперфузия [39]. Некоторые авторы продемонстрировали успех в предотвращении гепатотоксичности, вызванной АМ, с помощью раннего и прерывистого гемодиализа [24].

Классические методы интенсивной терапии

НАС. В настоящее время является стандартным средством лечения острого отравления или передозировки АМ, которое назначается в виде либо внутривенного введения в течение 20–21 ч. после госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации, либо 72-ч. перорального режима приема [1, 3, 4, 15, 16, 46]. Суммарная суточная доза НАС вводимого внутривенно составляет 300 мг/кг (в виде 3 отдельных введений) [14]. Для стартовой дозы препарат рекомендуется вводить объемом 150 мг/кг (максимум 15 г) в 200 мл 5 %-го раствора глюкозы в виде инфузии в течение 60 мин. [14]. Для второго введения доза НАС составляет 50 мг/кг (максимум 5 г) в 500 мл 5 %-го раствора глюкозы и вводится в течение 4 ч. [14]. Для третьей дозы разводится 100 мг/кг (максимум 10 г) препарата в 1000 мл инфузии и вводится в течение оставшихся 16 ч. [14].

Рекомендованная в настоящее время схема перорального дозирования для лечения передозировки АМ состоит из ударной дозы перорального НАС 140 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 70 мг/кг каждые 4 ч. в течение 72 ч. [47]. Предпочтительнее внутривенное введение НАС, поскольку при передозировке АМ часто возникает рвота [16]. НАС необходимо назначать в высоких дозах из-за его низкой биодоступности, однако следует помнить, что это может увеличить риск побочных реакций [35].

Показаниями к назначению НАС являются уровни АМ в сыворотке крови, попадающие в токсический диапазон по номограмме Румака — Мэттью: уровень АМ более 10 мкг/мл при неизвестном времени приема; доза АМ более 140 мг/кг, принятая более 8 ч. назад; отклонения лабораторных показателей (повышение АСТ или АЛТ) при приеме внутрь более 24 ч. назад [15].

При острой передозировке, произошедшей в достоверно известное время, введение НАС не требуется при условии, что пиковая концентрация АМ у пациента находится ниже линии лечения 200 по номограмме Румака — Мэттью [40].

Гепатопротекторный молекулярный механизм НАС при передозировке АМ в основном объясняется увеличением истощенного глутатиона и детоксикацией высоких концентраций NAPQI [1, 3, 15, 16, 24]. НАС может эффективно удалять пероксинитрит, тем самым снижая проявления ОС [2, 6]. Кроме этого, НАС увеличивает локальную концентрацию оксида азота и способствует микроциркуляторному кровотоку, усиливая местную доставку кислорода к периферическим тканям [15]. НАС также может быть преобразован в промежуточные продукты цикла Кребса и поддерживать биоэнергетику митохондрий [6].

До того как стало доступно лечение НАС, заболеваемость после передозировки АМ была значительной: у людей с исходной концентрацией АМ выше линии номограммы вероятного риска (200 мг/л через 4 ч.) зарегистрированная смертность среди пациентов составляла около 5,0 % [4]. Этот показатель упал до 0,4 % после введения в практику интенсивной терапии НАС [4].

Большая часть доказательств использования и эффективности НАС при отравлении АМ получена только в рамках наблюдательных исследований [4]. Из-за высокой эффективности НАС в нескольких пилотных работах на людях в 1970-х гг. начаты крупномасштабные клинические исследования, но по этическим причинам Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) отклонило первоначально предложенные рандомизированные контролируемые испытания [6].

Дж. Л. Грин и др. (англ. J.L. Green et al.) включили в свой метаанализ 5 164 участника с отравлением АМ и сравнили эффективность внутривенного и перорального НАС. Частота гепатотоксичности была одинаковой в обеих группах и составляла 5–6 % при раннем лечении (в течение 8–10 ч. после приема внутрь), возрастала до 23–26 %, если лечение проводилось после этого времени [48].

В связи с этим считается, что НАС полностью защищает от токсичности для печени, если его ввести в течение первых 8 ч. после достоверно установленного факта передозировки АМ [1, 2, 14, 15, 48–51]. Однако при тяжелых клинических проявлениях НАС следует назначать независимо от времени, прошедшего с момента передозировки [14]. В современных исследованиях показано, что внутривенный НАС первой линии столь же эффективен, как и другой, более ранний антидот — метионин, — и имеет мало побочных эффектов [4].

Однако совсем недавно в наблюдательных исследованиях обнаружен повышенный риск острого повреждения печени даже у людей, получавших НАС в течение 8 ч. [49, 50]. Иногда при приеме больших доз АМ стандартная доза НАС не приводит к улучшению, поскольку этот препарат реагирует с NAPQI в соотношении 1: 1, а при более тяжелой передозировке концентрация NAPQI достоверно выше [39]. В таких случаях острое повреждение печени прогрессирует и может привести к летальному исходу [39].

Таким образом, несмотря на свою клиническую эффективность в большинстве случаев передозировки, НАС оказывает ограниченный положительный эффект у пациентов, особенно при поздней госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации и после передозировок в крайне высоких дозах, к тому же этот препарат не способствует регенерации печени [3, 6]. Помимо этого, НАС может вызывать различные побочные реакции во время его применения, включая кожную сыпь, аллергические реакции, бронхоспазм, артериальную гипотензию, тошноту, рвоту и даже летальный исход [2, 52].

Фомепизол (4-метилпиразол). Является клинически одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США антидотом при отравлении метанолом и этиленгликолем благодаря своему свойству ингибитора алкогольдегидрогеназы [6, 13]. Введенный в практику более 20 лет назад, он имеет хорошие показатели безопасности, а лечение фомепизолом вызывает очень ограниченные и незначительные побочные эффекты, такие как жжение в месте инъекции (13 из 536 пациентов) или тошнота (5 из 536 пациентов) [6].

В 2013 г. опубликован отчет о случае, в котором указывалось, что пациент, поступивший в отделение анестезиологии и реанимации с чрезвычайно высоким уровнем АМ в крови ($>1\,100$ мкг/мл = $>7,3$ мМ) и с подозрением на алкогольное отравление, получил комбинированное лечение НАС + фомепизолом с положительной динамикой [6]. Поскольку в исследованиях *in vitro* ранее было показано, что 4-метилпиразол является конкурентным ингибитором CYP2E1, связывающимся с сайтом субстрата фермента, выдвинута гипотеза, что положительный результат у пациента был связан с комбинированным действием НАС и фомепизола [6, 13, 24]. В других работах показано, что лечение фомепизолом снижает выработку NAPQI примерно в 10 раз у здоровых добровольцев [24]. Помимо ограничения выработки NAPQI фомепизол может предотвращать АМ-индуцированную гепатотоксичность даже после того, как АМ метаболизируется в NAPQI, ингибируя JNK — фермент, который играет важную роль в усилении митохондриального ОС при гепатотоксичности АМ [24].

В экспериментах на мышах использование однократного болюсного введения фомепизола 50 мг/кг (эквивалентная доза для человека — 4 мг/кг), показано, что этот препарат

устраняет образование всех окислительных метаболитов и предотвращает образование белковых аддуктов, что приводило к полной защите от повреждения печени, вызванного АМ [13]. Этот защитный эффект позже был подтвержден в экспериментах на гепатоцитах человека [13].

Фомепизол имеет минимальные побочные эффекты, а теоретическая польза в предотвращении гепатотоксичности и отличный профиль безопасности привели к увеличению его использования в качестве дополнительного лечения АМ-токсичности на практике [24].

М е т и о н и н . В 1984 г. в терапевтических рекомендациях «Британского медицинского журнала» метионин и НАС при острой передозировке АМ рассматривались как одинаково эффективные [4]. Хотя метионин вышел из практического применения в западных странах, он остается в списке основных лекарств Всемирной организации здравоохранения, а его эффективность рассмотрена и подтверждена в 2011 г. [49]. Так, на основе обзора исследований 2011 г. сформулирован вывод о том, что НАС и метионин обладают одинаковой эффективностью и безопасностью и нет никаких доказательств, опровергающих это [4]. К тому же более дешевый метионин является наиболее экономически выгодным антидотом при острой передозировке АМ [4].

А к т и в и р о в а н н ы й у г о л ь . Популярный сорбент, который часто используется при лечении людей, перенесших передозировку АМ [4]. Этот препарат обычно назначают, если пациент находится в сознании и обращается в течение 1 ч. после приема АМ [14]. Пероральный активированный уголь быстро адсорбирует АМ [14]. В многочисленных наблюдательных исследованиях изучалось влияние сорбента на всасывание АМ [4]. В работе с участием 981 участника обнаружено, что у людей, получавших активированный уголь в течение 2 ч. после приема АМ, реже наблюдалась токсичная концентрация АМ в крови, чем у пациентов, не принимавших сорбент (превышение 150 мг/л на 4-ч. линии по номограмме в 15 % и 41 % случаев соответственно) [22]. Аналогичным образом, С.Б. Даффулл и др. (англ. S.B. Duffull et al.) в исследовании 1 571 пациента с острым отравлением АМ обнаружили, что у тех, кто получал активированный уголь, была снижена вероятность достижения концентрации АМ выше 150 мг/л на 4-ч. линии номограммы Румака — Мэттью [53]. В серии наблюдений из 200 участников, принимавших более 40 г АМ в сутки, обнаружено, что концентрации АМ были заметно снижены у тех, кто получал активированный уголь, в течение 4 ч., параллельно отмечено снижение риска гепатотоксичности (АЛТ более 1 000 ЕД/л) [22]. Исследования на здоровых добровольцах показали снижение всасывания АМ при приеме активированного угля в течение 2 ч. [4].

Новые и экспериментальные стратегии в интенсивной терапии острой передозировки ацетаминофеном

Недостаточная эффективность НАС в клинической практике стимулирует постоянный поиск дополнительных лекарственных препаратов, которые могли бы улучшить терапевтическую эффективность при острой передозировке АМ [3, 6, 13]. Обширные исследования механизмов повреждения печени, вызванного АМ, привели к прогрессу и выявлению новых терапевтических целей [6]. В настоящее время исследуются альтернативные стратегии, ориентированные на некоторые новые патогенетические механизмы, описанные как потенциальные терапевтические мишени [1]. Кроме того, резко возросшее количество соединений, особенно натуральных продуктов, тестируемых в модели гепатотоксичности АМ, привело к идентификации многочисленных химических веществ, которые считаются предполагаемыми антидотами [6].

Однако, несмотря на многочисленные перспективные исследования последних десятилетий, идентифицировавшие потенциальные терапевтические цели, в настоящее время имеется очень мало соединений, которые могли бы иметь реальный шанс попасть в практику интенсивной терапии [13]. Во-первых, любое вмешательство, направленное на острое повреждение печени, должно конкурировать с существующим антидотом NAC [13]. Во-вторых, такие работы проведены только в рамках доклинических исследований и сегодня представляют лишь теоретический интерес [13].

Коррекция митохондриального оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции

В настоящее время клиническое лечение острой печеночной недостаточности при острой передозировке АМ в основном сосредоточено на купировании митохондриального ОС [2]. В ряде фармакологических исследований подтверждается нарастание митохондриальной дисфункции при гепатотоксичности на фоне острой передозировки АМ, поэтому предотвращение повреждения митохондрий или подавление поврежденных митохондрий может быть важной целью для эффективной терапии острой печеночной недостаточности [3].

Некоторыми авторами показано, что корректор митохондриальной дисфункции Mito-Tempo является потенциальным вариантом лечения пациентов с тяжелым отравлением АМ [20, 54, 55]. В экспериментах на мышах показано, что через 3 ч. после лечения уменьшилось повреждение печени на 70 %, а комбинация Mito-Tempo с NAC обеспечивала более эффективную защиту по сравнению с монотерапией NAC [55].

