

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2025
24 | 3

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 03.07.2025. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 15,96. Объем данных 3,8 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

С. А. Косенков, М. В. Синицын, Е. М. Белиловский Изучение факторов, способствующих снижению рисков развития осложнений в послеоперационном периоде	7
В. В. Евреинов, Д. А. Попков, М. А. Кадырова, В. С. Ларькин, Т. А. Жирова Периоперационные и отдаленные нежелательные события у пациентов с детским церебральным параличом	19
Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста	34
К. В. Анисимов, С. С. Галкин, Н. Х. Горст, А. В. Костин, Т. В. Киселёва, Н. А. Марская, С. П. Грачёв, А. В. Анисимова, Д. В. Скрыпник, Н. А. Шамалов Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (LAMS) как инструмент догоспитального отбора пациентов с предполагаемой окклюзией крупных церебральных артерий	46
О. П. Ковтун, М. А. Устюжанина, С. Г. Майзель Оценка безопасности и эффективности приема специализированного пищевого продукта у детей с ожирением 6–9 лет	63
Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун, Л. В. Рычкова, Г. Н. Киреева, Е. В. Кайтукова, Н. С. Сергиенко, Л. М. Язык, Ю. В. Нестерова, Е. Н. Руденко, Н. Е. Сергеева, Т. Ю. Гогберашвили, Т. А. Константиныди, М. А. Куракина, С. Х. Садиллоева, Т. А. Салимгареева, И. А. Поваляева, Е. А. Вишнева, К. Е. Эфендиева, Т. А. Калюжная, О. М. Драпкина Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, ante- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей	78
С. В. Халиуллина, Ю. А. Тюрин, И. В. Николаева, В. А. Анохин, В. А. Поздняк, Д. Е. Доловскова, Л. М. Зиятдинова, М. Р. Гатауллин Сыпь и мукозит у детей, ассоциированные с <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	104
А. М. Морозов, К. Л. Шахматов, А. А. Алтунин, П. С. Поляков, А. А. Назарова Нетравматический разрыв мочевого пузыря (клинический случай)	117
С. В. Глиняный, Е. И. Петров, В. В. Дарвин Малоинвазивная хирургическая стабилизация реберного каркаса в лечении множественных переломов ребер: технология, оценка результатов (клиническое наблюдение)	127
Т. Ю. Батенькова, Л. И. Волкова, Е. В. Кудрявцева Клиническая и генетическая характеристика резистентности антитромбоцитарной терапии после ишемического инсульта (литературный обзор)	139
А. М. Богданова, В. С. Глушкова, Е. В. Квашина, Э. Л. Мамин, А. В. Ураков Возможности применения метода одноэтапной хирургической активации яичников у пациенток с диагнозом «бесплодие» на фоне первичной яичниковой недостаточности	157
В. В. Давыдов, В. П. Сафонов Механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией: роль артериальной гипертензии и послеоперационной боли	174

Contents

<i>Sergey A. Kosenkov, Mikhail V. Sinitsyn, Evgeny M. Belilovsky</i> The Study of Factors Related to the Risk of Complications in the Postoperative Period in Patients with Respiratory Tuberculosis.....	7
<i>Vadim V. Evreinov, Dmitry A. Popkov, Maria A. Kadyrova, Victor S. Larkin, Tatyana A. Zhirova</i> Perioperative and Late Adverse Events in Patients with Cerebral Palsy	19
<i>Iuliia N. Ibragimova, Irina V. Vakhlova</i> Passive Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Premature Infants at Risk: A Role in Reducing Respiratory Morbidity in Early Childhood.....	34
<i>Kirill V. Anisimov, Sergey S. Galkin, Nadezhda H. Gorst, Andrei V. Kostin, Tatiana V. Kiseleva, Natalia A. Marskaia, Sergei P. Grachev, Anastasia V. Anisimova, Dmitry V. Skrypnik, Nikolay A. Shamalov</i> The Los Angeles Motor Scale (LAMS) as a Prehospital Triage Tool for Patients with Suspected Large Cerebral Artery Occlusion	46
<i>Olga P. Kovtun, Margarita A. Ustiuzhanina, Sergey G. Myzel</i> Assessment of the Safety and Effectiveness of a Specialized Food Product in Obese Children Aged 6–9 Years	63
<i>Georgiy A. Karkashadze, Leila S. Namazova-Baranova, Olga P. Kovtun, Lyubov V. Rychkova, Galina N. Kireeva, Elena V. Kaitukova, Natalia S. Sergienko, Leonid M. Yatsyk, Yulia V. Nesterova, Elena N. Rudenko, Natalia E. Sergeeva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi, Marina A. Kurakina, Safarbegim Kh. Sadilloeva, Tatiana A. Salimgareeva, Inessa A. Povalyaeva, Elena A. Vishneva, Kamilla E. Efendieva, Tatiana A. Kalyuzhnaya, Oksana M. Drapkina</i> Simultaneous Observational Study of Socio-Demographic, Ante- and Intranatal Risk Factors for Mild Cognitive Impairment and ADHD in Children.....	78
<i>Svetlana V. Khaliullina, Yury A. Tyurin, Irina V. Nikolaeva, Vladimir A. Anokhin, Valery A. Pozdnyak, Daria E. Dolovskova, Liliya M. Ziyatdinova, Marat R. Gataullin</i> Rash and Mucositis in Children Associated with <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	104
<i>Artem M. Morozov, Konstantin L. Shakhmatov, Anton A. Altunin, Pavel S. Polyakov, Alevtina A. Nazarova</i> Non-Traumatic Bladder Rupture (Clinical Case)	117
<i>Sergey V. Glinany, Evgeny I. Petrov, Vladimir V. Darvin</i> Minimally Invasive Surgical Stabilization of the Rib Cage in the Treatment of Multiple Rib Fractures: Technology, Evaluation of Results (Clinical Observation)	127
<i>Tatiana Yu. Batenkova, Larisa I. Volkova, Elena V. Kudryavtseva</i> Clinical and Genetic Characteristics of Antiplatelet Therapy Resistance After Ischemic Stroke (Literature Review).....	139
<i>Anna M. Bogdanova, Victoria S. Glushkova, Elena V. Kvashnina, Eduard L. Mamin, Andrey V. Urakov</i> Possibilities of Using the Method of One-Stage Surgical Activation of the Ovaries in Patients Diagnosed with Infertility Due to Primary Ovarian Failure	157
<i>Vladimir V. Davydov, Vladimir P. Safonov</i> Mechanisms of Formation and Progression of Endothelial Dysfunction in Women with Preeclampsia: The Role of Hypertension and Postoperative Pain.....	174

УДК 616-089.15

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.7><https://elibrary.ru/AQOXUP>

Изучение факторов, способствующих снижению рисков развития осложнений в послеоперационном периоде

Сергей Александрович Косенков^{1✉}, Михаил Валерьевич Синицын^{2,3,4},
Евгений Михайлович Белиловский¹

¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

✉ kosenkov_sergey@bk.ru

Аннотация

Обоснование. Изучение факторов, связанных с развитием послеоперационных осложнений у больных туберкулезом органов дыхания, является первоочередной и актуальной задачей.

Цель — определение факторов, связанных с наличием послеоперационных осложнений у больных туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных 251 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и рецидивом, проходившего лечение в туберкулезном хирургическом отделении клиники № 1 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом в 2017–2018 гг.

Результаты. В послеоперационном периоде осложнения развились у 22/251 (8,76%) больных. В ходе однофакторного анализа выявлено, что с появлением осложнений связаны инвалидность ($p = 0,013$), незаконченное образование ($p = 0,017$), потенциально неэффективный курс лечения ($p = 0,014$) и длительность заболевания от 6 мес. до 1 года ($p = 0,044$). Способствовать отсутствию осложнений может совпадение специальности, полученной при обучении, и дальнейшей работы ($p = 0,005$). Изучение совместного влияния факторов риска показало, что появление осложнений может быть связано с потенциально неэффективным курсом лечения ($p = 0,006$) и продолжительностью заболевания от 6 мес. до 1 года ($p < 0,001$).

Заключение. Факторами, связанными с послеоперационными осложнениями у больных туберкулезом органов дыхания, являются инвалидность ($p = 0,013$), незаконченное образование ($p = 0,017$), потенциально неэффективный курс лечения ($p = 0,014$) и длительность заболевания от 6 мес. до 1 года ($p = 0,044$).

Ключевые слова: туберкулез легких, хирургическое лечение, комплексное лечение туберкулеза, химиотерапия, эффективность хирургического лечения, послеоперационные осложнения

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

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на включение и участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (протокол № 3 от 19 сентября 2022 г.).

Для цитирования: Косенков С. А., Синицын М. В., Белиловский Е. М. Изучение факторов, способствующих снижению рисков развития осложнений в послеоперационном периоде // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AQOXUP>.

The Study of Factors Related to the Risk of Complications in the Postoperative Period in Patients with Respiratory Tuberculosis

Sergey A. Kosenkov^{1✉}, Mikhail V. Sinitsyn^{2,3,4}, Evgeny M. Belilovsky¹

¹ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ kosenkov_sergey@bk.ru

Abstract

Introduction. The study of the factors associated with the development of postoperative complications in patients with tuberculosis of the respiratory system is a priority and urgent task.

Objective — determination of factors related to the presence of postoperative complications in patients with tuberculosis of the respiratory system.

Materials and methods. A retrospective study of the data of 251 patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis and relapse who were treated in the tuberculosis surgical department of the clinic No. 1 of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control in 2017–2018 was conducted.

Results. In the postoperative period, complications developed in 22/251 (8.76 %) patients. A single-factor analysis revealed that disability ($p = 0.013$), incomplete education ($p = 0.017$), potentially ineffective treatment ($p = 0.014$), and duration of the disease from 6 months to 1 year ($p = 0.044$) were associated with complications. The coincidence of the specialty obtained during training and further work can contribute to the absence of complications ($p = 0.005$). The study of the combined effect of risk factors showed that the occurrence of complications may be associated with a potentially ineffective course of treatment ($p = 0.006$) and the duration of the disease from 6 months to 1 year ($p < 0.001$).

Conclusion. The factors associated with postoperative complications in patients with respiratory tuberculosis are disability ($p = 0.013$), incomplete education ($p = 0.017$), potentially ineffective course of treatment ($p = 0.014$) and duration of the disease from 6 months to 1 year ($p = 0.044$).

Keywords: pulmonary tuberculosis, surgical treatment, complex treatment of tuberculosis, chemotherapy, effectiveness of surgical treatment, postoperative complications

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

Compliance with ethical principles. The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed an informed consent to be included and participate in the study. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control (Protocol No. 3 dated 19 September 2022).

For citation: Kosenkov SA, Sinitsyn MV, Belilovsky EM. The study of factors related to the risk of complications in the postoperative period in patients with respiratory tuberculosis. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):7–18. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/AQOXUP>.

© Косенков С. А., Синицын М. В., Белиловский Е. М., 2025

© Kosenkov S. A., Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., 2025

Обоснование

Лечение туберкулеза предполагает комплексный подход, основанный на этиотропной химиотерапии. Появление в арсенале врачей новых препаратов с антимикобактериальной ак-

тивностью способствует повышению эффективности противотуберкулезной терапии [1, 2]. В то же время, несмотря на очевидный прогресс в лечении, сохраняется определенное число больных, которые не могут быть излечены без применения хирургических методов [3–5].

Хирургическое лечение прежде всего можно рассматривать как один из этапов логического продолжения усилий фтизиатров в комплексном лечении больного туберкулезом органов дыхания, как пример проявления персонифицированного подхода [6], однако в ряде случаев хирургическое вмешательство часто является единственным возможным методом излечения больных туберкулезом [7–9], что связано с ограниченными возможностями химиотерапии и невозможностью назначения адекватной схемы лечения в связи с большим спектром сопутствующей патологии [10], низкой приверженностью к лечению, коморбидностью, осложнениями туберкулеза, а также высокой долей нежелательных побочных реакций [11, 12].

В ряде опубликованных работ отмечено, что высокая эффективность терапии в целом после хирургического лечения — отсутствие осложнений и низкая доля рецидивов — невозможна без качественной подготовки больных к хирургическому этапу лечения, а также продолжающейся непрерывно контролируемой химиотерапии после хирургического вмешательства [7, 8].

Хотя хирургические методы в комплексном лечении больных туберкулезом применяют длительное время, несмотря на кажущуюся очевидность получаемых результатов в краткосрочном периоде, все еще остается проблемой оценка их эффективности в целом как одного из методов лечения туберкулеза [13–18]. При этом эффективность хирургического лечения в первую очередь зависит от успеха мероприятий по снижению доли послеоперационных осложнений, возникновение которых, в свою очередь, может быть связано с целым рядом причин. По мнению большинства авторов, наилучшие результаты отмечаются у пациентов с ограниченными формами туберкулеза, наихудшие — распространенными, особенно при нестабильных процессах [4, 19, 20]. Выявление причин, связанных с риском послеоперационных осложнений у больных туберкулезом, является важным практическим вопросом. В связи с этим первоочередной и актуальной задачей на первом этапе развития комплекса индикаторов по оценке эффективности хирургического вмешательства в рамках комплексного лечения больного туберкулезом является изучение факторов, связанных с риском и тяжестью послеоперационных осложнений.

Цель — определение факторов, связанных с наличием послеоперационных осложнений у больных туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Дизайн исследования — одноцентровое когортное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) пациенты, которые были выписаны после лечения в хирургическом отделении клиники № 1 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом в 2017–2018 гг.;
- 2) возраст 18–65 лет;
- 3) постоянные жители Москвы;
- 4) впервые выявленный туберкулез органов дыхания и рецидив;
- 5) наличие в комплексном лечении факта резекции легких различного объема.

Критерии не включения:

- 1) пациенты с инфекцией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, онкологической патологией любой локализации;
- 2) лица с отсутствующими данными о результатах лечения в отдаленном периоде наблюдения;
- 3) больные, не завершившие полный курс химиотерапии по любой причине.

Условия проведения и продолжительность исследования

Проведен анализ данных 251 пациента, удовлетворяющего вышеуказанным критериям. Информация получена из регистра электронной базы больных туберкулезом системы эпидемиологического мониторинга Москвы и историй болезни пациентов.

Основной исход исследования — предикторы осложнений в послеоперационном периоде.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США) и SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Количественные показатели оценены на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использован критерий Шапиро — Уилка. В ходе проверки на нормальность распределения выявлено, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. В связи с этим в дальнейшем расчеты произведены методами непараметрической статистики.

Рассчитаны показатели непараметрической статистики: медиана (*англ.* median, Me) и межквартильный интервал (*англ.* interquartile range, IQR) в виде 1-го и 3-го квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃). Для сравнения двух несвязанных выборок использован U-критерий Манна — Уитни.

Результаты качественных признаков выражены в виде абсолютных и относительных значений и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), рассчитанного методом Клоппера — Пирсона. Сравнение номинальных данных в группах проведено при помощи χ^2 -критерия Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использован точный критерий Фишера.

Выявление предикторов осложнений выполнено путем расчета отношения шансов (ОШ) в рамках применения однофакторного анализа и с использованием многофакторной бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической. Отбор независимых переменных при многофакторном анализе произведен методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определена с помощью χ^2 -критерия. Различия приняты за статистически значимые при $p < 0,050$.

Результаты

Характеристика пациентов

По половому составу больные распределены следующим образом: 144/251 (57,37 %) — мужчины; 107/251 (42,63 %) — женщины. Возраст пациентов — от 18 до 65 лет (Me [IQR] — 36 [29; 48] лет). Госпитализирован 201/251 (80,08 %) больной для проведения операции по поводу туберкулеза (диагноз установлен); остальные 50/251 (19,92 %) пациентов про-

ходили дообследование перед проведением операции (туберкулез не был подтвержден). Распределение лиц по длительности заболевания представлено на рисунке. У большинства из них (171/251 (68,13%)) продолжительность заболевания туберкулезом легких не превышала 6 мес. Количество болеющих до 1 года составило 58/251 (23,11%) человек, более 1 года — 22/251 (8,76%).

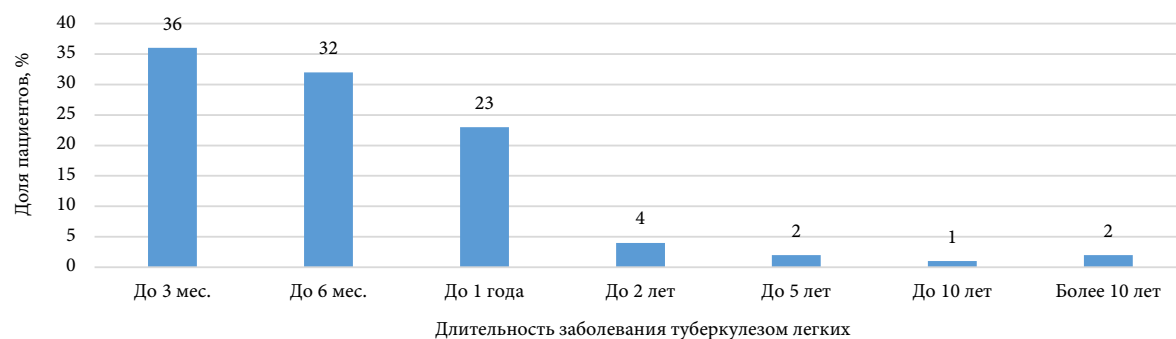


Рис. Распределение пациентов по длительности заболевания туберкулезом легких

У 197/251 (78,49%) пациентов туберкулезный процесс локализовался в верхней доле; 42/251 (16,73%) — нижней; 10/251 (3,98%) — верхней и нижней; 2/251 (0,80%) — средней. В локализации по сторонам у 166/251 (66,14%) лиц туберкулезный процесс был в правом легком; 80/251 (31,87%) — левом; 5/251 (1,99%) — обоих. Распределение по формам туберкулезного процесса следующее: инфильтративный — у 121/251 (48,21%) пациента; туберкулема — 107/251 (42,63%); фиброзно-кавернозный — 12/251 (4,78%); очаговый — 7/251 (2,79%); диссеминированный — 3/251 (1,19%); цирротический — 1/251 (0,40%). Первые две наиболее распространенные формы (инфильтративный туберкулез и туберкулема) выявлены у 228/251 (90,84%) больных.

Среди поступивших в хирургическое отделение деструкция легочной ткани выявлена у 224/251 (89,24%) больных. При выписке деструктивные изменения оставались у 6/251 (2,39%) пациентов (3 с инфильтративным туберкулезом, 3 с фиброзно-кавернозным), что говорит о статистически значимом снижении этого показателя ($p < 0,001$).

Режим химиотерапии всем пациентам был установлен согласно действующим в 2017–2018 гг. нормативным документам и клиническим рекомендациям: I — 86/251 (34,26%); II — 13/251 (5,18%); III — 118/251 (47,01%); IV — 28/251 (11,16%); V — 6/251 (2,39%).

Все пациенты получали химиотерапию до и после проведения хирургического вмешательства. Режим химиотерапии оставался непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода. По I–III режимам проводилось лечение 217/251 (86,45%) больным; IV и V — 34/251 (13,55%), в т. ч. с включением в схему препаратов бедаквилина и линезолида.

Основные результаты исследования

Срок проведения операции составил от 1 до 643 дней от начала лечения (Me [IQR] — 128 [58; 214] дней). Количество полученных доз лечения до операции — 121 [60,0; 207,5]. Основная операция проведена 247/251 (98,41%) пациентам, остальным 4/251 (1,59%) — повторная (этапная). Распределение выполненных операций в рассматриваемой выборке представлено в табл. 1.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 22/251 (8,76 %) пациентов (95 % ДИ — 5,6–13,0 %) на сроках до 30 дней (1–28 дней; Ме — 5 дней) от проведенного вмешательства: у 3/22 (13,64 %) больных сформировалась остаточная полость; 1/22 (4,55 %) выявлено замедленное расправление легкого, не потребовавшее дополнительного вмешательства; 4/22 (18,18 %) — замедленное расправление легкого, потребовавшее дополнительного дренирования; 1/22 (4,55 %) — замедленное расправление легкого, потребовавшее установки клапанного бронхоблокатора, а также проведения дренирования; 1/22 (4,55 %) — инфаркт миокарда, в связи с чем пациент переведен в другую медицинскую организацию; 1/22 (4,55 %) развилась почечная недостаточность; 10/22 (45,45 %) — пневмоторакс; 1/22 (4,55 %) возник гемоторакс. Повторные операции выполнены 16/22 (72,73 %) пациентам по поводу осложнений: 1/22 (4,55 %) — реторакотомия с ушиванием дефекта по поводу гемоторакса; 15/22 (68,18 %) — торакоцентез, дренирование плевральной полости.

Распределение выполненных операций, после которых у пациентов развились осложнения, в рассматриваемой выборке представлено в табл. 1.

Распределение по срокам заболевания до поступления в стационар среди больных с осложнениями и без них представлено в табл. 1: в первом случае преобладали пациенты, болеющие туберкулезом от 6 мес. до 1 года (9/22 (40,91 %)); втором — до 3 мес. (84/229 (36,68 %)).

Данные о взаимосвязи развития осложнений в послеоперационном периоде с рядом факторов представлены в табл. 1.

Среди социальных факторов статистически значимая связь с послеоперационными осложнениями выявлена у следующих: наличия группы инвалидности (II и III групп по общему заболеванию) ($p = 0,025$); неоконченного образования (среднего, среднего специального, высшего) ($p = 0,023$); совпадения специальности, полученной при обучении, и дальнейшей работы ($p = 0,001$).

Также статистически значимая связь с осложнениями после операции определена у такого медицинского фактора, как потенциально неэффективный курс лечения, который был определен сменой либо модификацией режима химиотерапии после операции и включал в себя 2 категории больных:

- 1) с полностью отсутствующими данными о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза за весь период лечения, вследствие чего у этой категории изначально выбрана неверная тактика (схема либо режим) этиотропной терапии. Так, по нашим данным, у 42/251 (16,73 %) больных после проведения операции определена лекарственная устойчивость, которая в дальнейшем привела к модификации либо смене режима лечения решением врачебной комиссии;
- 2) недостаточными (скудными) данными о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, замедленной клинικο-рентгенологической динамикой на фоне проводимого лечения и высокой вероятностью сохраняющейся активности (прогрессирования) туберкулезного процесса, впоследствии подтвержденной при обработке патогистологических заключений туберкулезного воспаления в операционном материале (в соответствии с классификацией Б. М. Ариэля, 1998) с дальнейшей коррекцией схемы либо режима лечения.

Для определения влияния различных факторов на появления осложнений после операции проведены однофакторная и многофакторная обработка данных методом логистической регрессии. В ходе однофакторного анализа выявлено, что появление осложнений

может быть связано с наличием группы инвалидности (ОШ — 4,87; 95 % ДИ — 1,39–17,09; $p = 0,013$), неоконченным образованием (ОШ — 3,53; 95 % ДИ — 1,25–9,95; $p = 0,017$), потенциально неэффективным курсом лечения (ОШ — 3,28; 95 % ДИ — 1,28–8,41; $p = 0,014$) и длительностью заболевания от 6 мес. до 1 года (ОШ — 2,54; 95 % ДИ — 1,03–6,29; $p = 0,044$). В то же время способствовать отсутствию осложнений может совпадение специальности, полученной при обучении, и дальнейшей работы (ОШ — 0,12; 95 % ДИ — 0,03–0,53; $p = 0,005$). Вероятно, этот фактор может быть связан с проявлением эмоционально-волевой сферы личности такой категория больных, обусловленной лучшей дисциплинированностью, а также проявлением волевых качеств.

Совместное влияние факторов риска на заболевание изучено для 2 факторов — выявлено, что осложнения могут быть связаны с потенциально неэффективным курсом лечения (ОШ — 3,07; 95 % ДИ — 1,39–6,80; $p = 0,006$) и продолжительностью заболевания от 6 мес. до 1 года (ОШ — 4,54; 95 % ДИ — 2,20–9,34; $p < 0,001$). Влияние последнего может указывать на смещение сроков оперативного лечения при неэффективности этиотропной химиотерапии и приводить к дальнейшему распространению туберкулеза и развитию осложнений в послеоперационном периоде. Вопрос оптимального срока предоперационной химиотерапии для обеспечения максимальной санации легочной ткани на момент операции и минимального риска послеоперационных рецидивов остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Таблица 1

Комплексный анализ характеристик пациентов с осложнениями и без них ($n = 251$), абс. (отн.)

Фактор	Все (<i>n</i> = 251)	Без ослож- нений (<i>n</i> = 229)	С ослож- нениями (<i>n</i> = 22)	<i>p</i>	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
					ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Вид оперативного лечения								
Сегментарная анатомическая резекция	137 (54,58)	126 (55,02)	11 (50,0)	>0,050	0,82 (0,34–1,97)	0,652	—	
Комбинированная резекция (доля + сегмент)	7 (2,79)	7 (3,06)	0 (0)	>0,050	0,66 (0,04–11,94)	0,987		
Комбинированная резекция (поли- сегментарная)	26 (10,36)	23 (10,04)	3 (13,64)	>0,050	1,41 (0,39–5,13)	0,599		
Атипичная резек- ция легкого	2 (0,80)	2 (0,87)	0 (0)	>0,050	2,02 (0,09–43,39)	1,000		
Лобэктомия	34 (13,55)	31 (13,54)	3 (13,64)	>0,050	1,01 (0,28–3,62)	0,990		
Лобэктомия + + торакопластика	1 (0,40)	1 (0,44)	0 (0)	>0,050	3,39 (0,13–85,68)	0,999		
VATS-резекция части сегмента	4 (1,60)	4 (1,75)	0 (0)	>0,050	1,11 (0,06–21,29)	0,999		
VTS-резекция сегмента	8 (3,19)	8 (3,49)	0 (0)	>0,050	0,58 (0,03–10,38)	0,999		
VATS-резекция сегментарная	28 (11,16)	24 (10,48)	4 (18,18)	0,284	1,90 (0,59–6,08)	0,280		
VATS-лобэктомия	4 (1,59)	3 (1,31)	1 (4,55)	>0,050	3,59 (0,36–36,06)	0,278		

Продолжение табл. 1

Фактор	Все (n = 251)	Без ослож- нений (n = 229)	С ослож- нениями (n = 22)	p	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
					ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
Продолжительность заболевания до операции								
До 3 мес.	92 (36,65)	84 (36,68)	8 (36,36)	>0,050	0,99 (0,40–2,46)	0,976	—	
До 6 мес.	79 (31,47)	76 (33,19)	3 (13,64)	0,090	0,32 (0,09–1,12)	0,072		
До 1 года	58 (23,11)	49 (21,40)	9 (40,91)	0,060	2,54 (1,03–6,29)	0,044*		
Социальные факторы								
Женский пол	107 (42,63)	96 (41,92)	11 (50,0)	>0,050	1,39 (0,58–3,34)	0,466	—	
Возраст:								
18–30	81 (32,27)	72 (31,44)	9 (40,91)	>0,050	1,51 (0,62–3,69)	0,367		
31–40	75 (29,88)	69 (30,13)	6 (27,27)	>0,050	0,87 (0,33–2,32)	0,780		
41–50	42 (16,73)	38 (16,59)	4 (18,18)	>0,050	1,12 (0,36–3,49)	0,849		
51–65	53 (21,12)	50 (21,83)	3 (13,64)	>0,050	0,57 (0,16–2,00)	0,374		
Трудовой анамнез:								
работающий	127 (50,60)	117 (51,09)	10 (45,45)	>0,050	0,80 (0,33–1,93)	0,614		
неработающий	86 (34,26)	80 (34,93)	6 (27,27)	>0,050	0,70 (0,26–1,86)	0,471		
инвалид	14 (5,58)	10 (4,37)	4 (18,18)	0,025*	4,87 (1,39–17,09)	0,013*		
пенсионер	8 (3,19)	8 (3,49)	0 (0)	>0,050	0,58 (0,03–10,38)	0,999		
учащийся	11 (4,38)	10 (4,37)	1 (4,55)	>0,050	1,04 (0,13–8,53)	0,969		
Совпадение специальности и работы	105 (41,83)	103 (44,98)	2 (9,09)	0,001*	0,12 (0,03–0,53)	0,005*		
Неоконченное образование	28 (11,16)	22 (9,61)	6 (27,27)	0,023*	3,53 (1,25–9,95)	0,017*		
Курение:								
да	157 (62,55)	144 (62,88)	13 (59,09)	>0,050	0,85 (0,35–2,07)	0,726		
нет	72 (28,69)	63 (27,51)	9 (40,91)	0,218	1,82 (0,74–4,47)	0,190		
ранее курил	22 (8,76)	22 (9,61)	0 (0)	0,233	0,20 (0,01–3,41)	1,000		
Алкоголь:								
не употребляет	21 (8,37)	18 (7,86)	3 (13,64)	>0,050	1,85 (0,50–6,85)	0,357		
часто выпивает	41 (16,33)	40 (17,47)	1 (4,55)	0,141	0,22 (0,03–1,68)	0,151		
В прошлом пре- бывание в местах лишения свободы	6 (2,39)	6 (2,62)	0 (0)	>0,050	0,76 (0,04–13,94)	1,000		
Армия	46 (18,33)	43 (18,78)	3 (13,64)	>0,050	0,68 (0,19–2,40)	0,554		
Семейное поло- жение:								
замужем	103 (41,04)	94 (41,05)	9 (40,91)	>0,050	0,99 (0,41–2,41)	0,990		
разведена	29 (11,55)	29 (12,66)	0 (0)	0,087	0,15 (0,01–2,54)	1,000		
не замужем	57 (22,71)	53 (23,14)	4 (18,18)	>0,050	0,74 (0,24–2,28)	0,597		
Есть дети	113 (45,02)	102 (44,54)	11 (50,0)	>0,050	1,25 (0,52–3,00)	0,624		

Окончание табл. 1

Фактор	Все (<i>n</i> = 251)	Без ослож- нений (<i>n</i> = 229)	С ослож- нениями (<i>n</i> = 22)	<i>p</i>	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
					ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Медицинские факторы								
Режим химиоте- рапии IV–V	34 (13,55)	31 (13,54)	3 (13,64)	>0,050	1,01 (0,28–3,62)	0,990	—	
Потенциально неэффективный курс лечения	42 (16,73)	34 (14,85)	8 (36,36)	0,016*	3,28 (1,28–8,41)	0,014*	3,07 (1,39–6,80)	0,006*
Признаки про- грессирования при патолого- анатомическом исследовании	90 (35,86)	81 (35,37)	9 (40,91)	>0,050	1,26 (0,52–3,07)	0,606	—	
Сопутствующие заболевания	87 (34,66)	77 (33,62)	10 (45,45)	>0,050	1,65 (0,68–3,99)	0,269		

Примечания: VATS — видеоассистированная торакоскопическая хирургия (англ. video-assisted thoracoscopic surgery); VTS — видеоторакоскопическая хирургия (англ. video thoracoscopic surgery); * статистически значимое различие при $p < 0,050$.

У лиц с осложнениями и без них отсутствовала значимая разница в количестве койко-дней ($p = 0,481$) и количестве доз лечения до проведения операции ($p = 0,156$) (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнение количественных характеристик среди пациентов с осложнениями
и без них (*n* = 251), Me [IQR]**

Признак	Все (<i>n</i> = 251)	Без осложнений (<i>n</i> = 229)	С осложнениями (<i>n</i> = 22)	<i>p</i>
Возраст, лет	36,00 [29,00; 48,00]	36,00 [29,00; 49,00]	32,50 [29,25; 44,00]	0,369
Число койко-дней	50,00 [38,00; 71,00]	49,00 [38,00; 70,00]	55,50 [42,00; 84,00]	0,481
Количество доз до про- ведения операции	121,00 [60,00; 207,50]	118,00 [58,00; 191,00]	176,50 [96,75; 220,00]	0,156

Обсуждение

Нет единого мнения относительно того, как проводить оценку эффективности хирургического лечения больных туберкулезом легких [21–24].

В нашем исследовании осложнения в послеоперационном периоде развились у 22/251 (8,76 %) больных, что является низким показателем. По данным разных авторов, частота осложнений варьируется от 11,8 % до 29,1 % (в зависимости от наличия лекарственной устойчивости возбудителя, активности туберкулезного процесса на момент операции и объема вмешательства), однако на эти результаты может оказывать влияние слишком много факторов [25].

В ходе однофакторного анализа выявлено, что появление осложнений может быть связано с наличием группы инвалидности, незаконченным образованием, потенциально неэффективным курсом лечения и длительностью заболевания от 6 мес. до 1 года. В то же время способствовать отсутствию осложнений может совпадение специальности, полученной при обучении, и дальнейшей работы. Изучение совместного влияния факторов риска показало, что при потенциально неэффективном курсе лечения вероятность появления послеоперационных осложнений выше более чем в 3 раза; продолжительности заболевания от 6 мес. до 1 года — практически в 5 раз.

В результате проведенного исследования получена информация о факторах, которые могут быть связаны с наличием послеоперационных осложнений. Эти данные могут быть использованы при принятии решения, в т. ч. вызывать определенную настороженность врача, особенно при относительных показаниях к хирургическому лечению у больных с факторами, потенциально связанными с осложнениями.

Снижение доли послеоперационных осложнений является одним из наиболее важных критериев оценки эффективности хирургического лечения. Для полного отражения эффективности ведения пациентов важно не ограничиваться промежуточными результатами оперативного вмешательства, одним из которых является снижение доли осложнений. Тем не менее полученные данные являются частью комплексной оценки результативности хирургического лечения.

Ограничением исследования является его одноцентровой и ретроспективный характер.

Заключение

Факторами, связанными с послеоперационными осложнениями у больных туберкулезом органов дыхания, являются инвалидность ($p = 0,013$), незаконченное образование ($p = 0,017$), потенциально неэффективный курс лечения ($p = 0,014$) и длительность заболевания от 6 мес. до 1 года ($p = 0,044$).

Список источников | References

1. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero LR, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1700387. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>.
2. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;92(Suppl):S15–S25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>.
3. Yablonskii PK, Vasilev IV, Sokolovich EG. The role of surgery in the diagnosis and the treatment of pulmonary tuberculosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2016;11(3):64–70. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/XGHWND>.
4. Romanova MI, Gayda AI, Abramchenko AV, Mozhokina GN, Lovacheva OV. Effectiveness of surgical treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis (meta-analysis). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(2):52–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61>.
5. Giller DB, Giller BD, Giller GV, Shcherbakova GV, Bizhanov AB, Enilenis II, et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: Past and present. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(5):967–972. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx447>.
6. Bogorodskaya EM, Belilovskiy EM, Sinitsyn MV, Borisov SE, Vorobyov AA, Matveeva MV. Remote results of surgical treatment of patients with tuberculosis. *Medical Alliance*. 2022;10(3):35–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-3-35-45>.
7. Erimbetov KD, Bektursinov BU, Zetov AS. Efficiency of valve bronchial block within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(4):47–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-4-47-51>.
8. Askalonova OY, Tseymakh EA, Levin AV, Zimonin PE. Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):35–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40>.
9. Golubchikov PN, Schegertsov DY, Melnikova TI, Krasnov DV, Skvortsov DA, Grischenko NG. A clinical case of successful combined treatment of a patient with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6):52–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59>.
10. Komissarova OG, Abdullaev RY, Aleshina SV. Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(2):10–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>.

11. Schegertsov DY, Filinyuk OV, Buynova LN, Zemlyanaya NA, Kabanets NN, Aliluev AS. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(3):35–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>.
12. Pavlova MV, Starshinova AA, Sapozhnikova NV, Chernokhaeva IV, Archakova LI, Yablonskiy PK. Efficiency of integral therapy and potential side effects when treating respiratory tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(12):61–67. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VMHZWR>.
13. Dara M, Sotgiu G, Zaleskis R, Migliori GB. Untreatable tuberculosis: Is surgery the answer? *European Respiratory Journal*. 2015;45(3):577–582. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00229514>.
14. Kilani T, Boudaya MS, Zribi H, Ouerghi S, Marghli A, Mestiri T, et al. Surgery for thoracic tuberculosis. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015;71(2–3):140–158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.03.005>.
15. Madansein R, Parida S, Padayatchi N, Singh N, Master I, Naidu K, et al. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;32:61–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.01.019>.
16. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(1):6–16. DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0198>.
17. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: From intensive care to surgery and rehabilitation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(2):e20180324. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>.
18. Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, Cordos I, Petrov D, Centis R, et al. Surgery and pleuro-pulmonary tuberculosis: A scientific literature review. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7):E474–E485. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.05.59>.
19. Borovikov OV, Surdul AY, Pavlova EV, Tarutin VY. Outcomes of surgical treatment in patients with disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis using bone-muscle plastics and endobronchial valve block. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):62–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-62-63>.
20. Belov SA. Application of transplants in collapse surgery in patients with lung tuberculosis. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):23–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-23-27>.
21. Yablonskiy PK, Vasilev IV, Kirjuhina LD, Avetisjan AO, Volodich OS, Gavrilov PV, et al. Immediate results of pneumonectomies in patients with unilateral localization of destructive pulmonary tuberculosis. Results of a prospective non-randomized study. *Medical Alliance*. 2017;(4):103–111. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YQXUUM>.
22. Reykhurd MV, Krasnov DV, Avdienko KA, Grischenko NG, Skvortsov DA, Kononenko VG. Postpones outcomes of resection and collapse surgical interventions for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40>.
23. Batyrshina YR, Krasnov VA, Petrenko TI. Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(5):28–34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34>.
24. Rogozhkin PV, Borodulina EA. The postponed treatment outcomes in pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(3):24–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28>.
25. Giller DB, Ilyukhin AN, Mayusupov SE, Saenko SS, Shcherbakova GV, Kesaev OS. Risk factors for postoperative complications and tuberculosis relapses: A retrospective study. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2024;12(3):44–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-44-50>.

Информация об авторах

Сергей Александрович Косенков [✉] — фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1, клиника № 1, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия.

E-mail: kosenkov_sergey@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0690-927X>

Михаил Валерьевич Сеницын — доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия; доцент кафедры фтизиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; профессор кафедры фтизиатрии, институт клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: msinitsyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Евгений Михайлович Белиловский — кандидат биологических наук, заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия.

E-mail: belilo5@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9767-4022>

Information about the authors

Sergey A. Kosenkov — Phthisiatrician of the Tuberculosis Pulmonary Department No. 1, Clinic No. 1, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia.

E-mail: kosenkov_sergey@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0690-927X>

Mikhail V. Sinitsyn — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department of Phthisiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: msinitsyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Evgeny M. Belilovsky — Candidate of Sciences (Biology), Head of the Department of Epidemiological Monitoring of Tuberculosis, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia.

E-mail: belilo5@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9767-4022>

Рукопись получена: 27 октября 2024. Одобрена после рецензирования: 16 апреля 2025. Принята к публикации: 19 мая 2025.

Received: 27 October 2024. Revised: 16 April 2025. Accepted: 19 May 2025.

УДК 616.831-009.11

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.19><https://elibrary.ru/BJTYPI>

Периоперационные и отдаленные нежелательные события у пациентов с детским церебральным параличом

Вадим Викторович Евреинов^{1✉}, Дмитрий Арнольдович Попков¹, Мария Анатольевна Кадырова², Виктор Сергеевич Ларькин², Татьяна Александровна Жирова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, Курган, Россия

² Тольяттинская городская детская клиническая больница, Тольятти, Россия

³ Уральский институт травматологии и ортопедии имени В. Д. Чаклина, Екатеринбург, Россия

✉ Evreinov2020@mail.ru

Аннотация

Введение. Выявление и профилактика нежелательных инцидентов периоперационного и отдаленного периодов являются основными условиями безопасного оказания хирургической помощи пациентам с детским церебральным параличом (ДЦП), тяжелой коморбидной патологией.

Цель исследования — на основании ретроспективного анализа медицинской документации выявить триггеры, а также оценить частоту развития нежелательных событий периоперационного и отдаленного периодов у детей с тяжелыми формами ДЦП в сочетании с эпилепсией, получавших хирургическое ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов (подвывихов) бедер.

Материалы и методы. В ретроспективное сравнительное исследование включено 50 пациентов с тяжелыми формами ДЦП и эпилепсией, которым проводились ортопедические вмешательства на тазобедренном суставе. В зависимости от двигательных расстройств все пациенты разделены на 2 группы. Оценивались нежелательные события периоперационного и отдаленного периодов.

Результаты. После операции на основании лабораторных тестов в обеих группах диагностирована анемия легкой степени, гиперфибриногенемия. Зарегистрирован 1 случай рецидива эпилепсии и 1 эпизод массивного носового кровотечения. В течение года после операции возобновление эпилептических приступов зарегистрировано у 2 детей, о летальном исходе пациентов сообщили родители (опекуны) 2 больных.

Заключение. Нежелательные события периоперационного периода у детей с ДЦП и эпилепсией в 10 % случаев обусловлены влиянием антиконвульсантов на систему гемостаза, рецидивом судорог. Отдаленный послеоперационный период у детей с ДЦП и эпилепсией в 4 % случаев может быть отягощен возобновлением судорожных приступов на фоне отмены или снижения дозы антиконвульсантов. Сочетание соматической патологии, церебральной недостаточности и эпилепсии на фоне ДЦП способно инициировать в отдаленном послеоперационном периоде тяжелые нежелательные события вплоть до летального исхода.

Ключевые слова: дети, детский церебральный паралич, эпилепсия, спастический вывих бедра, нежелательные события, периоперационный период, отдаленный период

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова (протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г.) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. 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: Периоперационные и отдаленные нежелательные события у пациентов с детским церебральным параличом / В. В. Евреинов, Д. А. Попков, М. А. Кадырова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 19–33. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.19>. EDN: <https://elibrary.ru/BJTYPI>.

Perioperative and Late Adverse Events in Patients with Cerebral Palsy

Vadim V. Evreinov¹✉, Dmitry A. Popkov¹, Maria A. Kadyrova², Victor S. Larkin²,
Tatyana A. Zhirova³

¹ National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia

² Togliatti City Children's Clinical Hospital, Togliatti, Russia

³ Ural Institute of Traumatology and Orthopedics named after V.D. Chaklin, Ekaterinburg, Russia

✉ Evreinov2020@mail.ru

Abstract

Introduction. Identification of adverse events in the perioperative and late periods is the main condition for safe surgical care for patients with cerebral palsy.

The aim of the study — based on a retrospective analysis of medical records, to identify triggers and evaluate the frequency of adverse events in the perioperative and late periods in children with severe forms of cerebral palsy combined with epilepsy who received surgical orthopedic treatment for spastic dislocations (subluxations) of the hips.

Materials and methods. The retrospective study included 50 patients with cerebral palsy and epilepsy who underwent hip surgery. Adverse events in the perioperative and late periods were assessed.

Results. After surgery, anemia and hyperfibrinogenemia were diagnosed in both groups. One case of epilepsy relapse and an episode of massive nosebleed were registered. Within a year after the operation, resumption of epileptic seizures was registered in 2 children, the parents (guardians) of 2 patients reported a fatal outcome.