Метиленовый синий — еще один препарат для коррекции митохондриальной дисфункции, гепатопротекторное действие которого доказано на модели АМ-индуцированного гепатита в доклинических исследованиях [2, 56]. Выявлено, что этот корректор митохондриальной дисфункции может служить переносчиком электронов для эффективного восстановления функции митохондрий и поддержания их биоэнергетического гомеостаза, тем самым защищая мышей от острого повреждения печени [56].

Клофибрат и докозагексаеновая кислота в экспериментах на животных также показали эффективность в защите от острого повреждения печени, что достоверно коррелировало с повышенной экспрессией PPAR α ¹ [57]. Авторы исследования предположили, что активированный PPAR α может индуцировать экспрессию UCP2² и повышать активность ферментов, связанных с β -окислением жирных кислот, а также пероксидазы в митохондриях [57]. По их мнению, это улучшало катаболизм жирных кислот и антиоксидантные процессы, чтобы противостоять повреждению печени, вызванному острой передозировкой АМ [57].

Кроме того, в качестве возможного лечения повреждения печени, вызванного АМ, предложен любопытный подход — замена или трансплантация митохондрий [58]. Последние являются органеллами сигнального узла многочисленных критических клеточных событий во время АМ-индуцированного повреждения печени [3].

Борьба с воспалением

Остается спорным вопрос о том, обладают ли препараты с противовоспалительной активностью эффективностью при клеточной защите от гепато- и нефротоксичности [59]. Несмотря на это, воздействие на воспаление может использоваться в качестве возможной терапевтической цели вмешательства для защиты от повреждения печени, вызванного АМ [59]. Доказано, что бензиловый спирт в экспериментах на мышах снижает высвобождение

¹ PPAR α — рецептор α , активирующий пролиферацию пероксисом (англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α).

² UCP2 — белок 2, разобщающий целевой ген (англ. Mitochondrial Uncoupling Protein 2).

ние IL-1 и IL-18 TLR4-зависимым образом, тем самым предотвращая острое повреждение печени при передозировке АМ [59]. Атрактиленолид I (антагонист TLR4) также продемонстрировал очевидный защитный эффект против АМ-индуцированного гепатита [60]. Это активное соединение, вероятно, ингибирует активацию NF- κ B¹ через пути TLR4/MAPKs/NF- κ B², тем самым подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF α [60]. Блокирование рекрутирования нейтрофилов также является возможным подходом к лечению при передозировке АМ [2].

Коррекция нарушений эндоплазматического ретикулула

Показано, что CHOP³ индуцируется стрессом ЭР и опосредует апоптоз на фоне токсического действия АМ [61]. Сообщалось, что симвастатин может защищать мышей от АМ-индуцированного гепатита, ингибируя экспрессию CHOP [62]. Озагрел (антиагрегационное и антитромботическое средство) в доклиническом исследовании также снижал гибель гепатоцитов за счет снижения экспрессии CHOP [63]. Кроме того, 4-фенилмасляная кислота, химический шаперон, который способствует правильному сворачиванию белков, может предотвратить повреждение печени у мышей, вызванное АМ [2]. Основные механизмы включают в себя снижение апоптоза, индуцированного ЭР, за счет подавления экспрессии CHOP [64].

Кроме того, блокаторы TLR-4 также способны ослаблять повреждение печени, вызванное АМ [65]. Интересно, что активация TLR-4 способствует активации ХВР1⁴, который является хорошо известным фактором транскрипции ХВР1, связанным со стрессом ЭР [66]. Эндоплазматический стресс способствует посттранскрипционному созреванию матричной рибонуклеиновой кислоты ХВР1, что приводит к продукции активной формы этого транскрипционного фактора [1]. 4-фенилбутират натрия (*англ.* 4-Phenylbutyrate, 4-PBA) представляет собой низкомолекулярную жирную кислоту, которая используется при лечении ряда заболеваний, включая повреждение печени вследствие ишемии-реперфузии, в т. ч. при передозировке АМ в экспериментальных исследованиях [67].

Снижение уровня JNK

Влияние на JNK, которая участвует в передаче сигналов воспалительного и (или) клеточного стрессового ответа, считается ключевым медиатором в развитии гепатотоксичности при передозировке АМ и является перспективным терапевтическим вариантом лечения острой интоксикации этим препаратом [3, 55, 68]. К. Латчумикандан и др. (*англ.* C. Latchoumycandane et al.) [69] обнаружили, что лефлуномид, противоревматический препарат, может ингибировать фосфорилирование JNK и ослаблять АМ-индуцированное повреждение печени.

Среди известных фармакологических эффектов 4-фенилмасляная кислота модулирует функцию факторов транскрипции, связанных с эндоплазматическим стрессом, включая JNK и ХВР1 [70]. В экспериментах на животных продемонстрированы защитные свойства 4-PBA при введении до или после токсического введения АМ мышам [71]. В другой экспериментальной работе 4-PBA резко уменьшал фрагментацию ДНК печени, вызванную острой передозировкой АМ [1].

¹ NF- κ B — ядерный фактор κ B (*англ.* Nuclear Factor κ B).

² MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* Mitogen-Activated Protein Kinase).

³ CHOP — гомологичный белок C/EBP (*англ.* C/EBP Homologous Protein); C/EBP — цитозин-цитозин-аденозин-аденозин-тимидин-энхансер-связывающий белок (*англ.* Cytosine-Cytosine-Adenosine-Adenosine-Thymidine-Enhancer-Binding Protein).

⁴ ХВР1 — X-box-связывающий белок 1 (*англ.* X-Box Binding Protein 1).

В работе С. Вана и др. (англ. X. Wang et al.) сообщалось, что ресвератрол снижает АМ-индуцированную активацию JNK и окислительное повреждение митохондрий [67]. Кроме того, лечение ресвератролом также индуцировало сиртуин-1 и улучшало регуляцию передачи сигналов p53, увеличивая количество белков, связанных с пролиферацией клеток, что способствовало пролиферации гепатоцитов [67].

Сообщено о замечательных защитных эффектах SP600125, химического ингибитора JNK и пептидного ингибитора d-JNKI1, при повреждении АМ-печени у мышей [3]. Показано, что SP600125 также оказывает защитное действие против АМ-индуцированного гепатита *in vivo* и *in vitro* [2]. В частности, отсроченное введение этого ингибитора в течение 5 ч. было более эффективным, чем NAC, у пациентов с повреждением печени [72].

Кроме того, в исследованиях, в которых оценивались эффекты ингибирования или удаления генов JNK, таких как *ASK1*, *GSK3B*, *MLK3*¹, также подтверждают важную роль JNK в развитии АМ-индуцированного повреждения печени [3]. Однако другие авторы сообщают о противоречивых результатах, о последствиях делеции генов *JNK1* или *JNK2* [73].

Активация аутофагии

Модуляция аутофагии предложена в качестве возможной терапевтической цели при острой передозировке АМ [24]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что убиквитинлигаза E3 (Паркин) вызывает митофагию путем деградации и удаления поврежденных митохондрий, активируя аутофагию за счет прямого взаимодействия с киназой 1 (PINK1) [1]. Вполне возможно, что фармакологическое усиление митофагии, опосредованной PINK1/Паркином, в будущем может стать потенциальной терапевтической альтернативой лечения передозировки АМ [1].

В рамках доклинических исследований иммунодепрессант рапамицин эффективно ослаблял острое повреждение печени у мышей с интоксикацией АМ, вызывая аутофагию [38]. Другими авторами показано, что кардамонин-индуцированная аутофагия путем активации сигнального пути NRF2, приводит к защите от АМ-индуцированного гепатита [38]. В экспериментах на животных доказано, что адипонектин — гормон, синтезируемый белой жировой тканью, — предотвращает АМ-индуцированный гепатит путем активации аутофагии, опосредованной путями AMPK и ULK1² [74]. Кроме того, обнаружено, что глобулярный адипонектин предотвращает АМ-индуцированную гибель гепатоцитов, что частично достигается за счет ингибирования ЭР и уменьшения воспаления путем индукции аутофагии [75]. В недавнем исследовании также показано, что физетин — растительный флавонол из группы флавоноидов, экстрагированный из фруктов и овощей, — способствует аутофагии за счет увеличения экспрессии белка аутофагии 5, тем самым подавляя развитие острого повреждения печени при острой передозировке АМ [76].

Заключение

Острая передозировка АМ имеет жизнеугрожающие перспективы за счет формирования острой печеночной недостаточности с последующим развитием полиорганной. NAC является единственным патогенетическим методом лечения с высоким уровнем доказательности, остальная интенсивная терапия при передозировке АМ носит исключительно симптоматический подход. Необходимы дополнительные исследования в области разработки

¹ *ASK1* — ген киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (англ. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1). *GSK3B* — ген киназы 3β гликогенсинтазы (англ. Glycogen Synthase Kinase 3β). *MLK3* — ген киназы 3 смешанного происхождения (англ. Mixed-Lineage Kinase 3).

² AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (англ. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase). ULK1 — Unc-51-подобная киназа 1 (англ. Unc-51-Like Autophagy-Activating Kinase 1).

новых лекарственных препаратов, направленных на основные звенья патогенеза при этом виде отравления, которые смогут расширить арсенал антидотной интенсивной терапии.

Список источников | References

1. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological Research*. 2016;109:119–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>.
2. Luo G, Huang L, Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Experimental Biology and Medicine*. 2023;248 (5):412–424. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702221147563>.
3. Ishitsuka Y, Kondo Y, Kadowaki D. Toxicological property of acetaminophen: The dark side of a safe antipyretic/analgesic drug? *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(2):195–206. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00722>.
4. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *The Medical Journal of Australia*. 2020; 212(4):175–183. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.50428>.
5. Li X, Lao R, Lei J, Chen Y, Zhou Q, Wang T, et al. Natural products for acetaminophen-induced acute liver injury: A review. *Molecules*. 2023;28(23):7901. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28237901>.
6. Ramachandran A, Akakpo JY, Curry SC, Rumack BH, Jaeschke H. Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Biochemical Pharmacology*. 2024;228:116056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116056>.
7. Klimov LYa, Aksenov AG, Popova EV, Pogorelova LV, Tsutsaev RO, Bykov YuV, et al. Acetaminophen-induced fulminant liver failure (clinical case presentation and a review of the literature). *Medical Council*. 2018;(11):76–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-76-83>.
8. Prescott K, Stratton R, Freyer A, Hall I, Jeune I. Detailed analyses of self-poisoning episodes presenting to a large regional teaching hospital in the UK. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68(2):260–268. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03458.x>.
9. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, G Auzinger, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):74–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.010>.
10. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, Stravitz RT, Fontana RJ, Durkalski V, et al. Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transplantation*. 2016;22(4):505–515. DOI: <https://doi.org/10.1002/lt.24347>.
11. Pholmoo N, Bunchorntavakul C. Characteristics and outcomes of acetaminophen overdose and hepatotoxicity in Thailand. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019;7(2):132–139. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00066>.
12. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2016; 164(11):724–732. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-2211>.
13. Jaeschke H, Ramachandran A. Acetaminophen hepatotoxicity: Paradigm for understanding mechanisms of drug-induced liver injury. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2024;19:453–478. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016>.
14. Saljoughian M. Acetaminophen intoxication: A critical-care emergency. *U.S. Pharmacist*. 2016;41(12):38–41. Available from: <https://clck.ru/3LAGUo> [accessed 15 January 2025].
15. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen toxicity. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/28722946>.
16. Gerriets V, Anderson J, Patel P, Nappe TM. Acetaminophen. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/29493991>.
17. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical Research*. 2013;30(9):2174–2187. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1007-6>.
18. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Archives of Toxicology*. 2015;89(2):193–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1432-2>.
19. Li Y, Hong X, Liang L, Wang X, Ladd-Acosta C. Association between acetaminophen metabolites and CYP2E1 DNA methylation level in neonate cord blood in the Boston Birth Cohort. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):132. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01551-4>.

20. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18(1):19–30. PMID: <https://pubmed.gov/29054140>.
21. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 2021;8(4):351–371. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2021.1886392>.
22. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (2): CD003328. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
23. Zempsky WT, Bhagat PK, Siddiqui K. Practical challenges — use of paracetamol in children and youth who are overweight or obese: A narrative review. *Pediatric Drugs*. 2020;22(5):525–534. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00417-z>.
24. Williams EE, Quach D, Daigh A. Massive acetaminophen ingestion managed successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and renal replacement therapy. *Clinical Nephrology — Case Studies*. 2024;12(1):22–25. DOI: <https://doi.org/10.5414/CNCS111275>.
25. Park WY. Controversies in acetaminophen nephrotoxicity. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020; 39(1):4–6. DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.027>.
26. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*. 2008;4(1):2–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03160941>.
27. Cheung C, Yu AM, Ward JM, Krausz KW, Akiyama TE, Feigenbaum L, et al. The CYP2E1-humanized transgenic mouse: Role of CYP2E1 in acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005; 33(3):449–457. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002402>.
28. Jaeschke H, Duan L, Akakpo JY, Farhood A, Ramachandran A. The role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;118:709–718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.025>.
29. Bajt ML, Knight TR, Lemasters JJ, Jaeschke H. Acetaminophen-induced oxidant stress and cell injury in cultured mouse hepatocytes: Protection by N-acetyl cysteine. *Toxicological Sciences*. 2004;80(2):343–349. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh151>.
30. Ganetsky M, Berg AH, Solano JJ, Salhanick SD. Metabolomic analysis of acetaminophen induced subclinical liver injury. *Clinical Toxicology*. 2020;58(8):804–812. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1696970>.
31. Bajt ML, Ramachandran A, Yan HM, Lebofsky M, Farhood A, Lemasters JJ, et al. Apoptosis-inducing factor modulates mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 2011; 122(2):598–605. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr116>.
32. LoGuidice A, Boelsterli UA. Acetaminophen overdose-induced liver injury in mice is mediated by peroxynitrite independently of the cyclophilin D-regulated permeability transition. *Hepatology*. 2011;54(3):969–978. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24464>.
33. Jaeschke H, Ramachandran A. Mechanisms and pathophysiological significance of sterile inflammation during acetaminophen hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2020;138:111240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111240>.
34. Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicology Letters*. 2010;192(3):387–394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.016>.
35. Ntamo Y, Ziqubu K, Chellan N, Nkambule BM, Nyambuya TM, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Drug-induced liver injury: Clinical evidence of N-acetyl cysteine protective effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:3320325. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/3320325>.
36. Antoniadis CG, Quaglia A, Taams LS, Mitry RR, Hussain M, Abeles R, et al. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans. *Hepatology*. 2012;56(2):735–746. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25657>.
37. Nagy G, Kardon T, Wunderlich L, Szarka A, Kiss A, Schaff Z, et al. Acetaminophen induces ER dependent signaling in mouse liver. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007;459(2):273–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.11.021>.
38. Ni HM, McGill MR, Chao X, Du K, Williams JA, Xie Y, et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*. 2016; 65(2):354–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.025>.
39. Awasthi P, Jindal A, Sharma Y, Vijai Williams, Ravikumar N, Nallasamy K, et al. Continuous venovenous hemofiltration as a rescue therapy for severe acetaminophen toxicity in a toddler. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2021;10(2):159–161. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712158>.
40. Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN. Treating acetaminophen overdose. *Canadian Medical Association Journal*. 2022;194(15):E554. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210703>.
41. Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: An update for the intensivist. *Critical Care*. 2002;6(2):108–110. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc1465>.
42. McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: Progress and utility in research, medicine, and regulation. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2018;18 (9):797–807. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1508998>.

43. 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>.
44. Ali FM, Boyer EW, Bird SB. Estimated risk of hepatotoxicity after an acute acetaminophen overdose in alcoholics. *Alcohol*. 2008;42(3):213–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.11.005>.
45. Heard K, Newton A. Paracetamol overdose in adults. *BMJ Best Practice*. 2017:1–46. Available from: <https://clck.ru/3LERj8> [accessed 8 January 2025].
46. Williamson K, Wahl MS, Mycyk MB. Direct comparison of 20-hour IV, 36-hour oral, and 72-hour oral acetylcysteine for treatment of acute acetaminophen poisoning. *American Journal of Therapeutics*. 2013; 20(1):37–40. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318250f829>.
47. Kociancic T, Reed MD. Acetaminophen intoxication and length of treatment: how long is long enough? *Pharmacotherapy*. 2003;23(8):1052–1059. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.23.8.1052.32884>.
48. Green JL, Heard KJ, Albert D, Reynolds KM. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2013;14(3):218–26. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2012.4.6885>.
49. 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>.
50. Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, Davies CL, Dines AM, Wood DM, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: A retrospective observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 83(6):1163–1165. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>.
51. Akakpo JY, Ramachandran A, Jaeschke H. Novel strategies for the treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16(11):1039–1050. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1817896>.
52. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;383(9918):697–704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62062-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62062-0).
53. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clinical Toxicology*. 2013;51(8):772–776. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.830733>.
54. Du K, Ramachandran A, Weemhoff JL, Woolbright BL, Jaeschke AH, Chao X, et al. Mito-tempo protects against acute liver injury but induces limited secondary apoptosis during the late phase of acetaminophen hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2019;93(1):163–178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2331-8>.
55. Du K, Farhood A, Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*. 2017;91(2):761–773. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1692-0>.
56. Lee KK, Imaizumi N, Chamberland SR, Alder NN, Boelsterli UA. Targeting mitochondria with methylene blue protects mice against acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2015;61(1):326–336. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27385>.
57. Patterson AD, Shah YM, Matsubara T, Krausz KW, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induction of uncoupling protein 2 protects against acetaminophen-induced liver toxicity. *Hepatology*. 2012;56(1):281–290. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25645>.
58. Shi X, Bai H, Zhao M, Li X, Sun X, Jiang H, et al. Treatment of acetaminophen-induced liver injury with exogenous mitochondria in mice. *Translational Research*. 2018;196:31–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.02.003>.
59. Cai C, Huang H, Whelan S, Liu L, Kautza B, Luciano J, et al. Benzyl alcohol attenuates acetaminophen-induced acute liver injury in a toll-like receptor-4-dependent pattern in mice. *Hepatology*. 2014;60(3):990–1002. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27201>.
60. Du Z, Ma Z, Lai S, Ding Q, Hu Z, Yang W, et al. Atractylenolide I ameliorates acetaminophen-induced acute liver injury via the TLR4/MAPKs/NF-kappaB signaling pathways. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:797499. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797499>.
61. Uzi D, Barda L, Scaiewicz V, Mills M, Mueller T, Gonzalez-Rodriguez A, et al. CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*. 2013;59(3):495–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.024>.
62. Liang H, Feng Y, Cui R, Qiu M, Zhang J, Liu C. Simvastatin protects against acetaminophen-induced liver injury in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:916–924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.076>.
63. Tomishima Y, Ishitsuka Y, Matsunaga N, Nagatome M, Furusho H, Irikura M, et al. Ozagrel hydrochloride, a selective thromboxane A₂ synthase inhibitor, alleviates liver injury induced by acetaminophen overdose in mice. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-21>.

64. Kusama H, Kon K, Ikejima K, Arai K, Aoyama T, Uchiyama A, et al. Sodium 4-phenylbutyric acid prevents murine acetaminophen hepatotoxicity by minimizing endoplasmic reticulum stress. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(5):611–622. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1256-3>.
65. Salama M, Elgamal M, Abdelaziz A, Ellithy M, Magdy D, Ali L, et al. Toll-like receptor 4 blocker as potential therapy for acetaminophen-induced organ failure in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015; 10(1):241–246. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2442>.
66. Zeng L, Liu YP, Sha H, Chen H, Qi L, Smith JA. XBP-1 couples endoplasmic reticulum stress to augmented IFN-beta induction via a cis-acting enhancer in macrophages. *Journal of Immunology*. 2010;185(4):2324–2330. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903052>.
67. Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, et al. Paracetamol: Overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(4):395–437. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1354014>.
68. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(8):537–549. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2694>.
69. Latchoumycandane C, Goh CW, Ong MMK, Boelsterli UA. Mitochondrial protection by the JNK inhibitor leflunomide rescues mice from acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;45(2):412–421. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21475>.
70. Qi X, Hosoi T, Okuma Y, Kaneko M, Nomura Y. Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. *Molecular Pharmacology*. 2004;66(4):899–908. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.104.001339>.
71. Shimizu D, Ishitsuka Y, Miyata K, Tomishima Y, Kondo Y, Irikura M, et al. Protection afforded by pre- or post-treatment with 4-phenylbutyrate against liver injury induced by acetaminophen overdose in mice. *Pharmacological Research*. 2014;87:26–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.003>. Erratum in: *Pharmacological Research*. 2014;89:57–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.07.002>.
72. Henderson NC, Pollock KJ, Frew J, Mackinnon AC, Flavell RA, Davis RJ, et al. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2007;56(7):982–990. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.104372>.
73. Bourdi M, Korrapati MC, Chakraborty M, Yee SB, Pohl LR. Protective role of c-Jun N-terminal kinase 2 in acetaminophen-induced liver injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;374(1):6–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.065>.
74. Lin Z, Wu F, Lin S, Pan X, Jin L, Lu T, et al. Adiponectin protects against acetaminophen-induced mitochondrial dysfunction and acute liver injury by promoting autophagy in mice. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(4):825–831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.033>.
75. Kim EH, Park PH. Globular adiponectin protects rat hepatocytes against acetaminophen-induced cell death via modulation of the inflammasome activation and ER stress: Critical role of autophagy induction. *Biochemical Pharmacology*. 2018;154:278–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.05.014>.
76. Zhang J, Zhao L, Hu C. Fisetin prevents acetaminophen-induced liver injury by promoting autophagy. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:162. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00162>.

Информация об авторах

Юрий Витальевич Быков  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Александр Николаевич Обедин — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Василий Владимирович Фишер — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Евгений Владимирович Волков — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Иван Викторович Яцук — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Алла Анатольевна Муравьёва — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Олег Васильевич Зинченко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Information about the authors

Yuri V. Bykov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin — Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Vasily V. Fischer — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Evgeny V. Volkov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Ivan V. Yatsuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Alla A. Muravyeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a course of additional professional education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Рукопись получена: 16 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 20 января 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 16 April 2024. Revised: 20 January 2025. Accepted: 8 April 2025.

УДК 616.62-089

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.170>

<https://elibrary.ru/YWBOZY>



Клинические особенности течения и диагностики эндометриозной болезни с вовлечением мочевого пузыря

Михаил Олегович Мурзин^{1,2✉}, Михаил Александрович Франк¹, Евгений Юрьевич Глухов¹, Эдуард Абдулхаевич Галлямов³, Наталья Николаевна Белкина⁴,
Валерия Леонидовна Протопопова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ Группа компаний «Медси», Москва, Россия

✉ dr.murzin@gmail.com

Аннотация

Введение. Эндометриоз — хронический патологический процесс, характеризующийся наличием подобного эндометрию эпителия и (или) стромы вне полости матки. Он занимает третью позицию в структуре гинекологической заболеваемости и является серьезной медико-социальной проблемой. Мочевыделительная система занимает вторую позицию по частоте вовлечения в эндометриозный инфильтрат.

Цель работы — на основании отечественных и зарубежных публикаций систематизировать информацию о клиническом течении и диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением мочевого пузыря.