Conclusion. Adverse events of the perioperative period in children with cerebral palsy and epilepsy in 10% of cases are caused by the effect of anticonvulsants on the hemostasis system, relapse of seizures. The remote postoperative period in children with cerebral palsy and epilepsy in 4% of cases can be aggravated by the resumption of seizures against the background of the withdrawal or reduction of the dose of anticonvulsants. The combination of somatic pathology, cerebral insufficiency and epilepsy against the background of cerebral palsy can initiate severe adverse events in the remote postoperative period, including death.

Keywords: children, cerebral palsy, concomitant epilepsy, spastic hip dislocation, adverse events, perioperative and late periods

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

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics (Protocol No. 2 (70) dated 21 October 2021) and was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. Voluntary informed consent was obtained from the patients who became the subjects of the study or their legal representatives for the study to be conducted and its results to be published anonymously.

For citation: Evreinov VV, Popkov DA, Kadyrova MA, Larkin VS, Zhirova TA. Perioperative and late adverse events in patients with cerebral palsy. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):19–33. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.19>. EDN: <https://elibrary.ru/BJTYPI>.

© Евреинов В. В., Попков Д. А., Кодырова М. А., Ларкин В. С., Жирова Т. А., 2025

© Evreinov V. V., Popkov D. A., Kadyrova M. A., Larkin V. S., Zhirova T. A., 2025

Список источников

95% ДИ — 95% доверительный интервал

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ДЦП — детский церебральный паралич

МА — максимальная амплитуда

ОБ — общий билирубин

ПТВ — протромбиновое время

ЦНС — центральная нервная система

ЩФ — щелочная фосфатаза

CFCS — система классификации коммуникативной функции (*англ.* Communication Function Classification System)

CI — коагуляционный индекс (*англ.* coagulation index)

EDACS — система классификации способности принятия пищи и жидкости (*англ.* Eating and Drinking Ability Classification System)

GMFCS — система классификации больших моторных функций (*англ.* Gross Motor Function Classification System)

K — время начального тромбообразования

LY30 — изменение площади под кривой тромбоэластометрии в течение следующих за достижением максимальной амплитуды 30 мин. (*англ.* clot lysis at 30 min)

M — среднее значение (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

NARCO-SS — система оценки операционно-анестезиологического риска (от *англ.* neurological, airway, respiratory, cardiovascular, other-surgical severity — показатели неврологические, дыхательных путей, респираторные, сердечно-сосудистые и другие, а также тяжесть хирургического вмешательства)

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

R — латентное время (*англ.* reaction time)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

SUDEP — внезапная смерть человека, страдающего от эпилепсии (*англ.* sudden unexpected death in epilepsy)

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) в 80 % случаев обусловлен этиологическими факторами антенатального периода [1, 2]. Внутриутробные инфекции (герпетическая, цитомегаловирусная, токсоплазменная и др.), генетические заболевания, ишемический и геморрагический инсульты, недоношенность способствуют развитию церебральной недостаточности, двигательных расстройств, формированию в центральной нервной системе (ЦНС) очагов эпилептиформной активности [3]. На фоне эпилепсии, диагностируемой у 25–45 % больных с тяжелыми формами ДЦП, может активироваться каскад электрофизиологических и нейромодуляторных изменений, детерминированных вторичным эпилептогенезом, вовлекая тем самым новые группы нейронов головного мозга ребенка в патологический процесс [4, 5]. Пароксизмальная электрическая активность, разрушая имеющиеся или только формирующиеся межнейронные связи, приводит к энцефалопатии с развитием когнитивных и поведенческих нарушений, усугубляет тяжесть моторных ограничений [5–7]. В дополнение к этому дисфункция вегетативной нервной системы, а также серотониновых и аденозиновых нейротрансмиттерных структур в стволе мозга способствует нарушению

функции кардиореспираторного центра, снижению вариабельности сердечного ритма, тем самым увеличивая риск развития синдрома внезапной смерти [8–10].

Медикаментозная терапия эпилепсии у пациентов с ДЦП направлена на улучшение качества жизни путем снижения нейронной возбудимости в ЦНС, предупреждения развития судорожных приступов, замедления прогрессирования исходных интеллектуальных и психических расстройств (депрессии, тревожности, дефицита внимания, гиперактивности) [4, 11–14]. При этом антиконвульсанты могут влиять на печеночный метаболизм других лекарственных средств, оказывать гепатотоксическое действие, стать причиной развития остеопороза, эндокринных расстройств, гематологических и коагуляционных отклонений [15–18].

По литературным данным, из 28,2 % детей с тяжелыми формами ДЦП и эпилепсией, обращавшихся в отделения неотложной помощи, 13,1 % нуждались в консультации ортопеда-травматолога для планирования, а также выполнения хирургического лечения [6, 19]. Частым осложнением у этой категории больных является спастический вывих (подвывих) бедра, диагностируемый в 15–35 % случаев и требующий оперативного вмешательства [20]. При этом обширные реконструктивные операции на тазобедренном суставе, лекарственные средства, применяемые для анестезии, болевой синдром могут стать причиной развития ряда неблагоприятных событий, обусловленных эпилепсией, тем самым отягощая период раннего восстановления пациентов, увеличивая длительность госпитализации, а в дальнейшем и нагрузку на амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения [6, 18].

Таким образом, выявление и профилактика нежелательных инцидентов периоперационного и отдаленного периодов является основным условием для безопасного оказания хирургической ортопедической помощи пациентам с тяжелой коморбидной патологией на фоне ДЦП, что и послужило основанием для проведения этой работы [21].

Цель исследования — на основании ретроспективного анализа медицинской документации выявить триггеры, а также оценить частоту развития нежелательных событий периоперационного и отдаленного периодов у детей с тяжелыми формами ДЦП в сочетании с эпилепсией, получавших хирургическое ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов (подвывихов) бедер.

Материалы и методы

В ретроспективное сравнительное исследование включено 50 пациентов с тяжелыми формами ДЦП, спастическими вывихами бедер, по поводу чего проводились ортопедические вмешательства на тазобедренном суставе. У всех (100 %) пациентов выборки диагностирована сопутствующая эпилепсия, ранее подтвержденная результатами электроэнцефалографии.

Проведенная работа является частью исследования, касающегося больных с ДЦП, и выполнена на базе Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова в период с февраля 2021 г. по октябрь 2023 г. [2, 18, 22].

Критерии включения:

- 1) возраст от 4 до 17 лет;
- 2) тяжелые формы ДЦП (IV–V функциональный уровень по GMFCS¹) [23];

¹ GMFCS — система классификации больших моторных функций (англ. Gross Motor Function Classification System).

- 3) сопутствующая эпилепсия;
- 4) одно- или двусторонние спастические вывихи (подвывихи) бедер;
- 5) реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе;

Критерий исключения — одномоментные двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за 1 операционную сессию.

В зависимости от двигательных расстройств по шкале GMFCS все пациенты разделены на 2 группы. 30 детей с выраженными двигательными нарушениями конечностей, неспособных самостоятельно контролировать положение тела, передвигаться без помощи родителей (опекунов), что соответствовало V функциональному уровню, вошло в группу GMFCS V. Остальные 20 больных с физической возможностью сидеть в кресле-каталке, использовавшие для перемещения технические средства реабилитации, отнесены к IV уровню — группа GMFCS IV.

В исследование ($n = 50$) вошло 38 (76 %) мальчиков и 12 (24 %) девочек: GMFCS V ($n = 30$) — 26/30 (87 %) мальчиков и 4 (13 %) девочки; GMFCS IV ($n = 20$) — 15 (75 %) и 5 (25 %) соответственно ($p = 0,293$). Среднее значение (*англ.* mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD) возраста в группе GMFCS V составили (9 ± 3) лет, GMFCS IV — (10 ± 3) лет; статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,318$).

В группе GMFCS V у 8 (27 %) и 22 (73 %) детей выявлены спастические диплегия и тетраплегия соответственно; GMFCS IV — 11 (55 %) и 9 (45 %) ($p = 0,044$).

Пищевой статус больных до операции оценивался с помощью центильных таблиц проекта «Ожидаемая продолжительность жизни» (*англ.* Life Expectancy Project) для пациентов с ДЦП на основании пола, уровня моторных возможностей по GMFCS, роста-весовых показателей, индекса массы тела Кетле¹. Разброс значений описывался сигмальными отклонениями Z-оценки, полученными после преобразования перцентилей. Уровень моторных нарушений, осложнявших прием пищи, определялся по шкале EDACS² [24]. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Пищевой статус пациентов в группах

Показатель	GMFCS V ($n = 30$)	GMFCS IV ($n = 20$)	p
Вес, кг	18 [15; 22]	23 [18; 29]	0,078
Перцентиль массы к возрасту	50 [37; 75]	50 [33; 75]	0,749
Z-оценка массы к возрасту	0 [-0,3; 0,7]	0 [-0,5; 0,7]	0,716
Индекс Кетле, кг/м ²	14 [13; 15]	16 [14; 17]	0,020
Перцентиль индекса массы тела к возрасту	45 [30; 55]	25 [13; 40]	0,081
Z-оценка индекса массы тела к возрасту	-0,1 [-0,5; 0,1]	-0,7 [-1,1; -0,3]	0,041
Уровень по шкале EDACS:			
I	2 (6)	6 (30)	0,087
II	8 (27)	7 (35)	
III	14 (47)	5 (25)	
IV	6 (20)	2 (10)	

Примечание: все показатели, кроме уровня по шкале EDACS, представлены в виде Me [Q₁; Q₃], где Me — медиана (*англ.* median), Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles); уровень по шкале EDACS — абсолютного и относительного значений.

¹ Growth Charts // Life Expectancy Project. URL: <https://clck.ru/3M3j26> (date of access: 12.02.2025).

² EDACS — система классификации способности принятия пищи и жидкости (*англ.* Eating and Drinking Ability Classification System).

Возраст на момент дебюта эпилепсии в группе GMFCS V составил 0 [0; 2] лет, GMFCS IV — 0 [0; 4] лет ($p = 0,850$).

На основании классификации эпилепсии Международной противоэпилептической лиги (англ. International League Against Epilepsy) 2017 г. в группе GMFCS V начальные проявления приступа были фокальными у 18/30 (60 %) детей, генерализованными — 2/30 (7 %), неуточненными — 10/30 (33 %), тогда как в GMFCS IV — у 11/20 (55 %), 3/20 (15 %), 6/20 (30 %) соответственно; статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,630$). По этиологии в группе GMFCS V эпилепсия была структурной у 28/30 (93 %) больных, неуточненной — 2 (7 %); GMFCS IV — у 16/20 (80 %) и 4/20 (20 %) соответственно ($p = 0,156$) [25].

Монотерапию в группе GMFCS V получали 16/30 (53 %) детей, комбинированную — 14/30 (47 %) пациентов; GMFCS IV 13/20 (65 %) человек принимали одно противоэпилептическое средство, 7/20 (35 %) — 2 и более препарата ($p = 0,413$). Продолжительность ремиссии на момент оперативного лечения в GMFCS V составила 4,5 [2,6; 5,0] года, GMFCS IV — 3 [2,0; 5,7] года ($p = 0,458$). Данные о противоэпилептических препаратах, которые принимали пациенты в периоперационном периоде, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Противосудорожные препараты, получаемые пациентами в периоперационном периоде, абс. (отн.)

Препарат	GMFCS V ($n = 30$)	GMFCS IV ($n = 20$)
Вальпроевая кислота	30 (100)	20 (100)
Этосуксимид	0 (0)	1 (5)
Леветирацетам	11 (37)	3 (15)
Руфинамид	0 (0)	1 (5)
Оскарбазепин	0 (0)	3 (15)
Топирамат	3 (10)	1 (5)
Клоназепам	1 (3)	0 (0)
Ламотриджин	3 (10)	0 (0)

Коммуникативные функции детей до операции определялись по шкале CFCS¹ [26]. Данные о сопутствующей патологии больных в группах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сопутствующая патология у детей в группах, абс. (отн.)

Сопутствующая патология	GMFCS V ($n = 30$)	GMFCS IV ($n = 20$)	p
Коммуникативные нарушения по шкале CFCS:			
I	0 (0)	3 (15)	0,063
II	4 (13)	4 (20)	
III	12 (40)	4 (20)	
IV	8 (27)	8 (40)	
V	6 (20)	1 (5)	
Задержка психомоторного развития	30 (100)	18 (90)	0,078
Задержка развития речи	27 (90)	13 (65)	0,031

¹ CFCS — система классификации коммуникативной функции (англ. Communication Function Classification System).

Окончание табл. 3

Сопутствующая патология	GMFCS V (n =30)	GMFCS IV (n =20)	p
Патология:			
глаз	23 (77)	12 (60)	0,191
сердца	8 (27)	1 (5)	
легких	7 (23)	0 (0)	
желудочно-кишечного тракта	27 (90)	11 (55)	
Гидроцефалия	1 (3)	2 (10)	0,331

Всем пациентам перед поступлением в операционную назначалась премедикация мидазоламом путем внутримышечной инъекции из расчета 0,1 мг/кг. Для купирования ноцицептивной импульсации из зоны тазобедренного сустава интраоперационно и на этапе ранней реабилитации (палата реанимации) в эпидуральное пространство через катетер вводился раствор местного анестетика. После окончания хирургического вмешательства дети были экстубированы и на спонтанном дыхании переводились в отделение анестезиологии и реанимации, где больные группы GMFCS V наблюдались (20 ± 1) ч., GMFCS IV — (19 ± 2) ч. ($p = 0,173$).

Через год после выписки из стационара, используя электронные базы данных пациентов, проведен опрос родителей и опекунов по средствам телефонной связи для выявления неблагоприятных событий в отдаленном периоде.

Критерии оценки нежелательных событий у детей с тяжелыми формами ДЦП сформулированы на основании шкалы периоперационных рисков NARCO-SS¹ и публикаций, касающихся этой тематики [27, 28].

Критерии оценки в периоперационном периоде:

- 1) отклонения показателей в клиническом и биохимическом анализах крови;
- 2) отклонения показателей коагулограммы и тромбоэластограммы;
- 3) частота нежелательных событий.

Критерии оценки в отдаленном периоде:

- 1) рецидив эпилептических приступов;
- 2) смерть пациента.

При оценке периоперационных нежелательных событий учитывались инциденты, возникшие во время хирургического вмешательства, а также в течение 5 дней после него.

Для обзора лабораторных показателей использовались данные коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПТВ); активность антитромбина III; фибриноген), тромбоэластограммы (латентное время (*англ.* reaction time, R); время начального тромбообразования (K); угол α — угол наклона кривой; максимальная амплитуда (МА); коагуляционный индекс (*англ.* coagulation index, CI); изменение площади под кривой тромбоэластометрии в течение следующих за достижением МА 30 мин. (*англ.* clot lysis at 30 min, LY30)), клинического (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин) и биохимического (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин (ОБ)) исследований крови на момент поступления в стационар, на 5-й послеоперационный день.

¹ NARCO-SS — система оценки операционно-анестезиологического риска (от *англ.* neurological, airway, respiratory, cardiovascular, other-surgical severity — показатели неврологические, дыхательных путей, респираторные, сердечно-сосудистые и другие, а также тяжесть хирургического вмешательства).

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatPlus Pro 7.6.5 (AnalystSoft Inc., США). При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова — Смирнова или Лиллифорса) количественные признаки описывались с помощью M и SD . Для показателей, не отвечающих условиям нормального распределения, рассчитывались $Me [Q_1; Q_3]$. Группы сравнивались на основании однофакторного дисперсионного анализа либо непараметрического U -критерия Манна — Уитни. При сопоставлении долей использовался χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,050$.

Результаты

По данным биохимического анализа крови до хирургического вмешательства у пациентов группы GMFCS V статистически значимо был выше уровень ОБ, значения которого при этом находились в пределах референсного интервала. После операции на основании гематологического исследования в обеих группах диагностирована анемия легкой степени с наименьшими значениями гемоглобина в GMFCS IV (табл. 4).

Таблица 4

Гематологические и биохимические показатели крови у пациентов в группах

Показатель	До операции			5-й послеоперационный день		
	GMFCS V ($n = 30$)	GMFCS IV ($n = 20$)	p	GMFCS V ($n = 30$)	GMFCS IV ($n = 20$)	p
АСТ, ЕД/л	23 [20; 27]†	20 [17; 26]†	0,169	26 [20; 34]†	24 [21; 27]†	0,467
АЛТ, ЕД/л	10 [9; 12]†	12 [10; 17]†	0,287	11 [9; 19]†	13 [10; 15]†	0,464
Гематологические показатели						
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,7 $\pm$ 1,9*	6,9 $\pm$ 1,3*	0,137	8,5 $\pm$ 2,4*	7,9 $\pm$ 2,3*	0,44
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 [4,2; 4,9]†	4,7 [4,4; 4,8]†	0,732	3,5 $\pm$ 0,4*	3,4 $\pm$ 0,5*	0,23
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	225 [176; 297]†	231 [184; 259]†	0,523	310 $\pm$ 95*	276 $\pm$ 95*	0,292
Гемоглобин, г/л	132 [121; 139]†	133 [120; 137]†	0,929	104 $\pm$ 11*	96 $\pm$ 11*	0,032
Биохимические показатели						
ГГТ, ЕД/л	12 [9; 18]†	9 [8; 13]†	0,149	14 [11; 20]†	15 [9; 16]†	0,496
ЩФ, ЕД/л	215 [181; 314]†	165 [143; 229]†	0,06	150 [122; 214]†	119 [98; 204]†	0,18
ОБ, мкмоль/л	8 [7; 16]†	6 [5; 7]†	0,001	6 [5; 7]†	5 [4; 9]†	0,838

Примечание: данные представлены в виде * $M \pm SD$, † $Me [Q_1; Q_3]$.

Уровень фибриногена в коагулограмме пациентов GMFCS IV и GMFCS V до операции соответствовал нижней границе возрастной нормы на фоне клинически незначимого повышения активности плазменных факторов свертывания по тромбоэластограмме. На 5-й послеоперационный день выявлена гиперфибриногенемия в сочетании с нормальными значениями величин, характеризующих процессы образования кровяного сгустка и фибринолиза. Статистически значимых различий показателей коагулологических тестов между группами не зарегистрировано (табл. 5).

Таблица 5

Показатели коагулограммы и тромбоэластограммы у пациентов в группах

Показатель	До операции			5-й послеоперационный день		
	GMFCS V (<i>n</i> = 30)	GMFCS IV (<i>n</i> = 20)	<i>p</i>	GMFCS V (<i>n</i> = 30)	GMFCS IV (<i>n</i> = 20)	<i>p</i>
Показатели коагулограммы						
АЧТВ, с.	33±4*	33±5*	0,535	31 [29; 38]†	31 [29; 35]†	0,483
ПТВ, с.	13±1*	13±1*	0,435	12,0±0,7*	12,0±0,9*	0,359
Фибриноген, г/л	1,9±0,5*	1,6±0,4*	0,07	4,7±1,2*	5,4±1,4*	0,102
Активность антитромбина III, %	89±16*	91±11*	0,657	115±17*	110±16*	0,341
Показатели тромбоэластограммы						
R, мин.	3,6±0,8*	3,9±1,1*	0,46	5 [4,4; 5,2]†	4,6 [4,2; 7,4]†	0,897
K, мин.	1,3±0,2*	1,7±0,5*	0,56	1,1 [0,9; 1,3]†	1,7 [1,1; 1,8]†	0,257
Угол α, гр.	72±4*	68±7*	0,109	75 [69; 76]†	67 [66; 71]†	0,302
МА, мм	62±6*	57±8*	0,146	72±5*	71±7*	0,815
CI	1,6 [-0,2; 2,4]†	2,6 [1,4; 3,3]†	0,133	2,9 [1,8; 3,6]†	2,2 [0,5; 3,3]†	0,747
LY30, %	1,9 [1,6; 2,3]†	1,8 [1,0; 2,3]†	0,787	2,1 [1,5; 2,9]†	1,3 [0,7; 1,9]†	0,155

Примечание: данные представлены в виде * M±SD, † Me [Q₁; Q₃].

При анализе нежелательных событий периоперационного периода у пациентов группы GMFCS IV (*n* = 20) зарегистрирован 1 (5 %) случай рецидива эпилепсии в отделении реанимации (95 % доверительный интервал (95 % ДИ) — от 0,10 % до 24,00 %), а также 1 (5 %) эпизод массивного носового кровотечения на 5-й день после операции (95 % ДИ — от 0,10 % до 24,00 %), потребовавший консультации оториноларинголога и выполнения задней тампонады.

Возобновление эпилептических приступов в отдаленном послеоперационном периоде зарегистрировано у 2/50 (4 %) детей (95 % ДИ — от 0,05 % до 13,00 %): в GMFCS V (*n* = 30) 1 (3 %) случай (95 % ДИ — от 0,08 % до 17,00 %), связанный с прекращением родителями противоэпилептической терапии; в GMFCS IV (*n* = 20) 1 (5 %) случай (95 % ДИ — от 0,13 % до 25,00 %), обусловленный снижением дозы антиконвульсанта неврологом.

О летальном исходе пациентов в 1-й год после хирургического вмешательства сообщили родители (опекуны) 2/50 (4 %) больных (95 % ДИ — от 0,05 % до 13,00 %), оба (6 %) входили в группу GMFCS V (*n* = 30) (95 % ДИ — от 0,80 % до 22,00 %). Причиной смерти в 1 случае стала полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне тяжелого течения пневмонии; в другом случае причина неизвестна.

Обсуждение

Длительный прием противоэпилептических препаратов может способствовать развитию неалкогольной жировой болезни печени, а также стать причиной лекарственного гепатита, обусловленного возникновением реактивных токсичных метаболитов либо индукцией иммуноаллергических реакций [29]. Оценка уровней АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ сыворотки крови используется клиницистами в качестве доступных маркеров гепатоцеллюлярного повреждения [30]. В проведенном исследовании мы не выявили 2- или 3-кратного превышения показателей этих ферментов относительно верхней границы нормы, что исключало

острое нарушение функции печени. Обнаруженные до операции статистические различия значений ОБ у детей в группах, вероятно, обусловлены разной интенсивностью печеночно-го метаболизма гемопротеинов (гемоглобина, миоглобина, белков цитохромной системы и т. д.), недоеданием пациентов с тяжелыми формами ДЦП на фоне орофарингеальной дисфагии [31, 32]. Хирургические же вмешательства на тазобедренном суставе, сопровождавшиеся обширной диссекцией мягких тканей, остеотомией бедренного и ацетабулярного компонентов, способствовали увеличению объема раневой (дренажной) кровопотери в периоперационном периоде, тем самым обуславливая снижение гемоглобина в результатах гематологических исследований [33].

По литературным данным, известно об ингибирующем влиянии противоэпилептических средств на мегакариопоэз в костном мозге, метаболизм филлохинона (витамина К), синтез факторов свертывания крови в печени, фактора фон Виллебранда в эндотелиоцитах, тромбосана А2 в тромбоцитах и, как следствие, индуцированной коагулопатии [18, 34]. Это обстоятельство на фоне хирургических процедур может привести к образованию гематом, массивному кровотечению, а также развитию тромбгеморрагического синдрома [35]. В нашей работе не выявлено клинически значимых отклонений в системе гемостаза до операции. Гиперфибриногенемия в раннем послеоперационном периоде, вероятно, развилась как реакция системы коагуляции на хирургическое повреждение тканей, ассоциированной с активацией синтеза фибриногена в печени, повышением его концентрации в крови, что способствовало восстановлению целостности сосудов и ограничению кровотечения [36].

С учетом сведений из доступных публикаций, касающихся расстройств свертывающей системы крови на фоне приема вальпроатов, а также клинической и лабораторной картины приобретенной болезни фон Виллебранда выявленный в раннем послеоперационном периоде случай массивного носового кровотечения мог быть обусловлен геморрагической гемостазиопатией, характеризующейся качественным или количественным снижением уровня фактора фон Виллебранда, нарушением адгезии тромбоцитов с коллагеном поврежденного сосуда [18, 34]. По данным медицинской документации, пациент получал препараты вальпроевой кислоты в качестве терапии эпилепсии, плазменная концентрация которой до операции составляла 81 мкг/мл. В коагулограмме ребенка выявлено изолированное повышение АЧТВ на фоне нормальных значений остальных показателей. В тромбоэластограмме зарегистрировано незначительное увеличение времени К, отражающего динамику образования тромба. Величины гематологического исследования также были в пределах возрастной нормы. Ввиду отсутствия технической возможности лаборатории стационара уровень фактора фон Виллебранда не оценивался. После выполнения задней тампонады кровотечения было остановлено и не повторялось.

Этиологические факторы ДЦП в развивающемся мозге ребенка помимо нейрональной гибели, реактивного глиоза, аксональной дегенерации могут спровоцировать формирование эпилептических очагов [37]. Генерируемая ими аномальная пароксизмальная электрическая активность, нарушая нормальные нейрофизиологические процессы, способна потенцировать дистрофические изменения в ЦНС, влиять на психическое состояние пациентов, вызывать или усугублять когнитивные нарушения [38]. По литературным данным, рецидив судорог у детей с тяжелыми формами ДЦП чаще развивается на фоне эпилептиформной активности по электроэнцефалографии, умственной отсталости, аутизма, энцефалопатии [39]. Зарегистрированный случай рецидива эпилепсии в отделении реанимации, вероят-

но, мог быть спровоцирован послеоперационным болевым синдромом на фоне патогмоничного клинического профиля пациента: ребенок получал комбинированную противосудорожную терапию (вальпроевая кислота, топирамат), медикаментозная ремиссия структурной фокальной эпилепсии наблюдалась в течение 8 мес., диагностированы тяжелая церебральная недостаточность (моторные нарушения GMFCS IV, обструктивная шунтозависимая гидроцефалия) и выраженные коммуникативные нарушения CFCS IV. Приступ купирован введением бензодиазепинов, больной осмотрен неврологом, проведена коррекция терапии.

Авторы публикаций, изучающие вопросы эпилепсии у детей с ДЦП, сообщают о 50 %-м риске повторных судорог в ближайшие 10 лет после дебюта [40]. С учетом этого для достижения ремиссии таким больным требуется более длительный срок с момента начала противосудорожной терапии, что, возможно, отражает медленное увеличение рецепторов гамма-аминомасляной кислоты в поврежденном мозге ребенка и, как следствие, продолжительное созревание тормозных механизмов [40]. Эти обстоятельства могли стать причиной возобновления судорожных приступов в 1-й год после выписки из стационара у пациента группы GMFCS IV, снизившего дозу лекарственных средств (вальпроевой кислоты) по решению невролога, и больного GMFCS V, которому не проводилась противосудорожная терапия по инициативе родителей.

Орофарингеальная дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при тяжелых формах ДЦП являются основными причинами хронической аспирации дыхательных путей содержимым ротовой полости [41]. Указанные расстройства приема пищи отмечены в истории болезни у пациента, скончавшегося от полиорганной недостаточности на фоне пневмонии, и могли стать причиной развития воспалительного процесса в легких. Второй летальный случай, вероятно, обусловлен внезапной смертью при эпилепсии (*англ.* sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). По данным Т. Б. О'Нил и др. (*англ.* T. B. O'Neal et al.; 2022), наличие эпилептического очага в головном мозге увеличивает риск смерти в 24 раза [42]. При этом SUDEP регистрируется в 2–18 % случаев от общего показателя смертности, связанного с эпилепсией, редко выявляется у детей младше 10 лет и более распространена у подростков [42, 43]. Основными факторами риска SUDEP являются низкий интеллект, дебют судорог в возрасте 0–15 лет, 3 или более судорожных приступа в год, отсутствие этиотропной терапии или политерапия, частая коррекция дозы антиэпилептических препаратов [42]. Причинами же внезапной смерти могут быть удлинение интервала QT с развитием желудочковой тахикардии в иктальный период, снижение вариабельности сердечного ритма, обусловленное вегетативной дисфункцией, или гипоксемия во время приступа [42–45]. На основании медицинской документации умершего 11-летнего ребенка известно о диагностированной у него послеродовой гипоксически-ишемической энцефалопатии, грубой задержке психического и речевого развития, дебюте эпилепсии в 3 мес., наблюдении у невролога по поводу структурной фокальной эпилепсии, приеме комбинированной терапии (вальпроевой кислоты, топирамата, клоназепама), отсутствии судорожных приступов на момент операции в течение года, что согласуется с факторами риска SUDEP.

Таким образом, сочетание эпилепсии с ДЦП рассматривается как фактор,отягощающий течение исходной церебральной недостаточности, и способствует ее прогрессированию, развитию выраженных когнитивных расстройств, а также периоперационных и отдаленных нежелательных событий.

Выводы

Нежелательные события периоперационного периода у детей с ДЦП и эпилепсией в 10 % случаев обусловлены влиянием антиконвульсантов на систему гемостаза, рецидивом судорог.

Отдаленный послеоперационный период у детей с ДЦП и эпилепсией в 4 % случаев может быть отягощен возобновлением судорожных приступов на фоне отмены или снижения дозы антиконвульсантов.

Сочетание соматической патологии, церебральной недостаточности и эпилепсии на фоне ДЦП способно инициировать в отдаленном послеоперационном периоде тяжелые нежелательные события вплоть до летального исхода.

Список источников | References

1. Hayakawa H, Pincott ES, Ali U. Anaesthesia and cerebral palsy. *BJA Education*. 2022;22(1):26–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.08.003>.
2. Evreinov VV, Zhironov TA, Zueva YaV. Main etiological factors and comorbid pathology in severe cerebral palsy. *Genij Ortopedii*. 2024;30(5):636–643. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-5-636-643>.
3. Wass CT, Warner ME, Worrell GA, Castagno JA, Howe M, Kerber KA, et al. Effect of general anesthesia in patients with cerebral palsy at the turn of the new millennium: a population-based study evaluating peri-operative outcome and brief overview of anesthetic implications of this coexisting disease. *Journal of Child Neurology*. 2012;27(7):859–866. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073811428378>.
4. Sands TT, Gelinas JN. Epilepsy and encephalopathy. *Pediatric Neurology*. 2024;150:24–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.019>.
5. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure*. 2021;85:48–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.023>.
6. Szpindel A, Myers KA, Ng P, Dorais M, Koclas L, Pigeon N, et al. Epilepsy in children with cerebral palsy: A data linkage study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022;64(2):259–265. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15028>.
7. Takano T, Hayashi A, Harada Y. Progression of motor disability in cerebral palsy: The role of concomitant epilepsy. *Seizure*. 2020;80:81–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.014>.
8. Shen HY, Baer SB, Gesese R, Cook JM, Weltha L, Coffman SQ, et al. Adenosine-A_{2A} receptor signaling plays a crucial role in sudden unexpected death in epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:910535. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.910535>.
9. Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Sainju RK, Friedman D, et al. Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology*. 2019;92(3): e171–e182. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006785>.
10. Whitney R, Sharma S, Ramachandran R. Sudden unexpected death in epilepsy in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2023;65(9):1150–1156. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15553>.
11. Shafran R, Bennett S, Coughtrey A, Welch A, Walji F, Cross JH, et al. Optimising evidence-based psychological treatment for the mental health needs of children with epilepsy: Principles and methods. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2020;23(2):284–295. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10567-019-00310-3>.
12. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral palsy: Current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:1505–1518. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>.
13. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;4(4): CD011412. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>.
14. Holmes GL. Drug treatment of epilepsy neuropsychiatric comorbidities in children. *Pediatric Drugs*. 2021; 23(1):55–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00428-w>.
15. Perevezhev AP, Ostroumova OD. Drug-induced fatty liver disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020; 8(2):66–76 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>.
16. Safdar A, Ismail F. A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(2):265–278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.001>.

17. Post DS, van der Veer A, Schijns OEMG, Klinkenberg S, Rijkers K, Wagner GL, et al. Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLOS One*. 2022;17(2): e0264351. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264351>.
18. Evreinov VV. Hematological, biochemical, coagulation profiles of patients with cerebral palsy and epilepsy on the background of taking valproic acid in the perioperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(1):17–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-17-23>.
19. Meehan E, Williams K, Reid SM, Freed GL, Babl FE, Sewell JR, et al. Comparing emergency department presentations among children with cerebral palsy with general childhood presentations: A data linkage study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(11):1188–1195. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13518>.
20. Kammar S, Varma A, Paul S, Pillai I. Hips in cerebral palsy: A clinico-radiological evaluation of hip subluxation in cerebral palsy. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2023;43:102224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2023.102224>.
21. Kolyado EV, Peleganchuk VA, Shults TE, Povalikhin AN, Lazareva VV. Organization of work with undesired events within the system of medical activities quality and safety internal control with the use of digital technology. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(1):218–227. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.1.22>.
22. Evreinov VV, Zhironova TA. Nutritional status of children with severe forms of cerebral palsy undergoing surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4):23–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14423-31>.
23. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(4):214–223. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
24. Sellers D, Mandy A, Pennington L, Hankins M, Morris C. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(3):245–251. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
25. Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. ILAE classification of the epilepsies: The 2017 revision and update. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017;9(1):6–25 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
26. Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(8):704–710. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>.
27. Aleksandrovich YS, Pshenishnov KV. Pre-operative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):79–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94>.
28. Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, Horváth R, Bóné B, Barsi P, et al. Ictal asystole: A systematic review. *Epilepsia*. 2017;58(3):356–362. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13644>.
29. Haznedar P, Doğan Ö, Albayrak P, Öz Tunçer G, Teber S, Deda G, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Research*. 2019;153:7–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.009>.
30. Adedapo ADA, Demaki WE, Lagunju I. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate. *Dose-Response*. 2020;18(2):1559325820918445. DOI: <https://doi.org/10.1177/1559325820918445>.
31. Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP, Chiang FT, Tseng CD, et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):563–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.021>.
32. Foster BA, Lane JE, Massey E, Noelck M, Green S, Austin JP. The impact of malnutrition on hospitalized children with cerebral palsy. *Hospital Pediatrics*. 2020;10(12):1087–1095. DOI: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0177>.
33. Oladeji AK, Minaie A, Landau AJ, Hosseinzadeh P. Blood loss in hip reconstructive surgery in children with cerebral palsy: When do I need to be prepared for blood transfusion? *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2022;31(2):175–181. DOI: <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000926>.
34. Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy. *Pediatric Neurology*. 2019;98:25–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019>.
35. Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2014;30(1):7–9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9185.125685>.
36. Luyendyk JP, Schoencker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–520. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>.
37. Sands TT, Gelinas JN. Epilepsy and encephalopathy. *Pediatric Neurology*. 2024;150:24–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.019>.

38. Dos Santos Rufino A, Pählman M, Olsson I, Himmelmann K. Characteristics and challenges of epilepsy in children with cerebral palsy — a population-based study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(1):346. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010346>.
39. Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: Treatment options. *American Academy of Family Physicians*. 2017; 96(2):87–96. PMID: <https://pubmed.gov/28762701>.
40. Tsubouchi Y, Tanabe A, Saito Y, Noma H, Maegaki Y. Long-term prognosis of epilepsy in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61(9):1067–1073. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14188>.
41. Costa A, Martin A, Arreola V, Riera SA, Pizarro A, Carol C, et al. Assessment of swallowing disorders, nutritional and hydration status, and oral hygiene in students with severe neurological disabilities including cerebral palsy. *Nutrients*. 2021;13(7):2413. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072413>.
42. O’Neal TB, Shrestha S, Singh H, Osagie I, Ben-Okafor K, Cornett EM, et al. Sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology International*. 2022;14(3):600–613. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint14030048>.
43. May TW, Israel CW. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Epidemiology, cardiac and other risk factors. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2019;30(3):274–286. (In Germ.). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00399-019-00643-0>.
44. Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, Scott CA, Bell GS, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia*. 2010;51(2):233–242. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02330.x>.
45. Moseley BD, Ghearing GR, Munger TM, Britton JW. The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. *Epilepsia*. 2011;52(4): e16–e19. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02972.x>.

Информация об авторах

Вадим Викторович Евреинов  — кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: Evreinov2020@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>

Дмитрий Арнольдович Попков — доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, иностранный член-корреспондент Национальной академии медицины (Франция), руководитель клиники нейроортопедии и системных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.И. Илизарова, Курган, Россия.

E-mail: dpopkov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Мария Анатольевна Кадырова — заведующий отделением неврологии, Тольяттинская городская детская клиническая больница, Тольятти, Россия.

E-mail: kadirof-m@live.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7923-3486>

Виктор Сергеевич Ларькин — заведующий отделением травматологии и ортопедии, Тольяттинская городская детская клиническая больница, Тольятти, Россия.

E-mail: v.larkin63@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9058-4029>

Татьяна Александровна Жирова — доктор медицинских наук, врач-методист, Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Satokenia70@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6911-0812>

Information about the authors

Vadim V. Evreinov  — Candidate of Sciences (Medicine), Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: Evreinov2020@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0964-2718>

Dmitry A. Popkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Foreign Corresponding Member of the National Academy of Medicine (France), Head of the Clinic of Neuroorthopedics and Systemic Diseases, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia.

E-mail: dpopkov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

Maria A. Kadyrova — Head of the Neurology Department, Togliatti City Children's Clinical Hospital, Togliatti, Russia.

E-mail: kadirof-m@live.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7923-3486>

Viktor S. Larkin — Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Togliatti City Children's Clinical Hospital, Togliatti, Russia.

E-mail: v.larkin63@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9058-4029>

Tatyana A. Zhirova — Doctor of Sciences (Medicine), Physician-Methodologist, Ural Institute of Traumatology and Orthopedics named after V.D. Chaklin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Satokenia70@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6911-0812>

Рукопись получена: 19 февраля 2025. Одобрена после рецензирования: 12 марта 2025. Принята к публикации: 28 апреля 2025.

Received: 19 February 2025. Revised: 12 March 2025. Accepted: 28 April 2025.

УДК 616.24-002.153

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>

<https://elibrary.ru/DPULHD>

Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста

Юлия Николаевна Ибрагимова^{1,2✉}, Ирина Вениаминовна Вахлова^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ julia080685@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Становление функции дыхания и увеличение доли выживаемости у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, родившихся с респираторными нарушениями и морфофункциональной незрелостью органов дыхания, могут приводить к частому развитию бронхолегочной патологии в периоде раннего возраста. Эта когорта детей чаще относится к группе риска тяжелого респираторно-синцитиального вирусного (РСВ) бронхопневмонита, требующего госпитализации и проведения интенсивной терапии. Эффективной мерой в оказании помощи детям грудного возраста, входящих в группу риска, признается иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител.

Цель исследования — провести оценку клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции в снижении респираторных заболеваний у недоношенных детей 1–3 лет.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный сравнительный анализ респираторной заболеваемости у недоношенных детей (гестационный возраст — 24⁰–33⁶ недель) в периоде раннего возраста в зависимости от проведения иммунопрофилактики РСВ на 1-м году жизни. В исследование включено 322 ребенка 1–3 лет: 225 детей, прошедших иммунизацию против РСВ-инфекции; 97 — не получивших иммунизацию.

Результаты. Доказано, что иммунопрофилактика против РСВ у детей групп риска на 1-м году жизни уменьшает частоту острых респираторных заболеваний (ОРЗ), снижает риск эпизодов бронхиальной обструкции (БО) и пневмонии в возрасте 1–3 года. Продемонстрировано, что отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году вносит статистически значимый вклад в развитие эпизодов БО (АП = 81 %) и пневмонии (АП = 58 %) в раннем возрасте. Выявлена обратная связь между частотой ОРЗ у детей раннего возраста и количеством полученных инъекций моноклональных антител (паливизумаба).

Заключение. Применение инъекций моноклональных антител у детей групп риска развития РСВ-бронхопневмонитов позволило снизить частоту ОРЗ, эпизодов БО и пневмонии в раннем возрасте.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, недоношенные дети, иммунопрофилактика, дети, респираторная заболеваемость, паливизумаб, РСВ-инфекция

Благодарности. Авторы выражают признательность руководству Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) и лично главному врачу О. Ю. Аверьянову за оказанную помощь при проведении исследования, а также особую благодарность Л. Е. Сафроновой, Е. В. Власовой, И. А. Пашниной, А. Н. Морозову, М. Р. Мелиховой за профессиональную помощь на всех этапах исследования.

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. Ю. Н. Ибрагимова заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с учетом положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований»

с участием человека» (с изм. 2013 г.). От всех законных представителей (родителей) пациентов получено стандартное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен решением локального этического комитета при Областной детской клинической больнице (протокол № 71 от 22 февраля 2022 г.).

Для цитирования: Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В. Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 34–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/DPULHD>.

Passive Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection in Premature Infants at Risk: A Role in Reducing Respiratory Morbidity in Early Childhood

Iuliia N. Ibragimova^{1,2✉}, Irina V. Vakhlova^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ julia080685@gmail.com

Abstract

Rationale. The development of respiratory function and an increase in the survival rate in children with extremely low and very low body weight with respiratory disorders and morphofunctional immaturity of the respiratory organs determines the frequent development of bronchopulmonary pathology in early childhood. These children are more often at risk for severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis, are hospitalized and undergo intensive therapy. Immunoprophylaxis with monoclonal antibodies is recognized as an effective measure in providing assistance to these children.

Purpose of the study — evaluation of the clinical effectiveness of RSV immunoprophylaxis in reducing respiratory diseases in children aged 1–3 years.

Materials and methods. A retro- and prospective analysis of morbidity in premature infants (gestational age — 24⁰–33⁶ weeks) in the early childhood period was conducted depending on immunization in the 1st year of life. The study included 322 children: 225 children received immunization, 97 did not.

Results. It has been proven that immunoprophylaxis in children at risk in the 1st year reduces the incidence of acute respiratory infections (ARI), the risk of episodes of bronchial obstruction (BO) and pneumonia at the age of 1–3 years. It has been demonstrated that the absence of immunoprophylaxis in the first year makes a significant contribution to the development of episodes of BO (AP = 81 %), pneumonia (AP = 58 %) at an early age. An inverse relationship has been shown between the frequency of ARI and the number of injections of monoclonal antibodies.

Conclusion. The use of monoclonal antibodies in children at risk reduces the incidence of ARI, episodes of BO and pneumonia in early childhood.

Keywords: respiratory syncytial virus, premature infants, immunoprophylaxis, children, respiratory morbidity, palivizumab, RSV infection

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the administration of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) and personally to the chief physician O. Yu. Averyanov for their assistance in conducting this study, and special thanks to L. E. Safronova, E. V. Vlasova, I. A. Pashnina, A. N. Morozov, M. R. Melikhova for their professional assistance at all stages of the study.

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. Iuliia N. Ibragimova declares the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants (2013). Standard informed voluntary consent to participate in the study was obtained from all legal rep-

representatives (parents) of patients. The study design was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg, Russia) (Protocol No. 71 dated 22 February 2022).

For citation: Ibragimova IuN, Vakhlova IV. Passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in premature infants at risk: A role in reducing respiratory morbidity in early childhood. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):34–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/DPULHD>.

© Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В., 2025

© Ibragimova Iu. N, Vakhlova I. V., 2025

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

АП — атрибутивная пропорция

АР — атрибутивный риск

БЛД — бронхолегочная дисплазия

ГВ — гестационный возраст

гзВПС — гемодинамически значимые врожденные пороки сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ОНМТ — очень низкая масса тела

ОПНиНД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРЗ — острые респираторные заболевания

ОРИ — острые респираторные инфекции

ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ — отношение шансов

РДС — респираторной дистресс-синдром

РСВ — респираторно-синцитиальный вирус

ЦНС — центральная нервная система

ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* continuous positive airway pressure)

М — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

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

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — это один из самых распространенных патогенов в структуре возбудителей острых респираторных инфекций в педиатрической популяции, являющийся наиболее частой причиной развития тяжелых инфекций нижних дыхательных путей у детей грудного возраста [1]. Экстремально, очень и умеренно недоношенные дети (гестационный возраст (ГВ) — 24⁰–33⁶ недель), дети с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (гзВПС) относятся к группе риска тяжелого течения РСВ-бронхиолита, требующего госпитализации и проведения гидратации с оксигенацией [1]. На основании опубликованных результатов эпидемиологических данных в 2022 г., в России умер 7 601 ребенок в возрасте до 5 лет,

в т.ч. 5876 детей в возрасте до 1 года. РСВ-инфекция определяет 3,5 % смертности детей до 5 лет и 3,3 % младенческой смертности детей до 1 года [2]. Приблизительно у 50–70 % детей из групп риска заражение РСВ-инфекцией происходит в 1-й год жизни, особенно с экстремально и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), ведь именно у них быстрее развивается дыхательная недостаточность тяжелой степени [3]. Интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и (или) СРАР-терапия¹ для обеспечения жизнедеятельности экстремально недоношенному ребенку порождают серьезные осложнения, усугубляя гипоксию как центральной нервной (ЦНС), так и респираторной систем [1, 4–6]. Зафиксировано, что примерно 30–70 % детей с тяжелыми респираторными нарушениями после их рождения нуждаются в ИВЛ и (или) СРАР-терапии, и только у 20–30 % формируется БЛД после 28 дня жизни. Примерно у 50 % детей, рожденных с ЭНМТ, сформируется БЛД, которая может быть основной причиной смертности этих пациентов [6, 7]. Заболеваемость РСВ-бронхиолитом имеет сезонный характер (осенне-весенний период) [8]. В целом известно, что у недоношенных детей в первые 2 года жизни чаще регистрируются острые респираторные заболевания (ОРЗ), чем у доношенных, ведь незрелость иммунной системы повышает риск тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций с развитием тяжелых эпизодов бронхиальной обструкции [1, 2, 9]. Лечебные вмешательства при купировании тяжелых РСВ-бронхиолитов, подтвердившие свою эффективность с позиций доказательной медицины, в настоящее время немногочисленны [10]. С учетом потенциальной тяжести респираторных заболеваний действенной мерой в оказании помощи детям раннего возраста, входящих в группу риска тяжелого течения РСВ, признана иммунопрофилактика с помощью гуманизированных моноклональных антител (паливизумаба) [2, 5, 11]. Паливизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, направленное на эпитоп F-белка РСВ; препарат одобрен и зарегистрирован в России 16 февраля 2010 г. (№ ЛСР-001053/10).

Цель исследования — провести оценку клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции в снижении респираторных заболеваний у недоношенных детей 1–3 лет.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование включало в себя 2 последовательных этапа работы: 1 — ретро- и проспективный; 2 — проспективный. На 1 этапе проведен анализ 322 историй болезни недоношенных детей (ГВ 24⁰–33⁶ недель) с респираторным дистресс-синдромом (РДС), последующими БЛД и гзВПС, проходивших стационарное лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), а также патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД) областного перинатального центра на базе Областной детской клинической больницы (Екатеринбург); оценка здоровья в период новорожденности с анализом течения антенатального периода, антропометрических показателей, показателей по шкале Апгар при рождении, заболеваний неонатального периода (выписки из родильного дома, истории развития ребенка). На 2 этапе исследования ($n = 322$) выполнено динамическое наблюдение в стационарных и амбулаторных условиях в период раннего возраста с комплексной оценкой здоровья детей, включавшей в себя анализ частоты и структуры заболеваний органов дыхания: ОРЗ — подсчет среднего количества случаев ОРЗ за год,

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

суммы случаев ОРЗ за 1, 2 и 3-й годы жизни); эпизодов бронхиальной обструкции — при количестве 2 раз и более в год; пневмоний¹ с подтверждением визуализирующих методов исследования — рентгенологическое исследование и (или) компьютерная томография органов грудной клетки.

Характеристика групп исследования

Средний возраст всех исследуемых детей ($n = 322$) составил ($2,50 \pm 0,99$) года ($\min — 1,0$, $\max — 3,7$).

Часть пациентов, включенных в исследование, получала в эпидемические сезоны инъекции моноклональных антител (паливизумаба) — 225 детей: 75–1–2 инъекции (группа I); 150–3–5 инъекций (группа II). Остальные 97 детей отличаются отсутствием иммунопрофилактики на 1-м году жизни (сравнение — группа III).

Критерии включения в группы I и II:

- 1) получение курса иммунопрофилактики против РСВ групп риска — экстремально, очень и умеренно недоношенные дети (ГВ 24⁰–33⁶ недель), дети с БЛД², дети с гз-ВПС, выписанные из ОПНиНД № 1 и 2 в эпидемический сезон с октября по март, согласно государственной программе Свердловской области «Развитие здравоохранения в Свердловской области до 2024 г.»³;
- 2) получение стандартного информированного добровольного согласия от всех законных представителей (родителей) пациентов.

Критерии включения в группу III:

- 1) пациенты, не получившие курс пассивной иммунопрофилактики (неэпидемический сезон у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции с апреля по сентябрь);
- 2) неуточненная тромбоцитопения или другие отклонения гемостаза;
- 3) отказ законных представителей (родителей) пациентов от проведения иммунопрофилактики.

Оценка клинической эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции проводилась на основании сравнительного анализа респираторной заболеваемости детей раннего возраста в зависимости от проведения иммунизации против РСВ на 1-м году жизни.

ГВ исследуемых недоношенных детей ($n = 322$) с 24⁰–33⁶ недель составил ($26,7 \pm 2,3$) недели. Гендерных различий в группах наблюдения не выявлено. У 100 % матерей имели место отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложненное течение настоящей беременности: синдром задержки развития плода — 135/322 (41,9 %); преэклампсия — 113/322 (35,0 %); анемия беременных — 74/322 (22,9 %).

Более половины детей (185/322 (57,4 %)) рождено путем кесарева сечения. При рождении масса исследуемых пациентов составляла 925 [490; 1 109] г; длина — 33,0 [23,0; 39,0] см;

¹ Пневмония (внебольничная) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Союз педиатров России ; Межрегион. ассоц. по клин. микробиологии и антимикроб. химиотерапии. 2022. URL: <https://clck.ru/3MELdU> (дата обращения: 18.02.2025).

² Бронхолегочная дисплазия : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Союз педиатров России ; Рос. о-во неонатологов ; Нац. ассоц. дет. реабилитологов ; Ассоц. Здоровье детей ; Ассоц. специалистов в области перинат. медицины, оказания помощи беремен. женщине и плоду, новорожден. и ребенку в возрасте до 3 лет ; Рос. ассоц. специалистов перинат. медицины. 2024. URL: <https://clck.ru/3MENWk> (дата обращения: 15.03.2025).

³ О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.», утвержденную постановлением Правительства Свердл. обл. от 21 окт. 2013 г. № 1267-ПП : постановление Правительства Свердл. обл. от 14 июля 2022 г. № 468-ПП. URL: <https://clck.ru/3MENr3> (дата обращения: 18.03.2025).

окружность головы — 25,0 [21,0; 33,0] см. Количество детей с ЭНМТ — 261/322 (81,0 %); ОНМТ — 61/322 (18,9 %). При анализе распределения по массе тела выявлено значимое превалирование детей с массой менее 999 г в группе II (131/150 (87,3 %)) в сравнении с группами I (56/75 (74,6 %); $p_{I,II} = 0,031$) и III (73/97 (75,2 %); $p_{II,III} = 0,015$).

Большинство детей (315/322 (97,8 %)) родилось в состоянии гипоксии с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин. менее 6 баллов. К основным причинам респираторных нарушений в неонатальном периоде относились: синдром дыхательных расстройств — 311/322 (96,5 %); врожденная пневмония — 65/322 (20,2 %); ишемически-гипоксическое повреждение ЦНС — 301/322 (93,4 %); морфофункциональная незрелость ЦНС — 242/322 (75,1 %). В 273/322 (84,7 %) случаях в связи с развитием синдрома дыхательных расстройств требовался перевод на ИВЛ в родильном зале; 247/322 (76,7 %) — в ОРИТН. Начало ИВЛ приходилось на период с первых минут до первых суток жизни, средняя продолжительность ИВЛ ($22,5 \pm 3,4$) дня. Применение препаратов экзогенного сурфактанта отмечено у 215/322 (66,7 %) исследуемых детей.

Согласно литературным данным, использование препаратов экзогенных сурфактантов у недоношенных детей позволило уменьшить смертность от РДС, но не изменило частоту формирования хронических заболеваний легких у этих детей [12].

Схема применения паливизумаба

Схема применения моноклональных антител включала в себя 5 инъекций с интервалом в 1 мес.: 1-я вводилась в условиях стационара за 7–10 дней до выписки из отделения 2-го этапа выхаживания новорожденных; 2–5-я после выписки из стационара на амбулаторном этапе (в иммунологическом центре Областной детской клинической больницы, детской городской больницы № 13 и межмуниципальных центрах Свердловской области). Согласно инструкции, препарат вводился внутримышечно из индивидуального расчета 15 мг на кг массы тела. Период иммунизации (согласно инструкции) — с 1 октября по 1 апреля с промежутком в 30 дней. Иммунизация считалась завершенной (полной) при постановке не менее 3 инъекций.

Статистические методы

Анализ данных с корректировкой и систематизацией был архивирован в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2011. Анализ статистических данных производился с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Количественные переменные на нормальность распределения измерялись при помощи критерия Шапиро — Уилка. При параметрическом распределении рассчитывались среднее значение (*англ.* mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD), непараметрическом — медиана (*англ.* median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q_1 & Q_3).

Расчетные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (абс./общ. (отн.)); сравнительный анализ качественных переменных осуществлялся с помощью χ^2 -критерия Пирсона, различия фиксировались статистически значимыми при уровне $p < 0,050$. Проводился расчет следующих показателей: атрибутивного риска (АР, %) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ), отношения шансов (ОШ) с 95 % ДИ, атрибутивной пропорции (АП, %) по формуле $АП = (ОШ - 1) / ОШ \cdot 100 \%$, применимой для исследований «случай — контроль».

Результаты

Сравнительный анализ структуры заболеваний между группами показал, что дети группы II (128/150 (85,3 %)), в сравнении с пациентами групп I (53/75 (70,6 %)) и III (66/97

(68 %)), значимо чаще переводились в ОРИТН ($p_{I, II} = 0,009$ и $p_{II, III} = 0,002$ соответственно). В группе II выявлено значимое преобладание следующих состояний по сравнению с группами I и III: анемии тяжелой степени — 145/150 (96,6 %) против 65/75 (86,6 %) ($p_{I, II} = 0,005$) и 83/97 (85,6 %) ($p_{II, III} = 0,002$) соответственно; внутрижелудочковых кровоизлияний — 38/150 (25,3 %) против 19/75 (25,3 %) ($p_{I, II} = 0,010$) и 10/97 (10,3 %) ($p_{II, III} = 0,004$); неонатальной желтухи — 28/150 (18,6 %) против 10/75 (13,3 %) ($p_{I, II} = 0,051$) и 9/97 (9,3 %) ($p_{II, III} = 0,033$).

Главной причиной развития БЛД остается применение на 1-й неделе жизни ИВЛ, которая является одним из основных методов респираторной поддержки и позволяет снизить неонатальную летальность, особенно у детей с ЭНМТ при рождении [12, 13]. Диагноз БЛД, согласно указанным клиническим рекомендациям и монографии коллектива авторов под редакцией Д. Ю. Овсянникова и др.¹, выставлен у 227/322 (70,5 %) пациентов общей выборки: в группе I — 56/75 (74,6 %); II — 102/150 (68 %) ($p_{I, II} = 0,303$); III — 66/97 (68 %) ($p_{I, III} = 0,795$; $p_{II, III} = 0,343$).

На этапе проспективного наблюдения выявлена высокая частота БЛД, эпизодов бронхиальной обструкции, пневмонии, диагностированных в период раннего возраста — 272/322 (84,4 %) детей, которым потребовалась респираторная поддержка в неонатальном периоде.

В ходе анализа структуры заболеваний в раннем возрасте выявлена наиболее высокая частота встречаемости резидуальной церебральной недостаточности (темповой задержки речевого и статико-моторного развития, миотонического синдрома с поздним восстановительным периодом, легкой пирамидной недостаточности в нижних конечностях, церебральной недостаточности) — 312/322 (96,8 %); БЛД (у детей до 2 лет) — 217/322 (67,4 %); эпизодов бронхиальной обструкции — 189/322 (58,7 %).

Среднее количество случаев ОРЗ за 1 год у всех детей ($n = 322$) составило ($2,3 \pm 0,5$); в группе II — ($0,5 \pm 0,1$), что значимо меньше, чем в группах I и III — ($1,7 \pm 0,4$) и ($2,7 \pm 0,6$) соответственно ($p_{I, II} = 0,004$ и $p_{II, III} = 0,001$).

Частота инфекций верхних дыхательных путей из всех ОРЗ среди детей групп наблюдения составила 221/322 (68,6 %) случай; нижних — 189/322 (58,7 %) эпизодов бронхиальной обструкции и 83/322 (25,7 %) пневмонии; у 77/322 (24 %) обследованных пациентов не зарегистрированы заболевания дыхательной системы. При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), эпизодов бронхиальной обструкции и пневмонии у детей группы III значимо более высокая, чем у пациентов групп I и II, а также установлено значимое превалирование высокой частоты развития ОРЗ у детей, получивших 1–2 инъекции паливизумаба (группа I), в сравнении с пациентами, получавшими 3–5 инъекций (группа II) (табл. 1).

Таблица 1

Частота ОРЗ у детей раннего возраста в исследуемых группах, абс. (отн.)

Признак (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра)	Общая выборка ($n = 322$)	Группа I — 1–2 инъекции ($n = 75$)	Группа II — 3–5 инъекций ($n = 150$)	Группа III — без иммунизации ($n = 97$)	$p (\chi^2)$
ОРИ (J06)	221 (68,6)	65 (86,6)	67 (44,6)	89 (91,7)	$p_{I, II} < 0,001$ $p_{II, III} < 0,001$ $p_{I, III} = 0,280$

¹ Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ ...; Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д. Ю. Овсянникова, Н. А. Геппе, А. Б. Малахова, Д. Н. Дегтярева. М.: РУДН, 2020. 176 с. EDN: <https://elibrary.ru/UJMCDDY>.

Окончание табл. 1

Признак (код по международной классификации болезней 10-го пересмотра)	Общая выборка (n = 322)	Группа I — 1–2 инъекции (n = 75)	Группа II — 3–5 инъекций (n = 150)	Группа III — без иммунизации (n = 97)	p (χ^2)
Эпизоды бронхиальной обструкции (J40)	189 (58,7)	48 (64)	66 (44)	75 (77,3)	$p_{I,II} = 0,005$ $p_{II,III} < 0,001$ $p_{I,III} = 0,055$
Пневмония (J18)	83 (25,7)	21 (28)	24 (16)	38 (39,1)	$p_{I,II} = 0,034$ $p_{II,III} < 0,001$ $p_{I,III} = 0,126$

Отмечено, что частота развития эпизодов бронхиальной обструкции и пневмонии у детей в раннем возрасте без иммунопрофилактики РСВ значимо преобладала, чем у пациентов с иммунизацией: 75/97 (77,3 %) против 114/225 (50,6 %) ($p < 0,001$) и 38/97 (39,1 %) против 45/225 (20,0 %) ($p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития эпизодов бронхиальной обструкции в 1–3 года в 2,21 раз (ОШ (95 % ДИ) — 2,21 (1,26–6,55)). Показатель АП = 81 %, что означает следующее: если отсутствие иммунизации против РСВ на 1-м году жизни у детей групп риска имеет причинную значимость с точки зрения риска частых эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте от 1 до 3 лет, то среди детей с отсутствием иммунизации 81 % случаев (детей) эпизодов бронхиальной обструкции связан с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации.

Отсутствие иммунопрофилактики на 1-м году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития пневмоний в 1–3 года в 1,67 раз (ОШ (95 % ДИ) — 1,67 (1,48–6,85)). Показатель АП = 58 %, что означает следующее: если отсутствие иммунизации против РСВ на 1-м году жизни у детей групп риска имеет причинную значимость с точки зрения риска развития пневмоний в возрасте от 1 до 3 лет, то среди детей с отсутствием иммунизации 58 % случаев заболевания пневмонией связано с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации (табл. 2).

Таблица 2

Связь между иммунизацией и частотой развития ОРЗ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, абс./общ. (отн.)

ОРЗ	Без иммунизации — группа III (n = 97)	С иммунизацией — группы I и II (n = 225)	p (χ^2)	АР, % (95 % ДИ)	ОШ (95 % ДИ)	АП, %
Эпизоды бронхиальной обструкции (n = 189)	75/97 (77,3)	114/225 (50,6)	0,001	26,7 (5,1–45,3)	2,21 (2,26–6,55)	81
Пневмония (n = 83)	38/97 (39,2)	45/225 (20)	0,001	19 (1,3–31,5)	1,67 (1,48–6,85)	58

Проанализирована частота ОРЗ в зависимости от количества полученных инъекций моноклональных антител к РСВ — определено значимое снижение числа ОРЗ за год у исследуемых детей 1–3 лет (n = 225) с увеличением количества полученных инъекций:

1 инъекция ($n = 44$) — $(1,7 \pm 0,4)$ случая; 2 ($n = 31$) — $(1,64 \pm 0,3)$ ($p_{1-2} = 0,002$); 3 ($n = 85$) — $(1,05 \pm 0,2)$ ($p_{1-3} = 0,001$); 4 ($n = 45$) — $(0,51 \pm 0,1)$ ($p_{1-4} = 0$); 5 ($n = 20$) — (0 ± 0) ($p_{1-5} = 0$). При проведении корреляционного анализа подтверждена обратная связь между средним числом случаев ОРЗ в раннем возрасте и количеством полученных инъекций паливизумаба в младенческом возрасте ($r = -0,733$; $p = 0,025$).

Одновременно с этим установлено повышение риска повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 3,6 раза (ОШ (95 % ДИ) — 3,647 (1,356–9,812)) у детей раннего возраста, получавших на 1-м году жизни неполный (1–2 инъекции) курс иммунизации (70/75 (93,3 %)), в сравнении с пациентами с завершенным курсом (3–5 инъекций) (119/150 (79,3 %)) ($p = 0,007$).

Обсуждение

Современные литературные данные свидетельствуют о том, что риск развития тяжелых РСВ-бронхиолитов чаще наблюдается у недоношенных детей: с ГВ 24⁰–34⁶ недели, ЭНМТ и ОНМТ, БЛД и гзВПС [1, 2, 4, 7]. Тяжелое течение РСВ-бронхиолитов у детей групп риска, рожденных преждевременно, характеризуется развитием дыхательной недостаточности, требует обязательного стационарного лечения в ОРИТН, гидратации, оксигенотерапии и пролонгированной ИВЛ и (или) СРАР-терапии [1, 2, 14–16]. Проведенное нами исследование подтверждает, что дети, рожденные преждевременно с ЭНМТ или ОНМТ и имеющие диагноз РДС, с высокой частотой нуждались в интенсивной респираторной поддержке [5, 17]. Особенно часто у этих детей регистрируется БЛД, который в нашей работе диагностирован в 217/322 (67,3 %) случаях. Именно для таких пациентов, относящихся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции, предложена специфическая и высокоэффективная иммунопрофилактика моноклональными антителами (паливизумабом) к F-протеину РСВ [2, 16, 18]. Согласно метаанализам, опубликованным в 2011 г., иммунопрофилактика паливизумабом позволила снизить частоту госпитализации детей с врожденным пороком сердца в 1,8 раза; с БЛД — 2,0 раза; недоношенных — 2,5 раза [20–23]. По результатам систематического обзора 2018 г., в группе пациентов с БЛД, получавших иммунизацию против РСВ-инфекции, частота госпитализаций, обусловленных тяжелым течением РСВ-бронхиолита, снизилась в 2 раза и уменьшились показатели младенческой смертности [18]. В ходе проведенного нами сравнения оценки состояния детей при рождении между группами с иммунизацией и без нее определено более тяжелое состояние (более низкие ГВ, антропометрические показатели, оценка по шкале Апгар при рождении, более высокая частота перевода на ИВЛ у пациентов, не прошедших иммунопрофилактику). Однако показанием для иммунизации являлась не тяжесть состояния, а соответствие критериям отбора для проведения иммунопрофилактики РСВ, согласно представленным ранее клиническим рекомендациям и, соответственно, приказам Министерства здравоохранения Свердловской области от 9 декабря 2020 г. № 2277-п и от 19 декабря 2022 г. № 2929-п¹, регламентирующим организацию иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей до года в эпидемический сезон — с октября по март. Диагноз БЛД устанавливался одинаково часто в группах исследуемых детей независимо от проведения пассивной иммунизации против РСВ.

¹ Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ ... ; О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области : приказ М-ва здравоохранения Свердл. обл. от 9 дек. 2020 г. № 2277-п. URL: <https://clck.ru/3MH6WL> (дата обращения: 21.02.2025) ; О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области : приказ М-ва здравоохранения Свердл. обл. от 19 дек. 2022 г. № 2929-п. URL: <https://clck.ru/3MH6cL> (дата обращения: 21.02.2025).

В нашем исследовании показано, что дети, получившие своевременную иммунизацию против РСВ-инфекции, значимо реже болели ОРЗ, имели более низкий риск возникновения эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ (95 % ДИ) — 2,21 (2,26–6,55)) и пневмонии (ОШ (95 % ДИ) — 1,67 (1,48–46,85)) в 1–3 года. Установлена обратная связь между частотой ОРЗ у детей раннего возраста и количеством полученных инъекций моноклональных антител к РСВ, что свидетельствует о необходимости проведения полного цикла (3–5 инъекций) иммунизации на 1-м году жизни. Отмеченная связь между проведением пассивной иммунопрофилактики на 1-м году у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции и снижением заболеваемости ОРЗ в возрасте 1–3 года косвенно свидетельствует о том, что существенную долю в этиологической структуре ОРЗ у детей раннего возраста занимает именно РСВ-инфекция. Взаимосвязь между полным курсом (3–5 инъекций) иммунопрофилактики РСВ у детей, рожденных экстремально, очень и умеренно недоношенными, и снижением частоты эпизодов бронхиальной обструкции далее на протяжении 3 лет их жизни в сравнении с детьми без иммунизации (ОШ (95 % ДИ) — 3,647 (1,356–9,812)) заставляет предполагать о существовании триггерного эффекта РСВ в развитии бронхиальной астмы в последующие периоды детства. Это предположение согласуется с результатами исследований [1, 23–25].

Заключение

Клиническая эффективность иммунизации против РСВ-инфекции у детей групп риска тяжелого течения РСВ-бронхиолитов на 1-м году жизни демонстрирует статистически значимое снижение частоты ОРЗ, вероятности развития эпизодов бронхиальной обструкции и пневмоний в возрасте 1–3 года. Завершенный курс (3–5 инъекций) профилактики РСВ-инфекции с помощью паливизумаба на 1-м году жизни у детей с БЛД снижает вероятность повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 3,6 раза в раннем возрасте.

Список источников | References

1. Ovsyannikov DY, Zuev AV, Ayushin EI, Gorev VV, Degtyareva EA, Karpenko MA, et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection: Why, to whom, when, how? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024; 19(4):85–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-4-85-96>.
2. Ignatyeva VI, Ovsyannikov DY, Tsygankov AE, Yagnenkova EE, Amirova VR, Maranyan MM, et al. Socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: Modeling results. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):517–525. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.217>.
3. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: An update on management and prophylaxis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(5):278–284. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.5.278>.
4. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV, Bokeriya EL, Vishnyova EA, Fedoseyenko MV, et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(5):543–549. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1456>.
5. Mezinsky SS, Mostovoy AV, Karpova AL, Gorev VV, Ovsyannikov DY, Zaplatnikov AL. Respiratory therapy strategies for patients with severe bronchopulmonary dysplasia. A bibliographical review. *Pediatric n. a. G. N. Speransky*. 2024;103(1):146–152. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-146-152>.
6. Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, Mayanskii NA, Zimina EP, Ostrovskaya AS. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(2):34–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.955>.
7. Ibragimova IuN, Vakhlova IV, Krivolapova IM. The effect of passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection on the frequency and severity of acute respiratory diseases and the level of proteolytic enzymes in children 1–3 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(6):66–72. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-66-72>.

8. Wang XY, Wang B, Wen YM. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines. *npj Vaccines*. 2019;4:2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0095-z>.
9. Soto JA, Gálvez NMS, Pacheco GA, Bueno SM, Kalergis AM. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Molecular Medicine*. 2020;26:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00162-6>.
10. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. Impact of coronavirus disease 2019 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):2199–2202. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>.
11. Simões MCRDS, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MRV, Ribeiro GLT, Morais EO, et al. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. *Jornal de Pediatria*. 2019;95(6):720–727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.06.007>.
12. Alharbi AS, Alzahrani M, Alodayani AN, Alhindi MY, Alharbi S, Alnemri A. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Medical Journal*. 2021;42(4):355–362. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.4.20200769>.
13. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements — Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694–1701. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2345>.
14. Shestak EV, Kovtun OP, Mylarshchikova EA, Nechaeva II. Retrospective analysis of diseases in a cohort of late preterm infants. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):7–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7>.
15. Hirono J, Sanaki H, Kitada K, Sada H, Suzuki A, Lie LK, et al. Excretion of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. *NeuroReport*. 2018;29(3):174–180. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000946>.
16. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:1–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
17. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>.
18. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*. 2018;7(1):87–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0188-z>.
19. Mukhametshin RF, Kovtun OP, Davydova NS, Kurganskiy AA. Predicting the need for intensive care correction during pre-transport stabilization of newborns, requiring medical evacuation. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):20–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-20-30>.
20. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, et al.; RESCEU Investigators. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases & Therapy*. 2020;222(Suppl 7): S680–S687. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz683>.
21. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(5):580–588. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070990>.
22. Korsunsky AA, Ovsyannikov DYU, Degtyarev DN, Yakovleva IN, Degtyareva EA, Bokeria EL, et al. Immunoprophylaxis of the respiratory syncytial viral infection in children under risk of heavy course of the disease: Preliminary results of implementing the Moscow program. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(3):22–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.318>.
23. Pshenichnaya NYu, Popov AF, Gopatsa GV, Skliar LF, Solovyova NP, Ushakova AU. Respiratory syncytial infection — the current state of the problem. *Infectious Diseases*. 2023;21(3):95–101. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-3-95-101>.
24. Tavares VB, E Souza JS, Affonso MVG, Da Rocha ES, Rodrigues LFG, da Costa Moraes LF, et al. Factors associated with 5-min APGAR score, death and survival in neonatal intensive care: A case-control study. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1):560. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03592-9>.
25. Krsheminskaya IV, Kravchuk DA, Ovsyannikov DYU, Bolibok AM, Pavlova ES, Larina VN. The effect of immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection with palivizumab on the development of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky*. 2020;99(2):63–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68>.

Информация об авторах

Юлия Николаевна Ибрагимова [✉] — ассистент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; педиатр детского консультативно-диагностического центра, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: julia080685@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; начальник отдела научной деятельности, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Information about the authors

Iuliia N. Ibragimova [✉] — Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Pediatrician of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: julia080685@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4053-4405>

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Director of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of Scientific Department, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Рукопись получена: 27 марта 2025. Одобрена после рецензирования: 26 апреля 2025. Принята к публикации: 19 мая 2025.

Received: 27 March 2025. Revised: 26 April 2025. Accepted: 19 May 2025.

УДК 616.8-005

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.46>

<https://elibrary.ru/DVDUCT>



Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (LAMS) как инструмент догоспитального отбора пациентов с предполагаемой окклюзией крупных церебральных артерий

Кирилл Владимирович Анисимов^{1,3✉}, Сергей Сергеевич Галкин², Надежда Харисовна Горст¹, Андрей Вячеславович Костин^{1,4,5}, Татьяна Владимировна Киселёва^{3,5}, Наталия Андреевна Марская³, Сергей Петрович Грачёв^{1,4}, Анастасия Вячеславовна Анисимова², Дмитрий Владимирович Скрыпник^{1,4}, Николай Анатольевич Шамалов³

¹ Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия

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

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

✉ anisimov.org@gmail.com

Аннотация

Введение. Маршрутизация пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий (ЦА) в специализированные стационары — важный организационный аспект оказания помощи больным с инсультом, способствующий улучшению клинических исходов после тромбоэкстракции (ТЭ). Клинические шкалы, такие как Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (LAMS), — наиболее доступные инструменты догоспитального отбора пациентов для эндоваскулярных центров, однако их эффективность требует оценки в реальных условиях.

Цель исследования — оценить диагностическую эффективность LAMS для выявления острых окклюзий крупных ЦА в условиях инсультной сети Москвы.

Материалы и методы. В исследование было включено 336 пациентов с подозрением на инсульт, оцененных врачами скорой медицинской помощи (СМП) по шкале LAMS. Наличие окклюзий подтверждалось в стационаре при помощи КТ-ангиографии. Чувствительность и специфичность шкалы оценивались при пороговых значениях LAMS 4–5 баллов; также проводился ROC-анализ. Отдельно изучались результаты ретроспективной оценки LAMS на основании первичного неврологического осмотра в стационаре.

Результаты. Чувствительность и специфичность шкалы LAMS (4–5 баллов) составили 50,47 % и 76,86 % соответственно. Показатели варьировались в зависимости от времени, прошедшего с момента появления симптомов: <2 ч. — 41,51 % и 63,53 %; 2–6 ч. — 57,14 % и 81,94 %; >6 ч. — 61,54 % и 87,50 %. При ретроспективной оценке на основе первичного неврологического осмотра чувствительность составила 72,90 %, специфичность — 77,73 %. ROC-анализ подтвердил более высокую прогностическую ценность ретроспективной оценки (AUC = 0,80; 95 % ДИ — 0,75–0,85) по сравнению с догоспитальной (AUC = 0,67; 95 % ДИ — 0,61–0,73).

Заключение. Шкала LAMS позволяет выявлять пациентов с высоким риском окклюзии крупных ЦА, однако ее точность в первые 2 ч. заболевания ограничена. Низкая чувствительность на этом отрезке времени требует корректировки алгоритмов маршрутизации. Различия в диагностической эффективности между догоспитальной и ретроспективной стационарной оценками могут свидетельствовать о целесообразности проведения обучающих программ для врачей СМП.

Ключевые слова: инсульт, скорая медицинская помощь, симптомы инсульта, окклюзия крупной церебральной артерии, тромбоэкстракция, инсультная сеть Москвы, Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита

Финансирование. Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 1003-2/23.

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

Соответствие принципам этики. От пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в анонимном виде. Протокол исследования одобрен Московским городским независимым этическим комитетом на базе Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента (протокол № 124 от 16 мая 2023 г.). Работа проведена в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (LAMS) как инструмент догоспитального отбора пациентов с предполагаемой окклюзией крупных церебральных артерий / К. В. Анисимов, С. С. Галкин, Н. Х. Горст [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 46–62. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.46>. EDN: <https://elibrary.ru/DVDUCT>.

The Los Angeles Motor Scale (LAMS) as a Prehospital Triage Tool for Patients with Suspected Large Cerebral Artery Occlusion

Kirill V. Anisimov^{1,3✉}, Sergey S. Galkin², Nadezhda H. Gorst¹, Andrei V. Kostin^{1,4,5},
Tatiana V. Kiseleva^{3,5}, Natalia A. Marskaia³, Sergei P. Grachev^{1,4}, Anastasia V. Anisimova²,
Dmitry V. Skrypnik^{1,4}, Nikolay A. Shamalov³

¹ I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁵ Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow, Russia

✉ anisimov.org@gmail.com

Abstract

Introduction. Routing patients with large cerebral artery occlusions to specialized centers is a critical aspect of stroke care, improving clinical outcomes after thrombectomy (TE). Clinical scales, such as the Los Angeles Motor Scale (LAMS), are the most accessible prehospital screening tools for patients selection for endovascular centers, but their real-world effectiveness requires validation.

The aim of the study — to evaluate the diagnostic accuracy of the LAMS for detecting acute large cerebral vessels occlusions (LVO) within the Moscow stroke network.

Materials and methods. The study included 336 patients with suspected stroke assessed by emergency medical services (EMS) using LAMS. LVO were confirmed in-hospital via CT angiography. Sensitivity and specificity were calculated for LAMS thresholds of 4–5 points, accompanied by ROC analysis. Retrospective LAMS scoring based on initial neurological examination was also analyzed.

Results. Sensitivity and specificity of LAMS were 50.47 % and 76.86 %, respectively. Performance varied with time since symptoms onset: <2 hours — 41.51 % and 63.53 %; 2–6 hours — 57.14 % and 81.94 %; >6 hours — 61.54 % and 87.50 %. Retrospective LAMS assessment based on in-hospital neurological examination had 72.90 % sensitivity and 77.73 % specificity. ROC analysis revealed higher predictive value for retrospective scoring (AUC = 0.80; 95 % CI — 0.75–0.85) compared to prehospital assessment (AUC = 0.67; 95 % CI — 0.61–0.73).

Conclusion. LAMS can identify patients at high risk of LVO, but its accuracy is limited within the first two hours after symptoms onset. Low early sensitivity necessitates adjustments to routing algorithms. Discrepancies between prehospital and retrospective in-hospital assessments may indicate the advisability of targeted training programs for EMS physicians to optimize LAMS application.

Keywords: stroke, emergency medical care, stroke symptoms, large cerebral artery occlusion, thrombectomy, Moscow stroke network, Los Angeles Motor Scale

Funding. The study was supported by a grant from the Moscow Government for the implementation of a scientific and practical medical project (No. 1003-2/23).

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

Conformity with the principles of ethics. Patients provided voluntary informed consent to participate in the study and for the publication of its results under anonymity. The study protocol was approved by the Moscow City Independent Ethics Committee at the Research Institute for Healthcare and Medical Management (Protocol No. 124 dated 16 May 2023). The work was conducted in accordance with the ethical guidelines outlined in the Declaration of Helsinki.

For citation: Anisimov KV, Galkin SS, Gorst NH, Kostin AV, Kiseleva TV, Marskaia NA, et al. The Los Angeles Motor Scale (LAMS) as a prehospital triage tool for patients with suspected large cerebral artery occlusion. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):46–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.46>. EDN: <https://elibrary.ru/DVDUCT>.

© Анисимов К. В., Галкин С. С., Горст Н. Х., Костин А. В., Киселёва Т. В., Марская Н. А., Грачёв С. П., Анисимова А. В., Скрыпник Д. В., Шамалов Н. А., 2025
© Anisimov K. V., Galkin S. S., Gorst N. H., Kostin A. V., Kiseleva T. V., Marskaia N. A., Grachev S. P., Anisimova A. V., Skrypnik D. V., Shamalov N. A., 2025

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

КТ — компьютерная томография

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ — отношения шансов

ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата

СМА — средняя мозговая артерия

СМП — скорая медицинская помощь

ТЭ — тромбоэкстракция

ЦА — церебральная артерия

ASPECTS — шкала программы Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте (*англ.* Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score)

AUC — площадь под кривой (*англ.* area under the curve)

LAMS — Лос-Анджелесская шкала моторного дефицита (*англ.* Los Angeles Motor Scale)

Me — медиана (*англ.* median)

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale)

PASS — шкала для догоспитальной оценки тяжести острого инсульта (*англ.* Prehospital Acute Stroke Severity)

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

RACE — шкала быстрой оценки окклюзии артерий (*англ.* Rapid Arterial Occlusion Evaluation)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic)

VAN — шкала оценки зрения, афазии и неглекта при инсульте (от *англ.* vision, aphasia, neglect)

Введение

Маршрутизация пациентов с предполагаемой или выявленной острой окклюзией крупной церебральной артерии (ЦА) в специализированный стационар — важный аспект внедрения эндоваскулярной тромбоэкстракции (ТЭ) на региональном уровне. Путь пациента от места вызова экстренных медицинских служб до операционного стола во многом

определяется особенностями инфраструктуры региона, количеством и оснащением стационаров, а также количеством специалистов эндоваскулярного профиля, владеющих методами ТЭ. В литературе описаны различные модели организации эндоваскулярной помощи больным с инсультом на уровне региона, включая:

- 1) прямую транспортировку в специализированный стационар для ТЭ после догоспитального отбора при помощи клинических шкал или инструментальных методов обследования;
- 2) направление в эндоваскулярный центр через стационар-посредник на основании результатов нейровизуализации;
- 3) выезд дежурной хирургической бригады в стационар-посредник для выполнения ТЭ на месте [1–5].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что клинические исходы после ТЭ лучше, если операция проведена в стационаре первичного обращения [6–10]. Прямая маршрутизация потенциальных кандидатов для ТЭ в специализированный стационар, а не ближайшие стационары-посредники регламентирована алгоритмом Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта (*англ.* American Heart Association/American Stroke Association) для экстренных медицинских служб¹ при условии, что время дополнительной транспортировки не будет превышать 15 мин. [11]. В рекомендациях по догоспитальному триажу пациентов с окклюзией крупных ЦА Сообщества нейроинтервенционной хирургии (*англ.* The Society of Neurointerventional Surgery) предложено увеличить это время до 30 мин. (на основе опыта догоспитальной маршрутизации при инфаркте миокарда) [12].

Одним из дискуссионных аспектов моделей с прямой маршрутизацией в специализированный стационар остается догоспитальный отбор подходящих пациентов. В литературе описан опыт применения различных устройств для диагностики окклюзий крупных ЦА (на основе измерения импеданса [13] или ультразвуковых методов²), а также автомобилей с компьютерным томографом (КТ) и возможностью выполнить КТ-ангиографию [14, 15]. Однако наиболее доступным инструментом для сотрудников догоспитальных экстренных служб остаются клинические шкалы.

Точность догоспитальных шкал для выявления окклюзий крупных ЦА анализировалась в 4 систематических обзорах [16–19]. Авторы пришли к выводу, что ни одна из изученных шкал не обладает явным преимуществом, однако подчеркнули необходимость дальнейших исследований, поскольку включенные работы в основном основывались на ретроспективном анализе когорт с подтвержденным диагнозом «инсульт». Такие условия не отражают реальную практику на догоспитальном этапе, где оцениваются пациенты с подозрением на инсульт, а шкалы применяют сотрудники экстренных медицинских служб.

В настоящей статье мы представляем опыт применения Лос-Анджелесской шкалы моторного дефицита (*англ.* Los Angeles Motor Scale, LAMS) в условиях инсультной сети Москвы. LAMS состоит всего из 3 пунктов и оценивает такие симптомы, как асимметрия лица, слабость в проксимальных отделах руки и в кисти [20, 21].

Цель исследования — оценить диагностическую эффективность LAMS для выявления острых окклюзий крупных ЦА на догоспитальном этапе в условиях инсультной сети Москвы.

¹ Mission: Lifeline® Stroke. Severity-Based Stroke Triage Algorithm for EMS / American Heart Association. URL: <https://clck.ru/3MJ2Jg> (date of access: 22.04.2025).

² EXPEDITE Study Evaluates Neural Analytics' Portable Transcranial Doppler Technology to Measure Early Strokes // Endovascular Today. 2017. 14 Nov. URL: <https://clck.ru/3MJ3Jt> (date of access: 29.04.2025).

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, поступившие в стационар инсультной сети Москвы (Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского) с направительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» (ОНМК) и тяжестью неврологического дефицита, оцененной по LAMS. Расчет суммарного балла по LAMS осуществлялся врачами скорой медицинской помощи (СМП) во время первичного осмотра по следующей схеме:

1) оценка лицевой мускулатуры:

- нет асимметрии или минимальная асимметрия лица — 0 баллов;
- частичный или полный паралич мимической мускулатуры в нижней трети лица с одной стороны или полное отсутствие движений мимической мускулатуры в верхних и нижних отделах лица с одной стороны — 1 балл;

2) оценка мышечной силы в проксимальных отделах руки:

- руки удерживаются под углом 90° в положении сидя или 45° в положении лежа без опускания — 0 баллов;
- одна рука медленно опускается, но производит сопротивление силе тяжести — 1 балл;
- рука быстро падает без сопротивления силе тяжести — 2 балла;

3) оценка мышечной силы в кисти:

- при просьбе сжать указательный и средний пальцы врача в кулаке сжимает симметрично, сила не снижена — 0 баллов;
- с одной стороны сжимает слабее — 1 балл;
- с одной стороны движения в кисти отсутствуют или имеют место минимальные движения — 2 балла.

У пациентов со снижением уровня бодрствования до сопора или комы расчет оценки по LAMS не проводился¹.

Выбор между стандартной и приоритетной маршрутизацией осуществлялся в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 10 февраля 2017 г. № 79. При оформлении наряда на госпитализацию диспетчером СМП запрашивались результаты оценки по LAMS, уровень сознания и время, прошедшее от начала заболевания с занесением данных в городскую автоматизированную систему учета и обработки информации «Стационар». Если оценка по LAMS составляла 4 и более баллов, а время от начала заболевания до осмотра врачом СМП не превышало 4 ч., пациент направлялся в приоритетный стационар инсультной сети. В остальных случаях, а также при снижении уровня сознания до сопора или комы госпитализация осуществлялась по стандартной схеме.

Оценка тяжести неврологического дефицита на момент поступления в стационар производилась принимающим неврологом при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [22]. На основании описания неврологического статуса в последующем проводилась ретроспективная оценка по LAMS с «ослеплением» результатов нейровизуализации.

Протокол нейровизуализации включал в себя выполнение нативной КТ головного мозга и КТ-ангиографии. Оценка результатов нейровизуализации проводилась с использованием системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта («Инсайт Проект», Москва). При диагностике окклюзий крупными ЦА считались

¹ Шкала догоспитальной оценки тяжести инсульта (LAMS): прил. 3 // О дальнейшем совершенствовании организации оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы: приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 10 февр. 2017 г. № 79. URL: <https://clck.ru/3MJEUm> (дата обращения: 30.05.2025).