Материалы и методы. Литературный поиск и анализ научных публикаций на русском и английском языках по ключевым словам «эндометриоз», «глубокий инфильтративный эндометриоз», «эндометриоз мочевыделительной системы», «эндометриоз мочевого пузыря», «симптомы нижних мочевых путей», а также *deep infiltrating endometriosis of urinary tract, bladder endometriosis, diagnosis of bladder endometriosis, urinary disfunction*. Критерии отбора публикаций: оригинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования), обзоры (метаанализы и систематические обзоры), соответствующие рассматриваемой теме.

Результаты и обсуждение. В обзоре литературы представлены данные о симптомах нарушения мочеиспускания, урологическом болевом синдроме (интерстициальном цистите), клинической картине, диагностике эндометриоза мочевого пузыря.

Заключение. Эндометриоз является междисциплинарной проблемой, требующей совместной конструктивной работы гинеколога, уролога и хирурга. Необходимо акцентировать внимание урологов на проблеме глубокого инфильтративного эндометриоза, способного приводить к развитию нейрогенной дисфункции детрузора и имитации интерстициального цистита.

Ключевые слова: эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриоз мочевыделительной системы, эндометриоз мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания, хроническая тазовая боль, диагностика

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

Для цитирования: Клинические особенности течения и диагностики эндометриозной болезни с вовлечением мочевого пузыря / М. О. Мурзин, М. А. Франк, Е. Ю. Глухов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 170–187. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.170>. EDN: <https://elibrary.ru/YWBOZY>.

Clinical Manifestation and Diagnosis of Endometriosis Involving the Bladder

Mikhail O. Murzin^{1,2}✉, Mikhail A. Frank¹, Evgeny Yu. Glukhov¹, Eduard A. Galliamov³, Natalya N. Belkina⁴, Valeria L. Protopopova¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ "Medsi" Group of Companies, Moscow, Russia

✉ dr.murzin@gmail.com

Abstract

Introduction. Endometriosis is a chronic pathological process characterized by the presence of an endometrium-like epithelium and/or stroma outside the uterine cavity. Endometriosis or endometrioid disease occupies the third position in the structure of gynecological morbidity and is a serious medical and social problem. The urinary system occupies the second position in terms of the frequency of involvement in endometrioid infiltration.

The purpose of the work is to systematize information on the clinical course and diagnosis of deep infiltrative endometriosis involving the bladder based on domestic and foreign publications.

Materials and methods. Literary search and analysis of scientific publications in Russian and English by keywords "endometriosis", "deep infiltrative endometriosis", "urinary tract endometriosis", "bladder endometriosis", "symptoms of the lower urinary tract", as well as "deep infiltrating endometriosis of urinary tract", "diagnosis of bladder endometriosis", "urinary dysfunction". Selection criteria for publications: original articles (randomized and non-randomized clinical trials), reviews (meta-analyses and systematic reviews) relevant to the topic under consideration.

Results and discussion. The literature review presents data on the symptoms of urinary disorders, urological pain syndrome/interstitial cystitis; clinical picture; diagnosis of endometriosis of the bladder.

Conclusion. Endometriosis is a complex interdisciplinary problem that requires the joint constructive work of a gynecologist, urologist and surgeon to diagnose, treat and manage it. It is necessary to focus the attention of urologists on the problem of deep infiltrative endometriosis, which can lead to the development of neurogenic detrusor dysfunction and imitation of interstitial cystitis.

Keywords: endometriosis, deep infiltrative endometriosis, urinary tract endometriosis, bladder endometriosis, urinary disorders, chronic pelvic pain, diagnosis

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

For citation: Murzin MO, Frank MA, Glukhov EYu, Galliamov EA, Belkina NN, Protopopova VL. Clinical manifestation and diagnosis of endometriosis involving the bladder. *Ural Medical Journal*. 2025;24(2):170–187. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.170>. EDN: <https://elibrary.ru/YWBOZY>.

© Мурзин М. О., Франк М. А., Глухов Е. Ю., Галлямов Э. А., Белкина Н. Н., Протопопова В. Л., 2025

© Murzin M. O., Frank M. A., Glukhov E. Yu., Galliamov E. A., Belkina N. N., Protopopova V. L., 2025

Список сокращений

95 % CI — 95 % доверительный интервал (англ. 95 % Confidence Interval)

ГИЭ — глубокий инфильтративный эндометриоз

МРТ — магнитно-резонансная томография

НМП — нижние мочевые пути

СНМП — симптомы нижних мочевых путей

СХТБ — синдром хронической тазовой боли

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХТБ — хроническая тазовая боль

BFLUTS — Бристольская шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (*англ.* Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms)

DOR — диагностическое отношение шансов (*англ.* Diagnostic Odds Ratio)

IPSS — Международная шкала оценки простатических симптомов (*англ.* International Prostate Symptom Score)

LR+ — положительный коэффициент правдоподобия (*англ.* Positive Likelihood Ratio)

LR– — отрицательный коэффициент правдоподобия (*англ.* Negative Likelihood Ratio)

OR — отношение шансов (*англ.* Odds Ratio)

Введение

Эндометриоз — хронический патологический процесс, характеризующийся наличием подобного эндометрию эпителия и (или) стромы вне полости матки [1]. Стоит обратить особое внимание на то, что развитие гетеротопий эндометрия всегда сопровождается течением хронического неспецифического асептического воспаления [2, 3].

Эндометриоз, или эндометриозидная болезнь, занимает третью позицию в структуре гинекологической заболеваемости и является серьезной медико-социальной проблемой. Острота вопроса обусловлена тем, что при распространенных формах эндометриоза в процесс вовлекаются смежные органы и системы, в результате чего происходит изменение функций этих систем, а в ряде случаев их полная утрата и инвалидизация молодых женщин [4]. К таким формам относится наружный генитальный и экстрагенитальный глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ). Результаты многочисленных исследований подтверждают рост инфильтративных форм [4, 5].

Среди органов, не относящихся к женской половой системе, наиболее часто поражаются желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, легкие. Колоректальный эндометриоз является наиболее тяжелой формой заболевания и диагностируется в 5–12 % случаев среди всей популяции женщин. Чаще всего в процесс вовлекаются ректосигмоидный отдел ободочной кишки и верхне-ампулярный отдел прямой кишки (76 %), сигмовидная кишка (12 %), слепая (5 %), терминальный отдел подвздошной кишки (7 %).

Мочевыделительная система занимает вторую позицию по частоте вовлечения в эндометриозидный инфильтрат. Мочевой пузырь и мочеточник являются наиболее частыми органами мочевой системы, которые поражает эндометриоз [6].

Цель работы — на основании отечественных и зарубежных публикаций систематизировать информацию о клиническом течении и диагностике ГИЭ с вовлечением мочевого пузыря.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ научных публикаций на русском и английском языках по ключевым словам «эндометриоз», «глубокий инфильтративный эндометриоз», «эндометриоз мочевыделительной системы», «эндометриоз мочевого пузыря», «симптомы нижних мочевых путей», а также *deep infiltrating endometriosis of urinary tract, bladder endometriosis, diagnosis of bladder endometriosis, urinary dysfunction*. Критерии отбора публикаций: опи-

гинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования), обзоры (метаанализы и систематические обзоры), соответствующие рассматриваемой теме. Критерий включения — свободный доступ к полному содержанию публикации. Критерии исключения: тезисы, клинические рекомендации, материалы конференции и редакционные письма, а также публикации, не индексируемые в профильных реферативных базах данных, содержащие малую информативность и устаревшие данные, описания клинических случаев. За исключением исторических данных по рассматриваемой тематике давность публикаций составила 15 лет. Во всех работах проанализирована библиография для изучения дополнительных, не найденных ранее источников. Дата последнего поискового запроса — 1 декабря 2024 г. По результатам поиска найдено 1 528 публикаций, в обзор включено 79 работ.

Результаты и обсуждение

Симптомы нарушения мочеиспускания

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НМП) у пациенток, которые страдают ГИЭ, встречается как в до-, так и послеоперационном периодах. Однако если дисфункция НМП в послеоперационном периоде связана с фактом хирургического вмешательства на органах малого таза, то нарушение мочеиспускания до операции является прямым следствием поражающего действия эндометриоза.

В работе А. Фоконнье и др. (*фр.* А. Fauconnier et al.) авторы изучают взаимосвязь между локализацией очагов эндометриоза и тяжелой дисменореей, диспареунией, нециклической тазовой болью, гастроинтестинальными расстройствами и дисфункцией НМП. В исследование вошло 225 наблюдений, в 18,7 % диагностированы расстройства мочевой системы. Нарушения функции мочевой системы оценивались путем сбора жалоб или анамнестически. В результате авторы не доказали взаимосвязи с какой-либо локализацией очагов эндометриоза и патологическим состоянием мочевой системы, но сделали вывод о том, что крайне важно иметь полноценную информацию о состоянии мочевой системы при диагностике эндометриоза [7]. Также К. де Лапасс и др. (*фр.* С. de Lapasse et al.) пришли к выводу о том, что дисфункция НМП развивается у женщин до операции по поводу ГИЭ, соответственно, необходимо дополнительное изучение этой проблемы для детального понимания характера и структуры указанных осложнений [8]. М. Серати и др. (*англ.* М. Serati et al.) провели проспективное исследование с небольшим количеством наблюдений, где изучали женщин с ГИЭ без клинического проявления дисфункции НМП. Авторы сравнивали две группы пациенток: в основной — с доказанным ГИЭ; группе сравнения — аденомиозом. Для объективной оценки функции НМП использовалось уродинамическое исследование. По результатам проведенной работы авторы пришли к выводу, что в группе женщин с ГИЭ чаще наблюдается дисфункция НМП, которая выражается преимущественно нарушениями в фазу накопления [9]. В 2010 г. опубликовано еще одно крупное исследование, проведенное М. Баллестером и др. (*фр.* М. Ballester et al.), где авторы сравнили 153 пациентки, страдающих задним ГИЭ, и 28 женщин из контрольной группы. Объектом изучения стала мочевая система и ее функция. Для оценки функции НМП использовались анкеты-опросники Международной шкалы оценки простатических симптомов (*англ.* International Prostate Symptom Score, IPSS) и Бристольской шкалы оценки симптомов нижних мочевых путей (*англ.* Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms, BFLUTS). Это исследование — одно из первых, где используются анкеты-опросники для оценки симптомов НМП (СНМП). Авторы выдели-

ли 4 основные локализации очагов эндометриоза: 1) маточно-крестцовые связки и задняя часть шейки матки; 2) передняя стенка прямой кишки; 3) влагалище; 4) параметрий. Затем каждую анатомическую локализацию они сопоставили с отдельными симптомами из опросников. В результате по шкале IPSS взаимосвязь установлена между поражением очагов эндометриоза параметрия и нарушением фазы опорожнения мочеиспускания, низким индексом качества жизни и высоким общим баллом шкалы IPSS, который свидетельствует о средней степени развития нарушений мочеиспускания. Корреляция с симптомами накопления не обнаружена, та же корреляционная связь установлена по шкале BFLUTS [10].