общая и внутренняя сонные артерии, сегменты M1 и M2 средней мозговой артерии (СМА), сегмент V4 позвоночной артерии, основная артерия, сегмент P1 задней мозговой артерии, сегмент A1 передней мозговой артерии. В анализ включались окклюзии, связанные с клиническими проявлениями ОНМК. Асимптомные окклюзии в исследовании не учитывались.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Количественные показатели проверялись на нормальность при помощи критерия Колмогорова — Смирнова, который показал преимущественно ненормальные распределения количественных переменных, в связи с чем результаты анализа данных представлены в виде медианы (*англ.* median, Me), 1-го и 3-го квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃) — Me [Q₁; Q₃]. Простая сравнительная статистика выполнялась непараметрическими методами: в случае количественных переменных — критерий Манна — Уитни; качественных — двусторонний точный критерий Фишера, χ^2 -критерий Пирсона. Для контроля множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для определения диагностической эффективности клинических шкал при выявлении острых окклюзий крупных ЦА проводился расчет чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР), а также строились ROC-кривые с определением AUC¹. Пороговая величина уровня значимости *p* составила 0,050.

Результаты

За 12 мес. исследования в Городской клинической больнице имени И. В. Давыдовского по каналу СМП поступило 1 192 пациента с направительным диагнозом ОНМК, из которых оценка по LAMS определена в 364 случаях. Из исследования исключено 28 пациентов с ишемическим инсультом, которым не проводилась КТ-ангиография или качество полученных КТ-ангиограмм было недостаточным для интерпретации.

В окончательный анализ вошло 336 пациентов в возрасте от 22 до 99 лет (Me [Q₁; Q₃] = 71 [60; 81] год), среди которых 178/336 (52,98 %) — мужчины, 180/336 (47,02 %) — женщины. Догоспитальная оценка по LAMS составила 3 [2; 4] балла. Тяжесть неврологического дефицита по NIHSS на момент поступления в стационар составила 9 [3; 16] баллов.

По каналу приоритетной маршрутизации поступило 77/336 больных (22,92 %). Системная тромболитическая терапия выполнена у 65/336 пациентов (19,35 %).

Среди клинических диагнозов преобладал ишемический инсульт, который диагностирован у 257/336 (76,49 %) человек, в то время как внутримозговое кровоизлияние — у 36/336 (10,71 %). Менее распространенными были следующие патологии: транзиторная ишемическая атака — 15/336 (4,46 %) случаев; экзогенная интоксикация — 6/336 (1,79 %); последствия перенесенного ОНМК без острых ишемических изменений — 5/336 (1,49 %); объемные образования головного мозга — 5/336 (1,49 %); периферическая вестибулопатия — 5/336 (1,49 %); состояние после эпилептического приступа — 4/336 (1,19 %); периферический парез руки (компрессионная или травматическая нейропатия) — 2/336 (0,59 %); мигрень — 1/336 (0,30 %).

По результатам КТ-ангиографии окклюзия ЦА выявлена у 107/336 пациентов (31,85 %). Наиболее часто встречались окклюзии следующих локализаций: сегмент M1 СМА — 37/107 (34,59 %); сегмент M2 СМА — 20/107 (18,69 %); внутренняя сонная артерия — 20/107 (18,69 %). Тандемные поражения (экстра-интракраниальные окклюзии) диагностированы у 13/107 (12,15 %) больных. Другие локализации окклюзий встречались реже: артерии вертебрально-базилярного бассейна — 7/107 (6,54 %); граница сегментов M2/M3 СМА —

¹ ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic). AUC — площадь под кривой (*англ.* area under the curve).

4/107 (3,74 %); общая сонная артерия — 3/107 (2,80 %); передняя мозговая артерия — 2/107 (1,87 %); мультифокальные окклюзии — 1/107 (0,93 %).

ТЭ выполнена у 69 больных, что составило 20,54 % от всех 336 пациентов, включенных в исследование, и 64,49 % от 107 больных с диагностированной окклюзией ЦА. Основными факторами, определяющими отказ от проведения ТЭ, являлись обширные ишемические изменения в бассейне окклюзированной артерии с оценкой по ASPECTS¹ <5 [23], малый неврологический дефицит, а также наличие тяжелой инвалидизации после ранее перенесенных инсультов или в результате сопутствующей патологии.

В соответствии с пороговым значением LAMS (≥ 4 баллов) пациенты разделены на 2 группы: LAMS 0–3 и LAMS 4–5. Сравнительный анализ показал, что пациенты группы LAMS 4–5 старше ($p = 0,018$), характеризуются более высокой оценкой по NIHSS при первичном осмотре неврологом ($p < 0,0005$), более высокой частотой выявленных острых окклюзий крупных ЦА ($p < 0,0005$) и выполненных ТЭ ($p = 0,004$). Также между группами определены различия в представленности клинических диагнозов. В группе LAMS 4–5 чаще выявлялись внутричерепные кровоизлияния ($p = 0,036$) и реже — непрофильные для сосудистого отделения диагнозы ($p = 0,037$). Временной интервал от оформления наряда на госпитализацию до поступления в стационар статистически значимо длиннее в группе LAMS 4–5 ($p = 0,011$), хотя абсолютная разница Ме составила всего 5 мин. (табл. 1.).

Таблица 1

Характеристики пациентов в группах LAMS 0–3 и LAMS 4–5 ($n = 336$)

Характеристика	LAMS 0–3 ($n = 229$)	LAMS 4–5 ($n = 107$)	p
Пол пациента (абс./общ. (отн.)):			
мужской	122/229 (53,28)	56/107 (52,34)	0,872
женский	107/229 (46,72)	51/107 (47,66)	
Возраст пациента, полных лет (Ме [Q_1 ; Q_3])	69 [60; 80]	76 [63; 82]	0,018
Время от оформления наряда на госпитализацию до поступления в стационар, мин. (Ме [Q_1 ; Q_3])	20 [16; 26]	25 [17; 32]	0,011
NIHSS при поступлении, баллы (Ме [Q_1 ; Q_3])	6 [3; 13]	16 [10; 20]	<0,0005
Клинический диагноз (абс./общ. (отн.)):			
ишемический инсульт	175/229 (76,42)	82/107 (76,64)	0,965
транзиторная ишемическая атака	11/229 (4,80)	4/107 (3,74)	0,660
внутричерепное кровоизлияние	19/229 (8,30)	17/107 (15,88)	0,036
прочие заболевания	24/229 (10,48)	4/107 (3,74)	0,037
Выполнена тромболитическая терапия (абс./общ. (отн.))	39/229 (17,03)	26/107 (24,30)	0,116
Окклюзия крупной ЦА (абс./общ. (отн.))	53/229 (23,14)	54/107 (50,47)	<0,0005
Выполнена ТЭ (абс./общ. (отн.))	37/229 (16,16)	32/107 (29,91)	0,004

Примечание: полужирным начертанием выделены статистически значимые значения p .

Чувствительность и специфичность LAMS для выявления острых окклюзий крупных ЦА при значении 4–5 баллов составили 50,47 % и 76,86 % соответственно. Отмечено, что эти

¹ ASPECTS — шкала программы Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте (англ. Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score).

показатели варьировались в зависимости от времени, прошедшего с момента появления симптомов до осмотра врачом СМП. В случаях, когда от начала заболевания проходило менее 2 ч., чувствительность и специфичность составили 41,51 % и 63,53 %; от 2 до 6 ч. — 57,14 % и 81,94 %; позже 6 ч. — 61,54 % и 87,50 % соответственно. Также с увеличением времени от начала заболевания повышалась ПЦПР и ПЦОР этого теста (табл. 2).

Таблица 2

Диагностические характеристики шкалы LAMS (4–5 баллов) в отношении окклюзий крупных ЦА в зависимости от времени, прошедшего от начала заболевания

Время от начала заболевания	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
Менее 2 ч. (<i>n</i> = 138)	41,51	63,53	41,51	63,53	1,24 (0,61–2,50)	0,554
От 2 до 6 ч. (<i>n</i> = 100)	57,14	81,94	55,17	83,10	6,05 (2,32–15,80)	<0,0005
Свыше 6 ч. (<i>n</i> = 98)	61,54	87,50	64,00	86,30	11,20 (3,90–32,15)	<0,0005
Все пациенты (<i>n</i> = 336)	50,47	76,86	50,47	76,86	3,38 (2,08–5,51)	<0,0005

Примечания: ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; полужирным начертанием выделены статистически значимые значения *p*.

Схожие результаты получены при сравнительном анализе подгрупп пациентов с LAMS 0–2, LAMS 3 и LAMS 4–5. При длительности заболевания менее 2 ч. между подгруппами не наблюдается статистически значимых различий в частоте окклюзий крупных ЦА. Однако при увеличении времени от начала заболевания до первичного осмотра врачом СМП различия между подгруппами становятся статистически значимыми с преобладанием диагностированных окклюзий в подгруппе LAMS 4–5 (рис. 1.).

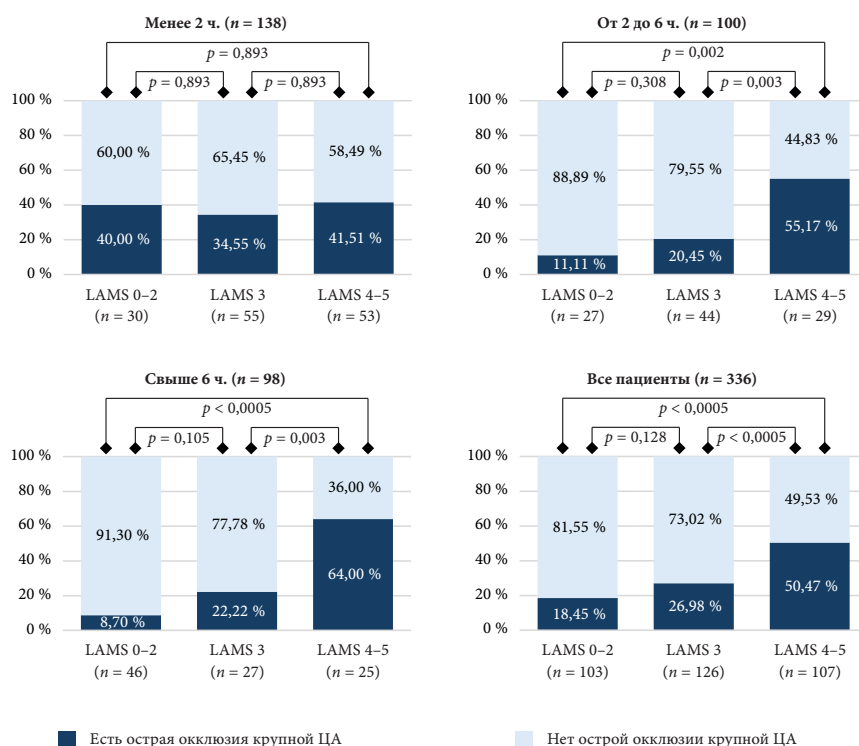


Рис. 1. Доля окклюзий крупных ЦА у пациентов с разной оценкой по LAMS в зависимости от времени, прошедшего от начала заболевания

Ретроспективная оценка по LAMS, выполненная на основании данных первичного осмотра неврологом в стационаре, показала более высокие значения чувствительности и специфичности в отношении острых окклюзий крупных ЦА по сравнению с оценкой, выполненной врачами СМП на догоспитальном этапе. При значении LAMS 4–5 баллов чувствительность ретроспективного анализа составила 72,90 % против 50,47 %, а специфичность — 77,73 % против 76,86 % (табл. 3).

Таблица 3

Диагностические характеристики LAMS (4–5 баллов) в отношении окклюзий крупных ЦА при оценке врачами СМП и ретроспективной оценке на основе первичного осмотра неврологом в стационаре

Оценка по LAMS	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
СМП (<i>n</i> = 336)	50,47	76,86	50,47	76,86	3,38 (2,08–5,51)	<0,0005
Стационар (<i>n</i> = 336)	72,90	77,73	60,47	85,99	9,39 (5,54–15,91)	<0,0005

Примечание: полужирным начертанием выделены статистически значимые значения *p*.

ROC-анализ подтвердил, что ретроспективная оценка по LAMS в стационаре обладает более высокой прогностической ценностью для выявления окклюзий крупных ЦА ($AUC = 0,80$; 95 % ДИ — 0,75–0,85), чем выполненная врачами СМП на догоспитальном этапе ($AUC = 0,67$; 95 % ДИ — 0,61–0,73). Наибольшая прогностическая значимость отмечена для оценки по NIHSS, осуществленной неврологом при первичном осмотре ($AUC = 0,84$; 95 % ДИ — 0,80–0,88) (рис. 2).

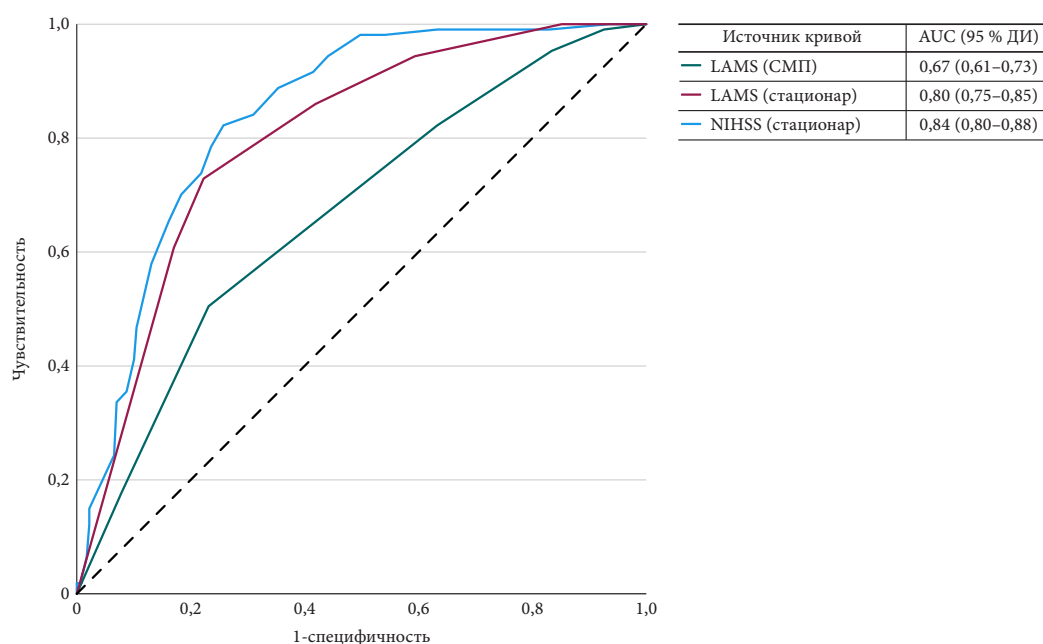


Рис. 2. ROC-кривые LAMS (при оценке врачами СМП и ретроспективной оценке в стационаре) и NIHSS в прогнозировании острых окклюзий крупных ЦА

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили, что применение шкалы LAMS на догоспитальном этапе позволяет выявлять пациентов с повышенной вероятностью окклюзии

крупных ЦА. В отличие от пациентов с LAMS 0–3 группа больных с LAMS 4–5 характеризовалась не только более высокой частотой окклюзий крупных ЦА, но и бóльшим количеством выполненных ТЭ, что согласуется с результатами опубликованных ранее работ [20, 21, 24].

Большинство пациентов с LAMS 4–5 было направлено в стационар через канал приоритетной маршрутизации (77/107 (71,96 %)), однако значительного увеличения времени транспортировки в этой группе не отмечено (разница между группами составила всего 5 мин.). Похожие результаты получены в работе Н. Ф. Мухаммада и др. (*англ.* N. F. Mohamad et al.) [25]. Наиболее вероятно, такой результат обусловлен достаточным количеством приоритетных стационаров в Москве и их равномерным распределением по территории города. Тем не менее для комплексной оценки влияния варианта маршрутизации на длительность транспортировки необходим анализ данных от всех 22 стационаров, входящих в инсультную сеть Москвы.

Стратификация пациентов на основании LAMS повлияла не только на частоту окклюзий крупных ЦА, но и на структуру клинических диагнозов в изучаемых группах: при значениях LAMS 4–5 баллов чаще диагностировались внутричерепные кровоизлияния, тогда как патологии, не соответствующие профилю отделения для больных с ОНМК (экзогенная интоксикация, периферическая нейропатия и др.), встречались реже. При этом доля ишемических инсультов в группах статистически значимо не различается. Похожий результат получен в работе К. Д. Кинана и др. (*англ.* K. J. Keenan et al.). Исследователи отмечают, что раннее выявление пациентов с внутричерепными кровоизлияниями и их последующая транспортировка в многопрофильный стационар должны расцениваться не как диагностическая ошибка шкалы, а как положительный результат, сопоставимый по значимости с выявлением окклюзий крупных ЦА. Авторы предлагают рассматривать догоспитальные шкалы не только как инструмент для отбора кандидатов на ТЭ, но и как способ определения неотложных неврологических состояний, требующих экстренной транспортировки в специализированное лечебное учреждение региона [26].

В нашем исследовании чувствительность и специфичность оценки по LAMS 4–5 для выявления окклюзии крупных ЦА на догоспитальном этапе оказались ниже по сравнению с результатами опубликованных ранее работ. В исследовании Б. Назлиэль и др. (*англ.* B. Nazliel et al.) чувствительность LAMS при значениях 4–5 баллов составила 81 %, специфичность — 89 %; в работе А. Р. Нуриана и др. (*англ.* A. R. Noorian et al.) — 76 % и 65 % соответственно [20, 24]. Стоит отметить, что в исследовании Б. Назлиэль и др. источником данных являлись регистры больных с каротидным инсультом, а информация о симптомах извлекалась из результатов оценки по NIHSS. В итоге изучаемая выборка сильно отличалась от той, с которой обычно работают представители догоспитальных служб: в ней отсутствовали пациенты с геморрагическим и вертебрально-базиллярным инсультом, а также «масками» ОНМК (мигренью, периферической вестибулопатией, экзогенной интоксикацией и др.). В исследовании А. Р. Нуриана и др. проведен ретроспективный анализ данных, собранных парамедиками для оценки догоспитального применения сульфата магния в качестве нейропротектора при инсульте (*англ.* prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke). Однако оценка чувствительности и специфичности LAMS для выявления окклюзии крупных ЦА осуществлялась на выборке пациентов с подтвержденной церебральной ишемией. В отличие от работ Б. Назлиэль и А. Р. Нуриана результаты проведенного нами исследования основаны на данных, собранных во время 1-го контакта пациента с врачами СМП, при этом выборка больных включала в себя не только пациентов

с ишемическим инсультом, но и внутримозговыми кровоизлияниями, а также «масками» инсульта.

В исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики догоспитальной экстренной помощи, демонстрируется значительная вариабельность результатов. В работе Ш. Бенке и др. (*англ.* S. Behnke et al.) проанализированы результаты внедрения LAMS в работу служб экстренной медицинской помощи на территории федеральной земли Саар (Германия). Согласно данным этого проспективного многоцентрового исследования, чувствительность и специфичность LAMS при пороговом значении 4–5 баллов для выявления окклюзий крупных ЦА составили 67,5 % и 83,5 % соответственно [27]. В другом проспективном многоцентровом исследовании, выполненном Т. Трук Ми Нгуен и др. (*англ.* T. Truc My Nguyen et al.) в 2 регионах Нидерландов (Лейден и Гаага), эти показатели составили 38 % и 93 % [28]. Различия в результатах могли быть обусловлены как особенностями дизайна исследований, так и региональными факторами.

На основе полученных нами данных определено, что диагностическая ценность LAMS меняется в зависимости от времени, прошедшего с момента начала заболевания. Если осмотр врачами СМП проводился за пределами 6 ч. с момента развития симптомов, то при значениях LAMS 4–5 шанс на наличие окклюзии крупных ЦА был в 11 раз выше, чем у больных с LAMS 0–3 (ОШ (95 % ДИ) — 11,20 (3,90–32,15)). Если осмотр проводился в более ранний период, то диагностическая ценность шкалы была ниже: от 2 до 6 ч. от начала симптомов — при LAMS 4–5 шанс на наличие окклюзии был в 6 раз выше, чем при LAMS 0–3 (ОШ (95 % ДИ) — 6,05 (2,32–15,80)); в пределах 2 ч. — при LAMS 4–5 всего в 1,24 раза выше, чем при LAMS 0–3 (ОШ (95 % ДИ) — 1,24 (0,61–2,50)).

Низкие показатели чувствительности (41,51 %) и специфичности (63,53 %) в первые 2 ч. от начала симптомов, а также отсутствие значимых различий в частоте окклюзий между подгруппами LAMS 0–2, LAMS 3 и LAMS 4–5 в этот период времени могут объясняться несколькими факторами. При острой окклюзии крупных ЦА в первые часы заболевания снижение мышечной силы, как и выраженность других симптомов, может не соответствовать размерам пораженного артериального русла. Хороший коллатеральный кровоток может обеспечить перфузию вещества мозга на уровне, достаточном для функционирования части нейронов, что будет проявляться малым или умеренным неврологическим дефицитом. Взаимосвязь оценки по LAMS со степенью коллатерального кровотока продемонстрирована в исследованиях Р. Ванга и др. (*англ.* R. Wang et al.), а также Д. А. Лакхани и др. (*англ.* D. A. Lakhani et al.) [29, 30]. Однако с течением времени такие факторы, как нарушение механизмов ауторегуляции церебрального кровотока, нарастание ишемического повреждения, колебания системного артериального давления, дистальная миграция тромба или прогрессирование тромбоза *in situ* с перекрытием коллатералей, приводят к усугублению симптоматики. Лишь в редких случаях при острых окклюзиях крупных ЦА малый неврологический дефицит сохраняется продолжительное время (более 24 ч.) [31].

Ранний спонтанный лизис тромба у больных с исходно выраженным неврологическим дефицитом также мог оказывать влияние на диагностическую точность шкалы. В таких случаях к моменту первичного осмотра неврологом симптомы, как правило, частично либо полностью регрессируют, при этом окклюзия при КТ-ангиографии не подтверждается [32].

Перечисленные факторы, вероятно, обуславливали низкую диагностическую эффективность LAMS в первые 2 ч. заболевания и ее увеличение в более поздние промежутки

времени. Следует отметить, что LAMS направлена на количественную оценку моторного дефицита, при этом другие симптомы не учитываются. Можно предположить, что шкалы с более широким набором симптомов и их качественной, а не количественной оценкой будут более эффективны на отрезке времени 0–2 ч., т. к. будут отражать распространенность ишемии даже при небольшой выраженности симптомов. Примерами таких шкал являются VAN [33] и PASS¹ [34], однако исследований с оценкой их эффективности на разных отрезках времени от начала заболевания нами не найдено.

Прогностическая значимость оценки по LAMS, рассчитанной на основании данных первичного осмотра неврологом, оказалась выше по сравнению с оценкой врача СМП на догоспитальном этапе. Полученная разница в результатах может объясняться как ретроспективным характером оценки по LAMS в стационаре, так и разным интервалом времени от начала заболевания до осмотра. Врачи СМП первыми контактируют с больным, при этом клиническая картина может поменяться за время транспортировки в стационар. Тем не менее нельзя исключать разную точность оценки моторного дефицита врачами СМП и неврологами в стационаре. Несмотря на то что LAMS крайне простая, отсутствие специализированной неврологической подготовки у врачей СМП могло повлиять на результат.

Полученные результаты могут свидетельствовать о целесообразности проведения обучающих программ для врачей СМП, направленных на стандартизацию применения LAMS в условиях догоспитального осмотра, актуализацию знаний о симптомах и принципах диагностики ОНМК, разъяснение целей внедрения схем маршрутизации. Такие программы могут быть полезны не только для увеличения точности догоспитального выявления окклюзий крупных ЦА, но и повышения преемственности между догоспитальным и стационарными этапами оказания помощи больным с ОНМК. Выбор формата таких обучающих мероприятий, их эффективность, а также необходимая периодичность проведения — вопрос дальнейших исследований. По аналогии с внедрением Лос-Анджелесского инсультного протокола для парамедиков (*англ.* Los Angeles Prehospital Stroke Screen) или RACE² обучающие программы могут строиться на анализе клинических примеров, разборе наиболее частых ошибок с последующим тестовым контролем и сертификацией [35, 36].

К возможным ограничениям настоящего исследования можно отнести одноцентровый дизайн, т. к. в анализ включены пациенты только 1 из 22 стационаров инсультной сети Москвы, что может снижать репрезентативность данных для всей сети. Кроме того, результаты могли зависеть от опыта бригад СМП с подстанций, расположенных вблизи стационара, где проводилось исследование. Ретроспективная оценка по LAMS в стационаре также требует осторожной интерпретации: расчет проводился на основе записей первичного осмотра дежурного невролога, что могло привести к неточностям из-за субъективной трактовки симптомов. Важно отметить, что неврологический статус в большинстве случаев документировался после нейровизуализации, что могло повлиять на описание симптомов. Для дальнейшей проверки эффективности догоспитального отбора необходим проспективный многоцентровый анализ, включающий в себя всех пациентов инсультной сети Москвы с оценкой по LAMS как врачами СМП, так и неврологами при поступлении в стационар с исключением влияния результатов нейровизуализации.

¹ VAN — шкала оценки зрения, афазии и неглекта при инсульте (от *англ.* vision, aphasia, neglect). PASS — шкала для догоспитальной оценки тяжести острого инсульта (*англ.* Prehospital Acute Stroke Severity).

² RACE — шкала быстрой оценки окклюзии артерий (*англ.* Rapid Arterial Occlusion Evaluation).

Заключение

Применение LAMS на догоспитальном этапе позволяет, с одной стороны, выявлять пациентов с высоким риском острой окклюзии крупных ЦА, с другой — уменьшить долю больных с непрофильной для сосудистого отделения патологией. Диагностическая ценность LAMS меняется в зависимости от времени, прошедшего с момента развития симптомов. Низкая чувствительность в первые 2 ч. заболевания требует корректировки алгоритмов маршрутизации. Различия в диагностической эффективности между догоспитальной и ретроспективной стационарной оценками могут свидетельствовать о целесообразности проведения обучающих программ для врачей СМП.

Список источников | References

1. Schaefer JH, Kurka N, Keil F, Wagner M, Steinmetz H, Pfeilschifter W, et al. Endovascular treatment for ischemic stroke with the drip-and-ship model—Insights from the German Stroke Registry. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:973095. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.973095>.
2. Seker F, Fifi JT, Morey JR, Osanai T, Oki S, Brekenfeld C, et al. Transferring neurointerventionalists saves time compared with interhospital transfer of stroke patients for endovascular thrombectomy: A collaborative pooled analysis of 1001 patients (EVEREST). *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2023;15(6):517–520. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018049>.
3. Urbanek C, Jung J, Guney R, Potreck A, Nagel S, Grau AJ, et al. Clinical outcome, recanalization success, and time metrics in drip-and-ship vs. drive-the-doctor: A retrospective analysis of the HEI-LU-Stroke registry. *Frontiers in Neurology*. 2023;14:1142983. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1142983>.
4. Hubert GJ, Kraus F, Maegerlein C, Platen S, Friedrich B, Kain HU, et al. The “Flying Intervention Team”: A novel stroke care concept for rural areas. *Cerebrovascular Diseases*. 2021;50(4):375–382. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514845>.
5. Van Der Linden MC, Van Der Linden N, Lam RC, Stap P, Van Den Brand CL, Vermeulen T, et al. Impact of ongoing centralization of acute stroke care from “drip and ship” into “direct-to-mothership” model in a Dutch urban area. *Health Policy*. 2021;125 (8):1040–1046. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.06.003>.
6. Morey J, Erdman J, Zhang X, Kim B, Redlener M, Fifi J. 26 emergent large vessel occlusion stroke direct triage models: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2022;80(4 Suppl):S12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2022.08.049>.
7. Mohamed A, Fatima N, Shuaib A, Saqqur M. Comparison of mothership versus drip-and-ship models in treating patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2022;17(2):141–154. DOI: <https://doi.org/10.1177/17474930211013285>.
8. Ameen D, Dewey HM, Khalil H. Strategies to reduce delays in delivering mechanical thrombectomy for acute ischaemic stroke — an umbrella review. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1390482. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1390482>.
9. Taschner CA, Trinks A, Bardutzky J, Brich J, Hartmann R, Urbach H, et al. Drip-and-ship for thrombectomy treatment in patients with acute ischemic stroke leads to inferior clinical outcomes in a stroke network covering vast rural areas compared to direct admission to a comprehensive stroke center. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:743151. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743151>.
10. Jayaraman MV, Hemendinger ML, Baird GL, Yaghi S, Cutting S, Saad A, et al. Field triage for endovascular stroke therapy: A population-based comparison. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2020;12(3):233–239. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015033>.
11. Jauch EC, Schwamm LH, Panagos PD, Barbazzeni J, Dickson R, Dunne R, et al.; Prehospital Stroke System of Care Consensus Conference. Recommendations for regional stroke destination plans in rural, suburban, and urban communities from the Prehospital Stroke System of Care Consensus Conference: A consensus statement from the American Academy of Neurology, American Heart Association / American Stroke Association, American Society of Neuroradiology, National Association of EMS Physicians, National Association of State EMS Officials, Society of NeuroInterventional Surgery, and Society of Vascular and Interventional Neurology: Endorsed by the Neurocritical Care Society. *Stroke*. 2021;52(5):e133–e152. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033228>. Erratum in: *Stroke*. 2021;52(7):e481. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000379>.
12. Pride GL, Fraser JF, Gupta R, Alberts MJ, Rutledge JN, Fowler R, et al.; Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): Report of the Standards and Guidelines Committee of the

- Society of Neurointerventional Surgery. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017;9(8):802–812. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012699>.
13. Kellner CP, Sauvageau E, Snyder KV, Fargen KM, Arthur AS, Turner RD, et al. The VITAL study and overall pooled analysis with the VIPS non-invasive stroke detection device. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2018;10(11):1079–1084. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013690>.
 14. Bluhm S, Schramm P, Spreen-Ledebur Y, Bluhm S, Munte TF, Eiersted MR, et al. Potential effects of a mobile stroke unit on time to treatment and outcome in patients treated with thrombectomy or thrombolysis: A Danish-German cross-border analysis. *European Journal of Neurology*. 2024;31(9):e16298. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.16298>.
 15. Fassbender K, Lesmeister M, Merzou F. Prehospital stroke management and mobile stroke units. *Current Opinion in Neurology*. 2023;36(2):140–146. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001150>.
 16. Zhelev Z, Walker G, Henschke N, Fridhandler J, Yip S. Prehospital stroke scales as screening tools for early identification of stroke and transient ischemic attack. *Emergencias*. 2021;33(4):312–314. (In Spain). PMID: <https://pubmed.gov/34251145>.
 17. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: A systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(3): e111–e122. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000160>.
 18. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(1):24–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/ane.12908>.
 19. Krebs W, Sharkey-Toppen TP, Cheek F, Cortez E, Larrimore A, Keseg D, et al. Prehospital stroke assessment for large vessel occlusions: A systematic review. *Prehospital Emergency Care*. 2018;22(2):180–188. DOI: <https://doi.org/10.1080/10903127.2017.1371263>.
 20. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke*. 2008;39(8):2264–2267. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508127>.
 21. Llanes JN, Kidwell CS, Starkman S, Leary MC, Eckstein M, Saver JL. The Los Angeles Motor Scale (LAMS): A new measure to characterize stroke severity in the field. *Prehospital Emergency Care*. 2004;8(1):46–50. DOI: <https://doi.org/10.1080/312703002806>.
 22. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*. 2014;60(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012>.
 23. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *The Lancet*. 2000;355(9216):1670–1674. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02237-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02237-6). Erratum in: *The Lancet*. 2000;355(9221):2170. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)72805-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)72805-1).
 24. Noorian AR, Sanossian N, Shkirkova K, Liebeskind DS, Eckstein M, Stratton SJ, et al. Los Angeles Motor Scale to identify large vessel occlusion: Prehospital validation and comparison with other screens. *Stroke*. 2018;49(3):565–572. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019228>.
 25. Mohamad NF, Hastrup S, Rasmussen M, Andersen MS, Johnsen SP, Andersen G, et al. Bypassing primary stroke centre reduces delay and improves outcomes for patients with large vessel occlusion. *European Stroke Journal*. 2016;1(2):85–92. DOI: <https://doi.org/10.1177/2396987316647857>.
 26. Keenan KJ, Kircher C, McMullan JT. Prehospital prediction of large vessel occlusion in suspected stroke patients. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20(7):34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0734-x>.
 27. Behnke S, Schlechtriemen T, Binder A, Bachhuber M, Becker M, Trauth B, et al. Effects of state-wide implementation of the Los Angeles Motor Scale for triage of stroke patients in clinical practice. *Neurological Research and Practice*. 2021;3(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00128-x>.
 28. Nguyen TTM, van den Wijngaard IR, Bosch J, van Belle E, van Zwet EW, Dofferhoff-Vermeulen T, et al. Comparison of prehospital scales for predicting large anterior vessel occlusion in the ambulance setting. *JAMA Neurology*. 2021;78(2):157–164. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4418>.
 29. Lakhani DA, Mehta TR, Balar AB, Koneru M, Wen S, Ozkara BB, et al. The Los Angeles Motor Scale (LAMS) is independently associated with CT perfusion collateral status markers. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2024;125:32–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.05.005>.
 30. Wang R, Lakhani DA, Balar AB, Sepehri S, Hyson N, Luna LP, et al. The Los Angeles Motor Scale (LAMS) and ASPECTS score are independently associated with DSA ASITN collateral score. *Interventional Neuroradiology*. 2024;15910199241282434. DOI: <https://doi.org/10.1177/15910199241282434>.
 31. Pagiola I, Chassin O, Gallas S, Riviere MS, Legris N, Mihalea C, et al. Extending the stroke treatment window beyond DAWN in patients with very slow progressor type collaterals: How far can we go? *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*. 2021;23(4):354–358. DOI: <https://doi.org/10.7461/jcen.2021.E2021.01.003>.

32. Che B, Kusuma Y, Bush S, Dowling R, Williams C, Houlihan C, et al. Neurological improvement by one-thirds is associated with early recanalization in stroke with large vessel occlusion. *Stroke*. 2024;55(3):569–575. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045504>.
33. Teleb MS, Ver Hage A, Carter J, Jayaraman MV, McTaggart RA. Stroke vision, aphasia, neglect (VAN) assessment — a novel emergent large vessel occlusion screening tool: Pilot study and comparison with current clinical severity indices. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2017;9(2):122–126. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012131>.
34. Hastrup S, Damgaard D, Johnsen SP, Andersen G. Prehospital acute stroke severity scale to predict large artery occlusion: Design and comparison with other scales. *Stroke*. 2016;47(7):1772–1776. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012482>.
35. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke*. 2000;31(1):71–76. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.31.1.71>.
36. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millan M, Gomis M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: The rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke*. 2014;45(1):87–91. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003071>.

Информация об авторах

Кирилл Владимирович Анисимов — кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия; невролог, научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Сергей Сергеевич Галкин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Надежда Харисовна Горст — врач невролог, заведующая отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия.

E-mail: gorsthope@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>

Андрей Вячеславович Костин — врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия; кардиолог, ассистент кафедры кардиологии, Российский университет медицины, Москва, Россия; заведующий организационно-методическим отделом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия.

E-mail: kostilok@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>

Татьяна Владимировна Киселёва — научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия; специалист организационно-методического отдела по неврологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия.

E-mail: tatiana-kis17@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-351X>

Наталья Андреевна Марская — научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: marskayana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>

Сергей Петрович Грачёв — доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации для больных с ОНМК, Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского, Москва, Россия; профессор кафедры кардиологии, Российский университет медицины, Москва, Россия.

E-mail: grachev_s@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>

Анастасия Вячеславовна Анисимова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Дмитрий Владимирович Скрыпник — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия; заведующий кафедрой кардиологии, Российский университет медицины, Москва, Россия.

E-mail: dvskrypnik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7457-8057>

Николай Анатольевич Шамалов — доктор медицинских наук, профессор, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: shamalovn@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Information about the authors

Kirill V. Anisimov — Candidate of Sciences (Medicine), Endovascular Radiologist, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Neurologist, Researcher of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Sergey S. Galkin — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Nadezhda H. Gorst — Neurologist, Head of the Neurology Department, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: gorsthope@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>

Andrei V. Kostin — Endovascular Radiologist, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Assistant of the Department of Cardiology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia; Head of the Organizational and Methodological Department for Endovascular Diagnostics and Treatment, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia.

E-mail: kostilok@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>

Tatiana V. Kiseleva — Researcher of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia; Specialist of the Organizational and Methodological Department of Neurology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia.

E-mail: tatiana-kis17@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-351X>

Natalia A. Marskaia — Researcher of the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia.

E-mail: marskayana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-4823>

Sergei P. Grachev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Stroke Intensive Care Unit, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Professor of the Department of Cardiology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

E-mail: grachev_s@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1539-4068>

Anastasia V. Anisimova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Dmitry V. Skrypnik — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Endovascular Department, I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Head of the Cardiology Department, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

E-mail: dvs krypnik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7457-8057>

Nikolay A. Shamalov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia.

E-mail: shamalovn@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Рукопись получена: 6 мая 2025. Одобрена после рецензирования: 19 мая 2025. Принята к публикации: 23 мая 2025.

Received: 6 May 2025. Revised: 19 May 2025. Accepted: 23 May 2025.

УДК 616-08-039.73

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.63><https://elibrary.ru/SFJNRZ>

Оценка безопасности и эффективности приема специализированного пищевого продукта у детей с ожирением 6–9 лет

Ольга Петровна Ковтун¹, Маргарита Александровна Устюжанина^{1✉},
Сергей Гершевич Майзель²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² ООО «Победа-1», Екатеринбург, Россия

✉ ustmargarita@mail.ru

Аннотация

Необходим поиск эффективных методов диетологических вмешательств с помощью специализированной пищевой продукции для снижения воспаления у детей с ожирением.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность приема специализированного пищевого продукта «Иммунокол ЛП» (лиофилизированная сыворотка молозива крупного рогатого скота) у детей 6–9 лет с ожирением.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное экспериментальное исследование с участием 80 детей с ожирением (ИМТ >2,0 SDS по ВОЗ, 2009), распределенных в основную и контрольную группы (по 40 человек). Дети основной группы получали «Иммунокол ЛП» по одному саше (3 г) дважды в день за 30 мин. до еды курсом 28 дней. Оценивались: уровень С-реактивного белка (СРБ) и липополисахарида (ЛПС) в сыворотке крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), общий холестерин, показатели общего анализа крови (ОАК), уровень кальпротектина, концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале, состав микробиоты (ПЦР), антропометрия и биоимпедансный состав тела. Повторное обследование проводилось через 2 недели после завершения курса.

Результаты. Прием «Иммунокола ЛП» сопровождался снижением СРБ в крови ($p = 0,004$), ЛПС ($p = 0,002$), АЛТ ($p = 0,040$), холестерина ($p = 0,027$), улучшением показателей ОАК. В кале отмечено повышение концентраций уксусной ($p = 0,030$) и пропионовой ($p = 0,037$) кислот. Видовой состав микробиоты не изменился. Динамика SDS ИМТ, роста и состава тела была сопоставимой в обеих группах.

Выводы. Специализированный пищевой продукт «Иммунокол ЛП» продемонстрировал противовоспалительное действие, включая снижение системных маркеров воспаления (СРБ, ЛПС), снижение активности печеночного фермента АЛТ, улучшение показателей ОАК и активацию продукции КЦЖК в кишечнике. Продукт хорошо переносился и не вызывал нежелательных эффектов. С учетом полученных данных «Иммунокол ЛП» может рассматриваться в качестве дополнения к стандартной диетологической терапии у детей младшего возраста с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, дети, локальное воспаление, метаболическое воспаление, Иммунокол

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

Соответствие принципам этики. Все законные представители участников подписали добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов в анонимной форме. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол клинического исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Детской городской клинической больницы № 11 (Екатеринбург) (выписка из протокола заседания № 85 от 14 августа 2023 г.).

Для цитирования: Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Майзель С.Г. Оценка безопасности и эффективности приема специализированного пищевого продукта у детей с ожирением 6–9 лет // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 63–77. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.63>. EDN: <https://elibrary.ru/SFJNRZ>.

Assessment of the Safety and Effectiveness of a Specialized Food Product in Obese Children Aged 6–9 Years

Olga P. Kovtun¹, Margarita A. Ustiuzhanina^{1✉}, Sergey G. Myzel²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Pobeda-1 LLC, Ekaterinburg, Russia

✉ ustmargarita@mail.ru

Abstract

Effective dietary interventions using specialized food products are needed to reduce inflammation in obese children. This study evaluated the safety and effectiveness of a lyophilized colostrum serum product, “Immunocol LP”, in children aged 6–9 years with obesity.

Materials and methods. A prospective single-center study included 80 children (BMI >2.0 SDS by WHO, 2009), divided into a main group and a control group ($n = 40$ each). The main group received one sachet (3 g) of “Immunocol LP” twice daily, 30 min before meals for 28 days. The following were assessed: serum CRP, LPS, ALT, total cholesterol, CBC, fecal calprotectin, short-chain fatty acids (SCFA), microbiota composition (PCR), anthropometry, and body composition (bioimpedance). Follow-up was performed two weeks after treatment.

Results. “Immunocol LP” intake led to a significant reduction in CRP ($p = 0.004$), LPS ($p = 0.002$), ALT ($p = 0.040$), and cholesterol ($p = 0.027$). Improvement in CBC and increased fecal SCFAs, including acetic ($p = 0.030$) and propionic acids ($p = 0.037$), were observed. Microbiota species composition remained unchanged. BMI, height, and body composition dynamics were similar in both groups.

Conclusion. “Immunocol LP” demonstrated anti-inflammatory effects by reducing systemic markers (CRP, LPS), lowering ALT, and stimulating SCFA production. It was well tolerated, with no adverse effects. These findings support the potential of “Immunocol LP” as an adjunct to dietary therapy in obese young children.

Keywords: obesity, children, local inflammation, meta-inflammation, Immunocol

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

Compliance with the principles of ethics. All legal representatives of the participants signed a voluntary informed consent for the participation of children in the study, the processing of personal data and the publication of the results in an anonymous form. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol of the clinical trial was approved by the Local Independent Ethics Committee of the Children's City Clinical Hospital No. 11 (Ekaterinburg) (extract from the minutes of the meeting No. 85 dated 14 August 2023).

For citation: Kovtun OP, Ustiuzhanina MA, Mysel SG. Assessment of the safety and effectiveness of a specialized food product in obese children aged 6–9 years. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):63–77. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.63>. EDN: <https://elibrary.ru/SFJNRZ>.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ИМТ — индекс массы тела

КРС — крупный рогатый скот

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

ЛПС — липополисахарид

ЛФ — лактоферрин

ОХС — общий холестерин

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ТГ — триглицериды

ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой и низкой плотностей соответственно

С2, С3, С4 — уксусная, пропионовая и масляная кислоты соответственно

СРБ — С-реактивный белок

Me — медиана (*англ.* median)

min...max — минимальное и максимальное значение

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

SDS — коэффициент стандартного отклонения (*англ.* standard deviation score)

Актуальность

Каждый пятый ребенок в России имеет избыточный вес или ожирение, и все большее число детей страдают тяжелым ожирением [1]. Детское ожирение имеет сложные генетические, физиологические, социально-экономические и экологические факторы. С учетом сложной природы этого заболевания лечение ожирения традиционными методами (нормализация калорийности и состава рациона и увеличение физической активности) имеет ограниченную эффективность [2], поэтому необходим пересмотр биологических механизмов, лежащих в основе современных программ профилактики и коррекции детского ожирения.

Детское ожирение сопровождается множеством глубоких метаболических нарушений, включая нарушенный гомеостаз инсулина, углеводов и липидов, хроническое слабовыраженное воспаление и повышенный окислительный стресс [3]. Среди всех вышеперечисленных метаболических нарушений при ожирении ведущим фактором для формирования сопутствующих заболеваний называют хроническое вялотекущее воспаление [4, 5]. Воспаление, связанное с ожирением, может иметь потенциальные последствия для физиологии метаболически активных тканей из-за нарушения регуляции секреции адипокинов [6], что влияет на чувствительность к инсулину [7]. При ожирении жировая ткань претерпевает структурные и функциональные изменения, это приводит к состоянию гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гиперлептинемии и хроническому слабовыраженному воспалению [8]. Однако в инициализации и поддержании метаболического воспаления важную роль играет не только опосредованная избытком свободных жирных кислот метаболическая дисфункция жировой ткани, но и изменение микробиоты кишечника, а также нейровоспаление [8] и, возможно, иные факторы. Основной движущей силой, связывающей трансформацию микробиоты кишечника и ожирение, признано воспаление [9]. В целом основные результаты литературного поиска, свидетельствуют о том, что микробиота кишечника играет одну из ключевых ролей в системном воспалении, связанном с ожирением и его осложнениями [10]. Таким образом, лечебные и профилактические стратегии, которые обеспечивают

нормализацию локального воспаления в кишечнике посредством изменения микробиоты и (или) нормализации статуса воспаления в кишечной стенке через иные механизмы, являющиеся многообещающими для программ коррекции ожирения у детей.

Факторы, вызывающие метаболическое воспаление, ассоциированное с микробиотой, изучены недостаточно. Данные научных публикаций подтверждают роль микробных метаболитов в путях активации метавоспаления [11]. Одним из таких механизмов является повышенная проницаемость кишечника с последующей пассивной диффузией бактериальных антигенов, что приводит к хроническому воспалению. В частности, липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий является одним из основных факторов, способствующих возникновению метавоспаления [12], тогда как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), вырабатываемые кишечной микробиотой, играют защитную роль в поддержании целостности кишечного барьера, тем самым предотвращая хроническое воспаление [13]. Метавоспаление может вызывать нарушение нескольких функций у ребенка (например, снизить чувствительность к инсулину, изменить секрецию гормонов кишечника и регуляцию оси «кишечник — мозг») [9]. Резюмируя, хроническое воспаление и накопление жировой ткани рассматриваются как ключевые звенья в развитии и поддержании ожирения. В то же время ожирение само по себе и связанные с ним факторы образа жизни могут усиливать слабовыраженное метаболическое воспаление и локальное воспаление в кишечнике, а в совокупности они могут влиять на микробиоту кишечника [14].

Таким образом, кишечник должен рассматриваться как важнейшая мишень для терапевтических воздействий при ожирении у детей, как центральный орган, играющий ключевую роль в поддержании хронического иммунного воспаления, которое ответственно за развитие коморбидной патологии. Несмотря на существующие ограниченные данные, в проведенных исследованиях детей и подростков с ожирением демонстрируется потенциальное благотворное лечебное воздействие про- и пребиотиков специализированной пищевой продукции с повышенным содержанием белков высокой биологической ценности на индекс массы тела (ИМТ), метаболические параметры, маркеры воспаления, ожирение печени, уровни трансаминаз и метаболизм глюкозы [15].

Диетологические вмешательства с помощью специализированной пищевой продукции являются многообещающими в детской практике борьбы с метаболическим воспалением и уменьшением локального воспаления в кишечнике, т. к. они безопасны и имеют малое количество побочных эффектов. Одним из белков с высокой биологической ценностью, который потенциально имеет высокую эффективность для разработки новых терапевтических стратегий лечения ожирения у детей, является лактоферрин (ЛФ) [15]. ЛФ представляет собой железосвязывающий гликопротеин, который находится в самых высоких концентрациях в грудном молоке млекопитающих. ЛФ имеет антибактериальную, противовирусную, иммуностимулирующую, антиоксидантную активность, и, поскольку ЛФ является естественным компонентом грудного молока человека, потребляемого младенцами, этот белок считается безопасным к употреблению в детской и взрослой практике [16].

Первые исследования биологических свойств ЛФ были сосредоточены на изучении его антибактериальной и иммуностимулирующей активности, далее была рассмотрена антипатогенная активность в отношении заболеваний пародонта, позже установлено, что ЛФ имеет активное биологическое действие в организме млекопитающих и человека на жировой обмен путем снижения содержания триглицеридов и жирных кислот в плазме крови и печени [15]. В связи с этим клинические испытания специализированной пищевой

продукции с повышенным содержанием ЛФ необходимы для поиска новых возможностей нормализации липидного профиля и управления хроническим воспалением в кишечнике детей с ожирением.

Помимо ЛФ потенциальным благоприятным действием на коррекцию локального воспаления и нарушения микробиоты кишечника могут иметь иммуноглобулины, интерфероны и лизоцим.

Таким образом, необходимость в обосновании диетологических вмешательств с помощью специализированной пищевой продукции для снижения уровня локального и метаболического воспаления, а также коррекции микробиоты, является обоснованием целесообразности оценки «Иммунокол ЛП».

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность приема специализированного пищевого продукта «Иммунокол ЛП» (лиофилизированная сыворотка молозива крупного рогатого скота (КРС)) у детей 6–9 лет с ожирением.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое экспериментальное исследование.

Критерии включения, невключения и исключения

Критерии включения в основную группу и группу контроля: дети 6–9 лет с экзогенно-конституциональным ожирением, установленным согласно нормам Всемирной организации здравоохранения (2009; $IMT > 2,0$ SDS¹) [17]; наличие добровольного информированного согласия для участия в исследовании, подписанного законным представителем ребенка.

Критерии невключения: аллергические реакции в анамнезе (аллергия на белки коровьего молока); врожденная эндокринная патология, наличие патологии щитовидной железы, сахарный диабет I типа, длительная гормональная терапия (более 1 мес.); врожденные аномалии; вторичная артериальная гипертензия.

Критерии исключения: отзыв добровольного информированного согласия законного представителя.

Дизайн исследования

Одноцентровое исследование проведено на базе дневного стационара № 3 Детской городской клинической больницы № 11 (Екатеринбург). Все участники включены в исследование одномоментно. Период наблюдения составил 42 дня, смещения запланированных временных интервалов не происходило. Специализированный пищевой продукт «Иммунокол ЛП» назначался детям основной группы по одному саше (3 г) 2 раза в день за 30 мин. до еды. Продолжительность приема длилась 28 дней. «Иммунокол ЛП» разрешен к применению у детей с 5 лет и имеет свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.002269.08.23 от 11 августа 2023 г.² Каждому ребенку индивидуально составлялся план управления весом на ближайшие 3 недели путем расчета энергетических трат, которые состояли из следующих измерений:

- 1) оценка основного обмена натошак после 12-ч. голодания в течение 15 мин. методом непрямой калориметрии (система для кардиореспираторного тестирования Fitmate, Cosmed, Италия);

¹ SDS — коэффициент стандартного отклонения (англ. standard deviation score).

² Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.002268.08.23. Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Сыворотка молозива КРС «Иммунокол ЛП» (Immunocol LP) лиофилизированная». URL: <https://clck.ru/3MkwSz> (дата обращения: 01.05.2025).

Окончание табл. 1

- 2) подсчет количества полученных калорий методом оценки дневника питания ребенка за 3 последних дня;
- 3) оценка количества калорий, которые ребенок тратит на привычный образ жизни, путем сбора данных о движениях ребенка с помощью индивидуальных носимых фитнес-трекеров и передачи этой информации в систему «врач — пациент» с помощью облачных технологий;
- 4) оценка количества активных калорий, которые ребенку необходимо потратить для достижения минимального снижения массы тела (не более 400–500 г в неделю).

Рандомизация пациентов для разделения на группы исследования не применялась, формирование групп проводилось последовательно: сначала была набрана основная группа, а затем контрольная. Безопасность применения специализированного пищевого продукта оценивалась как отсутствие серьезных нежелательных явлений. Клиническая эффективность определялась по динамике показателей общего и биохимического анализов крови, маркеров воспаления, количественного и видового состава микробиоты кишечника, а также метаболической активности кишечной микрофлоры.

Параметры клинической эффективности оценивались двукратно: в начале обследования и через 2 недели после прекращения приема продукта. Изучались клинические, антропометрические показатели (SDS роста, SDS ИМТ), состав тела (биоимпедансометрия — анализатор биоимпедансный обменных процессов и состава тела ABC-02 «МЕДАСС», Научно-технический центр «МЕДАСС», Россия), биохимические маркеры (глюкоза, АСТ, АЛТ, ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП¹), показатели воспаления в сыворотке крови (СРБ и высокочувствительный СРБ²), показатель местного воспаления в кишечнике — кальпротектин (методом иммуноферментного анализа (лаборатория иммунологии и клинической микробиологии Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества)), а также продукт распада грамотрицательных бактерий в крови ЛПС (методом иммуноферментного анализа). Микробиота толстого кишечника исследовалась полимеразной цепной реакцией (ПЦР) кала (тест-система «ЭНТЕРОФЛОР Дети», «ДНК-Технология», Россия). Для оценки метаболической активности микрофлоры определялись КЦЖК: уксусная (С2), пропионовая (С3) и масляная (С4) (газовая масс-спектрометрия, «ИНВИТРО-Урал», Россия).

Статистический анализ и визуализация данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался, был ограничен количеством предоставленного продукта для проведения исследования. Статистическая обработка и визуализация данных проведена с использованием программного обеспечения R 4.4.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия; сборка от 24 апреля 2024 г.).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка. Количественные данные описывались в виде $Me [Q_1; Q_3]$ (min...max), где Me — медиана (*англ.* median); Q_1 & Q_3 — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles); min...max — минимальное и максимальное значения. Для сравнения двух независимых выборок использовался U -критерий Манна —

¹ АСТ — аспартатаминотрансфераза. АЛТ — аланинаминотрансфераза. ОХС — общий холестерин. ТГ — триглицериды. ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой и низкой плотностей соответственно.

² СРБ — С-реактивный белок.

Уитни. Внутригрупповой анализ изменений показателей проведен с использованием критерия Уилкоксона для зависимых выборок (при отсутствии нормальности распределения) либо парного t -теста (при нормальном распределении). Статистическая значимость различий оценивалась на уровне $p < 0,050$.

Результаты качественных признаков выражены в виде абсолютных и относительных значений — абс. (отн.). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи χ^2 -критерия Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Для оценки изменения каждого анализируемого показателя у отдельно взятого пациента значение показателя после курса лечения было разделено на таковое до начала терапии. Полученный результат для удобства восприятия отображался в виде логарифма по основанию 2 ($\log_2$). Положительные значения логарифмирования свидетельствовали о повышении показателя после проведенного лечения, отрицательные — его снижении.

Результаты

В исследовании принимали участие 2 группы: основная (40 детей) и контрольная (40 детей). Участники исследования получали одинаковые рекомендации по нормализации питания и физической активности; кроме этого, пациентам основной группы назначался «Иммунокол ЛП» на 28 дней приема.

Исходные характеристики пациентов выделенных групп не имели статистически значимых различий, кроме более низких значений уровня гемоглобина ($p = 0,033$) и эритроцитов ($p = 0,021$) у детей основной группы. Описание исходных (зафиксированных при включении в исследование) характеристик участников представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Описание исходных клинико-инструментальных характеристик участников исследования ($N = 80$)

Показатель	Основная группа ($n = 40$)	Контрольная группа ($n = 40$)	p
Количество мальчиков в группе	20 (50)	22 (55)	0,780
Возраст, лет	7,20 [6,60; 9,20] (6,00...8,11)	8,50 [6,80; 9,10] (6,00...9,30)	0,134
SDS роста	1,9 [1,0; 2,3] (-0,6...3,4)	1,4 [0,7; 2,1] (-1,1...3,9)	0,275
SDS ИМТ	2,8 [2,5; 3,8] (1,5...5,2)	2,9 [2,4; 3,4] (2,0...4,2)	0,801
Жировая масса, кг	13,2 [11,4; 16,0] (7,9...51,5)	14,0 [11,6; 17,3] (5,5...31,4)	0,622
Тощая масса, кг	25,4 [22,8; 29,2] (17,1...64,5)	29,4 [24,4; 32,5] (19,0...38,6)	0,082
Скелетно-мышечная масса, кг	10,2 [9,0; 13,0] (4,3...29,3)	13,7 [9,8; 15,4] (5,0...19,3)	0,101

Примечание: первый показатель представлен в виде абс. (отн.), остальные — Ме [Q_1 ; Q_3] (min...max).

Таблица 2

Описание исходных лабораторных характеристик участников исследования ($N = 80$), Ме [Q_1 ; Q_3] (min...max)

Показатель	Основная группа ($n = 40$)	Контрольная группа ($n = 40$)	p
Лейкоциты, $10 \times 9 / \text{л}$	7,0 [5,9; 7,9] (4,3...13,8)	6,0 [5,2; 8,0] (4,0...10,9)	0,166
Эритроциты, $10 \times 9 / \text{л}$	4,8 [4,6; 5,0] (4,5...5,3)	5,0 [4,8; 5,1] (4,4...5,5)	0,021
Гемоглобин, г/л	131,0 [128,0; 133,0] (123,0...152,0)	133,5 [130,0; 140,8] (123,0...158,0)	0,033

Окончание табл. 2

Показатель	Основная группа (<i>n</i> = 40)	Контрольная группа (<i>n</i> = 40)	<i>p</i>
Гематокрит, %	38,8 [37,4; 39,6] (36,4...53,8)	39,8 [39,0; 41,3] (36,6...51,4)	0,056
Средний объем эритроцита, фл	79,9 [77,7; 82,3] (71,9...87,0)	80,8 [79,4; 82,3] (75,0...85,8)	0,429
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27,3 [26,6; 27,9] (24,5...30,2)	27,3 [26,5; 27,8] (25,0...28,9)	0,910
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	340,0 [333,0; 342,0] (323,0...352,0)	339,0 [333,0; 341,8] (323,0...350,0)	0,454
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,6; 4,9] (3,9...5,9)	4,7 [4,4; 5,0] (4,2...5,4)	0,142
АЛТ, ммоль/л	17 [15; 21] (10...51)	18 [13; 23] (8...47)	0,961
АСТ, ммоль/л	28,0 [24,0; 31,0] (15,0...76,0)	26,0 [23,5; 30,0] (14,0...59,0)	0,230
ОХС, ммоль/л	4,2 [3,7; 4,7] (2,9...6,4)	4,2 [3,8; 4,7] (2,6...6,9)	0,724
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,2] (0,3...2,3)	0,8 [0,5; 1,1] (0,2...3,6)	0,292
СРБ, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,9] (0,5...11,4)	1,8 [0,8; 2,6] (0,1...7,2)	0,876
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5] (0,5...1,8)	1,3 [1,1; 1,4] (0,8...1,9)	0,854
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,4] (1,7...4,9)	2,7 [2,4; 3,3] (1,2...5,3)	0,816
ЛПС, ммоль/л	1,2 [0,7; 2,9] (0,3...10,0)	0,9 [0,5; 1,7] (0,3...6,2)	0,175
Высокочувствительный СРБ, ммоль/л	2,5 [1,5; 3,9] (0...10,0)	1,8 [1; 3,3] (0,4...10,0)	0,440
C2 (уксусная):			
мг/г	1,5 [1,0; 3,3] (0,3...4,7)	2,1 [1,1; 2,7] (0,1...4,2)	0,451
ед.	0,6 [0,5; 0,6] (0,3...0,7)	0,6 [0,5; 0,6] (0,4...0,7)	0,510
C3 (пропионовая):			
мг/г	0,5 [0,3; 0,7] (0,1...2)	0,6 [0,5; 0,9] (0...1,8)	0,167
ед.	0,2 [0,2; 0,2] (0,1...0,2)	0,2 [0,2; 0,2] (0,1...0,3)	0,236
C4 (масляная):			
мг/г	0,6 [0,4; 1,1] (0,1...3,2)	0,6 [0,4; 1,2] (0...2,9)	0,513
ед.	0,2 [0,2; 0,3] (0,1...0,4)	0,2 [0,2; 0,3] (0,1...0,4)	0,935
Суммарное содержание КЦЖК с <i>n</i> атомами углерода:			
абс.	0,2 [0,2; 0,4] (0,1...0,9)	0,2 [0,1; 0,4] (0,1...0,9)	0,749
отн.	0,1 [0,1; 0,1] (0...0,2)	0,1 [0; 0,1] (0...0,2)	0,170
Отношение суммы разветвленных (изомерных) КЦЖК к сумме прямых (нормальных) кислот с тем же числом атомов углерода	0,4 [0,3; 0,6] (0...0,9)	0,3 [0,2; 0,6] (0,1...0,9)	0,275
Суммарное содержание всех КЦЖК (абс.)	3,1 [2,1; 6,1] (0,8...10,7)	3,8 [2,7; 5,5] (0,2...9,6)	0,297
Анаэробный индекс, ед.	-0,7 [-1,0; -0,6] (-1,9...0,4)	0,7 [0,6; 1,1] (0,5...1,4)	0,098
Кальпротектин, мкг/г	66,7 [25,3; 96,4] (11,3...799,0)	35,6 [19,8; 82,9] (10,2...277,4)	0,422

При оценке изменений показателей общего воспаления (метаболического воспаления) на фоне приема продукта лечебного и диетического профилактического питания «Сыворотка молозива КРС «Иммунокол ЛП» (Immunocol LP) лиофилизированная» установлено снижение общего СРБ в сыворотке крови ($p = 0,004$), а также одного из факторов, запускающих и поддерживающих метаболическое воспаление в организме детей с ожирением,

уменьшение концентрации ЛПС грамотрицательных бактерий в сыворотке крови у детей основной группы исследования ($p = 0,0024$). При этом закономерностей по снижению кальпротектина и высокочувствительного СРБ установлено не было ($p > 0,050$) (рис. 1).

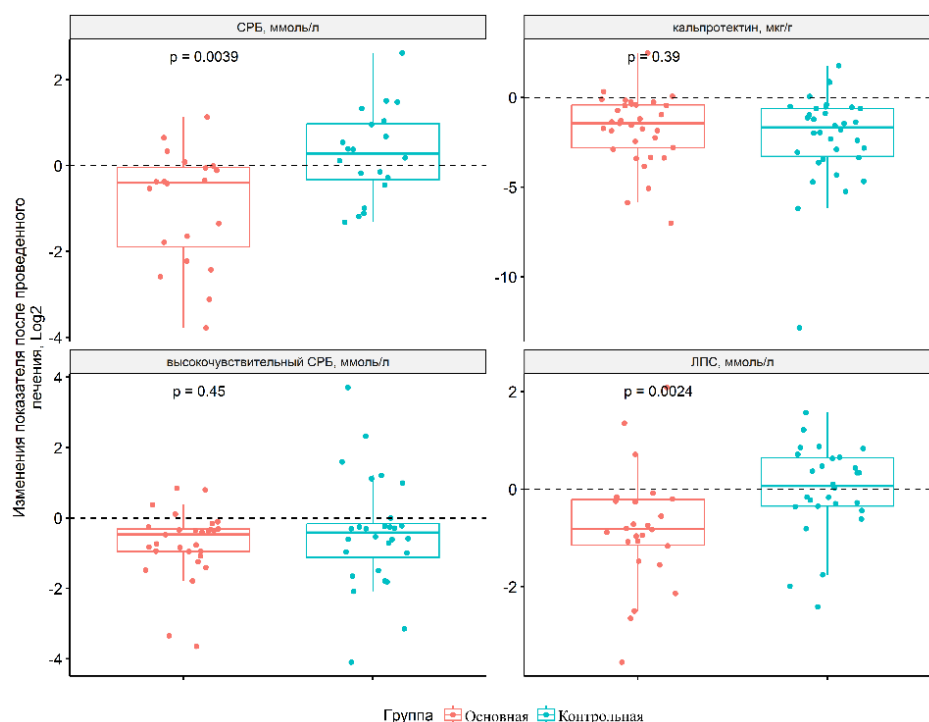


Рис. 1. Динамика воспалительных и метаболических маркеров (СРБ, ЛПС, АЛТ, ОХС) в основной и контрольной группах на фоне интервенции (основная группа — $n = 38$; контрольная — $n = 39$)

Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного из участвующих в исследовании детей. Прием продукта лечебного и диетического профилактического питания не сопровождался развитием аллергических реакций, расстройств функционирования желудочно-кишечного тракта или патологии со стороны центральной нервной системы.

Двое родителей основной группы отзывали добровольное информированное согласие на участие своих детей ($n = 2$) в исследовании в связи с несоответствием продукта от ожиданий детей, или родителей, или семьи по органолептическим характеристикам (в разъяснении уточнялось — растворение саше «Иммунокол ЛП» возможно с мелкими комками, отсутствие сладкого вкуса и приятного запаха). Остальные семьи ($n = 38$) не отмечали никаких затруднений с приемом продукта (полное соответствие формы выпуска, вкуса и запаха специализированного пищевого продукта лечебного и диетического профилактического питания ожиданиям). Исследование также не завершил 1 ребенок группы контроля из-за невозможности прийти на контрольное обследование (42-й день исследования).

Рост детей групп исследования (изменение SDS роста), как и нормализация SDS ИМТ, происходил одинаково ($p > 0,050$). В рассматриваемых группах компонентный состав тела, измеренный с помощью биоимпедансного анализа, в динамике не отличался (не увеличивалась мышечная составляющая массы тела, не снижалась жировая масса тела; $p > 0,050$) (табл. 3).

Таблица 3

Внутригрупповой анализ изменений антропометрических и биоимпедансных показателей в группах исследования, Me [Q₁; Q₃] (min...max)

Показатель (log _e)	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 39)	p
Изменение показателя SDS роста	0,1 [0; 0,2] (-1,6...4,6)	0,1 [-0,1; 0,2] (-0,2...5,1)	0,575
SDS ИМТ	-0,2 [-0,4; -0,2] (-0,8...-0,1)	-0,2 [-0,4; -0,2] (-1,5...0,1)	0,769
Жировая масса, кг	-0,1 [-0,2; 0] (-0,5...0,3)	0 [-0,1; 0,1] (-0,4...0,2)	0,136
Тощая масса, кг	0 [-0,1; 0] (-0,4...0,4)	0 [0; 0] (-0,1...0,1)	0,066
Скелетно-мышечная масса, кг	0 [-0,1; 0,1] (-0,7...0,6)	-0,1 [-0,3; 0] (-0,5...0,2)	0,343

У детей, получавших «Иммунокол ЛП», улучшались показатели общего анализа крови: повышался уровень гемоглобина ($p = 0,003$), увеличивались гематокрит ($p < 0,001$) и количество эритроцитов ($p = 0,003$) (рис. 2).

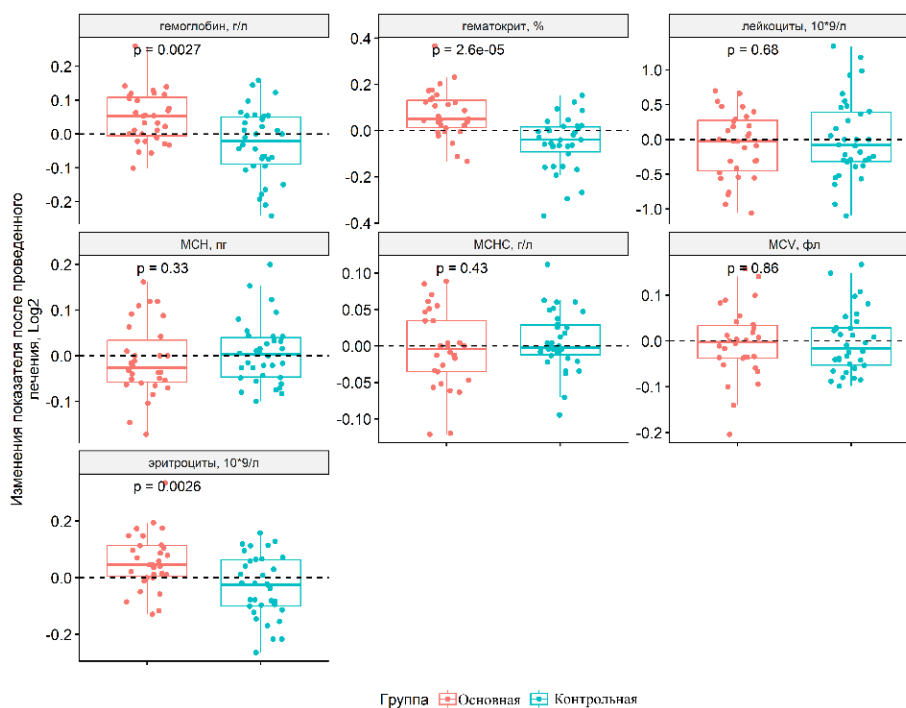


Рис. 2. Внутригрупповая динамика показателей общего анализа крови у детей с ожирением до начала приема и через 14 дней после завершения 28-дневного курса «Иммунокол ЛП» (основная группа — $n = 38$; контрольная — $n = 39$)

Биохимические параметры при динамическом обследовании характеризовались статистически значимым уровнем АЛТ ($p = 0,040$ и ОХС ($p = 0,027$) у детей основной группы исследования, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии специализированного пищевого продукта лечебного и диетического профилактического питания «Сыворотка молозива КРС «Иммунокол ЛП» (Immunocol LP) лиофилизированная» на нормализацию функции печени как составной части кишечного барьера (рис. 3).

При анализе изменений микробиоты в группах исследования на фоне приема специализированного продукта, оцененной с помощью ПЦР, установлено отсутствие статистически значимых различий между изменениями микробиоты в группах исследования. Таким образом, добавление в рацион «Иммунокол ЛП» не изменяло микробиоту кишечника (рис. 4).

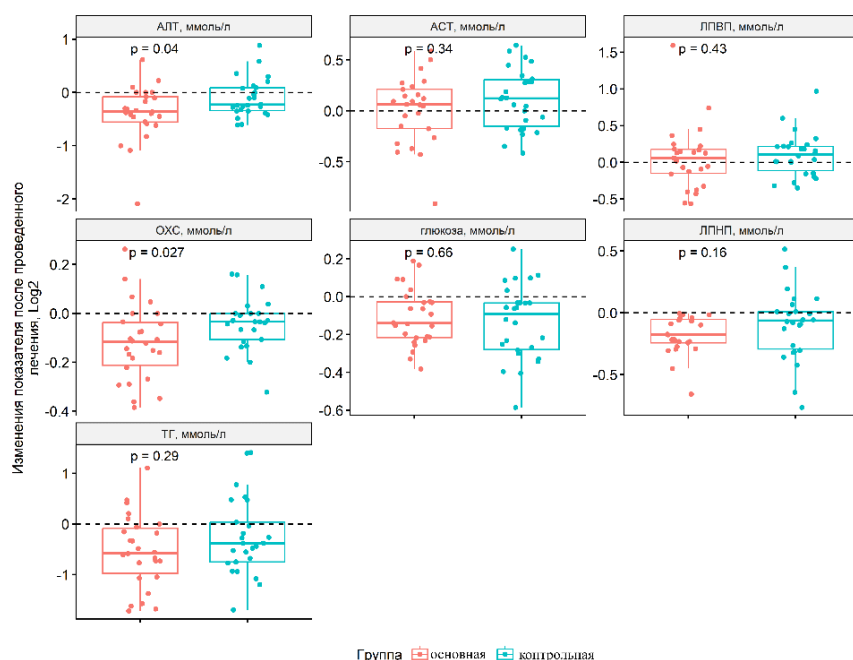


Рис. 3. Внутригрупповая динамика биохимических показателей крови у детей с ожирением до начала приема и через 14 дней после завершения 28-дневного курса «Иммунокол ЛП» (основная группа — $n = 38$; контрольная — $n = 39$)

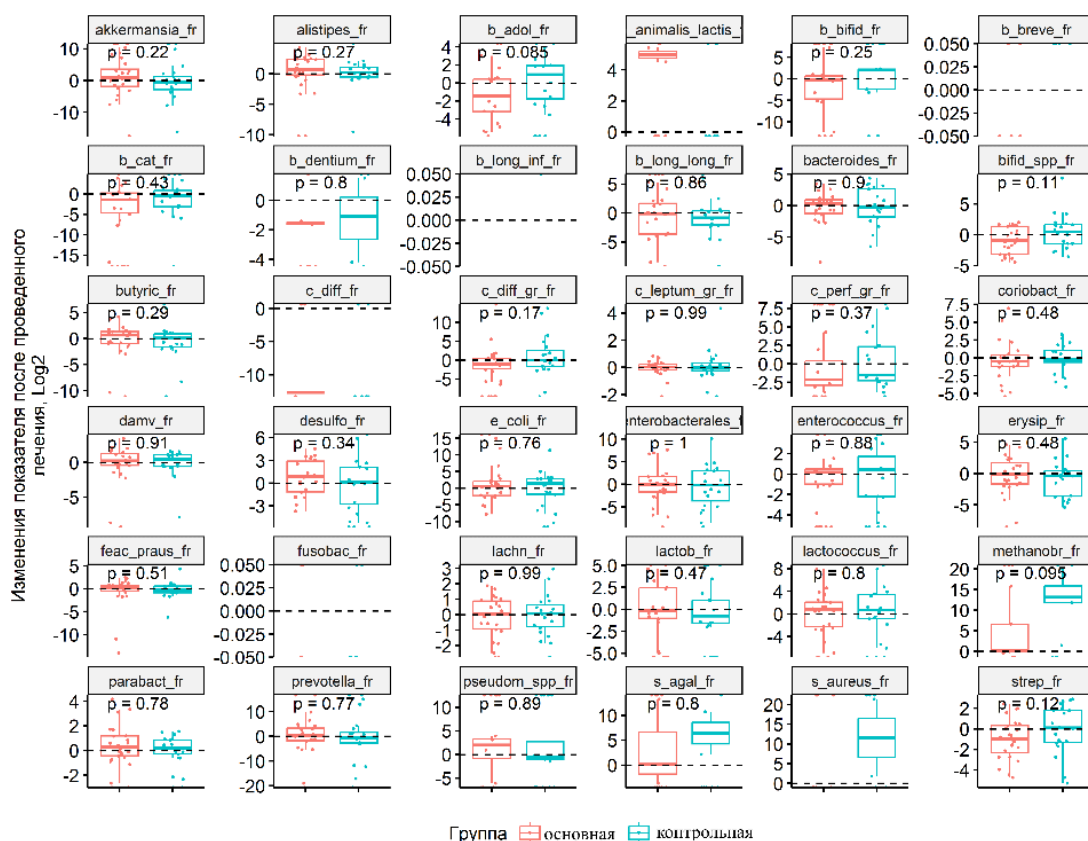


Рис. 4. Изменения микробиоты кишечника у детей групп исследования (ПЦР) — тест-система «ЭНТЕРОФЛОР Дети» («ДНК-Технология») (основная группа — $n = 38$; контрольная — $n = 39$)

Установлено статистически значимое увеличение абсолютного количества уксусной (C2) ($p = 0,030$) и пропионовой (C3) ($p = 0,037$) кислот, однако абсолютное количество масляной кислоты (C4) ($p = 0,210$) и относительное содержание всех классов КЦЖК в фекалиях детей групп исследования, а также их суммарное количество статистически значимо не увеличилось (рис. 5).

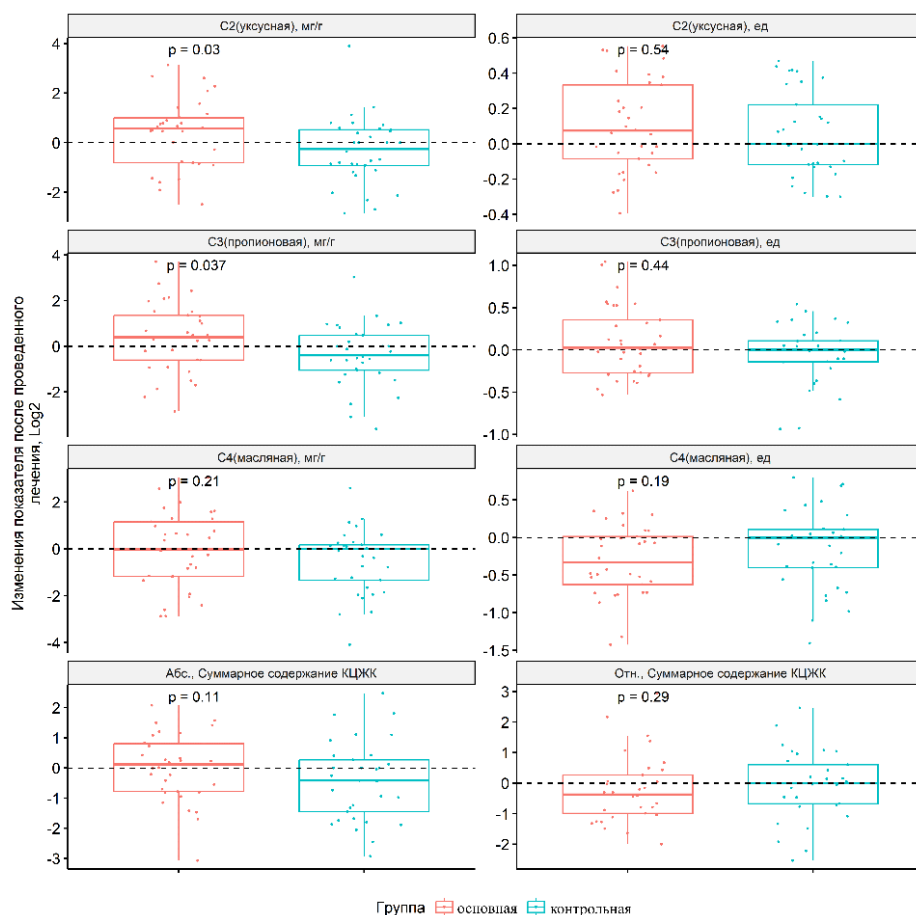


Рис. 5. Изменение концентраций КЦЖК в фекалиях детей групп исследования (основная группа — $n = 38$; контрольная — $n = 39$)

Нежелательных явлений отмечено не было.

Обсуждение

При изучении эффективности применения специализированного продукта «Сыворотка молозива КРС «Иммунокол ЛП» (Immunocol LP) лиофилизированная» установлено статистически значимое снижение показателя общего (метаболического) воспаления СРБ (ммоль/л; $\log_2$) в основной группе ($-0,4 [-1,9; 0]$ ($-3,8...1,1$) против $0,3 [-0,3; -1,0]$ ($-1,3...2,6$) в контрольной; $p = 0,004$); в сыворотке крови концентрации ЛПС (ммоль/л; $\log_2$) грамотрицательных бактерий в основной группе ($-0,8 [-1,1; -0,2]$ ($-3,6...2,1$) против $0,1 [-0,4; 0,6]$ ($-2,4...1,6$) в контрольной; $p = 0,002$).

Выявленные закономерности могут быть обусловлены наличием в составе «Сыворотки молозива КРС «Иммунокол ЛП» (Immunocol LP) лиофилизированной» белков с высокой биологической ценностью, таких как ЛФ [18], а не нормализацией массы тела и антропометри-

ческих показателей, т. к. дети групп исследования росли и снижали SDS ИМТ одинаково. ЛФ, являясь высококаатионным соединением, может оказывать прямое антибактериальное действие на грамотрицательные бактерии посредством дезорганизации бактериальной поверхности [19], а также имеет способность к нейтрализации свободного ЛПС, не давая последнему образовывать комплексы, активирующие сигнальные пути Toll-подобного рецептора 4 [20]. Таким образом, контролируется активация провоспалительных медиаторов (например, фактора некроза опухоли α) и уменьшается воспаление. Вместе с тем не зарегистрировано изменений в значении локальной концентрации кальпротектина как маркера локального воспаления в кишечнике ($p = 0,390$) между детьми групп исследования. Этот феномен, возможно, не связан с локальными эффектами воздействия специализированного пищевого продукта на кишечный барьер и, вероятнее всего, осуществляется через снижение ЛПС в кровотоке, таким образом действуя на воспалительную реакцию, вызванную ЛПС, а также через КЦЖК.

Важной особенностью ЛФ, описанной в литературе и потенциально влияющей на основную и дополнительные исходы исследования, является способность индуцировать выработку КЦЖК в кишечнике [21]. При этом количество КЦЖК в фекалиях всецело зависит от объема потребляемых субъектом пищевых волокон, которые дети групп исследования должны были потенциально потреблять в одинаковом количестве. В исследовании детям дополнительно не назначались пищевые волокна, а только те, что предусматривало потребление здорового рациона.

Косвенным подтверждением основного результата исследования является нормализация функции печени как составной части кишечного барьера [22]. Снижение показателей АЛТ — это потенциальное уменьшение кардио-метаболических рисков и улучшение функционирования ее клеток [23]. Динамика АЛТ может отражать улучшение метаболической функции печени у детей с ожирением и использоваться для оценки эффективности проводимого лечения [24, 25].

Ограничениями нашего исследования являются небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации и одноцентровой характер исследования.

Заключение

Проблема детского ожирения представляет угрозу для настоящего и будущего состояния здоровья всего населения. Профилактика и лечение заболевания, а также осложнений, связанных с ним, сложны, особенно в детской популяции (в связи с отсутствием эффективных стратегий лечения и мер профилактики). С учетом полного отсутствия медикаментозных средств для лечения ожирения у детей младше 12 лет единственно возможным методом поддержки пациентов более младшего возраста являются диетологические вмешательства с помощью специализированной пищевой продукции, т. к. они безопасны и имеют малое количество побочных эффектов. При исследовании эффективности продукта «Иммунокол ЛП» на показатели общего и локального (в кишечнике) уровней воспаления у детей с ожирением 6–9 лет выявлено снижение общего СРБ в сыворотке крови ($p = 0,004$), а также уменьшение концентрации ЛПС грамотрицательных бактерий ($p = 0,002$), что, вероятно, связано с улучшением контроля провоспалительных медиаторов, прямым антибактериальным действием посредством дезорганизации бактериальной поверхности и нейтрализацией свободного ЛПС в просвете кишечника.

Таким образом, описанный подход в реализации реабилитационных мероприятий у детей с ожирением, описанный в этом исследовании и основанный на применении дието-

логических вмешательств с помощью специализированной пищевой продукции, продемонстрировал результаты в отношении улучшения клинических показателей метаболического воспаления, однако это исследование должно быть рассмотрено как пилотное, требующее расширения и получения дополнительных данных результатов катамнестического наблюдения за детьми, принявших участие в исследовании.

Список источников | References

1. Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Starc G, Hejgaard T, Júlíusson PB, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6-to 9-year-old children from 36 countries: The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI 2015–2017. *Obesity Reviews*. 2021;22(Suppl 6):e13214. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13214>.
2. Gates A, Elliott SA, Shulhan-Kilroy J, Ball GDC, Hartling L. Effectiveness and safety of interventions to manage childhood overweight and obesity: An Overview of Cochrane systematic reviews. *Paediatrics & Child Health*. 2021;26(5):310–316. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa085>.
3. Podchinenova DV, Samoilova YG, Kobayakova OS, Koshmeleva MV, Oleynik OA. Optimization of the algorithm for prevention and early diagnosis of metabolic syndrome and its predictors. *Ural Medical Journal*. 2019;12(12):41–46. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/LFBPVL>.
4. Tarabrina AA, Samoilova YG, Oleynik OA, Matveeva MV, Subordenov DV, Diraeva NM, et al. Visceral obesity as a new area of research on mechanisms triggering allergic inflammation in children. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(S6):32. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/BGKXKD>.
5. Konishcheva AY, Lysogora VA, Gervazieva VB. The inflammatory patterns in patients with bronchial asthma and concomitant obesity. *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(3):390–393. EDN: <https://www.elibrary.ru/ZFXBJV>.
6. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(4):408–414. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x>.
7. Aboeldalyl S, James C, Seyam E, Ibrahim EM, Shawki HED, Amer S. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome — a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2734. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>.
8. Lainez NM, Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*. 2019;160(11):2719–2736. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>.
9. Vetrani C, Di Nisio A, Paschou SA, Barrea L, Muscogiuri G, Graziadio C, et al. From gut microbiota through low-grade inflammation to obesity: Key players and potential targets. *Nutrients*. 2022;14(10):2103. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14102103>.
10. Liébana-García R, Olivares M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Román-Pérez M, Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(3):101542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101542>.
11. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal of Obesity*. 2012;2012:879151. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/879151>.
12. Wang J, Chen WD, Wang YD. The relationship between gut microbiota and inflammatory diseases: The role of macrophages. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:1065. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01065>.
13. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*. 2018;9(5):397–403. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0546-3>.
14. Newman NK, Zhang Y, Padiadpu J, Miranda CL, Magana AA, Wong CP, et al. Reducing gut microbiome-driven adipose tissue inflammation alleviates metabolic syndrome. *Microbiome*. 2023;11(1):208. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01637-4>.
15. ElSayed HL, Abdelsayed MGR, Emara ISA. Effect of lactoferrin supplementation on appetite and weight loss in obese school age children. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(Suppl_1):hcab113.029. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab113.029>.
16. Miyakawa M, Oda H, Tanaka M. Clinical research review: Usefulness of bovine lactoferrin in child health. *BioMetals*. 2023;36(3):473–489. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00430-4>.
17. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: Planning, study design, and methodology. *Food and Nutrition Bulletin*. 2004;25(1 Suppl):S15–S26. DOI: <https://doi.org/10.1177/15648265040251S104>.
18. Gifford JL, Hunter HN, Vogel HJ. Lactoferricin: A lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005;62(22):2588–2598. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5373-z>.

19. Zhang L, Rozek A, Hancock REW. Interaction of cationic antimicrobial peptides with model membranes. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(38):35714–35722. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M104925200>.
20. Drago-Serrano ME, De La Garza-Amaya M, Luna JS, Campos-Rodríguez R. Lactoferrin-lipopolysaccharide (LPS) binding as key to antibacterial and antiendotoxic effects. *International Immunopharmacology*. 2012; 12(1):1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.11.002>.
21. Connell S, Kawashima M, Nakamura S, Imada T, Yamamoto H, Tsubota K, et al. Lactoferrin ameliorates dry eye disease potentially through enhancement of short-chain fatty acid production by gut microbiota in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12384. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212384>.
22. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M, Angelis MD, Calabrese FM, D'Amato M, et al. Intestinal barrier and permeability in health, obesity and NAFLD. *Biomedicines*. 2021;10(1):83. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010083>.
23. Hartman C, Rennert HS, Rennert G, Elenberg Y, Zuckerman E. Prevalence of elevated liver enzymes and comorbidities in children and adolescents with overweight and obesity. *Acta Paediatrica*. 2021;110(3):985–992. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15469>.
24. Valle-Martos R, Jiménez-Reina L, Cañete R, Martos R, Valle M, Cañete MD. Changes in liver enzymes are associated with changes in insulin resistance, inflammatory biomarkers and leptin in prepubertal children with obesity. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01434-7>.
25. Nixdorf L, Hartl L, Ströhl S, Felsenreich DM, Mairinger M, Jedamzik J, et al. Rapid improvement of hepatic steatosis and liver stiffness after metabolic/bariatric surgery: A prospective study. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):17558. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67415-w>.