В исследование, проведенное Х.А. Д. де Ресенде — младшим и др. (*порт.* J. A.D. de Resende Júnior et al.), включено 138 женщин с диагнозом ГИЭ. Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить связь между наличием и характером функциональных нарушений нижних мочевыводящих путей и наличием эндометриоза в различных анатомических зонах. Авторами выделены следующие анатомические локализации и определена частота их поражения: маточно-крестцовые связки — 93 (67,4 %); прямая кишка — 84 (60,9 %); круглые связки матки — 54 (39,1 %); параметрий — 51 (37,0 %); яичник — 43 (31,2 %); мочевого пузыря — 32 (23,2 %); задний свод влагалища — 30 (21,7 %); пузырно-маточного углубление — 30 (21,7 %); червеобразный отросток — 18 (13,0 %); сигмовидная кишка — 7 (5,1 %); слепая кишка — 3 (2,2 %); мочеточник — 1 (0,7 %). Все 138 женщин были подвергнуты комплексному уродинамическому исследованию и оценке СНМП. Наличие эндометриоза в мочевом пузыре было статистически значимым независимым предиктором низкого объема мочевого пузыря ($p < 0,001$; OR = 30,10; 95 % CI = 9,48–95,55¹), тогда как эндометриоз в параметрии был статистически значимым независимым предиктором остаточной мочи в мочевом пузыре ($p = 0,019$; OR = 5,21; 95 % CI = 1,32–20,64) и обструктивного мочеиспускания ($p = 0,011$; OR = 7,91; 95 % CI = 1,61–38,86). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что эндометриоз, поражающий мочевой пузырь, может нарушать его функцию в фазу накопления, в то время как очаг эндометриоза в параметрии нарушает функцию в фазу опорожнения [11].

П. Панель и др. (*фр.* P. Panel et al.) в своем исследовании оценивали СНМП и выполняли уродинамическое исследование 30 пациенткам, страдающим ГИЭ. В 10 случаях диагностирован передний эндометриоз, в соответствии с классификацией Ш. Шапрона (*фр.* C. Chapron), а в 20 случаях — задний. Для оценки СНМП авторы использовали анкету-опросник по оценке дистресса тазового дна (*англ.* Pelvic Floor Distress Inventory). В своем исследовании авторы пришли к тому, что у 53,3 % женщин наблюдается нарушение фазы накопления. Это проявляется urgenностью мочеиспускания и поллакиурией. В группе женщин с передним эндометриозом urgenность наблюдается в 80 % случаев, тогда как в группе с задним — лишь в 40 %. В 30 % имели место симптомы нарушения фазы опорожнения, которые не зависели от локализации очага эндометриоза [12].

Таким образом, в настоящий момент мало исследований и данных о функциональном состоянии НМП у женщин, страдающих наружным генитальным и экстрагенитальным ГИЭ. Остаются неясными вопросы о генезе и патофизиологии нарушений мочеиспускания, является ли эндометриоз причиной развития СНМП или это независимые друг от друга патологические процессы. Нет четкого понимания зависимости локализации очага эндометриоза, наличия и характера нарушений мочеиспускания, которые наблюдаются при по-

¹ OR — отношение шансов (*англ.* Odds Ratio); 95 % CI — 95 % доверительный интервал (*англ.* 95 % Confidence Interval).

ражении мочевой системы. Необходимо целенаправленно обследовать пациенток для получения полной информации о состоянии мочевой системы, в частности НМП. Публикуемая низкая частота дисфункций мочевой системы при эндометриозе обусловлена недооценкой ее состояния, в особенности при инфильтративных формах [10, 12–14].

Урологический болевой синдром (интерстициальный цистит)

Эндометриоз часто является причиной синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), и составляет по данным литературы от 30 до 80 % случаев среди всех женщин, которые предъявляют жалобы на тазовую боль [15,16].

ХТБ определяется как постоянная или персистирующая боль в области малого таза продолжительностью более 6 мес. Понятие ХТБ очень широкое и требует детального уточнения места и причины боли. Это необходимо для выбора правильной тактики лечения. Можно выделить 5 больших групп СХТБ: 1) урологический болевой синдром; 2) гинекологический; 3) гастроэнтерологический; 4) скелетно-мышечный; 5) болевой синдром, связанный с инфекционным фактором. Четкой диагностической границы между этими формами нет, поэтому часто наблюдается неверная постановка диагноза. При обследовании и лечении пациенток с СХТБ узким специалистам часто не хватает междисциплинарной подготовки и знаний о возможных причинах ХТБ. Пациентки обращаются к нескольким врачам, прежде чем будет диагностирована истинная причина боли, в частности эндометриоз [17]. Крупные современные исследования показывают, что доля пациенток с эндометриозом, которые испытывают СХТБ нециклического характера, составляет 42 % в России. В зависимости от фенотипа эндометриозного поражения (поверхностный, эндометриоз или ГИЭ) частота возникновения СХТБ увеличивается, достигая 69,8 % при глубокой инфильтративной форме [18]. Так, например, под клинической картиной интерстициального цистита (СХТБ) часто скрывается эндометриоз. В исследование М. К. Чанга и др. (*англ.* М. К. Chung et al.) включено 60 женщин с тазовой болью. Все пациентки были подвергнуты обследованию уролога и гинеколога. В 58 (96,6 %) случаях урологи диагностировали интерстициальный цистит, а в 56 (93,3 %) гинекологами установлен эндометриоз. У 45 (75,0 %) женщин из всей выборки эндометриоз подтвержден на лапароскопии и морфологически, а у 8 (14,0 %) заболевание было только в анамнезе, при текущей лапароскопии очаги не были найдены. В 45 (75,0 %) случаях наблюдались симптомы нарушения мочеиспускания ирритативного характера. В группе пациенток с интерстициальным циститом нарушения мочеиспускания наблюдались у 45 (77,5 %) пациенток, у женщин с эндометриозом — в 43 (76,5 %) случаях. В группе пациенток, которым уролог установил интерстициальный цистит (58 женщин), активный эндометриоз подтвержден при лапароскопии и морфологически в 47 (81,0 %) случаях, еще в 7 (12,0 %) эндометриоз был в анамнезе, однако при текущей лапароскопии не подтвержден. Из тех пациенток, которым гинеколог установил эндометриоз (56 женщин), урологом в 54 (96,4 %) случаях выявлен интерстициальный цистит. На основании проведенного исследования можно утверждать, что почти $\frac{3}{4}$ женщин, которые страдают ХТБ, имеют одновременно два состояния: интерстициальный цистит и эндометриоз [19].

Клиническая картина

Структура поражения эндометриозом органов мочевой системы в настоящий момент не определена. Ряд авторов указывает, что мочевого пузыря поражается в 81 %, мочеточник в 15 %, а почка в 4 % случаев [20]. При детальном изучении такой структуры поражения мочевой системы при эндометриозной болезни мы пришли к выводу, что все публикации, указывающие ее, в свою очередь, ссылаются еще на 2 более ранние публикации. Одна

из этих работ опубликована в декабре 1962 г. в Нью-Йорке Т. Л. Боллом и М. А. Платтом (англ. Th. L. Ball and M. A. Platt) [21]. Также утверждение о том, что мочевого пузыря чаще, чем другие органы мочевыделительной системы, поражается эндометриозом приводит еще в ряде публикаций, однако они носят обзорный характер [22–24]. Если обратиться к отечественным и зарубежным оригинальным статьям, то можно найти публикации, в которых поражение мочевого пузыря из всей выборки встречалось чаще [12, 25–29]. Также встречаются оригинальные работы с большим количеством наблюдений, где чаще в процесс эндометриоза вовлекался мочеточник [14, 30, 31].

Эндометриозные узлы мочевого пузыря нельзя рассматривать как самостоятельное заболевание подобно аденомиозу (эндометриоз матки) [32]. Скорее это вовлечение мочевыделительной системы в ГИЭ. Последний обладает уникальными патологическими характеристиками, которые позволяют эктопической ткани эндометрия, находясь в брюшной полости, противостоять подавляющему воздействию перитонеальной жидкости, обуславливая тем самым глубокую инвазию эндометриальных эктопий в ткани [23]. Концепция о том, что глубокая инфильтративная форма эндометриоза является отдельным патологическим процессом в сравнении с поверхностными очагами, — важный факт, который может определить различные терапевтические подходы к лечению [33].

Поражение мочевого пузыря, равно как и других органов мочевыделительной системы, как привило, носит вторичный характер [32, 34, 35]. В ряде исследований показывается, что распространенность эндометриоза мочепузырно-маточного пространства варьируется от 2 % до 77 % [12, 36, 37]. СНМП, такие как дизурия, поллакиурия, императивный позыв к мочеиспусканию, недержание мочи, наблюдаются чаще (21–69 %), чем гематурия (0–35 %) [14, 38].

По данным А. М. Хачатрян и др., эндометриоз мочевыделительной системы в большинстве случаев является интраоперационной находкой при ревизии органов малого таза и брюшной полости у пациенток с ГИЭ. Так, из 34 женщин, у которых был эндометриоз мочевыделительной системы, лишь 12 предъявляли жалобы, которые характерны для поражения мочевыделительной системы. В тех случаях, когда был поражен мочевой пузырь, основными жалобами были боль за лоном, болезненное и учащенное мочеиспускание, частые эпизоды циститов. Обращает на себя внимание тот факт, что такой симптом, как гематурия, встречался реже в сравнении с дизурическими расстройствами. Авторы акцентируют внимание на том, что при физикальном осмотре, в частности бимануальном влагалищном исследовании, редко удастся диагностировать инфильтрат мочепузырно-маточного углубления, что требует применения инструментальных методов диагностики. Однако среди всех пациенток в этом исследовании лишь у 14 (41 %) женщин проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря [26].

В статье Й. Й. Кйера и др. (дат. J. J. Kjer et al.) описывается 31 клиническое наблюдение эндометриоза мочевого пузыря, а также сообщается, что основными симптомами поражения мочевого пузыря являются в первую очередь СНМП, гематурия встречается лишь в 20–25 % случаев. Из всех пациенток только у 18 поражение мочевого пузыря заподозрено при первичном приеме. Цистоскопическое исследование выполнено только у 16 женщин (52 %) — и это только те пациентки, которые первично обследованы урологом. Авторы, как и в предыдущей статье, приходят к выводу о том, что необходимы тщательная оценка жалоб, которые предъявляют женщины, а также целенаправленное инструментальное исследование мочевыделительной системы у пациенток с ГИЭ [35].

Из-за недостатка информации и понимания этиологии и патогенетических механизмов этой болезни эндометриоз является одним из самых недиагностированных и недолеченных состояний с неоправданно длительным интервалом между появлением симптомов и постановкой окончательного диагноза [26]. Длительный период постановки диагноза является одной из практических проблем. Так, по данным современных отечественных и зарубежных публикаций, средняя продолжительность от момента появления жалоб до оперативного лечения составляет от 4 до 11 лет [39, 40]. Это обусловлено, с одной стороны, неспецифическими симптомами проявления эндометриозной болезни, с другой — сложностью диагностических методов и отсутствием четких алгоритмов их применения. Также в настоящее время диагноз «эндометриоз» может быть поставлен исключительно с помощью гистологического исследования биопсийного материала [41]. Кроме того, все симптомы эндометриозной болезни известны, однако в литературе мало крупных когортных исследований, которые посвящены анализу симптомов и их течению в зависимости от возраста на протяжении длительного репродуктивного периода. Так, в исследовании П. Дж. Синьориле и др. (англ. P.G. Signorile et al.) ретроспективно проанализированы симптомы эндометриозной болезни у 4083 пациенток. Во всех случаях эндометриоз подтвержден морфологическим методом. Наиболее распространенными симптомами (о которых сообщили более 50 % пациентов) были тазовая боль, диспареуния, расстройство функции кишечника и синдром хронической усталости. О боли в мочевом пузыре сообщали лишь в 4 % случаев. Необходимо отметить, что в возрастной группе до 25 лет симптоматическое проявление эндометриоза наблюдается реже. Рост начинается с возрастной группы 25–29 лет, достигает пика в группе 40–44 года и снижается к 50–54 годам [42]. Эта закономерность может быть связана с низкой эстрогеновой активностью яичников у молодых женщин и может обуславливать задержку диагностики эндометриоза в этой возрастной группе. Также можно предположить, что эндометриозная болезнь, находящаяся в начальной клинической форме у молодых пациенток, вызывает меньше симптомов по сравнению с заболеваниями в запущенной стадии [43].