Информация об авторах

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

E-mail: usma@usma.ru

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

Маргарита Александровна Устюжанина  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ustmargarita@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

Сергей Гершевич Майзель — доктор технических наук, профессор, председатель совета директоров, ООО «Победа-1», Екатеринбург, Россия.

E-mail: smayzel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2275-9347>

Information about the authors

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

E-mail: usma@usma.ru

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

Margarita A. Ustiuzhanina  — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ustmargarita@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

Sergey G. Myzel — Doctor of Sciences (Technology), Professor, Chairman of the Board of Directors, Pobeda-1 LLC, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: smayzel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2275-9347>

Рукопись получена: 26 мая 2025. Одобрена после рецензирования: 23 июня 2025. Принята к публикации: 24 июня 2025.

Received: 26 May 2025. Revised: 23 June 2025. Accepted: 24 June 2025.

УДК 616.8

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>

<https://elibrary.ru/RBQLVF>



Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, анте- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей

Георгий А. Каркашадзе^{1✉}, Лейла С. Намазова-Баранова^{1,2}, Ольга П. Ковтун³, Любовь В. Рычкова⁴, Галина Н. Киреева², Елена В. Кайтукова^{1,2}, Наталья С. Сергиенко¹, Леонид М. Яцык¹, Юлия В. Нестерова¹, Елена Н. Руденко¹, Наталья Е. Сергеева¹, Тинатин Ю. Гогберашвили¹, Татьяна А. Константиныди¹, Марина А. Куракина¹, Сафарбегим Х. Садиллоева¹, Татьяна А. Салимгареева¹, Инесса А. Поваляева¹, Елена А. Вишнева^{1,2}, Камилла Е. Эфендиева^{1,2}, Татьяна А. Калюжная¹, Оксана М. Драпкина⁵

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

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

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

✉ kark-aga@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Легкие когнитивные нарушения у детей остаются недостаточно изученной проблемой с точки зрения этиопатогенетических аспектов и выявления факторов риска. Во многом это обусловлено пограничным междисциплинарным положением данной области клинических интересов. В ряду других проблем дефицит представлений о происхождении этих состояний обуславливает стагнацию диагностически-терапевтических тактик и стратегий, в частности отсутствуют положения о ранней диагностике этих расстройств.

Цель исследования — определить социально-демографические, анте-, интранатальные и ранние неонатальные предикторы расстройств из группы легких когнитивных нарушений и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей.

Методы. В исследование включались дети 5–12 лет с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), СДВГ, а также неврологически здоровые дети (группа контроля), проживающие в Московской агломерации, Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске. Определение критериев включения в группы проводилось на основании данных неврологических осмотров и специализированного нейропсихологического и логопедического тестирования. Родители детей, включенных в исследование, заполняли специально разработанный электронный опросник из 47 пунктов, охватывающих социально-демографические характеристики, условия и обстоятельства течения беременности, родов и раннего неонатального периода. Оценивались различия в частоте распределения изучаемых признаков между группами патологии (ЛКН, СДВГ) и группой контроля (неврологически здоровые дети), определялись отношение шансов иметь ЛКН в зависимости от наличия предиктора и прогностические характеристики модели комбинации нескольких предикторов.

Результаты. В исследование включено 344 ребенка, из них 190 детей составило группу контроля, а 154 ребенка основные клинические группы. 120 детей составило группу ЛКН, 72 ребенка группу СДВГ и еще 36 группу коморбидных ЛКН и СДВГ. При ЛКН СДВГ отмечался в 31,7 % случаев. Всего выявлено 18 различных предикторов ЛКН, из которых наиболее значимыми были необходимость в ИВЛ (отношение шансов

OR = 22,59; CI: 2,76–185,06), частые/обильные срыгивания (OR = 9,49; CI: 2,04–44,18) и симптоматика неврологического благополучия в целом (OR = 5,60; CI: 2,91–10,76) в ранний неонатальный период. Ведущие предикторы были схожими для ЛКН и СДВГ. Прогностические модели комбинаций наиболее значимых предикторов способны правильно предсказать 92,5 % и 87,5 % исходов между ЛКН и неврологической нормой.

Заключение. Не вызывает сомнений, что перинатальные события, воздействующие на мозг, помимо генетических детерминаций должны рассматриваться в качестве фактора риска и этиологического фактора ЛКН и СДВГ. Это ставит вопрос о необходимости выделения групп риска на предмет ранней диагностики патологии и как можно более раннего лечения этих состояний. Вытекающие из результатов исследования предикторы отдельно и в комбинации можно использовать в этих целях. Результаты исследования подталкивают к пересмотру официальных позиций по ведению детей с ЛКН. ЛКН и СДВГ являются близкородственными состояниями, что необходимо учитывать в терапевтических подходах к ведению этих расстройств.

Ключевые слова: расстройства речевого развития, дисфазия развития, дислексия, дисграфия, диспраксия, СДВГ, легкие когнитивные нарушения, дети, факторы риска, этиология

Конфликт интересов. Л. С. Намазова-Баранова и О. М. Драпкина — члены редакционной коллегии, О. П. Ковтун — главный редактор «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. Информация представлена в тексте статьи.

Для цитирования: Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, ante- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 78–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>. EDN: <https://elibrary.ru/RBQLVF>.

Simultaneous Observational Study of Socio-Demographic, Ante- and Intranatal Risk Factors for Mild Cognitive Impairment and ADHD in Children

Georgiy A. Karkashadze^{1✉}, Leila S. Namazova-Baranova^{1,2}, Olga P. Kovtun³, Lyubov V. Rychkova⁴, Galina N. Kireeva², Elena V. Kaitukova^{1,2}, Natalia S. Sergienko¹, Leonid M. Yatsyk¹, Yulia V. Nesterova¹, Elena N. Rudenko¹, Natalia E. Sergeeva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Marina A. Kurakina¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Elena A. Vishneva^{1,2}, Kamilla E. Efendieva^{1,2}, Tatiana A. Kalyuzhnaya¹, Oksana M. Drapkina⁵

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

✉ kark-aga@mail.ru

Abstract

Justification. Mild cognitive impairment in children remains an insufficiently studied problem in terms of etio-pathogenetic aspects and the identification of risk factors. This is largely due to the borderline interdisciplinary position of this area of clinical interest. Among other problems, the lack of understanding of the origin of these conditions leads to the stagnation of diagnostic and therapeutic tactics and strategies, in particular, there are no provisions for the early diagnosis of these disorders.

The aim of the study was to identify socio-demographic, ante-, intranatal, and early neonatal predictors of disorders from the group of mild cognitive impairment and attention deficit hyperactivity disorder in children.

Methods. The study included children aged 5–12 years with mild cognitive impairment (MCI), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), as well as neurologically healthy children (control group) living in the Moscow agglomeration, Ekaterinburg, Chelyabinsk and Irkutsk. The criteria for inclusion in the groups were determined based on data from neurological examinations and specialized neuropsychological and speech therapy testing. The parents of the children included in the study filled out a specially designed electronic questionnaire of 47 items, covering socio-demographic characteristics, conditions and circumstances of pregnancy, childbirth and the early neonatal period. The differences in the frequency of distribution of the studied signs between the pathology groups (MCI, ADHD) and the control group (neurologically healthy children) were evaluated, the odds ratio of having MCI depending on the presence of a predictor and the prognostic characteristics of the model of a combination of several predictors were determined.

Results. The study included 344 children, of whom 190 children were in the control group, and 154 children were in the main clinical groups. 120 children were in the LCN group, 72 children in the ADHD group, and 36 more in the comorbid MCI and ADHD group. In MCI, ADHD was observed in 31.7 % of cases. A total of 18 different predictors of LVH were identified, of which the most significant were the need for ventilation (odds ratio OR = 22.59; CI: 2.76–185.06), frequent/copious regurgitation (OR = 9.49; CI: 2.04–44.18) and symptoms of neurological well-being in general (OR = 5.60; CI: 2.91–10.76) in the early neonatal period. The leading predictors were similar for MCI and ADHD. Predictive models of combinations of the most significant predictors are able to correctly predict 92.5 % and 87.5 % of outcomes between MCI and the neurological norm.

Conclusion. There is no doubt that perinatal events affecting the brain, in addition to genetic determinations, should be considered as a risk factor and an etiological factor of MCI and ADHD. This raises the question of the need to identify risk groups for early diagnosis of pathology and the earliest possible treatment of these conditions. The predictors resulting from the results of the study can be used separately and in combination for these purposes. The results of the study are pushing for a revision of the official positions on the management of children with MCI. MCI and ADHD are closely related conditions, which must be taken into account in therapeutic approaches to the management of these disorders.

Keywords: specific language impairment, developmental dysphasia, dyslexia, dysgraphia, dyspraxia, ADHD, mild cognitive impairments, children, risk factor, etiology

Conflict of interest. Leila S. Namazova-Baranova and Oksana M. Drapkina are an editorial board members, Olga P. Kovtun is editor-in-chief 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 information is presented in the text of the article.

For citation: Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Kovtun OP, Rychkova LV, Kireeva GN, Kaitukova EV, et al. Simultaneous observational study of socio-demographic, ante- and intranatal risk factors for mild cognitive impairment and ADHD in children. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):78–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>. EDN: <https://elibrary.ru/RBQLVF>.

© Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Ковтун О. П., Рычкова Л. В., Киреева Г. Н., Кайтукова Е. В., Сергиенко Н. С., Яцык Л. М., Нестерова Ю. В., Руденко Е. Н., Сергеева Н. Е., Гогберашвили Т. Ю., Константиныди Т. А., Куракина М. А., Садиллоева С. Х., Салимгареева Т. А., Поваляева И. А., Вишнева Е. А., Эфендиева К. Е., Калюжная Т. А., Драпкина О. М., 2025

© Karkashadze G. A., Namazova-Baranova L. S., Kovtun O. P., Rychkova L. V., Kireeva G. N., Kaitukova E. V., Sergienko N. S., Yatsyk L. M., Nesterova Y. V., Rudenko E. N., Sergeeva N. E., Gogberashvili T. Yu., Konstantinidi T. A., Kurakina M. A., Sadilloeva S. Kh., Salimgareeva T. A., Povalyaeva I. A., Vishneva E. A., Efendieva K. E., Kalyuzhnaya T. A., Drapkina O. M., 2025

1. Обоснование

К легким когнитивным нарушениям (ЛКН) относятся дисфазии развития (расстройства речи), диспраксии (расстройства моторной функции), дислексии (расстройства чтения), дисграфии (расстройства правописания), дискалькулии (расстройства арифметических навыков), смешанные специфические расстройства психологического развития и другие когнитивные расстройства. В отличие от тяжелых когнитивных нарушений (ин-

теллектуальной недостаточности), при ЛКН интеллект находится в пределах нормы, когнитивные дисфункции не тотальны, а их не тяжелая степень выраженности позволяет осваивать детям общеобразовательную программу школьного обучения, но при этом они испытывают трудности. Отдельные типы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) — невнимательный и комбинированный, которые имеют в качестве облигатного признака симптомы нарушения когнитивной функции внимания, — также могут рассматриваться в качестве кандидатов к отнесению к группе ЛКН. Недифференцированные задержки психического развития у детей могут рассматриваться в качестве потенциальных легких когнитивных нарушений по истечении 5-летнего возраста, но эти состояния мало освещаются и консенсус по ним не выработан. Расстройства аутистического спектра не имеют в качестве облигатного признака когнитивные нарушения, поэтому не попадают под эту градацию.

Легкие когнитивные нарушения у детей представляют собой значимую, но недооцененную проблему как отечественного, так и мирового здравоохранения [1–3]. Трудности учебной деятельности при ЛКН являются причиной школьной дезадаптации, поведенческих осложнений и будущей личностной несостоятельности, которая в дальнейшем будет сопровождаться неуспешностью в труде, внутрисемейных и межличностных взаимоотношениях, асоциальным поведением, деструктивными зависимостями, что с учетом вероятной высокой распространенности характеризует данную группу расстройств как потенциально одну из самых значимых в социально-экономическом отношении проблематику среди всех нейropsychических расстройств [4].

Несмотря на высокую распространенность (от 3 % до 7 % по отдельным состояниям, согласно единичным зарубежным эпидемиологическим исследованиям [5–7], и 7,5 % по сочетанным ЛКН в отечественном исследовании [8]), проблематика этих состояний остается на периферии исследовательского интереса. Отмечается, что в мировом масштабе исследования нарушений речи у детей получают значительно меньшее финансирование, в сравнении с такими состояниями как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или расстройства аутистического спектра [9]. Недооцененность этих состояний в практическом звене здравоохранения демонстрировалась еще на рубеже 2000-х гг. американским эпидемиологическим исследованием, согласно которому две трети детей с речевым расстройством не имели выставленного диагноза, и с тех пор сопоставимых по масштабу повторных исследований проблематики не проводилось [10].

В отечественной медицинской практике легкие когнитивные нарушения у детей попадают в основном в область клинической практики неврологов, что отражается публикационной активностью ведущих детских неврологов [11–22]. В то же время, согласно МКБ-10, состояния из группы ЛКН отнесены в рубрику F (психических заболеваний), тогда как традиционно деятельность и основное внимание психиатров нацелены на состояния с более выраженными проявлениями психопатологии, поэтому даже в ведущих психиатрических руководствах проблематика ЛКН практически не освещается [23–25].

Соответственно такой пограничной позиции ЛКН и недостаточной актуализации проблематики современные этиопатогенетические исследования ЛКН остаются малочисленными и проводятся по отдельным нозологиям. В России за последнее десятилетие исследований с жестким дизайном включения пациентов в группы патологии и контроля не проводилось. В мировой медицинской литературе обсуждается фактор наследственной предрасположенности [26, 27] и проводятся полноценные, но пока малочисленные генети-

ческие исследования речевых расстройств [28–30]. Дефицитарные концептуальные представления об этиологии ЛКН лучше всего характеризует заключение консенсуса экспертов многонационального междисциплинарного исследования проблем, связанных с развитием языка, сформулированного методом Delphi: «Факторы риска — биологические или экологические, статистически связанные с нарушениями речи, но их причинно-следственная связь с нарушениями речи не выяснена или частична» [31]. Тренд и стратегия поиска факторов риска ЛКН остаются несформированными, и информация о факторах риска ограничена констатацией генетического вклада [27].

Как следствие, зафиксированные в МКБ-10 формулировки, согласно которым специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга», фиксируют «оторванность» патогенетических представлений о ЛКН от современных нейробиологических позиций. Иллюстрирует это и вышеобозначенный консенсус ведущих экспертов, отмечающий, что пренатальные/перинатальные факторы, по-видимому, не являются основными в формировании риска развития речевых нарушений [31]. Поэтому неудивительно, что, согласно МКБ-10 и DSM-5, остаются необозначенными сроки диагностики специфических расстройств речи и в ситуации, когда диагностика других легких когнитивных нарушений, таких как дислексии и дисграфии, начинается со школьного возраста, генеральная тенденция начала терапии смещена к школьному возрасту, что слишком поздно с нейробиологических позиций эффективности кардинальных мозговых перестроек.

Таким образом, на современном этапе развития нейронаук назрела необходимость в исследованиях, результаты которых позволят с современных нейробиологических позиций обосновать новые системные подходы к ведению легких когнитивных нарушений у детей: как можно более раннее выявление и активное лечение этих состояний. Одним из таких направлений является выявление факторов риска и этиологических факторов ЛКН, демонстрирующих необходимость ранних вмешательств при этих состояниях. В России исследования в данном направлении не проводились. На первом этапе в целях достижения статистической мощности результатов мы сосредоточились на исследовании анте- и интранатальных факторов риска объединенной группы ЛКН, т. к. они являются близкородственными состояниями. Близкородственность обусловлена схожестью основных клинических проявлений (нетотальность когнитивных дисфункций) и очень высокой коморбидностью: при специфических учебных нарушениях (дислексии, дисграфии, дискалькулии) 17,8 % детей имели расстройства праксиса (моторного развития) и 11 % — речевые нарушения [32]; при специфических нарушениях речи (дисфазии развития) около трети детей страдает и моторно-координаторными нарушениями [33, 34]; при дискалькулиях от 20 % до 60 % детей имеют другие трудности в обучении, включая дислексии [35]. СДВГ также часто коморбиден с расстройствами из группы ЛКН (при специфических учебных нарушениях 33 % детей имеют СДВГ [32]), поэтому с учетом близости этих состояний, целесообразно их комплексное изучение в подобном исследовании.

Цель исследования — определить социально-демографические, анте-, интранатальные и ранние неонатальные предикторы расстройств из группы легких когнитивных нарушений и синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей.

2. Методы

2.1. Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное исследование.

2.2. Условия проведения исследования

Работа выполнена силами специализированного подразделения — отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского.

Исследование проводится с января 2022 г. по настоящее время, а в данной публикации приводятся результаты части исследования, проведенного с января 2022 г. по апрель 2025 г.

Обследование участников и кандидатов к включению проводилось в нескольких городах. В Москве обследование проводилось в детском консультативно-диагностическом центре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 РНЦХ имени академика Б. В. Петровского, формирование выборки проводилось из числа обратившихся в консультативно-диагностический центр за помощью детям семей.

В Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске обследование проводили на базе государственных средних общеобразовательных учреждений. Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования. Последние получали от местных органов здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо-приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ были обучение школьников по стандартной среднеобразовательной программе и готовность родителей подписать информированное согласие. В каждой включенной школе принять участие в исследовании приглашались отдельные классы с наибольшей долей учащихся, родители которых устно выразили свое согласие. В каждой школе обследование проводили в 2–4-х классах в течение 5 дней. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересылалось родителям администрацией школ. Запланированное время на ответ — 1 неделя, повторная рассылка не проводилась. К исследованию в школе допускались дети, законные представители которых дали информированное добровольное согласие в бумажной форме.

После включения в исследование родителям рассылались анонимизированные опросники о социально-демографических, ante-, интранатальных и ранних неонатальных факторах, которые они заполняли в течение 1 месяца после включения в исследование. Часть родителей в рамках запланированной процедуры тестирования воспроизводимости родительских ответов получала от исследователей через 3 месяца с момента заполнения опросника повторную рассылку опросника с просьбой повторно заполнить опросник.

2.3. Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: 1) возраст ребенка от 5 до 12 лет; 2) наличие диагноза из группы легких когнитивных нарушений/СДВГ (критерий включения в основные группы) или неврологически здоровый ребенок (критерий включения в группу контроля) по результатам обследования.

Общие критерии не включения: наличие у ребенка эпилепсии, ДЦП, других органических и генетически обусловленных поражений ЦНС, наличие умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивного расстройства, вызывающего оппозиционного расстройства и других заболеваний психиатрического круга.

Критерии не включения в группу контроля: наличие легких когнитивных нарушений, СДВГ, наличие тиков, энуреза, заикания, регулярных головных болей и любых других неврологических симптомов, наличие рассеянной или крупноочаговой симптоматики при исследовании неврологического статуса, наличие невротических реакций, наличие любых жалоб на поведение ребенка со стороны родителей, поведенческих расстройств, наличие неврологического или соматического инвалидизирующего заболевания.

Для всех кандидатов к включению в основные клинические группы (ЛКН и СДВГ) верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Выставлялись следующие диагнозы из группы легких когнитивных нарушений: дисфазия развития, дислексия, дисграфия (при наличии дислексии диагноз дисграфии не выставлялся), диспраксия, дискалькулия, смешанное специфическое расстройство психологического развития, замедление нейродинамики (выставлялся только в сочетании с другими диагнозами из группы ЛКН, т. к. данный диагноз рассматривается отдельными специалистами и учеными [22, 36], но не присутствует в МКБ-10). Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов не включения в исследование проводилась консультация психиатра.

Для всех кандидатов к включению в контрольную группу верификация статуса неврологически здорового ребенка проводилась неврологом на основании осмотра невролога, результатов нейропсихологического и логопедического тестирования.

2.4. Целевые показатели исследования

2.4.1. Основной показатель исследования

Частота встречаемости изучаемых факторов в группах патологии (ЛКН, ЛКН + СДВГ и СДВГ) и контроля и различия между ними.

2.4.2. Дополнительные показатели исследования

- Частота встречаемости изучаемых факторов в группе контроля и объединенной группе патологии (все участники с ЛКН и СДВГ) и различия между ними — для тех факторов, которые показали тенденцию, но не достигли достоверных различий по частоте между основными группами и группой контроля.
- Отношение шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму при наличии факторов, показавших наиболее значимые различия по частоте представленности между группой ЛКН и контрольной группой.
- Показатели прогностической ценности модели комбинации факторов, показавших наиболее значимые различия по частоте представленности между группой ЛКН и контрольной группой.

2.4.3. Методы измерения целевых показателей

После включения в исследование родителям рассылались опросники о социально-демографических, ante-, интранатальных и ранних неонатальных факторах, которые они заполняли в течение 1 месяца после включения в исследование. Часть родителей в рамках запланированной процедуры тестирования воспроизводимости родительских ответов получала от исследователей через 3 месяца с момента заполнения опросника повторную

рассылку опросника с просьбой повторно заполнить опросник. Целевые показатели исследования получены путем обработки данных заполнения родителями опросника в электронной форме. Опросник был анонимизирован — в качестве идентификатора вводился идентификационный номер, присвоенный исследователями.

Специально разработанный опросник включал в себя 47 вопросов: об образовании (варианты ответов: «неоконченное среднее», «среднее», «среднее профессиональное», «высшее», «ученая степень») и возрасте родителей на момент наступления беременности; семейном статусе на момент наступления беременности (варианты ответов: «биологические родители проживали вместе до и во время беременности», «биологические родители не проживали вместе до и во время беременности», «биологические родители начали проживать вместе в период беременности уже после ее наступления», «биологические родители перестали проживать вместе в период беременности уже после ее наступления», «биологические родители проживали вместе до беременности, отец ребенка умер в период беременности»); состоянии здоровья родителей до наступления беременности (множественный выбор из 7 вариантов с возможностью указать собственный ответ); количестве желанных, но не выношенных беременностей до настоящей беременности (выбор из 7 вариантов ответа); употреблении алкоголя (выбор из 8 вариантов ответа), наркотических средств (выбор из 5 вариантов) и курении (выбор из 9 вариантов) каждого из биологических родителей до беременности и биологической матерью во время беременности (вопросы касались периодичности употребления в разные периоды беременности); способе зачатия (варианты ответов: «естественным путем», «с помощью ЭКО», «с помощью инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита», «с помощью суррогатного материнства», «с помощью внутриматочной инсеминации (введение в цервикальный канал или матку спермы, полученной вне полового акта)», «другое»); порядковом числе беременности (выбор из 7 вариантов); очередности рождения ребенка (выбор из 7 вариантов); материнских стрессах в период беременности (7 вариантов оценки интенсивности стресса в различные периоды беременности и следующие варианты оценки их характера: «рабочие стрессы», «учебные стрессы», «напряженный ритм жизни», «семейные конфликты», «утрата близкого человека», «переживания за близкого человека», «переживания за исход беременности», «уход за ребенком/детьми до 2 лет к моменту наступления беременности», «частые переезды», «многодетная семья при отсутствии помощников по уходу за детьми», «в принципе склонна к переживаниям», «другое» с возможностью указать собственный ответ); работе матери в период беременности (выбор из вариантов: «не работала/училась на протяжении всей беременности», «не работала/училась на протяжении большей части беременности», «не работала/училась с 7 месяца беременности», «работала/училась на всем протяжении беременности»); контакте матери с производственными/токсическими запахами в период беременности (оценка наличия/отсутствия контакта на разных этапах беременности); состоянии здоровья беременной (вопрос включал возможность одновременного выбора из 58 вариантов, включая условную и безусловную патологию, а также прием отдельных медикаментов, таких как антибиотики, антиконвульсанты, антикоагулянты, психотропные и антигистаминные препараты, и вариант «другое» с возможностью указать собственный ответ); многоплодности беременности; состоянии внутриутробного ребенка (варианты ответов: «без патологии», «гипоксия плода», «задержка внутриутробного развития», «порок развития мозга», «порок развития сердца», «другое» с возможностью указать собственный ответ); сроках родов (3 варианта ответа); месте и технике родов (4 и 5 вариантов ответа соответственно); типе родов (варианты

ответов на выбор: «самопроизвольные самостоятельные», «роды оперативные плановые», «роды начавшиеся самостоятельно, но далее оперированные», «роды оперативные с самого начала по экстренным показаниям», «другое» с возможностью указать собственный ответ); длительности родов (6 вариантов ответа); отхождении вод в родах (варианты ответов: «своевременно (при полном раскрытии шейки матки)», «ранее отхождение (с момента наступления схваток, но до полного раскрытия шейки матки)», «преждевременно (до наступления схваток)», «другое» с возможностью указать собственный ответ); применении стимуляции (варианты ответов: «нестимулированные», «стимулированные медикаментозно», «стимулированные проколом пузыря», «пункты 2 и 3 одновременно», «другое» с возможностью указать собственный ответ), дополнительных пособий (варианты ответов: «не применялись», «ручное выдавливание», «вакуум-экстракция», «наложение щипцов»), анестезии в родах (варианты ответов: «нет», «использовалась эпидуральная анестезия», «использовалась спинальная анестезия», «использовалась комбинированная (спинально-эпидуральная) анестезия», «использовалась общая анестезия», «другое» с возможностью указать собственный ответ); состоянии новорожденного в родах (варианты ответов: «без патологии», «гипоксия мозга», «асфиксия», «травма головного мозга», «дыхательная недостаточность», «воды темного, зеленого цвета», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 1-кратное», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 2-кратное», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 3-кратное», «кефалогематома», «другое» с возможностью указать собственный ответ); оценке APGAR (открытый вопрос с возможностью внесения только цифр в диапазоне 0–10); состоянии новорожденного в течение первой недели жизни (варианты ответов: «без особенностей», «находился в блоке интенсивной терапии», «находился в реанимации на ИВЛ до 3 часов», «находился в реанимации на ИВЛ от 3 часов до суток», «находился в реанимации на ИВЛ от 1 до 3 суток», «находился в реанимации на ИВЛ более 3 суток», «не сосал/вяло сосал грудь», «беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал», «мало спал, но был спокойным», «перепутал день и ночь», «был вялым, сонливым, было трудно разбудить», «частые обильные срыгивания», «рвоты фонтаном», «судороги 1-кратные», «судороги многократные», «интенсивная желтуха», «болезненные колики в животе», «тяжелая молочница», «аллергические высыпания на коже», «прооперирован», «запоры», «другое» с возможностью указать собственный ответ).

Факторы в период беременности регистрировались отдельно по периодам: до 6-й недели, с 7-й по 12-ю, с 13-й по 18-ю, с 19-й по 24-ю, с 25-й по 30-ю, с 31-й по 36-ю, с 37-й недели беременности. Часть вопросов допускала множественный выбор неограниченного количества вариантов ответов, часть — только один вариант. Вопросы, которые требовали выбор из предложенных вариантов, всегда включали вариант «Другое», при выборе которого респонденты должны были дать ответ в текстовом виде.

В целях дополнительного обобщения результатов и получения данных для дополнительных целевых показателей исследователи преобразовывали переменные для получения комбинированных и обобщенных данных, в т. ч. с фиксацией бинарных показателей.

2.5. Статистические процедуры

2.5.1. Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

2.5.2. Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (квартили Q1–Q3). Для сравнения групп по количественным показателям

использовали критерий Крускала — Уоллиса, по категориальным переменным — критерий хи-квадрат Пирсона.

При представлении результатов указаны только те связи, которые оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Отношение шансов оценивалось на основании мер риска таблицы сопряженностей.

Для определения вероятности правильного предсказания диагноза ЛКН или неврологической нормы проводился бинарный логистический регрессионный анализ модели факторов.

3. Результаты

3.1. Формирование выборки исследования

Приглашения и формы индивидуальных согласий были разосланы законным представителям 623 школьников. Устное согласие на проведение исследования было получено от 564, из них подписанные информированные согласия предоставили 512 законных представителей. Обследование на предмет включения прошли 496 детей, по его результатам к включению в исследование было допущено 387 детей. Заполненные родительские опросники были предоставлены на 344 из допущенных к включению детей. Таким образом, к обработке были допущены данные 344 участников исследования.

3.2. Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование было включено 344 участника, из них 154 ребенка с патологией и 190 неврологически здоровых детей. Из участников с изучаемой патологией 120 детей имели легкие когнитивные нарушения (ЛКН) и 72 участника — синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), при этом часть участников имела одновременно оба типа расстройств. Так как основной целью было изучение факторов риска ЛКН и СДВГ, т. е. сравнение параметров между детьми с патологией и здоровыми детьми, было сформировано три изучаемые группы патологии, каждая из которых сравнивалась при этом с группой контроля, но не между собой. В группу ЛКН включались дети со всеми ЛКН, в т. ч. изолированные ЛКН и коморбидные с СДВГ варианты; в группу СДВГ включались все дети с СДВГ, в т. ч. изолированные СДВГ и коморбидные с ЛКН варианты; в группу ЛКН + СДВГ включались дети, которые имели оба данных расстройства одновременно. Группу контроля составили неврологически здоровые дети.

Таблица 1

Сравнение групп по исходным характеристикам

Показатели		ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Неврологически здоровые
<i>n</i>		120	38	72	190
Женский пол	%	25,0	16,2	13,9	34,2
	P^1	0,082	0,097	0,015	
Возраст	Годы ± среднеквадратичное отклонение	8,12±2,23	8,34±2,57	7,87±3,20	10,34±4,90
	P^1	0,003	0,025	0,01	

Примечание:¹ — различия только с контрольной группой.

У 31,7 % детей с ЛКН выявлялся СДВГ. У 51,3 % детей с СДВГ выявлялись расстройства из группы ЛКН.

Участники с ЛКН имели следующую структуру диагнозов: дисфазии развития — 66,7 %; дислексии — 55 %; дисграфии — 12,5 % (учитывались только те случаи нарушения письма, которые не сочетались с дислексией); диспраксии — 41,7 %; дискалькулии — 4,2 %; смешанное расстройство — 35 %; замедление нейродинамики — 39,2 %. 41,7 % детей этой группы имели другие парциальные когнитивные расстройства (например, недостаточность вербально-логического мышления, пространственного мышления, произвольного внимания и др.), не входившие в симптомокомплекс основного диагноза из групп ЛКН, но отдельный диагноз парциального когнитивного расстройства им не выставлялся, чтобы не противоречить принципам МКБ-10.

Таблица 2

Сопутствующие психоневрологические состояния у детей с ЛКН и СДВГ

Расстройство	ЛКН, $n = 120$	СДВГ, $n = 72$
Навязчивые привычные движения, %	22,5	36,1
Нарушения сна, %	10,8	11,1
Невротические реакции, %	10,0	6,9
Головные боли, %	9,2	6,9
Энурез, %	9,2	11,1
Бруксизм, %	5,8	9,7
Тики, %	5,3	5,7
Заикание, %	2,5	1,4
Неэпилептические пароксизмы, %	1,7	1,4
Энкопрез, %	1,7	2,7
Всего участников с расстройствами, %	49,2	56,9

Примерно половина участников с ЛКН и СДВГ имела сопутствующие нетяжелые нервно-психические расстройства, при этом их профиль для обеих групп имеет схожий характер.

3.3. Основные результаты исследования

3.3.1. Связь патологии с социально-демографическими факторами

Таблица 3

Различия в возрасте биологических родителей к моменту наступления беременности между группами патологии и контроля

Группы	Возраст биологической матери к моменту наступления беременности, годы			Возраст биологического отца к моменту наступления беременности, годы		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ЛКН	30,00 ¹	26,25	33,00	32,00 ²	29,00	35,00
ЛКН + СДВГ	31,00	28,00	33,00	33,00 ³	30,00	38,00
СДВГ	30,00 ⁴	27,00	33,00	34,00 ⁵	29,00	39,00
Здоровые	28,00	25,00	32,00	30,00	27,00	34,00

Примечание: показаны достоверные различия с группой контроля по критерию Крускала — Уоллиса (скорректированная значимость) — ¹ $p = 0,031$; ² $p = 0,022$; ³ $p = 0,014$; ⁴ $p = 0,032$; ⁵ $p = 0,000$.

Для всех групп патологии характерен более старший возраст обоих родителей — для ЛКН в среднем на 2 года. Максимальное возрастное различие от группы контроля отмечается в группе СДВГ для отцов — 4 года по медиане.

Достоверных различий между группами по уровням образования матери и отца к моменту наступления беременности и к моменту заполнения опросника получено не было. Не было получено различий между группами по составу семьи к моменту наступления беременности.

3.3.2. Связь патологии с факторами здоровья родителей

Хронические заболевания у матерей до наступления беременности чаще отмечались в группе ЛКН + СДВГ (41,9 % против 17,9 % у здоровых, $p = 0,015$) и в группе СДВГ (40,7 % против 17,9 %, $p = 0,001$). Среди хронических заболеваний наличие нарушения свертываемости крови у матерей до наступления беременности отмечалось чаще во всех группах патологии по сравнению со здоровыми: при ЛКН в 7,5 % (против 1 % у здоровых, $p = 0,01$), при ЛКН + СДВГ в 12,9 % ($p = 0,000$), при СДВГ в 8,5 % ($p = 0,002$). В группе ЛКН также чаще отмечалось наличие ожирения у матерей к моменту наступления беременности: 5,6 % против 0,1 % в группе здоровых ($p = 0,015$).

В группе СДВГ чаще отмечалось наличие гинекологической патологии к моменту наступления беременности (30,5 % против 16,0 %, $p = 0,041$). Наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности отмечалось чаще во всех группах патологии: при ЛКН в 6,45 % (против 2,1 % у здоровых, $p = 0,045$), при ЛКН + СДВГ в 16,1 % ($p = 0,000$), при СДВГ в 13,5 % ($p = 0,003$). Других достоверных связей получено не было.

Также чаще отмечались хронические заболевания у отцов к моменту наступления беременности в группе ЛКН + СДВГ (32,3 % против 11,6 % у здоровых, $p = 0,015$) и в группе СДВГ (27,5 % против 11,6 %, $p = 0,01$). Наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей достоверно чаще отмечалось во всех группах патологии: при ЛКН в 41,1 % (против 25,4 % у здоровых, $p = 0,01$), при ЛКН + СДВГ в 54,8 % ($p = 0,004$), при СДВГ в 50 % ($p = 0,001$). В группах ЛКН + СДВГ и СДВГ чаще фиксировалась хроническая патология у обоих родителей (19,4 % и 17,2 % соответственно против 3,7 % у здоровых, $p = 0,004$ и $0,001$).

3.3.3. Связь патологии с вредными для здоровья привычками родителей

В группе ЛКН несколько чаще отмечалось курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка: 28,8 % против 16,2 % ($p = 0,035$).

В группе ЛКН + СДВГ достоверно чаще отцы употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия ребенка: 19,4 % против 3,7 % у здоровых ($p = 0,004$). Также в группе ЛКН + СДВГ достоверно чаще употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия ребенка матери: 12,0 % против 1,6 % у здоровых ($p = 0,01$). Других достоверных различий получено не было.

3.3.4. Связь патологии с предшествующими и сопровождающими условиями беременности

Количество предыдущих беременностей и количество желанных, но невыношенных беременностей не отличалось между группами патологии и здоровыми детьми.

В группе СДВГ несколько чаще дети рождались у матерей первыми по счету: в 62,7 % случаях по сравнению с 44,2 % среди здоровых ($p = 0,039$).

Зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий зафиксировано чаще по сравнению с контролем во всех трех группах: в группе ЛКН — в 10 % случаев против 1,6 % среди здоровых ($p = 0,002$); в группе ЛКН + СДВГ — в 11,1 % случаев ($p = 0,028$); в группе СДВГ — в 11,8 % ($p = 0,002$).

Многоплодная беременность данным ребенком чаще отмечалась в группе СДВГ: 6,8 % против 0,5 % в группе контроля ($p = 0,003$).

В группе ЛКН родители чаще указывали на пункт «другое» в вопросе «Находилась ли будущая мама в момент беременности рядом с помещениями, где проводится ремонт?» в период с 18-й по 24-ю неделю беременности: 15,4 % против 2,3 %. Пункт «другое» исключал постоянный контакт с ремонтируемой квартирой, из родительских примечаний в большинстве случаев под этим пунктом указывались регулярные, но кратковременные визиты в ремонтируемые квартиры.

Не получено различий между группами по вопросу «Связана ли была работа/учеба в период беременности с резкими запахами?».

Не получено различий между группами по распределению ответов об интенсивности работы/учебы в период беременности.

Таблица 4

**Различия в распределении интенсивности стрессов беременной
между группами патологии и контроля**

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
7–12 недель	Отсутствовали	48,4	0,004	31,3	0,000	32,3	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,4	—	37,5	0,006	35,5	0,001	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	9,7	—	31,3	0,001	22,6	0,003	4,4
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	4,8	—	0	—	9,7	0,024	0,9
13–18 недель	Отсутствовали	51,8	0,01	50	—	46,2	0,014	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,6	—	35,7	0,026	30,8	0,011	8,8
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	3,6	—	0	—	11,5	0,019	0,9
19–24 недели	Отсутствовали	46,6	0,000	40	0,017	36,0	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	22,4	—	33,3	—	32,0	0,011	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	6,9	—	20,0	0,007	16,0	0,008	4,4
25–30 недель	Отсутствовали	49,2	0,011	40	0,028	37,0	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,7	0,036	26,7	—	25,9	0,012	8,8
31–36 недель	Отсутствовали	48,2	0,000	42,9	0,010	42,3	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	21,4	0,006	28,6	0,15	26,9	0,02	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	5,4	—	21,4	0,013	15,4	0,016	4,4

Окончание табл. 4

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
С 37-й недели	Отсутствовали	45,3	0,000	43,8	0,001	34,5	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	15,6	0,019	25,0	0,008	24,1	0,001	8,8
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	6,3	—	18,8	0,005	10,3	—	0,9

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля.

Все патологические группы показали на всем протяжении беременности более высокую частоту стрессовых реакций у беременных. Большей частью для всех групп патологии по сравнению с контролем характерно превалирование у беременных стрессов, не превышающих их уровень вне беременности. Одно или несколько серьезных стрессовых событий у беременных чаще отмечались в группах ЛКН + СДВГ и СДВГ.

Каждая из групп патологии показала специфику в отношении типологии стрессовых событий у беременных. В группе ЛКН чаще по сравнению контролем фиксировались следующие типы стрессовых событий: семейные конфликты (29 % против 17,4 %, $p = 0,044$) и все типы стрессовых событий в целом, за исключением ухода за детьми до 2 лет к моменту наступления беременности (85,5 % против 73,2 %, $p = 0,030$). Также матери детей с ЛКН чаще отмечали, что «в принципе склонны к переживаниям», что можно считать эквивалентом повышенной тревожности (29 % против 16,8 %, $p = 0,031$). В группе ЛКН + СДВГ чаще фиксировались переживания за близкого человека (25,8 % против 10,3 %, $p = 0,024$). В группе СДВГ чаще отмечались семейные конфликты (37,3 % против 17,4 %, $p = 0,004$) и переживания за исход беременности (33,9 % против 18,4 %, $p = 0,037$).

3.3.5. Связь патологии с течением беременности

Таблица 5

Различия в распределении патологических проявлений течения беременности между группами патологии и контроля

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
До 6-й недели	Анемия	10,4	—	25,9	0,016	24,0	0,003	7,4
7–12 недель	Две и более патологии	24,5	0,043	16,7	—	15,2	—	12,5
	Угроза прерывания	11,2	0,037	8,3	—	6,5	—	3,3
13–18 недель	Две и более патологии	21,7	0,033	13,0	—	14,3	—	9,9
	Анемия	16,3	—	21,7	—	23,8	0,013	7,9
	Угроза прерывания	11,2	0,16	8,3	—	7,0	—	2,6
	Нарушение свертываемости	6,1	0,36	4,2	—	2,3	—	1,3

Окончание табл. 5

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P ¹	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P ¹	Доля среди СДВГ, %	P ¹	Доля среди здоровых, %
19–24 недели	Две и более патологии	31,2	0,000	27,3	0,022	28,8	0,002	7,4
	Угроза прерывания	12,5	0,008	4,3	—	9,5	—	2,7
	Повышенный тонус матки	21,9	0,037	17,4	—	21,4	—	10,2
	Отеки	9,4	0,024	4,3	—	2,4	—	2,7
	Нарушение свертываемости крови	7,3	0,017	8,7	—	4,8	—	1,4
25–30 недель	Одна и более патологии	57,0	0,023	56,5	—	57,1	—	39,3
	Две и более патологии	30,1	0,000	21,7	—	31,0	0,003	10,3
	Угроза прерывания	10,8	0,012	8,7	—	14,3	0,003	2,1
	Отеки	17,2	0,039	8,7	—	14,3	—	6,9
	Нарушение свертываемости крови	8,7	0,018	13,0	0,025	7,1	—	2,1
	Прием женских гормоносодержащих препаратов	5,4	—	13,0	0,013	9,5	0,025	1,4
31–36 недель	Одна и более патологии	66,7	0,012	70,8	—	74,4	0,007	47,9
	Две и более патологии	36,5	0,000	37,5	0,024	39,5	0,001	13,7
	Повышенный тонус матки	18,8	0,008	12,5	—	20,5	0,014	6,2
	Избыточная прибавка веса	13,5	—	8,3	—	20,5	0,014	6,2
	Нарушение свертываемости крови	8,3	0,023	8,3	—	4,5	—	2,1
С 37-й недели	Две и более патологии	34,0	0,001	21,7	—	30,0	—	14,4

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля.

Начиная с 7-й недели, а более значимо с 19-й недели и далее на всем протяжении две и более патологии беременности достоверно чаще встречаются в группе ЛКН по сравнению с группой контроля (для СДВГ эта закономерность начинает проявляться чуть позже — с 13-й недели). Более того, при ЛКН большую часть второй половины беременности (с 25-й по 36-ю неделю) чаще регистрируется одна и более патологии беременности.

Угроза прерывания, отеки и нарушения свертываемости по отдельности чаще отмечаются при ЛКН на протяжении второго и третьего триместров, причем угроза прерывания уже с 7-й недели. При СДВГ помимо угрозы прерывания также чаще отмечаются состояния, требующие приема женских гормоносодержащих препаратов (с 24-й по 30-й неделю) и избыточная прибавка веса с 31-й недели.

3.3.6. Связь патологии с условиями и течением родов

Преждевременные роды чаще отмечались в группе СДВГ по сравнению с контролем: 14 % случаев против 2,6 % в группе нормы ($p = 0,002$). Но количественные показатели сроков родов (на какой неделе беременности наступили роды) в неделях не различались достоверно между группами.