Представляет интерес мультицентровое исследование, опубликованное в 2016 г., в котором принимало участие три страны: Россия, Китай и Франция. Среднее время от первого обращения к врачу до постановки диагноза в России составило 0,5 года, Китае — 1,07 года, Франции — 5,75 года [18]. В работе изучалась клиническая картина при различных формах эндометриоза. Оценивались следующие жалобы: дисменорея, диспареуния, хроническая нециклическая боль, нарушения желудочно-кишечного тракта и мочеиспускания или болезненное мочеиспускание во время менструации. При поверхностной форме эндометриоза жалобы на болезненное мочеиспускания во время менструации предъявляло 10,2 % женщин в России, 18,2 % во Франции и 4,5 % в Китае. У тех пациенток, которые страдали эндометриозными кистами яичников, болезненное мочеиспускание наблюдалось в 14,8 % случаев в России, 6,8 % во Франции и 10,3 % в Китае. Самая высокая распространенность болезненного мочеиспускания наблюдалась при глубокой инфильтративной форме эндометриозной болезни и составляла 30,2 % случаев в России, 36,4 % во Франции, 10,3 % в Китае. Распространенность симптомов коррелировала с формой эндометриозной болезни и страной. В популяции российских женщин нарушения мочеиспускания выше у тех пациенток, которые страдают глубокой инфильтративной формой. Интенсивность болевых симптомов не коррелировала с формой эндометриозной болезни и была одинаковой среди пациенток с эндометриозными кистами, поверхностной и глубокой формами эндометриоза [18].

По данным литературы, дизурия, частое мочеиспускание, боль в мочевом пузыре и — реже — гематурия, императивные позывы и недержание мочи наблюдаются чаще всего у пациенток с эндометриозом мочевого пузыря. Частота дизурии колеблется от 21 % до 69 %. Гематурия — самый редкий симптом, наблюдается от 0 % до 35 % [14, 38, 44]. У. Леоне Роберти Маджоре и др. (*англ.* U. Leone Roberti Maggiore et al.) в своем систематическом обзоре выдвинули гипотезу о том, что низкая частота макрогематурии обусловлена тем, что рост эндометриоидного очага не достигает слизистой мочевого пузыря [22]. По данным М. Чеккарони и др. (*англ.* М. Caccaroni et al.), среди 264 пациенток, у которых в эндометриоз был вовлечен мочевой пузырь дизурия наблюдалась в 177 случаях (67,1 %), гематурия — лишь в 50 (18,9 %). Исследование интересно тем, что представлено морфологическое исследование всей толщи мочевого пузыря, которое было поражено эндометриоидным инфильтратом. Висцеральная брюшина, адвентиция и часть детрузора без вовлечения слизистой оболочки диагностированы в 100 % случаев, тогда как вовлечение слизистой мочевого пузыря описано в 71 (28,5 %) случае, гематурия зарегистрирована лишь в 50 (18,9 %) [27].

Диагностика эндометриоза мочевого пузыря

Для описания следующего диагностического этапа необходимо упомянуть о неоднозначности диагностической ценности такого исследования, как бимануальная влагалищная пальпация переднего и заднего сводов влагалища. Бимануальное влагалищное исследование при эндометриозе мочевыводящих путей в большинстве случаев оказывается неинформативным, отмечает в своей публикации коллектив авторов из Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Пальпируемые инфильтраты, отмечается в исследовании, не указывают на достоверное поражение мочевыделительной системы, а, скорее всего, обуславливают необходимость выполнения дополнительных методов исследования. При эндометриозе мочевого пузыря на наличие этой патологии могут указывать образования, пальпируемые в пузырно-маточном пространстве, и болезненность в области мочевого пузыря. Обнаруженные образования необходимо дифференцировать с миоматозными, аденомиозными узлами и опухолями яичников. Отсутствие информативных находок при бимануальном исследовании не исключает вовлеченность в инфильтративный процесс мочевыводящих путей [26]. Так, в современной отечественной и зарубежной литературе описаны случаи лечения эндометриоза мочевого пузыря, ошибочно диагностированного как уротелиальный рак. Авторы приходят к выводу о том, что знание клинических особенностей, дифференциальной диагностики и цистоскопической картины этого заболевания урологами и онкоурологами имеет важное практическое значение [45, 46]. Вагинальное обследование является важнейшей частью оценки женщин с подозрением на ГИЭ и является высоконадежным, особенно при диагностике эндометриоза мочепузырно-маточного углубления, для которого точность составляет почти 100 % [47]. Ф. Моро и др. (*англ.* F. Moro et al.) в проспективном мультицентровом исследовании показали, что влагалищный осмотр как метод диагностики эндометриоза в маточно-пузырном углублении имеет чувствительность 30,0 %, специфичность 95,9 %, точность 91,7 % [48].

В настоящее время методы визуализации показали большие перспективы диагностики эндометриоза мочевыделительной системы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) таза и УЗИ являются двумя наиболее часто используемыми инструментами для точной предоперационной оценки и определения распространения заболевания, а также имеют решающее значение для картирования заболевания и планирования оптимального хирур-

гического подхода. В некоторых исследованиях сравнивались эти методы визуализации, чтобы определить лучший метод диагностики [49].

УЗИ имеет основополагающее значение в диагностике эндометриоза мочевого пузыря и планировании наиболее подходящего лечения, поскольку ее можно использовать для оценки местоположения и размера узелка. На УЗИ наполненного мочевого пузыря эндометриозный узел обычно выглядит как неваскуляризированный дефект наполнения задней стенки с пролабированием в просвет [22]. Первое описание ультразвукографических признаков эндометриоза мочевого пузыря дано в 1980 г. Дж. Д. Гудманом и др. (*англ.* J. D. Goodman et al.). Однако в своей публикации авторы не указывают, какой конкретно метод был использован: через влагалище или через передне-боковую стенку живота [50]. В настоящий момент основным методом является трансвагинальное УЗИ. Б. Джердес и др. (*англ.* B. Gerges et al.) провели метаанализ литературы для определения диагностической ценности трансвагинального УЗИ в отношении диагностики эндометриоза мочевого пузыря. В отобранных 8 исследованиях из 1977 публикаций проанализировано в общей сложности 1052 женщины. Из 8 работ 6 были проведены в Европе, 1 в Южной Америке и 1 на Ближнем Востоке. В общей сложности в 7 исследованиях оценивался трансвагинальный ультразвуковой метод (1011 пациентов), из которых в 5 использовалась 2D-технология (639 пациентов) [51, 52], 1 — соновагинография [53]; в 1 работе оценивалось трехмерное (3D) трансвагинальное УЗИ [51]; в 1 исследовании оценивалось трансвагинальное УЗИ с предварительной подготовкой кишечника [54].

Общая чувствительность и специфичность, из которых рассчитаны LR+, LR– и DOR¹, обнаружения эндометриоза мочевого пузыря с помощью трансвагинального УЗИ составили 55 % (95 % CI = 28–79 %), 99 % (95 % CI = 98–100 %), 54,5 (95 % CI = 18,9–157,4), 0,46 (95 % CI = 0,25–0,85) и 119 (95 % CI = 24–577) соответственно. Таким образом, авторы приходят к выводу, что чувствительность трансвагинального УЗИ была ограничена, а специфичность превосходной.

В систематический обзор, проведенный Э. Деслендес и др. (*англ.* A. Deslandes et al.), включено 35 публикаций, в которых оценивалась диагностическая ценность УЗИ у пациентов с эндометриозом. Авторы пришли к выводу, что количество публикаций, которые посвящены диагностике эндометриоза мочевого пузыря, небольшое и выборки в этих работах незначительные [55]. Показатель чувствительности трансвагинального УЗИ был гетерогенным. Так, в ряде исследований показывается, что чувствительность трансвагинального УЗИ составляла 100 %, количество пациенток, у которых был диагностирован эндометриоз мочевого пузыря, составило от 4 до 9 человек [56, 57]. Напротив, в исследованиях Р. Ф. Грассо и др. (*англ.* R. F. Grasso et al.), а также М. Леона и др. (*англ.* M. Leon et al.) показатель чувствительности составил 25 % и 20 % соответственно. Однако выборки были также небольшие — 6 и 5 пациенток соответственно [53, 58]. В исследовании Н. Фрателли и др. (*англ.* N. Fratelli et al.) выборка пациенток была достаточно большой — 25 случаев поражения мочевого пузыря эндометриозом. Показатель чувствительности метода составил 61 %, а специфичности — 99 % [59]. Одной из причин разности показателей чувствительности и специфичности, публикуемых в литературе исследований, является несоблюдение методики исследования мочевого пузыря, в частности проведение исследования на пустом мочевом пузыре [55].

В более ранних метаанализах чувствительность, специфичность, LR+ и LR– трансвагинального УЗИ для обнаружения эндометриоза в мочевом пузыре составила 62 % (95 % CI =

¹ LR+ — положительный коэффициент правдоподобия (*англ.* Positive Likelihood Ratio); LR– — отрицательный коэффициент правдоподобия (*англ.* Negative Likelihood Ratio); DOR — диагностическое отношение шансов (*англ.* Diagnostic Odds Ratio).

= 40–80 %), 100 % (95 % CI = 97–100 %), 208,4 (95 % CI = 21,0–2066,0) и 0,38 (95 % CI = 0,22–0,66) соответственно. Обнаружена умеренная гетерогенность для чувствительности ($I^2 = 51,6\%$; Q Кохрена = 14,5; $p = 0,04$) и специфичности ($I^2 = 54,2\%$; Q Кохрена = 15,3; $p = 0,03$). Авторы исследования пришли к выводу, что трансвагинальная методика УЗИ может эффективно использоваться как первая линия инструментальной диагностики эндометриоза мочевого пузыря [60].

МРТ занимает второе место в инструментальной диагностики ГИЭ и не используется рутинно¹. Европейское общество урогенитальной радиологии (*англ.* European Society of Urogenital Radiology) также рекомендует использование МРТ в качестве второй линии инструментальной диагностики [61]. В случае подозрения на злокачественное новообразование МРТ считается лучшим методом из-за более высокого контрастного разрешения, лучшего разграничения слоев стенки мочевого пузыря, лучшей характеристики тканей и больших возможностей метода по сравнению с УЗИ.

За прошедшие 20 лет в литературе представлено небольшое количество исследований, посвященных сравнительной оценке точности диагностики эндометриоза мочевого пузыря. В исследование А. Вимеркати и др. (*англ.* A. Vimercati et al.) включено 90 пациентов, страдающих инфильтративной формой эндометриоза. Лишь у 6 (6,7 %) очаг диагностирован в мочепузырно-маточном углублении, что является небольшой выборкой для сравнительной оценки точности 2 методов диагностики. В итоге авторы утверждают, что трансвагинальное УЗИ является простым, доступным, экономически эффективным инструментом для предоперационного стадирования ГИЭ с очень удовлетворительной точностью. МРТ — это безрентгеновая методика, которая может использоваться для случаев с поражением ректосигмоидного отдела толстой кишки, тонкой и прямой кишок [62]. В исследовании А. Э. Гутьеррес и др. (*исп.* A. Hernández Gutiérrez et al.) проанализировано 48 женщин с ГИЭ. По данным авторов, МРТ показала большую точность (96 %), чем трансвагинальное УЗИ (92 %) при эндометриозе мочевого пузыря [29]. Метаанализ, проведенный Чж. Тянь и др. (*англ.* Zh. Tian et al.), посвящен сравнительной оценке трансвагинального УЗИ и МРТ в диагностике эндометриоза мочевого пузыря и мочеточника. В соответствии с предыдущими результатами, авторы обнаружили, что как УЗИ, так и МРТ показали хорошие результаты при диагностике эндометриоза мочевого пузыря с умеренной чувствительностью (72 % и 68 %) и высокой специфичностью (99 % и 100 % соответственно). Однако следует подчеркнуть, что УЗИ, выполненное в проанализированных исследованиях, выполнено опытными специалистами по ультразвуковой диагностике. В реальной клинической практике непрофессиональные врачи функциональной диагностики без специальной подготовки по распознаванию МРТ могут снизить диагностическую точность [63].