По типу родов (самостоятельные, оперированные плановые и оперированные по экстренным показаниям), наличию/отсутствию и типу стимуляции родов, срокам отхождения

вод, применению вспомогательных пособий в родах, длительности родов — различий распределения частот между группами патологии и контроля получено не было.

Во всех группах патологии отмечалось более частое применение эпидурального наркоза в родах: при ЛКН в 36,4 % (против 21,6 % у здоровых, $p = 0,016$), при ЛКН + СДВГ в 51,9 % ($p = 0,004$), при СДВГ в 51,0 % ($p = 0,000$).

Патология состояния новорожденного в родах чаще отмечалась в группах ЛКН и СДВГ: при ЛКН в 28,7 % (против 21,6 % у здоровых, $p = 0,019$), при СДВГ в 36,0 % ($p = 0,003$). По разновидностям патологии достоверных различий получено не было, хотя дыхательная недостаточность и асфиксии имели тенденцию к большей частоте по сравнению со здоровыми при ЛКН и СДВГ.

Оценка АПГАР не различалась между группами.

3.3.7. Связь с состоянием новорожденного в ранний неонатальный период

Таблица 6

Распределение нарушенного самочувствия и патологических симптомов новорожденных на первой неделе жизни между группами патологии и контроля

Нарушенное самочувствие/симптомы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
	Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
Наличие нарушенного самочувствия/патологических симптомов в целом на первой неделе жизни, в т. ч.:	54,1	0,000	55,6	0,004	51,0	0,001	24,2
не сосал/вяло сосал грудь	16,5	0,000	18,5	0,01	19,6	0,000	3,7
беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал	14,7	0,002	14,8	—	9,8	—	3,7
был вялым, сонливым, было трудно разбудить	6,4	—	3,7	—	9,8	0,011	1,6
частые обильные срыгивания	9,2	0,002	11,7	0,007	7,8	0,012	1,1
ИВЛ	7,3	0,003	7,4	0,025	9,8	0,000	0,5
Симптоматика неврологического неблагополучия	32,1	0,000	37,0	0,000	33,3	0,000	9,5
Симптоматика неврологического неблагополучия за исключением частых обильных срыгиваний в качестве моносимптома	30,3	0,000	33,3	0,002	29,4	0,000	8,9

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля; к симптоматике неврологического неблагополучия относили наличие хотя бы одного из следующих проявлений: не сосал/вяло сосал грудь; беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал; мало спал, но был спокойным, «перепутал день и ночь»; был вялым, сонливым, было трудно разбудить; частые обильные срыгивания; судороги однократные; судороги многократные.

Во всех группах патологии высоко достоверно и существенно чаще отмечались нарушенное самочувствие/патологические симптомы в целом, а в частности — признаки неблагополучия неврологического круга. В целом признаки неврологического неблагополучия на первой неделе жизни наблюдались у 32,1 % детей с ЛКН, что примерно в 3,4 раза чаще среди здоровых детей. При ЛКН и СДВГ наиболее значимыми были проявления «не сосал/вяло сосал грудь», частые обильные срыгивания и ИВЛ после рождения. Изолированные сим-

птомы частых обильных срыгиваний составили очень низкий процент случаев неврологической симптоматики, поэтому их исключение из числа неврологических симптомов никак не поменяло генеральную закономерность отличий от группы контроля. Неврологические признаки неблагополучия и симптомы на первой неделе жизни достоверных различий между группами не показали.

3.4. Дополнительные результаты исследования

Тест повторной воспроизводимости родительских ответов показал, что совпадение первоначально и повторно заполненных ответов составило 97,88 %.

Те факторы, которые показывали тенденции к более частой представленности среди ЛКН, но не достигали достоверности различий, были проанализированы дополнительно на различия представленности между здоровыми и группой объединенной патологии (все случаи ЛКН и СДВГ). В объединенной группе патологии анемия с 13-й по 30-ю неделю беременности встречалась чаще чем в группе здоровых: 16,9 % против 7,9 % с 13-й по 18-ю ($p = 0,024$); 17,2 % против 8,2 % с 19-й по 24-ю ($p = 0,025$); 19,5 % против 10,3 % с 25-й по 30-ю ($p = 0,035$). Также в объединенной группе патологии у матерей до наступления беременности помимо нарушения свертываемости крови чаще отмечались хронические заболевания почек: 13,3 % против 3,8 % в группе здоровых ($p = 0,009$). В объединенной группе патологии недоношенность встречалась высоко достоверно чаще, чем в группе контроля: 10,6 % против 2,6 % ($p = 0,002$).

Была проведена оценка относительных шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму по самым значимым из выявленных факторов риска.

Таблица 7

Относительные шансы иметь ЛКН, а не неврологическую норму
при наиболее значимых факторах риска

Факторы риска	Отношение шансов	95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Необходимость в ИВЛ на первой неделе жизни	22,59	2,76	185,06
Частые обильные срыгивания на первой неделе жизни	9,49	2,04	44,18
Симптоматика неврологического неблагополучия на первой неделе жизни	5,60	2,91	10,76
Не сосал/вяло сосал грудь на первой неделе жизни	5,17	2,08	12,83
Две и более патологии течения беременности на 19–24-й неделях беременности	5,16	2,36	11,25
Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал на первой неделе жизни	4,49	1,79	11,32
Был вялым, сонливым, было трудно разбудить	4,28	1,08	16,90
Наличие патологии новорожденного в родах	2,207	1,242	3,922

Был проведен анализ бинарной логистической регрессии влияния на появление ЛКН модели комбинации факторов: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности, курение матери до наступления беременности,

гормональные нарушения у матери до наступления беременности, до беременности путем ВРТ, наличие стрессовых реакций матери с 19-й по 36-ю неделю беременности, тип стрессовой реакции «семейные конфликты» у матери в период беременности, две и более патологии беременности с 19-й по 36-ю неделю, неврологические симптомы у новорожденного на первой неделе жизни. Универсальные критерии коэффициентов построенной модели показали высокую значимость ($p = 0,005$), свидетельствующую о хорошей пригодности модели. Проверка согласия Хосмера — Лемешева показала максимально низкую значимость теста ($p = 1,0$), что означает очень хорошую работу модели. Согласно основному результату, прогностическая модель точно предсказывает распределение 92,5 % случаев между ЛКН и неврологической нормой (точно предсказывается 100 % случаев неврологической нормы и 80 % случаев ЛКН). Таким образом, чувствительность модели составляет 100 %, тогда как специфичность 80 %. R^2 Нэйджелкерка в сводке для модели составил значение 0,811; таким образом, 81 % вариабельности наличия или отсутствия ЛКН обусловлена комбинацией выделенных факторов (моделью). Также была протестирована прогностическая модель, которая исключала из вышеперечисленных ковариат беременность путем ВРТ и гормональные нарушения у матери до наступления беременности, т. к. эти более редкие факторы обуславливают более редкую встречаемость модели в практике. Данная потенциально более широко распространенная прогностическая модель способна правильно предсказать 87,5 % случаев (чувствительность 90,55, специфичность 81,8 %; R^2 Нэйджелкерка — 67,5 % вариабельности диагноза обеспечивается моделью; проверка согласия Хосмера — Лемешева — $p = 0,984$; универсальные критерии коэффициентов — $p = 0,011$).

4. Обсуждение

4.1. Резюме основного результата исследования

Установлено, что широкий ряд факторов: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности; нарушение свертываемости крови у матери к моменту наступления беременности; ожирение у матери к моменту наступления беременности; наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности; курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка; более старший возраст любого из родителей; беременность путем ВРТ; наличие стрессовых реакций на всем протяжении беременности; тип стрессовых реакций «семейные конфликты» при беременности; склонность к переживаниям у матери в целом; наличие двух и более патологий течения беременности с 7-й недели беременности и далее на всем ее протяжении; наличие хотя бы одной патологии беременности начиная с 24-й недели; угроза прерывания или отеки или нарушение свертываемости крови с 25-й недели беременности; наличие патологии новорожденного в родах в целом; наличие неврологических признаков нарушенного самочувствия новорожденного на первой неделе жизни; вялое сосание груди на первой неделе жизни; частые обильные срыгивания на первой неделе жизни; беспокойный сон на первой неделе жизни; пребывание на ИВЛ после рождения; наличие нарушенного состояния здоровья новорожденного в целом на первой неделе жизни связаны с более высоким риском легких когнитивных нарушений. Наиболее значимыми являются ранние неонатальные неврологические симптомы на первой неделе жизни, включая вялое сосание груди, частые обильные срыгивания, беспокойный сон, которыми обычно проявляются перинатальные поражения ЦНС, и необходимость в ИВЛ после рождения. Признаки невро-

логических нарушений в ранний неонатальный период имеют 32,1 % детей с ЛКН, коморбидные ЛКН и СДВГ, а также СДВГ в целом имеют сопоставимую представленность ранних неонатальных неврологических симптомов неблагополучия.

4.2. Ограничения исследования

Хороший результат проверочного теста повторной воспроизводимости родительских ответов свидетельствует в первую очередь об ответственном отношении родителей к заполнению опросника. Но это не снимает основное ограничение подобных исследований — субъективизм ретроспективной оценки самочувствия ребенка и различных ante- и интранатальных условий родителями. По нашему мнению, исходя из клинической практики, наибольший субъективизм и неточность сопровождают родительские оценки течения беременности, включая состояние плода, состояния новорожденного в родах и минимальных (но не явных) признаков неблагополучия в ранний неонатальный период. Таким образом, основной результат относительно явных неврологических симптомов на первой неделе жизни вряд ли мог быть завышен, а особенности течения беременности могут быть искажены в сторону недооценки реальных обстоятельств.

Также, несмотря на анонимность анкетирования, можно ожидать занижения ответов, подтверждающих вредные привычки родителей в угоду социально приемлемым ответам. Крайне редкое упоминание приема психоактивных веществ отцами, что отличается от популяционной статистики, может подтверждать данное ограничение. Не исключены отдельные случаи сокрытия факта использования ВРТ по соображениям избегания социально не приемлемой огласки по представлениям родителей.

4.3. Интерпретация результатов исследования

Сильной стороной исследования является тщательность процедуры регистрации когнитивных диагнозов, которая помимо неврологического осмотра включала специализированное когнитивное тестирование сразу в трех направлениях (нейропсихологическое, логопедическое и оценка интеллекта по Векслеру). Настолько же тщательно подходили к формированию контрольной группы, куда не включали детей даже с наличием легких изменений в неврологическом статусе, не говоря уже о тиках, головных болях и других распространенных в популяции нетяжелых симптомах, поведенческих жалобах родителей; кроме того, все кандидаты на включение в группу неврологически здоровых также прошли также нейропсихологическое и логопедическое тестирование. Столь беспрецедентно жесткий отбор в группы нормы и патологии позволяет рассчитывать на высокое соответствие результатов объективным реалиям.

Исследование показало, что достаточно большой ряд факторов здоровья родителей, условий и обстоятельств течения беременности и родов, а также состояния новорожденного могут быть отнесены к факторам риска ЛКН и СДВГ. Наиболее отчетливую связь с ЛКН, также как и с СДВГ, показывают симптомы неврологического неблагополучия и необходимость в ИВЛ на первой неделе жизни. Хорошо известно, что обозначенные симптомы неврологического неблагополучия в первую очередь сопряжены с перинатальными поражениями ЦНС [37, 38]. Хотя, с другой стороны, не исключено, что какое-то число неврологического неблагополучия могло быть вызвано антенатальными событиями до перинатального периода, но судя по тому, что недоношенность по результатам исследования не показала связи с ЛКН (в отличие от СДВГ), а патология беременности была более значимым фактором со второй половины беременности, т. е. уже с перинатального периода, этот механизм не следует рассматривать в качестве ведущего вклада в неврологическое неbla-

гополучие раннего неонатального периода. Значимость выявленных связей с антенатальными факторами существенно уступает связи с ранними неонатальными симптомами, что также предполагает основной вклад интранатальных событий в неврологическое неблагополучие неонатального периода. Большинство ЛКН верифицируется в младшем школьном возрасте, соответственно, все наблюдательные исследования по выявлению ante- и интранатальных рисков этого круга расстройств должны использовать или вспоминаемую информацию от родителей, или данные выкопировки из медицинской документации. В связи с известной практикой субъективизации выставления диагнозов нетяжелых перинатальных поражений ЦНС [38] и недостаточностью отображения неврологических симптомов в неонатальный период записи в медицинской документации не представляются в качестве надежного источника ретроспективной верификации неврологического состояния детей в неонатальный период. По этой причине на данный момент данные, предоставленные родителями о самочувствии детей, представляются более надежными и информативными. Таким образом, результаты нашего исследования наиболее достоверно свидетельствуют о том, что перинатальные поражения ЦНС, маркируемые в данном контексте симптомами неврологического неблагополучия, и, возможно, но сильно реже — антенатальные поражения ЦНС могут рассматриваться в качестве факторов риска ЛКН. С целью избежать неточности воспоминаний мы представили к родительскому выбору описания более явных, тяжелых неврологических симптомов. Поэтому мы предполагаем, что зафиксированные в нашем опроснике 32 % симптомов неврологического неблагополучия ниже реальной неврологической патологии в ранний неонатальный период при ЛКН, т. к. неявные и нетяжелые проявления остались не охваченными исследованием. Отношение шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму при неврологическом неблагополучии раннего неонатального периода составляет 5,60. Специфичность вклада неврологического неблагополучия в ЛКН становится очевидным, если обратить внимание и на отсутствие каких-либо связей с неневрологическими симптомами и проявлениями, которые также представлены в опроснике. Последние годы актуализировался интерес к последствиям легких гипоксически-ишемических энцефалопатий (ГИЭ) и недоношенности [39–41] и появились первые работы, которые показывают в отдаленных исходах легких ГИЭ снижение когнитивных функций, но в пределах нормального интеллекта — как раз соответствующие клиническим паттернам ЛКН [41–44]. Эти работы отталкиваются от серьезной доказательной базы перенесенных ГИЭ, но ограничиваются фиксацией когнитивных показателей у этих детей. Наше исследование противоположной направленности, когда имеется серьезная доказательная база наличия ЛКН и проводится ретроспективное восстановление перинатальных событий. Если рассматривать оба этих направления в комплексе, вклад легких ГИЭ в развитие ЛКН становится еще более очевидным. Что касается недоношенности, связь с ней показали СДВГ и объединенная группа патологии, что свидетельствует об имеющейся тенденции и для ЛКН, которая видимо получит доказательный статус по мере дальнейшего наращивания объема выборки.

Для неонатологов и неврологов может быть интересной информация, что в наибольшей степени среди ранних неонатальных неврологических симптомов при ЛКН проявляются частые и обильные срыгивания. Учитывая, что срыгивания могут быть связаны не только с неврологическим, но и с желудочно-кишечным и другим неблагополучием, мы сделали отдельный расчет, исключив из него все случаи, когда частые срыгивания были единственным симптомом неврологического неблагополучия. Этот вариант расчета все равно пока-

зал частоту неврологического благополучия в 30 %, который столь же высоко достоверно различался между ЛКН и контрольной группой. Среди всех выявленных факторов риска наиболее сильным является необходимость в ИВЛ, что естественно, т.к. необходимость в ИВЛ отражает выраженную тяжесть состояния новорожденного, в т.ч. неврологического генеза, изолированно или в комплексе с первичными дыхательными или сердечно-сосудистыми механизмами [38].

Кроме этого выявлено еще 16 других репродуктивно-демографических, анте- и интранатальных предикторов ЛКН, которые проявляются не столь сильно, но высоко достоверно и прочно, что заставляет рассматривать большинство из них в качестве потенциальных факторов риска и этиологических факторов, инициирующих во взаимодействии с другими факторами, т.е. полиэтиологически, патологию ЦНС, которая будет проявляться в будущем ЛКН. Хотя почти все эти факторы связаны с неблагополучием здоровья родителей и течением беременности и поэтому их потенциально негативные эффекты выглядят логичными, тем не менее относительно риска нетяжелых, но распространенных ЛКН они обычно не рассматриваются. Между тем наличие даже всего одной разновидности патологии беременности в третьем триместре, частота которой приближается в случае со здоровыми детьми к 50 %, выступает в роли не крупного фактора риска ЛКН, а наличие двух разновидностей патологии беременности на 19–25-й неделях уже сопряжено с отношением шансов иметь ЛКН в 5,16 раз. Следует обратить внимание на то, что угроза прерывания беременности, которую постфактум принято рассматривать прежде всего как ликвидированную угрозу прерывания, на самом деле может оставлять специфические отдаленные следы в ЛКН, как и отеки в середине беременности и нарушение свертываемости крови во второй ее половине. В этом аспекте данное исследование актуализирует в целом мотивы профилактической педиатрии и охраны репродуктивного здоровья, демонстрируя как в какой-то степени «привычные» факторы благополучия репродуктивного здоровья, включая хронические заболевания родителей, связаны через формирование когнитивных функций с низкой успешностью школьного обучения детей.

Безусловно, многие факторы, показавшие связь с ЛКН (такие как курение матерей до наступления беременности, ожирение у матери и др.), не могут однозначно претендовать на первичность и самостоятельность в этиологической причастности к ЛКН до проведения дополнительных статистических процедур исключения влияния на результат третьих факторов, которые будут проведены на последующем этапе исследования по мере наращивания выборки. Вместе с тем уже сейчас их можно выделять как ранние предикторы ЛКН, как и в отношении других, традиционно рассматриваемых врожденных неврологических расстройств.

Особого внимания требуют стрессовые расстройства. Существует большой разрыв между научными доказательствами связи материнских стрессов при беременности с негативными изменениями мозга и последующими нервно-психическими расстройствами [46–48] и аппликацией этих знаний в клиническую область. На практике материнские стрессы в период беременности считаются чем-то само по себе разумеющимся и, если в конкретном случае акушеры-гинекологи не находят прямой связи между стрессом и симптомами неблагополучия беременности, пристального внимания им не уделяется. В наш опросник мы специально включили в раздел интенсивности стрессовых реакций беременных наряду с другими, более очевидными, формулировку «Стрессы присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности», чтобы выделить для изучения эту внешне будничную

ситуацию. Неожиданно именно эта интенсивность проявлений стрессов наряду с наличием стрессовых реакций в целом показала связь с ЛКН на протяжении всех отмечаемых периодов беременности. Возможно, в этом случае мы имеем дело с влиянием третьих факторов, таких как повышенная тревожность или особенности нервной конституции и когнитивных функций матери, но в целом сама по себе вовлеченность в связь с ЛКН такого, казалось малозначащего уровня стрессового реагирования, свидетельствует о необходимости более пристального внимания клиницистов к проблеме стрессов беременных. Уже давно постулируется зависимость от стресса внутриутробного формирования нейрональной организации мозга и связь организации когнитивных функций ребенка с эмоциональной сферой [49]. В одном из внушающих доверие исследований зафиксированы структурные изменения мозга и легкие когнитивные нарушения у детей предшкольного возраста, напрямую связанные со стрессовыми реакциями беременных [50]. В данном контексте результаты нашего исследования позволяют рассматривать стрессы беременных в качестве фактора риска ЛКН.

Несмотря на то что результаты по выявленному фактору «беременность путем ВРТ» однозначны для всех групп патологии, пока сложно судить насколько связь с ЛКН этого фактора свободна от влияний других составляющих, например состояния репродуктивного здоровья матери. Тем не менее в аспекте практического развития ВРТ [51] наше исследование показывает необходимость более тщательного изучения долгосрочного здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, включая и оценку когнитивных функций детей, не демонстрирующих тяжелую неврологическую симптоматику.

Все самые существенные из выявленных факторов и большинство менее значимых факторов риска ЛКН в схожей степени связаны и с СДВГ. А объединение их в группу общей патологии приводило к появлению различий со здоровыми по тем факторам, которые не показывали различий изолировано в группах (хронические заболевания почек у матерей до беременности и анемии на протяжении большей части беременности). С учетом выявленной в нашем исследовании высокой коморбидности (31,7 % детей с ЛКН имеют СДВГ и половина детей с СДВГ имеют ЛКН) это позволяет рассматривать ЛКН и СДВГ в качестве близкородственных состояний. Вместе с тем при СДВГ имеется ряд специфических предикторов: привязанность к одному или нескольким серьезным стрессовым событиям у беременных, многоплодной беременности, перворожденности, преждевременным родам, отдельным патологическим кондициям беременности и хроническим заболеваниям матери. Существенная близость этих двух групп расстройств предопределяет внедрение в клиническую практику необходимости тестировать всех детей с СДВГ на предмет исключения сопутствующих ЛКН, а в случае выявленной коморбидности лечение должно направляться на все когнитивные звенья школьной неуспешности, а не только на купирование симптоматики СДВГ.

Ведущие из выявленных анте-, интра- и ранних неонатальных предикторов позволяют сформировать прогностическую модель риска ЛКН, которая способна правильно предсказать распределение 92,5 % случаев между ЛКН и неврологической нормой, что является очень высоким результатом, а более широко распространенный вариант данной модели позволяет правильно предсказать 87,5 % исходов. Этот результат позволяет рекомендовать к внедрению в практику детского здравоохранения учета комплекса выявленных предикторов для выделения групп риска ЛКН и их наблюдения уже с неонатального периода на предмет как можно более раннего выявления патологии. Вопрос же существенно бо-

лее ранней диагностики ЛКН в сравнении с текущими декларативно-регламентирующими установками МКБ-10 и DSM-5 приобретает особую актуальность в связи с открывающимися возможностями гораздо более эффективной лечебной помощи этой группе детей в раннем возрасте как можно ближе к перинатальным событиям, которые имеют важное этиологическое значение как минимум у трети детей с ЛКН.

5. Заключение

Результаты исследования показывают, что наряду с показанными ранее генетическими вкладами, перинатальное неврологическое неблагополучие и антенатальные факторы здоровья ребенка играют роль в развитии ЛКН. Модель комбинации выявленных факторов репродуктивного здоровья родителей, ante- и интранатальных факторов неблагополучия здоровья ребенка способна в зависимости от вариаций прогнозировать от 87,5 % до 92,5 % исходов между ЛКН и неврологической нормой. Результаты исследования актуализируют необходимость пересмотра устаревших официальных позиций по диагностике и ведению детей с ЛКН в сторону нацеленности на как можно более раннее выявление и лечение данной группы расстройств, предлагая инструменты выявления группы риска ЛКН. Также в клиническую практику следует внедрять необходимость тестирования всех детей с СДВГ на предмет исключения сопутствующих ЛКН с последующим изменением тактики ведения коморбидных вариантов этих расстройств. В очередной раз актуализируется вопрос важности охраны репродуктивного здоровья населения в целом и в частности (проблемы анемий, ожирения, нарушения свертываемости и пр.), оказывающего, как показывает исследование, влияние в том числе и на нюансы когнитивного функционирования детей.

Список источников | References

1. Maslova OI, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Mamedyarov AM., Lazarev ML, et al. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatric Pharmacology*. 2012; 9(6):72–78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.521>.
2. Kovtun OP, Meshchaninov VN, Tsyvian PB, Shcherbakov DL. Ontogenetic community of the problems of pediatrics and preventive geriatrics. *USMU Medical Bulletin*. 2019;(3–4):61–64. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/LCKPLO>.
3. Zavadenko NN, Nemkova SA. *Developmental disorders and cognitive dysfunctions in children with diseases of the nervous system: Scientific and practical guide*. Moscow: Special Publishing House of Medical Books; 2016. 360 p. (In Russ.).
4. Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(5):37–41. EDN: <https://www.elibrary.ru/OJRPRH>.
5. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, Esser G, Schmidt MH. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;9(3):186–194. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007870070042>.
6. Norbury CF, Gooch D, Wray C, Baird G, Charman T, Simonoff E, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: Evidence from a population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(11):1247–1257. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>.
7. Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Schaid DJ, Jacobsen SJ. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(11):1081–1092. DOI: <https://doi.org/10.4065/76.11.1081>.
8. Karkashadze GA, Gogberashvili TY, Konstantinidi TA, Kaytukova EV, Vishneva EA, et al. A single-stage population-based study of the prevalence of mild cognitive impairment in children of secondary school age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):329–347. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>.
9. Bishop DV. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS One*. 2010;5(11):e15112. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015112>.

10. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1997;40(6):1245–1260. DOI: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>.
11. Zavadenko NN. *Hyperactivity and attention deficit in childhood: Textbook*. 2nd ed. Moscow: Yurait, 2019. 274 p. (In Russ.).
12. Zavadenko NN. Neurodevelopmental Disorders in Children: Neuroplasticity and Possibilities of Nootropic Pharmacotherapy. *Neirohimiia*. 2023;40(2):146–156. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S102781332302022X>.
13. Zavadenko NN. Speech disorders in children: Early diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(12):119–125. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121119-125>.
14. Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN, Fateeva VV. Neurodevelopmental disorders in children and the possibilities of their pharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11–2):38–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111238>.
15. Nemkova SA, Boldyrev VG. Early differential diagnosis and restorative treatment of cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):24–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401124>.
16. Pal'chik AB, Pashkov AYu, Petrova NA, Pervunina TM, Saveleva NA. Mild neurological dysfunction as a marker of cognitive and behavioral disorders in children. *Special Education*. 2021;(1):167–169. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26170/1999-6993_2021_01_13.
17. Skvortsov IA. *Illustrated developmental neurology*. MEDpress-Inform; 2014. 352 p. (In Russ.).
18. Bykova O, Shatilova N, Platonova A, Kvasova O, Khachatryan L, Batysheva T. Neurotrophic correction of neuropsychological functional disorders in children and adolescents at the pediatric stage of ambulatory medical care. *Physician*. 2016;(8):67–73. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/WMMYHR>.
19. Zykov VP, Komarova IB. Development of speech disorders in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):106–110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111106>.
20. Zykov VP, Komarova IB. Diagnosis, pathogenesis and treatment of attention deficiency syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):22–29. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306122>.
21. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA. Clinical and psychophysiological manifestations of dyscalculia in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9–2):62–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209262>.
22. Chutko LS, Yakovenko EA, Surushkina SYu, Anisimova TI, Cherednichenko DV, Didur MD, et al. Clinical and neurophysiological manifestations of sluggish cognitive tempo in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5):120–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124051120>.
23. Voronkov BV. *Child and adolescent psychiatry*. Science and Technology; 2009. 240 p. (In Russ.).
24. Makarov IV. *Child psychiatry. A guide for physicians*. Science and Technology; 2019. 992 p. (In Russ.).
25. Shevchenko YuS. *Child and adolescent psychiatry: Clinical lectures for professionals*. Medical Information Agency; 2017. (In Russ.).
26. Bishop DV. The interface between genetics and psychology: lessons from developmental dyslexia. *Proceedings Royal Society B*. 2015;282(1806):20143139. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3139>.
27. Rudolph JM, Leonard LB. Early language milestones and specific language impairment. *Journal of Early Intervention*. 2016;38(1):41–58. DOI: <https://doi.org/10.1177/1053815116633861>.
28. Benchek P, Igo RP Jr, Voss-Hoynes H, Wren Y, Miller G, Truitt B, et al. Association between genes regulating neural pathways for quantitative traits of speech and language disorders. *npj Genomic Medicine*. 2021;6(1):64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00225-5>.
29. Eising E, Vito A, Mabie HL, Campbell TF, Shriberg LD, Fisher SE. Genome sequencing of idiopathic speech delay. *Human Mutation*. 2024;2024:9692863. DOI: <https://doi.org/10.1155/2024/9692863>.
30. van Wijngaarden V, de Wilde H, Mink van der Molen D, Petter J, Stegeman I, Gerrits E, et al. Genetic outcomes in children with developmental language disorder: A systematic review. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1315229. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1315229>.
31. Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, Greenhalgh T; CATALISE-2 consortium. Phase 2 of CATALISE: A multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(10):1068–1080. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12721>.
32. Margari L, Buttiglione M, Craig F, Cristella A, de Giambattista C, Matera E, et al. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurology*. 2013;13:198. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>.

33. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: Comorbidity and impact on quality of life. *Research in Developmental Disabilities*. 2013;34(2):756–763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>.
34. Cheng HC, Chen HY, Tsai CL, Chen YJ, Cherng RJ. Comorbidity of motor and language impairments in pre-school children of Taiwan. *Research in Developmental Disabilities*. 2009;30(5):1054–1061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.02.008>.
35. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2014;16:235–266. PMID: <https://pubmed.gov/24214656>.
36. Gordon KR, Lowry SL, Ohlmann NB, Fitzpatrick D. Word learning by preschool-age children: Differences in encoding, reencoding, and consolidation across learners during slow mapping. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2022;65(5):1956–1977. DOI: https://doi.org/10.1044/2022_JSLHR-21-00530.
37. Kovtun OP, Gulyaeva SP, Beikin Ya B, Androsova LA, Varlamova ER. Clinical and immunological aspects of the course of perinatal CNS damage in infants. *Bulletin of the Ural State Medical Academy*. 2004;(14):27–28. (In Russ.).
38. Palchik AB, Shabalov N. P. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns*. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 263 p. (In Russ.).
39. Vandormael C, Schoenhals L, Hüppi PS, Filippa M, Borradori Tolsa C. Language in preterm born children: Atypical development and effects of early interventions on neuroplasticity. *Neural Plasticity*. 2019;2019:6873270. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6873270>.
40. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome — a systematic review. *Early Human Development*. 2018;120:80–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007>.
41. Belyaeva IA, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Efendieva KE, Arimova PS, Molodchenkov AI, et al. Predictors of cognitive defects and its prevention capabilities in premature infants. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(4):318–327. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2164>.
42. Aoki Y, Kono T, Enokizono M, Okazaki K. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: A retrospective, observational study. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):224. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02688-y>.
43. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(1):48–55. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4011>.
44. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG. Grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160659. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0659>.
45. van Kooij BJ, van Handel M, Nievelstein RA, Groenendaal F, Jongmans MJ, de Vries LS. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9-to 10-year-old children with neonatal encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(2):221–227.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.016>.
46. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(6): E1526–E1533. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2006>.
47. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011;52(2):119–129. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x>.
48. Bailey NA, Davis EP, Sandman CA, Glynn LM. DHEA: A neglected biological signal that may affect fetal and child development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2024;65(9):1145–1155. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13952>.
49. Bell MA, Wolfe CD, Diaz A, Liu R. Cognition and emotion in development. In: LoBue V, Pérez-Edgar K, Buss KA (eds.). *Handbook of emotional development*. Cham: Springer; 2019. P. 375–403. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-17332-6_15.
50. Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology*. 2012;95(1):7–21. DOI: <https://doi.org/10.1159/000327017>.
51. Plaksina AN, Kovtun OP, Oshkordina AA, Shelyakin VA. Health of children born with assisted reproductive technologies and approaches to assessing the economic potential of ART. *Practical Medicine*. 2021;19(2):43–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-2-43-50>.

ORCID*s*

Георгий А. Каркашадзе | Georgiy A. Karkashadze — <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Лейла С. Намазова-Баранова | Leila S. Namazova-Baranova — <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Ольга П. Ковтун | Olga P. Kovtun — <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Любовь В. Рычкова | Lyubov V. Rychkova — <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Елена В. Кайтукова | Elena V. Kaitukova — <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Наталья С. Сергиенко | Natalia S. Sergienko — <https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Юлия В. Нестерова | Yulia V. Nesterova — <https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Наталья Е. Сергеева | Natalia E. Sergeeva — <https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Тинатин Ю. Гогберашвили | Tinatin Yu. Gogberashvili — <https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Инесса А. Поваляева | Inessa A. Povalyaeva — <https://orcid.org/0000-0002-1825-5963>

Елена А. Вишнева | Elena A. Vishneva — <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Татьяна А. Калюжная | Tatiana A. Kalyuzhnaya — <https://orcid.org/0000-0002-8682-1840>

Оксана М. Драпкина | Oksana M. Drapkina — <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Рукопись получена: 15 мая 2025. Одобрена после рецензирования: 16 июня 2025. Принята к публикации: 25 июня 2025.

Received: 15 May 2025. Revised: 16 June 2025. Accepted: 25 June 2025.

УДК 616-022.7:616.24-002-078

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.104>

<https://elibrary.ru/QPQFHO>



Сыпь и мукозит у детей, ассоциированные с *Mycoplasma pneumoniae*

Светлана Викторовна Халиуллина¹, Юрий Александрович Тюрин^{1,2}✉, Ирина Венидиктовна Николаева¹, Владимир Алексеевич Анохин¹, Валерий Александрович Поздняк¹, Дарья Евгеньевна Доловскова³, Лилия Масгутовна Зиятдинова⁴, Марат Ринатович Гатауллин³

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

³ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А. Ф. Агафонова, Казань, Россия

⁴ Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия

✉ tyurin.yurii@yandex.ru

Аннотация

Введение. Около 25 % случаев респираторного микоплазмоза протекает с поражением кожи и слизистых оболочек. Патогенез этих поражений до конца не ясен. Различия патоморфологических изменений, по-видимому, определяют разнообразие клинических вариантов заболевания.

Цель работы — представить клинические наблюдения за пациентами с острой инфекцией дыхательных путей, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у которых зарегистрированы поражения слизистых оболочек и кожи в соответствии с определением случая типичного MIRM (сыпь и мукозит, вызванные *M. pneumoniae*, — от англ. *M. pneumoniae*-induced rash and mucositis).

Материалы и методы. Проанализировано два клинических случая поражения кожи и слизистых, ассоциированных с *M. pneumoniae*, у детей, проходивших лечение в инфекционном стационаре.

Обсуждение. Эпидермолитические дерматиты могут развиваться у пациентов с поражениями респираторного тракта, обусловленными *M. pneumoniae*, и, как было принято считать ранее, проявляться различными вариантами кожно-слизистых поражений: синдромом Стивенса — Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом, многоформной экссудативной эритемой. В 2015 г. предложен новый термин MIRM, который определил четкую связь поражений кожи и слизистых с конкретным возбудителем. Дифференциальный диагноз этих синдромов сложен, но, согласно определению, MIRM развивается на фоне респираторных поражений, преимущественно у подростков, и имеет более легкое течение и лучший прогноз, чем при синдроме Стивенса — Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе.

Заключение. Перечень диагностических исследований для детей с пневмониями, сопровождающимися слизисто-кожными высыпаниями, должен включать в себя выявление маркеров *M. pneumoniae* для постановки диагноза MIRM, поскольку это определит необходимый спектр лечебных мероприятий.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, поражение респираторного тракта, MIRM, мукозит, экзантема, дети

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

Соответствие принципам этики. Законные представители пациентов заполнили информированное добровольное согласие на публикацию статьи в анонимном виде. Фотоматериалы представлены с разрешения пациентов и их законных представителей. Публикация статьи одобрена на заседании локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета (протокол № 12 от 26 декабря 2024 г.), а исследования, описанные в статье, проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Сыпь и мукозит у детей, ассоциированные с *Mycoplasma pneumoniae* / С. В. Халиуллина, Ю. А. Тюрин, И. В. Николаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 104–116. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.104>. EDN: <https://elibrary.ru/QPQFHO>.

Rash and Mucositis in Children Associated with *Mycoplasma pneumoniae*

Svetlana V. Khaliullina¹, Yury A. Tyurin^{1,2}✉, Irina V. Nikolaeva¹, Vladimir A. Anokhin¹, Valery A. Pozdnyak¹, Daria E. Dolovskova³, Liliya M. Ziyatdinova⁴, Marat R. Gataullin³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

³ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A. F. Agafonov, Kazan, Russia

⁴ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉ tyurin.yurii@yandex.ru

Abstract

Introduction. About 25 % of respiratory mycoplasmosis cases involve skin and mucous membrane lesions. The pathogenesis of these lesions is not completely clear. Differences in pathomorphological changes apparently determine the diversity of clinical variants of the disease.

The aim of the work is to present clinical observations of patients with acute respiratory tract infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*, who had lesions of the mucous membranes and skin in accordance with the definition of a typical MIRM (*M. pneumoniae*-induced rash and mucositis) case.

Materials and methods. Two clinical cases of skin and mucous membrane lesions associated with *M. pneumoniae* in children treated in an infectious diseases hospital were analyzed.

Discussion. Epidermolytic dermatopathies can develop in patients with respiratory tract lesions caused by *M. pneumoniae* and, as was previously believed, manifest themselves in various variants of mucocutaneous lesions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme exudative. In 2015, a new term MIRM was proposed, which defined a clear connection between skin and mucosal lesions and a specific pathogen. Differential diagnosis of these syndromes is complex, but, according to the definition, MIRM develops against the background of respiratory lesions, mainly in adolescents and has a milder course and a better prognosis.

Conclusion. The list of diagnostic tests for children with pneumonia accompanied by mucocutaneous rashes should include the detection of *M. pneumoniae* markers to establish a diagnosis of MIRM, since this will determine the necessary range of treatment measures.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory tract infection, MIRM, mucositis, exanthema, children

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

Conformity with the principles of ethics. The patients' legal representatives completed an informed voluntary consent for the publication of the article anonymously. Photographic materials are presented with the permission of the patients and their legal representatives. The publication of the article was approved at a meeting of the local ethics committee of Kazan State Medical University (protocol No. 12 dated 26 December 2024), and the studies described in the article were conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki.

For citation: Khaliullina SV, Tyurin YuA, Nikolaeva IV, Anokhin VA, Pozdnyak VA, Dolovskova DE, et al. Rash and mucositis in children associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):104–116. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.104>. EDN: <https://elibrary.ru/QPQFHO>.

Список сокращений

ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа

ВПГ — вирус простого герпеса

ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА — иммуноферментный анализ

КП — коэффициент позитивности

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РКИБ — Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А. Ф. Агафонова (Казань, Россия)

РНК — рибонуклеиновая кислота

ЦМВ — цитомегаловирус

ЕМ — многоформная экссудативная эритема (англ. erythema multiforme)

Igs — иммуноглобулины (англ. immunoglobulins)

MIRM — сыпь и мукозит, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* (англ. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, MIRM)

PV B19 — парвовирус B19 (англ. parvovirus B19)

SARS-CoV-2 — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SJS — синдром Стивенса — Джонсона (англ. Stevens — Johnson syndrome)

SpO₂ — периферическое насыщение кислородом (англ. peripheral oxygen saturation)

TEN — токсический эпидермальный некролиз (англ. toxic epidermal necrolysis)

Введение

Традиционно *Mycoplasma pneumoniae* относится к респираторным патогенам, ответственным за развитие 10–40 % внебольничных пневмоний у детей, однако известно, что примерно у четверти заболевших, возможны и внелегочные проявления заболевания [1–3]. Описаны случаи поражения кожи и слизистых, центральной нервной системы (менингоэнцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, мозжечковая атаксия), сердца (миокардит, перикардит), суставов (олигоартрит, синдром Рейтера), печени (гепатит) и пр., которые ряд экспертов объединяет общим термином «внелегочные заболевания, связанные с *M. pneumoniae*» (англ. *M. pneumoniae*-related extra-pulmonary diseases) [4–7]. Тем не менее чаще всего внелегочный микоплазмоз характеризуется изменениями кожи и слизистых. Т.Н. Канаван и др. (англ. T.N. Canavan et al., 2015) проанализировали 202 случая слизисто-кожных поражений у пациентов с микоплазмозом и предложили новый термин «сыпь и мукозит, вызванные *M. pneumoniae*» (англ. *M. pneumoniae*-induced rash and mucositis, MIRM) [3]. Согласно литературным данным, MIRM в настоящее время считается самым частым внелегочным проявлением инфекции, но с *M. pneumoniae* связывают и другие варианты поражения кожи и слизистых: узловатую эритему, синдром Стивенса — Джонсона (англ. Stevens — Johnson syndrome, SJS), изолированные поражения только слизистых (мукозиты, ассоциированные с *M. pneumoniae* (англ. *M. pneumoniae*-associated mucositis)) и др. [8–10].

Патогенез этих поражений до конца не ясен. Исследователи предполагают несколько механизмов: прямое цитопатическое действие возбудителя и его токсинов; реакцию гиперчувствительности замедленного типа; молекулярную мимикрию между молекулами адге-

зии *M. pneumoniae* P1 и кератиноцитами хозяина [4, 9]. Различия патоморфологических изменений, по-видимому, определяют разнообразие клинических вариантов заболевания.

Цель работы — представить клинические наблюдения за пациентами с острой инфекцией дыхательных путей, вызванной *M. pneumoniae*, у которых наблюдались поражения слизистых оболочек и кожи в соответствии с определением случая типичного MIRM.

Клинический случай 1

Пациент М. (мальчик 12 лет) поступил в стационар на 10-й день болезни с жалобами на насморк, кашель и появление афт слизистых ротовой полости, гиперемию и отечность кожи и слизистых в области половых органов, пятнисто-папулезную и везикулезную сыпь.

Заболевание началось остро с повышения температуры до 38 °С, ринита с необильным серозным отделяемым, сухого кашля. Лихорадка на 2-й день болезни достигла 39 °С, фебрильные значения сохранялись в течение всего периода до госпитализации. Температура снижалась на фоне приема антипиретиков. На 7-й день болезни на слизистой оболочке полости рта, губах появились болезненные афты, невыраженный отек, покраснение кожи в области головки полового члена. Примерно в это же время на коже живота, спины, плеч, лица появились дискретные единичные пятнисто-папулезные и везикулезные высыпания на гиперемизированном фоне, сопровождающиеся выраженным зудом. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение Республиканской клинической инфекционной больницы имени профессора А. Ф. Агафонова (Казань; РКИБ). На догоспитальном этапе заболевания мальчик получал только симптоматическую терапию: жаропонижающие (парацетамол и ибупрофен) в таблетках, сосудосуживающие капли в нос, участковый педиатр ребенка не осматривал.

Анамнез жизни — без особенностей: хронических заболеваний нет, на диспансерном учете не состоит, вакцинирован по календарю. Аллергологический анамнез не отягощен, реакций на лекарственные препараты не было. Подобная клиническая симптоматика возникла впервые. Из перенесенных заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), ветряная оспа. За пределы обычного проживания не выезжал. Дома все здоровы. В школе есть случаи заболевания ОРВИ среди одноклассников.

При поступлении общее состояние оценено как средней тяжести за счет инфекционно-токсического синдрома, поражения кожи, слизистой ротовой полости и половых органов, катарально-респираторного синдрома. Масса тела — 41 кг; рост — 161 см; температура тела — 36,6 °С; частота сердечных сокращений — 104 уд./мин.; частота дыхательных движений — 20 в мин.; артериальное давление — 110/70 мм рт. ст.; SpO₂¹ — 99%. Активен, в сознании. От еды отказывается из-за болевого синдрома вследствие поражения слизистой рта. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные; на лице, конечностях, туловище — единичные, дискретные, пятнисто-папулезные и везикулезные высыпания диаметром до 0,5–0,7 см, сопровождающиеся зудом (рис. 1). Красная кайма губ гиперемизована, отечна с участками изъязвления, покрытыми фибринозной пленкой. Осмотр ротовой полости затруднен из-за выраженной болезненности, проявлений ангулярного хейлита. Слизистая ротовой полости гладкая, блестящая. На слизистой губ, щек, неба, языка — множественные неглубокие афты с ровными краями диаметром около 0,5–1,5 см. Пальпируются переднешейные лимфоузлы диаметром 0,5–0,8 см, подвижные, эластичные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено за счет заложенности и необильных слизистых

¹ SpO₂ — периферическое насыщение кислородом (англ. peripheral oxygen saturation).