В литературе нет четких рекомендаций по подготовке мочевого пузыря к исследованию с помощью МРТ для обнаружения эндометриоза в пузырно-маточном углублении. Когда обсуждается степень наполнения мочевого пузыря, авторы описывают умеренно наполненный или полный мочевой пузырь, чтобы исправить угол наклона матки по направлению вперед, тем самым улучшить визуализацию области, что позволяет обнаружить небольшие узелки, расположенные в пузырно-маточном кармане. Однако чрезмерное растяжение мочевого пузыря не рекомендуется, поскольку сопутствующие сокращения де-

¹ Эндометриоз : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LjZbr> (дата обращения: 13.01.2025).

трузора могут вызвать артефакт и затруднить идентификацию небольших пристеночных узелков. Для достижения соответствующего растяжения авторы в основном просят своих пациентов не опорожнять мочевого пузыря в течение часа до обследования [61, 64, 65].

При наличии поражения мочевого пузыря эндометриозом можно обнаружить две различные картины: локальное поражение с признаками узелковости в стенке мочевого пузыря и (или) диффузное утолщение стенки [66]. С 2009 г. появляются статьи, в которых изучается чувствительность и специфичность МРТ для диагностики эндометриоза мочевого пузыря. Чувствительность МРТ варьируется от 23,1 % до 100 %, а специфичность от 88,6 % до 100 % [67–70]. В исследовании С. Берно и др. (*англ.* С. Bermot et al.) авторы приходят к выводу, что МРТ для диагностики эндометриоза пузырно-маточного углубления имеет высокую специфичность (100 %), но низкую чувствительность (77,3 % и 86,4 % в зависимости от опыта радиолога). Более того, МРТ-диагностика в большинстве случаев не способна ответить точно на вопрос, какой орган поражен первично: матка или мочевого пузырь [69]. Аденомиоз (внутренний эндометриоз или эндометриоз матки) может иметь такие же визуальные особенности, как и ГИЭ, но с эпицентром внутри миометрия, т. е. рост изнутри наружу, и потенциально вовлекать мочевого пузырь. Эндометриоз, в свою очередь, имеет серозное происхождение и характер роста снаружи внутрь. К сожалению, в ряде случаев дифференциальная диагностика может быть затруднена [71].

Таким образом, МРТ-диагностика может определить, что есть эндометриоидное поражение пузырно-маточного пространства. Однако первичный источник и степень инфильтрации детрузора можно определить, лишь сопоставив клинические данные и результаты диагностической цистоскопии [72].

В исследовании П. Руссе и др. (*англ.* P. Rousset et al.) проанализированы МРТ-граммы 39 женщин, страдающих эндометриозом мочевого пузыря. Авторам удалось чётко описать размер очага, оценить его локализацию в зависимости от того, какое клетчаточное пространство (пузырно-маточное или пузырно-влагалищное) поражено, и описать, какая часть мочевого пузыря была поражена. Также произведена попытка подсчета расстояния от инфильтрата до устьев мочеточников для прогноза необходимости катетеризации мочеточника во время оперативного вмешательства. Ввиду различного наполнения мочевого пузыря перед выполнением МРТ авторам исследования не удалось разработать методику подсчета расстояния между очагом эндометриоза и устьями мочеточников [70].

Существует гипотеза о том, что эндометриоз мочевого пузыря — это распространение очагового наружного аденомиоза передней стенки матки на мочевого пузырь. В публикации Л. Марселена и др. (*англ.* L. Marcellin et al.) проведен анализ 39 женщин и оценена распространенность эндометриоидного поражения детрузора в сочетании с очаговым аденомиозом передней стенки матки. Авторы пришли к выводу, что ассоциацию этих форм заболевания они наблюдали лишь в 48,7 % случаев [73]. Выполнение МРТ позволяет провести дифференциальную диагностику между аденомиозом и эндометриозом мочевого пузыря, оценить переднюю стенку матки, которая потенциально может быть вовлечена в эндометриоидный инфильтрат [64, 73].

Таким образом, тщательная интерпретация исследования позволяет выполнить детальный анализ результатов МРТ-исследования для определения объема мочевого пузыря, точной локализации поражения, вовлеченности соседних органов, в частности матки [70]. Такая предоперационная оценка МРТ имеет большое значение, поскольку она может предоставить хирургу более точную информацию о локализации инфильтрата и позволить

спланировать объем хирургического вмешательства [74]. Однако расстояние от инфильтрата до устьев мочеточника оценить посредством МРТ не представляется возможным.

Уретроцистоскопия — это диагностическая процедура, широко выполняемая как в амбулаторных, так и стационарных условиях, для оценки уретры мочевого пузыря. При поражении эндометриозом цистоскопическая картина чаще всего нормальная из-за внутрибрюшинного происхождения узелка. Фактически эндометриоидное поражение прогрессирует от серозного слоя пузыря к слизистой оболочке [24]. Типичная аденоматозная и узловатая красная или синеватая масса наблюдается в половине случаев, а изъязвления встречаются редко [38, 75, 76]. Лучшим периодом времени для визуализации эндометриоидного инфильтрата является перед или во время менструации, когда узел увеличивается в размере и становится более переполненным. Цистоскопия позволяет оценить расстояние между устьями мочеточников и границами инфильтрата для планирования хирургического вмешательства [38, 77]. Эндометриоидный инфильтрат мочевого пузыря обычно не обнаруживается отдельно, а часто связан с другими формами эндометриоза и (или) аденомиозом, а также обычно не вовлекает устья мочеточников, вызывая гидронефроз [78].

Уретроцистоскопия может быть полезна для исключения злокачественных и доброкачественных новообразований. Однако следует учитывать, что, за исключением процедуры трансуретральной резекции, щипковая биопсия при цистоскопии часто является неинформативной. В свою очередь, трансуретральную резекцию при эндометриоидном поражении мочевого пузыря стоит рассматривать только как метод диагностики, т.к. эта методика не позволяет выполнить радикальное лечение [78, 79].

Заключение

Основная задача публикации — акцентировать внимание урологов на проблеме ГИЭ, который может поражать мочевой пузырь. В результате вовлечения последнего у пациенток развиваются нарушения мочеиспускания, имитирующие другие нозологические формы заболевания НМП. Недостаточное знание этой проблемы может привести к ошибочному диагнозу или удлинению периода от момента появления симптомов до постановки верного диагноза.

Вовлечение мочевого пузыря, как правило, сочетается с поражением других анатомических зон малого таза, что требует привлечения специалистов разного профиля. Дальнейшие исследования должны быть направлены на сравнительную оценку особенностей клинического течения эндометриоидной болезни у пациенток с вовлечением детрузора и без его поражения, а также разработку четкого алгоритма диагностических действий, которые позволят определить оптимальный метода лечения.

Таким образом, эндометриоз — это сложнейшая междисциплинарная проблема, для диагностики, лечения и курации которой требуется совместная конструктивная работа гинеколога, уролога и хирурга.

Список источников | References

1. Sukhikh GT, Serov VN, Adamyan LV, Baranov II, Bezhenar VF, Gabidullina RI, et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: An agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;(5):159–176. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>.
2. Muftaydinova ShK, Buralkina NA, Faizullin LZ. Endometriosis and cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(3):12–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.12-17>.

3. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1048–1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
4. Facchin F, Barbara G, Dridi D, Alberico D, Buggio L, Somigliana E, et al. Mental health in women with endometriosis: Searching for predictors of psychological distress. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1855–1861. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex249>.
5. Muftaidinova SK, Faizullin LZ, Chuprynin VD, Ruseikin NS, Smolnova TI, Buralkina NA. Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence). *Gynecology*. 2021;23(4):307–313. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201040>.
6. Bolze PA, Paparel P, Golfier F. Urinary tract involvement by endometriosis. Techniques and outcomes of surgical management: CNGOF-HAS endometriosis guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(3):301–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.016>.
7. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002;78(4):719–726. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03331-9).
8. de Lapasse C, Renouvel F, Chis C, Grosdemouge I, Panel P. Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep pelvic surgical endometriosis: About 12 cases. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008;36(3):272–277. (In French). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.11.022>.
9. Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: A pilot study through an unexplored world. *Fertility and Sterility*. 2013;100(5):1332–1336. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.044>.
10. Ballester M, Santulli P, Bazot M, Coutant C, Rouzier R, Daraï E. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2011;18(1):36–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.08.692>.
11. de Resende Júnior JAD, Crispi CP, Cardeman L, Buere RT, Fonseca M de F. Urodynamic observations and lower urinary tract symptoms associated with endometriosis: A prospective cross-sectional observational study assessing women with deep infiltrating disease. *International Urogynecology Journal*. 2018;29(9):1349–1358. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3531-0>.
12. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. *International Urogynecology Journal*. 2016;27(3):445–451. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2848-9>.
13. Fadhloui A, Gillon T, Lebby I, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Endometriosis and vesico-sphincter disorders. *Frontiers in Surgery*. 2015;2:23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00023>.
14. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: Prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertility and Sterility*. 2015;103(1):147–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.028>.
15. Wu CC, Chung SD, Lin HC. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. *Neurourology and Urodynamics*. 2018;37(4):1413–1418. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.23462>.
16. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022;379:e070750. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>.
17. Juganavar A, Joshi KS. Chronic pelvic pain: A comprehensive review. *Cureus*. 2022;14(10):e30691. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.30691>.
18. Chapron C, Lang JH, Leng JH, Zhou Y, Zhang X, Xue M, et al. Factors and regional differences associated with endometriosis: A multi-country, case-control study. *Advances in Therapy*. 2016;33(8):1385–1407. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0366-x>.
19. Inzoli A, Barba M, Costa C, Carazita V, Cola A, Fantauzzi M, et al. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis on interstitial cystitis/painful bladder syndrome and endometriosis. *Healthcare*. 2024;12(23):2403. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12232403>.
20. Topdağ Yılmaz EP, Yapça ÖE, Aynaoglu Yıldız G, Topdağ YE, Özkaya F, Kumtepe Y. Management of patients with urinary tract endometriosis by gynecologists. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2021;22(2):112–119. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2020.2020.0054>.
21. Ball TL, Platt MA. Urologic complications of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1962;84(11):1516–1521. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378-\(16\)35800-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378-(16)35800-8).
22. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder endometriosis: A systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *European Urology*. 2017;71(5):790–807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.015>.
23. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(6):359–372. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrur.2017.58>.

24. Leonardi M, Espada M, Kho RM, Magrina JF, Millischer AE, Savelli L, et al. Endometriosis and the urinary tract: From diagnosis to surgical treatment. *Diagnostics*. 2020;10(10):771. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100771>.
25. Chuprynin VD, Melnikov MV, Khilkevich EG, Gorshkova ON, Khachatryan AM, Abrahamyan MS. Remote results of surgical treatment of deep infiltrating endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(8):78–82. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ULQXWR>.
26. Khachatryan AM, Melnikov MV, Chuprynin VD, Khilkevich EG, Gus AI, Kulabuchova EA. Clinic and diagnostics of endometriosis of the urinary tract. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(12):52–57. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RTECNJ>.
27. Ceccaroni M, Clarizia R, Ceccarello M, De Mitri P, Roviglione G, Mautone D, et al. Total laparoscopic bladder resection in the management of deep endometriosis: “Take it or leave it.” Radicality versus persistence. *International Urogynecology Journal*. 2020;31(8):1683–1690. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04107-4>.
28. Agely A, Bolan C, Metcalfe A, VanBuren W, Menias C. Genitourinary manifestations of endometriosis with emphasis on the urinary tract. *Abdominal Radiology*. 2020;45(6):1711–1722. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02383-8>.
29. Hernández Gutiérrez A, Spagnolo E, Hidalgo P, López A, Zapardiel I, Rodríguez R. Magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasound for complete survey of the pelvic compartments among patients with deep infiltrating endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;146(3):380–385. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12894>.
30. Topdağı Yılmaz EP, Yapça ÖE, Aynaoglu Yıldız G, Topdağı YE, Özkaya F, Kumtepe Y. Management of patients with urinary tract endometriosis by gynecologists. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2021;22(2):112–119. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtggg.galenos.2020.2020.0054>.
31. Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, et al. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? *Human Reproduction*. 2015;30(12):2802–2807. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev246>.
32. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, Chopin N, Chiodo I, Chapron C. Bladder endometriosis: Getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertility and Sterility*. 2007;87(6):1287–1290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.090>.
33. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2015;22 (9):1053–1059. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719115592713>.
34. Piriyeve E, Schiermeier S, Römer T. Laparoscopic approach in bladder endometriosis, intraoperative and postoperative outcomes. *In Vivo*. 2023;37(1):357–365. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.13086>.
35. Kjer JJ, Kristensen J, Hartwell D, Jensen MA. Full-thickness endometriosis of the bladder: Report of 31 cases. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;176:31–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.018>.
36. Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggara I, Bazot M, et al. Incidence of pre- and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: Relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. *Minerva Ginecologica*. 2013;65(4):385–405. PMID: <https://pubmed.gov/24051939>.
37. Ballester M, Dubernard G, Wafo E, Bellon L, Amarenco G, Belghiti J, et al. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;179:135–140. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.041>.
38. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management. *International Urogynecology Journal*. 2015;26(1):159–162. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2487-6>.
39. De Corte P, Moritz Klinghardt, von Stockum S, Heinemann K. Time to diagnose endometriosis: Current status, challenges and regional characteristics — a systematic literature review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2025;132(2):118–130. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17973>. Erratum in: *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18149>.
40. Melnikov MV, Chuprynin VD, Askolskaya SV, Khabas GN, Matronitsky RB, Veredchenko AV, et al. Diagnostics and tactics of surgical treatment of infiltrating endometriosis in patients of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;(7):42–49. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PIIDPP>.
41. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*. 2011;96(2):366–373.E8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.
42. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Marcattili V, Baldi A. Endometriosis: A retrospective analysis of clinical data from a cohort of 4,083 patients, with focus on symptoms. *In Vivo*. 2022;36(2):874–883. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12776>.

43. Signorile PG, Baldi A. Looking for an effective and non-invasive diagnostic test for endometriosis: Where are we? *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(Suppl 2):S106. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.46>.
44. Gabriel I, Vitonis AF, Missmer SA, Fadayomi A, DiVasta AD, Terry KL, et al. Association between endometriosis and lower urinary tract symptoms. *Fertility and Sterility*. 2022;117(4):822–830. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.003>.
45. Davidov MI, Ponomareva TB. Endometriosis under the guise of bladder cancer (literature review and description of three own observations). *Cancer Urology*. 2016;12(1):90–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-90-96>.
46. Ker CR, Lin KL, Long CY. Intravesical endometriosis mimicking bladder cancer. *International Urogynecology Journal*. 2016;27(10):1605–1606. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3060-2>.
47. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(4):480–487. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.8935>.
48. Moro F, Ianieri MM, de Cicco Nardone A, Carfagna P, Mascilini F, Vizzielli G, et al. Comparison of clinical and ultrasound examinations in assessing the parametria in patients with deep infiltrating endometriosis: A multicentre prospective study. *Reproductive Biomedicine Online*. 2024;48(4):103–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103733>.
49. Thonnon C, Philip CA, Fassi-Fehri H, Bisch C, Coulon A, de Saint-Hilaire P, et al. Three-Dimensional ultrasound in the management of bladder endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2015;22(3):403–409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.10.021>.
50. Goodman JD, Macchia RJ, Macasaet MA, Schneider M. Endometriosis findings of the urinary bladder: Sonographic findings. *American Journal of Roentgenology*. 1980;135(3):625–626. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.135.3.625>.
51. Gerges B, Li W, Leonardi M, Mol BW, Condous G. Meta-analysis and systematic review to determine the optimal imaging modality for the detection of bladder deep endometriosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021;261:124–133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.030>.
52. Tammaa A, Fritzer N, Lozano P, Krell A, Salzer H, Salama M, et al. Interobserver agreement and accuracy of non-invasive diagnosis of endometriosis by transvaginal sonography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(6):737–740. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.14843>.
53. León M, Vaccaro H, Alcázar JL, Martínez J, Gutierrez J, Amor F, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: Use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: Preliminary results. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(2):315–321. DOI: <https://doi.org/10.7863/ultra.33.2.315>.
54. Smith TO, Drew B, Toms AP, Jerosch-Herold C, Chojnowski AJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and magnetic resonance arthrography for triangular fibrocartilaginous complex injury: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2012;94(9):824–832. DOI: <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01775>.
55. Deslandes A, Parange N, Childs JT, Osborne B, Bezak E. Current status of transvaginal ultrasound accuracy in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis before surgery: A systematic review of the literature. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(8):1477–1490. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.15246>.
56. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, et al. Preoperative and postoperative clinical and transvaginal ultrasound findings of adenomyosis in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2014;21(8):1027–1033. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719114522520>.
57. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, Madadi G, Alborzi M, Kazemi M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine*. 2018;97(8):95–136. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009536>.
58. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, Sizzi O, Florio G, Faiella E, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdominal Imaging*. 2010;35(6):716–725. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-009-9587-7>.
59. Fratelli N, Scioscia M, Bassi E, Musola M, Minelli L, Trivella G. Transvaginal sonography for preoperative assessment of deep endometriosis. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(2):69–75. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.22018>.
60. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(5):534–545. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15667>.
61. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *European Radiology*. 2017;27(7):2765–2775. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>.
62. Vimercati A, Achillarre MT, Scardapane A, Lorusso F, Ceci O, Mangiatordi G, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep in-

- filtrating endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;40(5):592–603. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.11179>.
63. Tian Z, Zhang YC, Sun XH, Wang Y, Zhao Y, Chang XH, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis of deep endometriosis in bladder and ureter: A meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(6):2272–2281. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2040965>.
64. Sheikh-Sarraf M, Nougaret S, Forstner R, Kubik-Huch RA. Patient preparation and image quality in female pelvic MRI: Recommendations revisited. *European Radiology*. 2020;30(10):5374–5383. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06869-8>.
65. Tong A, VanBuren WM, Chamié L, Feldman M, Hindman N, Huang C, et al. Recommendations for MRI technique in the evaluation of pelvic endometriosis: Consensus statement from the Society of Abdominal Radiology endometriosis disease-focused panel. *Abdominal Radiology*. 2020;45(6):1569–1586. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02483-w>.
66. Guerriero S, Ajossa S, Pagliuca M, Borzacchelli A, Deiala F, Springer S, et al. Advances in imaging for assessing pelvic endometriosis. *Diagnostics*. 2022;12(12):2960. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12122960>.
67. Manti F, Battaglia C, Bruno I, Ammendola M, Navarra G, Currò G, et al. The role of magnetic resonance imaging in the planning of surgical treatment of deep pelvic endometriosis. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:944399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.944399>.
68. Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Fanta M, Burgetova A, Lavu D, Dundr P, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the mapping of deep pelvic endometriosis using the International deep endometriosis analysis (IDEA) consensus. *BioMed Research International*. 2020;2020:3583989. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/3583989>.
69. Bermot C, Labauge P, Limot O, Louboutin A, Fauconnier A, Huchon C. Performance of MRI for the detection of anterior pelvic endometriotic lesions. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2018;47(10):499–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.09.011>.
70. Rousset P, Bischoff E, Charlot M, Grangeon F, Dubernard G, Paparel P, et al. Bladder endometriosis: Preoperative MRI analysis with assessment of extension to ureteral orifices. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2021;102(4):255–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.11.011>.
71. Feldman MK, VanBuren WM, Barnard H, Taffel MT, Kho RM. Systematic interpretation and structured reporting for pelvic magnetic resonance imaging studies in patients with endometriosis: Value added for improved patient care. *Abdominal Radiology*. 2020;45(6):1608–1622. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02182-1>.
72. Coutinho A, Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CMA de O, Coutinho E, et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: A pictorial essay. *Radiographics*. 2011;31(2):549–567. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.312105144>.
73. Marcellin L, Santulli P, Bortolato S, Morin C, Millischer AE, Borghese B, et al. Anterior focal adenomyosis and bladder deep infiltrating endometriosis: Is there a link? *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018;25(5):896–901. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.02.002>.
74. Burnett TL, Feldman MK, Huang JQ. The role of imaging as a guide to the surgical treatment of endometriosis. *Abdominal Radiology*. 2020;45(6):1840–1846. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02399-0>.
75. Mitra A, Hutchinson-Colas J. Chocolate cysts found on cystoscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(3):449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.046>.
76. da Silva FS Filho, Favorito LA, Crispi CP, Fonseca MF, de Resende JA Júnior. Dynamic cystoscopy to optimize preoperative assessment of bladder endometriosis. *International Brazilian Journal of Urology*. 2023;49(2):202–210. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0594>.
77. Ros C, de Guirior C, Rius M, Escura S, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound compared to cystoscopy in the diagnosis of bladder endometriosis nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021;40(8):1571–1578. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.15537>.
78. Endo Y, Akatsuka J, Obayashi K, Takeda H, Hayashi T, Nakayama S, et al. Efficacy of laparoscopic partial cystectomy with a transurethral resectoscope in patients with bladder endometriosis: See-through technique. *Urologia Internationalis*. 2020;104(7–8):546–550. DOI: <https://doi.org/10.1159/000503795>.
79. Pontis A, Nappi L, Sedda F, Multinu F, Litta P, Angioni S. Management of bladder endometriosis with combined transurethral and laparoscopic approach. Follow-up of pain control, quality of life, and sexual function at 12 months after surgery. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2016;43(6):836–839. PMID: <https://pubmed.gov/29944233>.

Информация об авторах

Михаил Олегович Мурзин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; уролог урологического отделения, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr.murzin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1976-5591>

Михаил Александрович Франк — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Mafrank@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-0410>

Евгений Юрьевич Глухов — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 9222241411@mail.ru

Эдуард Абдулхаевич Галлямов — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии, институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия.

E-mail: Eduardgal62@gmail.com

Наталья Николаевна Белкина — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гинекологии, клиническая больница «Медси» в Отрадном, Группа компаний «Медси», Москва, Россия.

E-mail: belnn@mail.ru

Валерия Леонидовна Протопопова — студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lera.protopopova.2002@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6022-7041>

Information about the authors

Mikhail O. Murzin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Urologist, Department of Urology, City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: dr.murzin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1976-5591>

Mikhail A. Frank — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Mafrank@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6455-0410>

Evgeny Yu. Glukhov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: 9222241411@mail.ru

Eduard A. Galliamov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

E-mail: Eduardgal62@gmail.com

Natalya N. Belkina — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, "Medsi" Clinical Hospital in Otradnoye, "Medsi" Group of Companies, Moscow, Russia.

E-mail: belnn@mail.ru

Valeria L. Protopopova — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lera.protopopova.2002@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6022-7041>

Рукопись получена: 16 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 27 февраля 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 16 February 2025. Revised: 27 February 2025. Accepted: 21 April 2025.