выделений. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. Кашель влажный, продуктивный. Со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта изменений не выявлено. На коже головки полового члена гиперемия диаметром около 2 см, сопровождающаяся зудом. Физиологические отправления не нарушены.

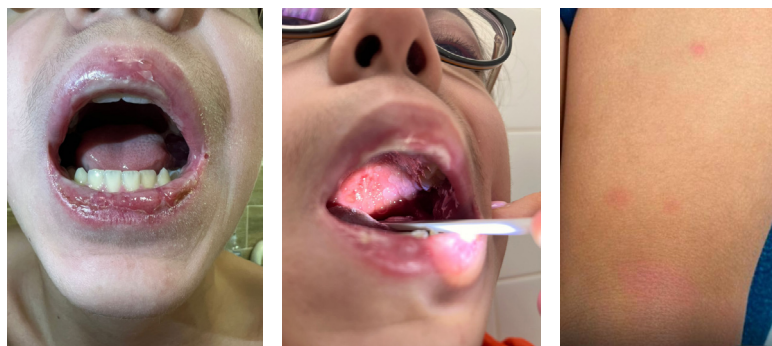


Рис. 1. Пациент М. (мальчик 12 лет). Микоплазменная инфекция (бронхит, MIRM), 8-й день болезни (фото Д. Е. Доловской)

При осмотре в приемно-диагностическом отделении с учетом данных анамнеза и клинического осмотра поставлен диагноз — герпетическая инфекция, кожно-слизистая форма, афтозный стоматит.

По результатам обследования, проведенного в стационаре, у пациента исключена герпетическая (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), парвовирусная (PV B19)¹, энтеровирусная инфекции (табл. 1). При серологическом обследовании обнаружены маркеры микоплазменной инфекции IgM (КП = 2,871) и IgG (КП = 7,858)²; бактериологическом исследовании носоглоточного смыва рост патогенной флоры не выявлен.

В анализе периферической крови выявлен умеренный тромбоцитоз. В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено.

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациента М. (мальчика 12 лет)

Показатель	Результаты		Референсные значения
	при поступлении (11-й день болезни)	на 17-й день болезни	
Общеклинический анализ крови ¹			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,30	6,80	6,00–11,00
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,10	3,50	1,50–7,00
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,98	2,36	1,00–3,70
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,82	0,64	0–0,70
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л	0,36	0,26	0–0,40
Базофилы, ×10 ⁹ /л	0,04	0,06	0–0,10

¹ ВПГ-1, ВПГ-2 — вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов; ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа; PV B19 — парвовирус B19 (англ. parvovirus B19).

² Igs — иммуноглобулины (англ. immunoglobulins); КП — коэффициент позитивности.

Окончание табл. 1

Показатель	Результаты		Референсные значения
	при поступлении (11-й день болезни)	на 17-й день болезни	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,74	4,81	4,00–4,50
Гемоглобин, г/л	130	133	110–140
Гематокрит, %	36,00	38,00	34,00–47,00
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	447	452	100–400
Биохимический анализ крови			
Билирубин общий, мк-моль/л	5,80	5,70	5,00–21,00
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	15,00	16,70	0–40,00
Аспаргатаминотрансфераза, ЕД/л	25,40	19,70	0–50,00
Мочевина, ммоль/л	4,70	5,20	2,50–6,00
Креатинин, мкмоль/л	47,00	46,80	23,00–68,00
Глюкоза, ммоль/л	6,90	4,90	3,30–5,60
С-реактивный белок, мг/л	<2,00	<2,00	0–5,00
Метод амплификации нуклеиновых кислот (включая ПЦР) — смыв из носоглотки или кровь			
ДНК/РНК возбудителей ОРВИ, в т. ч. РНК гриппа, SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки	Не обнаружена		Не обнаружена
ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 (кровь), ВПГ-1, ВПГ-2 (кровь, слюна)	Не обнаружена		Не обнаружена
ДНК PV B19 (кровь)	Не обнаружена		Не обнаружена
РНК энтеровирусов (смыв из носоглотки, фекалии)	Не обнаружена		Не обнаружена
Серологические методы исследования (ИФА)			
Антитела IgM к капсидному антигену ВЭБ	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgM к ЦМВ	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgM, IgG к <i>M. pneumoniae</i>	Выявлены IgM (КП = 2,871), IgG (КП = 7,858)		КП ≥1,1 — положительный результат ¹
Антитела IgM, IgG к <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgG к PV B19	Не обнаружены		Не обнаружены

Примечания: ¹ анализ проведен на наборах реагентов *Mycoplasma pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ (кат. № D-4366), *Mycoplasma pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ (кат. № D-4362) (АО «Вектор-Бест», Россия); ПЦР — полимеразная цепная реакция; ИФА — иммуноферментный анализ; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; SARS-CoV-2 — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (англ. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка в медиобазальных отделах обоих легких за счет периваскулярных и перибронхиальных изменений.

С учетом клинической картины и данных лабораторного обследования выставлен диагноз — микоплазменная инфекция: острый бронхит, MIRM, среднетяжелая форма.

Ребенок получил лечение: кларитромицин по 250 мг 2 раза в день (перорально), орошение зева хлоргексидином, глюкокортикостероиды (преднизолон 1–2 мг/кг, внутривенно), инфузионную терапию (глюкозо-солевые растворы), антигистаминные препараты, муколитики и антиконгестанты. На фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Через 7 дней сыпь на коже, отек и гиперемия в области головки полового члена полностью купировались, наблюдалась эпителизация эрозий на слизистой ротовой полости. Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 2

Пациент К. (мальчик 9 лет) поступил в стационар на 11-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38–39 °С, редкий кашель. Осмотрен педиатром на 6-й день болезни — назначен кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки, амброксол. На фоне приема антибактериального препарата лихорадка купировалась. На 8-й день болезни у ребенка появились припухлость периорбитальной области, гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер, выраженный зуд. Одновременно с поражением глаз на туловище и конечностях появилась сыпь, которую мама ребенка описала как «пузырьки на красном основании». Элементы сыпи также сопровождались выраженным зудом. На 10-й день от начала заболевания к вышеописанным симптомам присоединилась боль в животе, что потребовало консультации хирурга. Острая хирургическая патология исключена. Ребенок госпитализирован в РКИБ.

Анамнез жизни — без особенностей. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ. Страдает аллергией на домашнюю пыль, шерсть животных в форме аллергического ринита. У обоих родителей — бронхиальная астма. Реакций на лекарственные препараты ранее не было. Подобная клиническая симптоматика возникла впервые. Контакт с инфекционными больными отрицает, за пределы Казани не выезжал.

При поступлении общее состояние оценено как средней тяжести за счет экзантемы, поражения слизистых, катарально-респираторного синдрома, конъюнктивита. Масса тела — 32 кг; рост — 140 см; температура тела — 37,4 °С; частота сердечных сокращений — 105 уд./мин.; частота дыхательных движений — 22 в мин.; артериальное давление — 106/66 мм рт. ст.; SpO₂—97%. Вялый, в сознании. Аппетит снижен. На коже лица, живота, спины, конечностей — папулезно-везикулезная сыпь (рис. 2), элементы диаметром до 2 см, розового цвета, плоские, плотные при пальпации, склонные к центробежному росту, с венчиком гиперемии по краям (симптом «мишени»). В центре отдельных элементов — везикулы и небольшие буллы с прозрачным содержимым, некоторые подсохшие в корочки. Выраженный зуд. На шее — единичные пустулы. Область глаз несколько отечна, конъюнктивы гиперемированы. Красная кайма губ гиперемирована, отечна. Слизистая ротовой полости гладкая, блестящая. На слизистой щек, неба, языка — единичные эрозии диаметром до 1 см. Осмотр ротовой полости затруднен из-за выраженной болезненности при попытке открыть рот. Конъюнктивы глаз умеренно гиперемированы. Отделяемого из глаз нет. Ребенок жалуется на сухость и дискомфорт, легкий зуд, некомфортно смотреть на свет.

Пальпируются тонзиллярные лимфоузлы диаметром до 1 см, подвижные, эластичные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено за счет обильных слизистых выделений. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, обильные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах слева. Кашель влажный, малопродуктивный. Со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем изменений не выявлено. При пальпации живота — умеренная болезненность в параумбиликальной области. Слизистая оболочка половых органов — без высыпаний. Физиологические отправления не нарушены.



Рис. 2. Пациент К. (мальчик 9 лет). Микоплазменная инфекция (левосторонняя нижнедолевая пневмония, MIRM), 11-й день болезни (фото Д. Е. Доловской)

При поступлении ребенку выставлен предварительный диагноз — внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести; дыхательная недостаточность — 0; двусторонний конъюнктивит; мукозит; герпетическая инфекция (?); EM¹ (?); SJS (?).

В анализе периферической крови при поступлении выявлен тромбоцитоз. В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациента К. (мальчика 9 лет)

Показатель	Результаты		Референсные значения
	при поступлении (11-й день болезни)	на 22-й день болезни	
Общеклинический анализ крови			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11,90	8,79	6,00–11,00
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	8,7	7,6	1,5–7,0
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,83	3,39	1,00–3,70
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,86	1,17	0–0,70
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л	0,44	0,48	0–0,40
Базофилы, ×10 ⁹ /л	0,07	0,06	0–0,10
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,26	6,19	4,00–4,50
Гемоглобин, г/л	143	165	110–140
Гематокрит, %	40,90	45,30	34,00–47,00

¹ EM — многоформная экссудативная эритема (англ. erythema multiforme).

Окончание табл. 2

Показатель	Результаты		Референсные значения
	при поступлении (11-й день болезни)	на 22-й день болезни	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	557	355	100–400
Биохимический анализ крови			
Билирубин общий, мкмоль/л	7,20	6,30	5,00–21,00
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	28,70	14,00	0–40,00
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	36,20	11,00	0–50,00
Мочевина, ммоль/л	2,50	4,70	2,50–6,00
Креатинин, мкмоль/л	54,00	47,00	23,00–68,00
Глюкоза, ммоль/л	4,90	5,44	3,30–5,60
С-реактивный белок, мг/л	2,77	<2,00	0–5,00
Метод амплификации нуклеиновых кислот (включая ПЦР) — смыв из носоглотки или кровь			
ДНК/РНК возбудителей ОРВИ, в т. ч. РНК гриппа, SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки	Не обнаружена		Не обнаружена
ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 (кровь), ВПГ-1, ВПГ-2 (кровь, слюна)	Не обнаружена		Не обнаружена
ДНК <i>M. pneumoniae</i> в мокроте	Обнаружена		Не обнаружена
Серологические методы исследования (ИФА)			
Антитела IgM к капсидному антигену ВЭБ	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgM к ЦМВ	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgM, IgG к <i>M. pneumoniae</i>	Выявлены IgM (КП = 3,524), IgG (КП = 2,731)		КП ≥1,1 — положительный результат
Антитела IgM, IgG к <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Не обнаружены		Не обнаружены
Антитела IgG к PV B19	Не обнаружены		Не обнаружены

Примечания: общехимический анализ крови проведен на наборах реагентов *Mycoplasma pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ (кат. № D-4366), *Mycoplasma pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ (кат. № D-4362) (АО «Вектор-Бест», Россия).

По результатам микробиологического обследования у пациента исключены герпетические (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) инфекции.

В ходе дополнительного обследования выявлено повышение уровня общего IgE — 1 126,0 ЕД/мл (исключительно высоки, класс 5, норма <90 ЕД/мл).

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении (11-й день болезни) выявлена мелкоочаговая перибронхиальная инфильтрация S6–S10 нижней доли левого легкого. При повторном обследовании (22-й день болезни) отмечались улучшение пневматизации нижней доли левого легкого, деформация бронхо-сосудистого рисунка.

С учетом данных лабораторного и инструментального обследований выставлен диагноз — микоплазменная инфекция: внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелая форма, дыхательная недостаточность — 0; MIRM; EM (?).

В связи с отягощенным преморбидным фоном, необходимостью консультирования аллергологом, ревматологом, дополнительными исследованиями ребенок переведен в инфекционно-диагностическое отделение многопрофильного стационара, где исключена ЕМ и подтверждена респираторная микоплазменная (*M. pneumoniae*) инфекция. Проведенная терапия (кларитромицин, преднизолон, антигистаминные препараты, антисептические препараты для местного применения, инфузионная терапия для дезинтоксикации) дала быстрый положительный эффект и через 12 дней ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Заключительный диагноз — микоплазменная инфекция: внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелая форма, дыхательная недостаточность — 0; MIRM.

Обсуждение

Эпидермолитические дерматиты могут развиваться у пациентов с респираторным микоплазмозом и проявляться различными вариантами кожно-слизистых поражений: SJS, токсическим эпидермальным некролизом (англ. toxic epidermal necrolysis, TEN), ЕМ и пр. Схожей клинической симптоматикой отличается MIRM, предполагаемый патогенетический механизм развития которого заключается в том, что поликлональные В-клетки пролиферируют и продуцируют специфические антитела и иммунные комплексы после микоплазменной инфекции, которые откладываются в коже, после чего стимулированные цитотоксические Т-клетки вызывают повреждение кожи [3]. Однако патогенез MIRM пока до конца не изучен.

Дифференциальный диагноз MIRM, SJS и ЕМ сложен. Следует отметить, что MIRM развивается в основном на фоне респираторных поражений у пациентов молодого возраста (средний возраст — 12 лет), имеет более легкое течение и лучший прогноз, чем ЕМ (ассоциируется с ВПГ-1) и лекарственно-индуцированные SJS/TEN [3, 11]. Однако окончательный диагноз можно поставить лишь при гистологическом исследовании кожи, что в условиях практического здравоохранения представляет определенные трудности.

В целом симптомокомплекс типичного MIRM включает в себя [3]:

- 1) отслоение кожи <10 % площади поверхности тела;
- 2) вовлечение по крайней мере 2 участков слизистой оболочки;
- 3) несколько везикуло-буллезных поражений и (или) мишеневидных элементов;
- 4) лабораторное подтверждение инфицирования *M. pneumoniae*.

Высыпания на слизистых рассматриваются как решающий симптом при постановке диагноза MIRM. Согласно результатам, проведенных ранее исследований, чаще всего поражается слизистая оболочка полости рта (90–94 %), глаз (82–100 %) и половых органов (63 %) [9, 12]. Экзантема регистрируется примерно в половине случаев, при этом сыпь локализуется преимущественно на конечностях (46 %), реже на туловище (23 %). Сами элементы сыпи обычно описываются как везикуло-буллезные (77 %) и мишеневидные (48 %). У 14 % высыпания могут быть папулезными, 12 % пятнистыми, 9 % кореподобными [3, 9].

В описанных нами кейсах полностью исключить ЕМ или «неполный» SJS без проведения кожной биопсии нельзя. В обоих случаях для снижения температуры тела у пациентов использовали ибупрофен и парацетамол, которые, как известно, могут выступать триггерами для SJS, поскольку *M. pneumoniae* и неопиоидные анальгетики в этой ситуации действуют синергически [13, 15]. Очень похожая на ЕМ клиническая картина во втором клиническом случае крайне затрудняет дифференциальный диагноз, однако клиника пневмонии

и лабораторное подтверждение *M. pneumoniae*-инфекции позволяют выставить диагноз MIRM. Косвенным подтверждением MIRM является отсутствие лабораторных маркеров активной инфекции, вызванной ВПГ-1, нередко ассоциированной с ЕМ [14, 16, 17]. Наконец, мужской пол, возраст (11–12 лет) [3, 8] и быстрая положительная динамика на фоне стандартного курса применения кларитромицина также подтверждают выставленный диагноз.

Заключение

Перечень диагностических исследований для детей с пневмониями, сопровождающимися слизисто-кожными высыпаниями, должен включать в себя выявление маркеров *M. pneumoniae* для постановки диагноза MIRM, поскольку это определит необходимый спектр лечебных мероприятий.

Список источников | References

1. Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *The Annals of Family Medicine*. 2016;14(6):552–566. DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.1993>.
2. Norton SA. Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis (MIRM) in the emergency room. *The Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):e67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.060>.
3. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *The Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):239–245.E4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.026>.
4. Poddighe D. Extra-pulmonary diseases related to *Mycoplasma pneumoniae* in children: Recent insights into the pathogenesis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(4):380–387. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000494>.
5. Poddighe D. *Mycoplasma pneumoniae*-related hepatitis in children. *Microbial Pathogenesis*. 2020;139:103863. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103863>.
6. Li Y, Wu M, Liang Y, Yang Y, Guo W, Deng Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection outbreak in Guangzhou, China after COVID-19 pandemic. *Virology Journal*. 2024;21(1):183. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02458-z>.
7. Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00023>.
8. Varghese C, Sharain K, Skalski J, Ramar K. *Mycoplasma pneumoniae*-associated mucositis. *BMJ Case Reports*. 2014;2014: bcr2014203795. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-203795>.
9. Liu L, Wang Y, Sun J, Wang W, Hou J, Wang X. Case report: Clinical and immunological features of a chinese cohort with *Mycoplasma*-induced rash and mucositis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:402. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00402>.
10. Lu H, Zhang B. *Mycoplasma*-induced rash and mucositis. *The New England Journal of Medicine*. 2023; 389(17):1601. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm2305301>.
11. Santos RP, Silva M, Vieira AP, Brito C. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis: A recently described entity. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr2017220768. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220768>.
12. Chen N, Li M. Case report and literature review: Clinical characteristics of 10 children with *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:823376. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.823376>.
13. Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T. Synergistic effects of *Mycoplasma pneumoniae* infection and drug reaction on the development of atypical Stevens-Johnson syndrome in adults. *Acta Dermatovenereologica*. 2016;96(1):111–113. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2180>.
14. Volkmer SM, Meisel C, Terhorst-Molawi D, Burbach GJ, Schürmann D, Suttorp N, et al. Clonal expansion of CD4⁺CD8⁺ T cells in an adult patient with *Mycoplasma pneumoniae*-associated erythema multiforme majus. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17 (1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00520-x>.

15. Messina MF, Cannavò SP, Aversa S, De Luca F. Transient natural killer deficiency in a boy with herpes simplex virus-associated recurrent erythema multiforme. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2011; 43(6–7):550–552. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.560185>.
16. Manenzhe SC, Khammissa RAG, Shangase SL, Beetge MM. Exploring the association between erythema multiforme and HIV infection: Some mechanisms and implications. *AIDS Research and Therapy*. 2024; 21(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-024-00607-6>.
17. Ye Z, Chen Y, Tian X. Case report: A co-occurring case of severe *Mycoplasma pneumoniae* and anti-Ig-LON5 antibody-associated encephalitis in a pediatric patient. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1393540. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1393540>.

Информация об авторах

Светлана Викторовна Халиуллина — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

E-mail: svekhal@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Юрий Александрович Тюрин — доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия.

E-mail: tyurin.yurii@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-3604>

Ирина Венидиктовна Николаева — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

E-mail: irina.nikolaeva@kazangmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

Владимир Алексеевич Анохин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

E-mail: anokhin56@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Валерий Александрович Поздняк — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

E-mail: valera.pozdnyak1996@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Дарья Евгеньевна Доловскова — заведующий отделением № 15, Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А. Ф. Агафонова, Казань, Россия.

E-mail: Dash.alatyreva25@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9832-2800>

Лилия Масгутовна Зиятдинова — заведующий изоляционно-диагностическим отделением, Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия.

E-mail: L. Ziyatdinova@tatar.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5592-2110>

Марат Ринатович Гатауллин — главный врач, Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А. Ф. Агафонова, Казань, Россия.

E-mail: rkib.mz@tatar.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

Information about the authors

Svetlana V. Khaliullina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pediatric Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: svekhal@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Yuri A. Tyurin  — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Immunology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia.

E-mail: tyurin.yurii@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-3604>

Irina V. Nikolaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: irina.nikolaeva@kazangmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

Vladimir A. Anokhin — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: anokhin56@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Valery A. Pozdnyak — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Pediatric Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

E-mail: valera.pozdnyak1996@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Darya E. Dolovskova — Head of the Department No. 15, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A. F. Agafonov, Kazan, Russia.

E-mail: Dash.alatyreva25@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9832-2800>

Liliya M. Ziyatdinova — Head of the Isolation and Diagnostic Department, Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

E-mail: L. Ziyatdinova@tatar.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5592-2110>

Marat R. Gataullin — Chief Physician, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A. F. Agafonov, Kazan, Russia.

E-mail: rkib.mz@tatar.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

Рукопись получена: 16 января 2025. Одобрена после рецензирования: 11 марта 2025. Принята к публикации: 28 апреля 2025.

Received: 16 January 2025. Revised: 11 March 2025. Accepted: 28 April 2025.

УДК 616.62-007.251

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.117><https://elibrary.ru/HQAWJA>

Нетравматический разрыв мочевого пузыря (клинический случай)

Артём Михайлович Морозов^{1✉}, Константин Леонидович Шахматов², Антон Андреевич Алтуни², Павел Сергеевич Поляков¹, Алевтина Андреевна Назарова¹

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

² Клиническая больница скорой медицинской помощи, Тверь, Россия

✉ ammorozovv@gmail.com

Аннотация

Введение. Одним из наиболее распространенных повреждений органов мочеполовой системы является травма мочевого пузыря. Его повреждение редко бывает изолированным, при сочетанной травме часто может оставаться длительное время незамеченным, ввиду того что больше внимания уделяется патологиям, которые влекут за собой развитие жизнеугрожающих состояний.

Цель работы — описание нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря на примере клинического случая.

Материалы и методы. Использована медицинская документация, включавшая в себя протоколы наблюдения, данные комплексного лабораторно-инструментального обследования пациента.

Результаты и обсуждение. Проведен детальный анализ клинического случая разрыва мочевого пузыря. Изучены субъективные жалобы пациента, объективная симптоматика, диагностические методы и оперативное лечение. Полученные клинические данные подвергнуты сравнительному анализу с современными научными публикациями по этой патологии.

Заключение. На основании клинического наблюдения можно заключить, что в анамнезе нетравматического разрыва мочевого пузыря прослеживаются симптомы, такие как боль в области передней брюшной стенки, вздутие и нарушение акта мочеиспускания, при этом трудности в постановке диагноза могут возникнуть и на этапе оценки клинической картины, в связи с мимикрированием разрыва мочевого пузыря и острой хирургической патологии.

Ключевые слова: разрыв мочевого пузыря, нетравматический разрыв мочевого пузыря, травматизация, клинический случай, спонтанный разрыв мочевого пузыря

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

Соответствие принципам этики. У пациента получено информированное согласие на анализ истории болезни, последующее лечение и публикацию клинического случая. Представление клинического случая одобрено этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 29 июня 2020 г.) и проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Нетравматический разрыв мочевого пузыря (клинический случай) / А. М. Морозов, К. Л. Шахматов, А. А. Алтуни [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 117–126. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.117>. EDN: <https://elibrary.ru/HQAWJA>.

Non-Traumatic Bladder Rupture (Clinical Case)

Artem M. Morozov^{1✉}, Konstantin L. Shakhmatov², Anton A. Altunin², Pavel S. Polyakov¹, Alevtina A. Nazarova¹

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Tver, Russia

✉ ammorofov@gmail.com

Abstract

Introduction. Bladder injury is one of the most common injuries to the genitourinary tract. Bladder injury is rarely isolated and can often go undetected for long periods of time in combined trauma, due to the greater attention paid to pathologies that lead to the development of life-threatening conditions.

The aim of the study is to describe non-traumatic (spontaneous) bladder rupture using a clinical case as an example.

Materials and methods. The patient's complaints, clinical picture, life history, diagnostic measures and treatment tactics of nontraumatic (spontaneous) bladder rupture were analyzed.

Results and discussions. In the present study, a detailed analysis of a clinical case of bladder rupture was performed. The patient's subjective complaints, objective symptoms, diagnostic methods and surgical treatment were studied. The obtained clinical data were subjected to comparative analysis with modern scientific publications on this pathology.

Conclusions. Based on clinical observation, it can be concluded that the history of nontraumatic bladder rupture is traceable to symptoms such as anterior abdominal wall pain, bloating, and impaired act of urination, but difficulties in making the diagnosis may also arise during the clinical evaluation phase, due to the mimicry of bladder rupture and acute surgical pathology.

Keywords: bladder rupture, non-traumatic bladder rupture, traumatization, clinical case, spontaneous bladder rupture

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

Conformity with the principles of ethics. The patient's informed consent was obtained for the analysis of the case history, subsequent treatment and publication of the clinical case. The clinical case presentation was approved by the Ethical Committee of Tver State Medical University (protocol No. 6 dated 29 June 2020) and conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki.

For citation: Morozov AM, Shakhmatov KL, Altunin AA, Polyakov PS, Nazarova AA. Non-traumatic bladder rupture (clinical case). *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):117–126. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.117>. EDN: <https://elibrary.ru/HQAWJA>.

© Морозов А. М., Шахматов К. Л., Алтунин А. А., Поляков П. С., Назарова А. А., 2025

© Morozov A. M., Shakhmatov K. L., Altunin A. A., Polyakov P. S., Nazarova A. A., 2025

Введение

Одним из наиболее распространенных повреждений органов мочеполовой системы является травма мочевого пузыря. В работе С. А. Алазова и др. (2020) указывается статистика травматических разрывов мочевого пузыря, составляющая 10,3 % и занимающая 5-е место среди повреждений других органов [1].

Повреждение мочевого пузыря редко бывает изолированным, при сочетанной травме часто может оставаться длительное время незамеченным, ввиду того что больше внимания уделяется патологиям, которые влекут за собой развитие жизнеугрожающих состояний [2]. Прогноз пострадавшего и эффективность лечения зависят не столько от тяжести повреждения мочевого пузыря, сколько от сопутствующих патологических состояний других органов и возможных осложнений [3]. В большинстве случаев у пациентов с повреждениями мочевого пузыря, полученными в результате тупой травмы, выявляются повреждения не менее чем одного органа брюшной полости, а непосредственно доля травматических по-

вреждений составляет от 0,78 % до 1,60 % от общего числа тупых травм брюшной полости [4]. В обзоре С. Вонгвайсайавана и др. (англ. S. Wongwaisayawan et al.; 2021) приведены статистические данные о травмах живота, вызванных тупым воздействием; повреждения такого типа наблюдаются у 1,6 % пациентов, из которых 60 % относятся к внебрюшинным, 30 % внутрибрюшинным, а оставшиеся 10 % носят смешанный характер, охватывая как вне-, так и внутрибрюшинные повреждения (сочетанные травмы) [5].

При рассмотрении физиологического механизма поддержания объема мочевого пузыря стоит отметить, что при малом наполнении этого органа (менее 50 %) объем не ощущается благодаря неосознанному так называемому сторожевому рефлексу, который способствует удержанию мочи и регулируется центральной нервной системой [6]. Помимо центрального контроля рефлекс, управляющие мочеиспусканием, инициируются периферическими механическими раздражителями, такими как растяжение мочевого пузыря и поток мочи. Симпатическая нервная система отвечает за сокращение гладких мышц уретры, а парасимпатическая берет начало в сегментах S2–S4 и отвечает за сокращение мышц мочевого пузыря [7]. Это дает гладкой мускулатуре органа ярко выраженные свойства пластического тонуса, заключающиеся в способности растягиваться до определенного предела, почти не изменяя своего напряжения и не требуя больших энергетических затрат [8]. Наполненный мочевой пузырь более подвержен разрыву в связи с тем, что купол поднимается в брюшную полость, лишаясь защиты, которую обеспечивают костные структуры и органы малого таза [9]. Такая физиологическая особенность имеет значение в аспекте травматических патологий, поэтому разрыв мочевого пузыря встречается редко [10].

Цель работы — описание нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря на примере клинического случая.

Материалы и методы

Использована медицинская документация, включавшая в себя протоколы наблюдения, данные комплексного лабораторно-инструментального обследования пациента, предоперационный и выписной эпикризы. Проанализированы жалобы больного, клиническая картина, анамнез жизни, диагностические мероприятия и тактика лечения нетравматического (спонтанного) разрыва мочевого пузыря. В анализ включены данные комплексного обследования пациента, в т. ч. результаты рентгенологической диагностики с проведением компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвукового исследования, а также показатели клинического и биохимического анализов крови и анализа мочи.

Результаты

Пациент Б. (34 года) поступил в урологическое отделение Клинической больницы скорой медицинской помощи (Тверь; КБСМП) с жалобами на боли в нижних отделах живота, тошноту и рвоту, приносящую облегчение, которые беспокоили в течение 7 дней, при этом перенесенные травмы, физическую нагрузку или оперативные вмешательства больной отрицал. В динамике отмечалось прогрессирование болевого синдрома. Выставлен предварительный диагноз — нетравматический разрыв мочевого пузыря.

При поступлении состояние больного оценено как средняя степень тяжести. Отмечались субфебрильная температура тела (37,2 °C), незначительная бледность кожных покровов, розовые видимые слизистые, отсутствие увеличения лимфатических узлов. Больной

имел нормостенический тип конституции, индекс массы тела составлял 23,1, что находилось в пределах нормы. При исследовании дыхательной системы патологические изменения легочной ткани отсутствовали: перкуторно над легочными полями определялся ясный легочный звук; аускультативная картина была без изменений — дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушивались. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены стабильные показатели функции сердца: частота сердечных сокращений — 80 уд./мин., пульс удовлетворительного наполнения; при аускультации выслушивались приглушенные тоны сердца, но ритмичные; артериальное давление составляло 110/70 мм рт. ст., что соответствовало нормотонии. При исследовании органов брюшной полости пальпаторно живот оценивался как мягкий, однако была отмечена болезненность в нижних отделах, при этом симптомы раздражения брюшины отсутствовали, а мочевого пузыря не пальпировался.

При поступлении для верификации острой хирургической патологии проведен комплекс лабораторных исследований:

- 1) показатели клинического анализа крови в пределах физиологической нормы: эритроциты — $4,65 \times 10^{12}/л$; лейкоциты — $9,6 \times 10^9/л$; гемоглобин — 156 г/л; тромбоциты — $182 \times 10^9/л$;
- 2) по биохимическому анализу крови отклонения не выявлены;
- 3) общий анализ мочи: наличие эритроцитурии (40–50 в поле зрения), что могло говорить о травматическом повреждении мочевого пузыря; лейкоциты в пределах нормы (1–5 в поле зрения).

Больному выполнено ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, по результатам которого выявлены диффузные изменения почек, недостаточное наполнение мочевого пузыря, а также наличие жидкости в брюшной полости. На следующий день произведена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием, в результате которой у больного обнаружено большое количество свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу (рис. 1, 2, стрелками указана свободная жидкость). В ходе осмотра, в частности, мочевого пузыря выявлены отсутствие контура и экстравазация контраста в паравезикулярную клетчатку с распространением в брюшную полость (следы контраста в свободной жидкости). По результатам проведенных исследований выставлен диагноз — внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря.

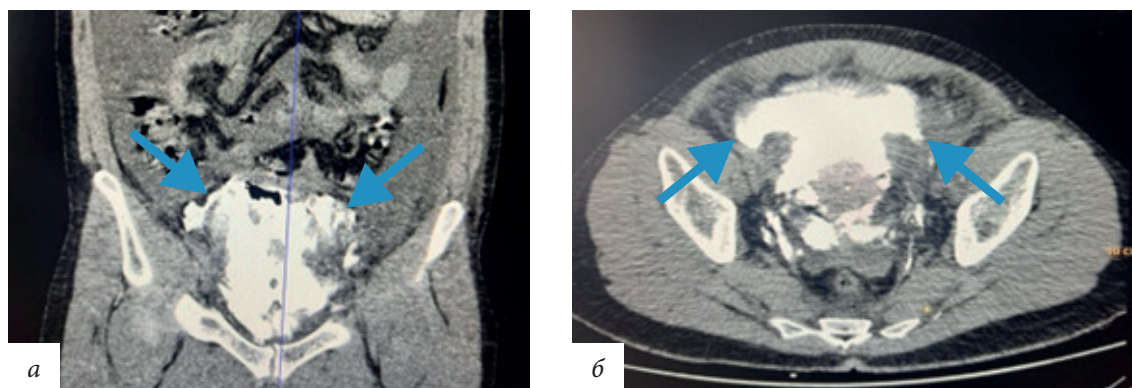


Рис. 1. КТ-урография:

а — коронарная проекция; б — аксиальная проекция



Рис. 2. Рентгенографическое исследование органов брюшной полости

С учетом клинической картины и данных лабораторных и инструментальных исследований принято решение об оперативном вмешательстве — произведены санация брюшной полости с удалением скопившейся жидкости и ушивание дефекта мочевого пузыря с последующим дренированием.

После проведенного операционного лечения динамика пациента отмечалась как положительная.

При выписке больному повторно проведены лабораторные исследования:

- 1) показатели клинического анализа крови в пределах физиологической нормы: эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты — $7,9 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин — 145 г/л;
- 2) в анализах мочи — остаточная гематурия: эритроциты — 15–20 в поле зрения; лейкоциты — 6–7 в поле зрения.

Послеоперационный период протекал без осложнений, болевой синдром купирован. Через несколько дней пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение уролога поликлиники по месту жительства.

Обсуждение

В представленном случае наблюдается разрыв мочевого пузыря на фоне полного благополучия. Подобная ситуация отмечается в работе Х. Кунишики и др. (англ. H. Kunichika et al.; 2023), где спонтанный разрыв произошел вследствие чрезмерного растяжения мочевого пузыря [11].

А. Ранжбар и др. (англ. A. Ranjbar et al.; 2023) выделяют в качестве спонтанного разрыва мочевого пузыря алкогольную интоксикацию. Предполагается, что угнетение сознания и нарушение афферентной иннервации при алкогольном опьянении создают условия для критического перерастяжения органа и его последующего разрыва [12].

В обзоре Г. Стабиле и др. (англ. G. Stabile et al.; 2021) в качестве предполагаемой причины спонтанного разрыва мочевого пузыря указано резкое возрастание интраабдоминального давления на фоне предсуществующего ослабления стенки мочевого пузыря [13].

В клиническом случае, представленном в настоящей работе, причиной спонтанного разрыва мочевого пузыря могло послужить истончение мышечного слоя этого органа с повышением внутривезикулярного давления.

При анализе жалоб больных со спонтанным разрывом мочевого пузыря в работах Х. Кунишики и др. (2023), А. Ранжбар и др. (2023), Г. Стабиле и др. (2021), Ю. Чжан и др. (англ. Y. Zhang et al.; 2021), Ф. Маркоса да Сильвы Барросо и др. (исп. F. Marcos da Silva Barroso et al.; 2020) отмечены боли в области передней брюшной стенки или сочетание боли с рвотой, вздутие живота и повышение температуры тела до 37,5 °С, что совпадает с жалобами больного в настоящем клиническом случае [11–15]. Несмотря на наличие схожих симптомов в этих работах, были и отличительные особенности. В публикациях Х. Кунишики и др. (2023), Г. Стабиле и др. (2021), Я. Хуан и др. (англ. Y. Huang et al.; 2022), В. А. В. Транг (англ. V. A. V. Trang et al.; 2024) отмечались различные локализации болевого синдрома и задержки мочеиспускания (ишурия и олигурия), что не совпадает с настоящим клиническим случаем, где отмечались боль, локализованная в нижнем отделе передней брюшной стенки и дизурия [11, 13, 16, 17].

Важно отметить, что во всех рассмотренных клинических случаях урологическая патология изначально не распознавалась в связи с мимикрированием разрыва мочевого пузыря и острой хирургической патологии, что подтверждает необходимость тщательной оценки мочевыделительной системы у пациентов с так называемым острым животом. Несмотря на общий симптомокомплекс (боль, тошнота и лихорадка), различия в выраженности и сочетании симптомов подчеркивают важность индивидуального подхода к дифференциальной диагностике.

Относительно клинической картины можно сделать вывод об отсутствии специфической симптоматики по отношению спонтанного разрыва мочевого пузыря и острой хирургической патологии. В отчете А. Элькбули и др. (англ. A. Elkbuli et al.; 2019) отмечалась болезненность при пальпации передней брюшной стенки [18], в работе Ш. Чжао и др. (англ. S. Zhao et al.; 2023) описывались схожие проявления, такие как напряжение мышц передней брюшной стенки и разлитая абдоминальная боль [19].

Вместе с этим в некоторых клинических случаях при патологии разрыва мочевого пузыря выделялись отдельные симптомы, такие как отек нижних конечностей, описанный в работе П. Цяо и др. (англ. P. Qiao et al.; 2018) [20], и отсутствие кишечных шумов при аускультации в отчете Ш. Чжао и др. (2023) [19].

Отдельно необходимо отметить оценку лабораторных данных при спонтанном разрыве мочевого пузыря. В работах Э. Равата и др. (англ. J. Rawat et al.; 2017), Т. Шольклаппера и др. (англ. T. Sholklapper et al.; 2021) отмечаются изменения в клиническом анализе мочи, такие как гематурия, являющаяся ключевым диагностическим признаком травматического повреждения стенки мочевого пузыря, и повышение количественного показателя креатинина в сыворотке крови [21, 22]. Данные лабораторных анализов в совокупности с клинической картиной имеют важное диагностическое значение при подтверждении травматического разрыва мочевого пузыря.

На основании вышеизложенного можно заключить, что среди жалоб при разрыве мочевого пузыря можно выделить определенные симптомы, такие как боль в области передней брюшной стенки, вздутие живота и нарушение акта мочеиспускания, что дает возможность косвенно заподозрить ургентную патологию, однако клиническая картина не является специфичной, как следствие, для верификации диагноза необходимы дополнительные ла-

бораторные данные, такие как выявление гематурии и повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

Отдельно необходимо остановиться на диагностических методах при разрыве мочевого пузыря. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов¹, цистогграфия признана основным методом диагностики повреждений мочевого пузыря и должна выполняться при любом обоснованном подозрении на травму у гемодинамически стабильных пациентов, при этом предпочтение отдается КТ-цистогграфии как наиболее информативному методу, а при ее недоступности рекомендуется проведение традиционной ретроградной цистогграфии, сохраняющей свою диагностическую ценность в соответствии с национальными стандартами оказания урологической помощи.

Современная диагностика разрывов мочевого пузыря основывается на комплексном применении инструментальных методов. КТ-цистогграфия демонстрирует высокую точность в визуализации экстравазации контраста, что отмечается в работах Р. Бартоломью и др. (англ. R. Bartholomew et al.; 2021), К. Бейна и др. (англ. K. Bain et al.; 2018) и Ю. Татекавы (англ. Y. Tatekawa; 2021) [23–25]. Ультразвуковое исследование, по данным А. Фаразادي и др. (англ. A. Farahzadi et al.; 2017), Р. Рэдди (англ. R. Reddy; 2021) и А.А. аль-Наави и др. (англ. A. A. Al-Nahawi; 2023), служит эффективным методом первичной диагностики, особенно в неотложных случаях [26–28]. В сложных клинических ситуациях дополнительную ценность представляют ретроградная цистогграфия, отмеченная в работе Н. Люмена и др. (англ. N. Lumen et al. (2021), и многофазная КТ-диагностика (М. Ньюман и др. (англ. M. Newman et al.; 2022)) [29, 30]. Оптимальный алгоритм диагностических манипуляций должен учитывать клиническую картину и комбинировать преимущества различных методов для достижения наибольшей точности в постановке диагноза. При сравнении описанных методов исследования и проведении дифференциальной диагностики в представленном нами клиническом случае были применены стандартные диагностические процедуры, что позволило оперативно и с высокой точностью обнаружить патологический процесс и выставить окончательный диагноз.

Заключение

Нетравматический разрыв мочевого пузыря — сложное и потенциально опасное состояние, требующее быстрого и адекватного медицинского вмешательства. Причинами спонтанного разрыва мочевого пузыря может стать чрезмерное растяжение стенки мочевого пузыря, алкогольная интоксикация, резкое возрастание интраабдоминального давления и истончение мышечного слоя этого органа с повышением внутрипузырного давления.

На основании клинического наблюдения можно заключить, что в анамнезе рассматриваемой патологии прослеживаются симптомы, такие как боль в области передней брюшной стенки, вздутие живота и нарушение акта мочеиспускания. Однако такая симптоматика не является специфичной, при этом трудности в постановке диагноза могут возникнуть и на этапе оценки клинической картины в связи с мимикрированием разрыва мочевого пузыря и острой хирургической патологии. При возникновении подозрения на разрыв мочевого пузыря необходимо использовать весь спектр лабораторных и диагностических мероприятий, позволяющих подтвердить или исключить этот диагноз.

¹ Травма мочеполовых органов : клинические рекомендации / Российское общество урологов. 2025. URL: <https://clck.ru/3M5vhc> (дата обращения: 31.03.2025).

Список источников | References

1. Allazov SA, Khurramov BM, Gafarov RR. Traditional and minimally invasive methods of diagnosis and treatment of bladder injuries (literature review). *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2020;(12):58–72. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HEWZKJ>.
2. Mathew JE, Chaudhary K, Devana SK, Sharma AP. High rising flames: A sign of complex extraperitoneal bladder rupture. *The Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2022;104(2):e35–e36. DOI: <https://doi.org/10.1308/rscann.2021.0092>.
3. Lodhia J, Mremi A, Robert B, Sadiq A, Bright F, Mbwanbo OJ, et al. An unusual presentation of penetrating bladder injury with vesicocutaneous fistula: A case report. *BMC Urology*. 2023;23(1):80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01254-1>.
4. Ma M, Wei G, Liu C, Xu Y. An uncommon and easily overlooked case: Delayed intraperitoneal bladder rupture following blunt trauma: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2024;103(5):e37147. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037147>.
5. Wongwaisayawan S, Krishna S, Sheikh A, Kaewlai R, Schieda N. Imaging spectrum of traumatic urinary bladder and urethral injuries. *Abdominal Radiology*. 2021;46(2):681–691. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02679-0>.
6. Doronin MV, Dub ID, Shpilenny ES, Bordakov VN, Stoma SV, Chibirev AV, et al. Urological war injuries. prevalence, clinical picture and methods of diagnosis war urological injuries. *Voennaya Medicina*. 2023;(3):16–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.3.16>.
7. Lee CL, Lee J, Park JM, Na HS, Shin JH, Na YG, et al. Sophisticated regulation of micturition: Review of basic neurourology. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2021;17(5):295–307. DOI: <https://doi.org/10.12965/jer.2142594.297>.
8. Yarovoy SN, Asfandiyarov FR, Kruglov VA, Seidov KS, Lyashenko VV, Derevianko TI. Spontaneous ruptures of the bladder. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2024;5(1):62–72. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MTAHTN>.
9. Mahat Y, Leong JY, Chung PH. A contemporary review of adult bladder trauma. *Journal of Injury and Violence Research*. 2019;11(2):101–106. PMID: <https://pubmed.gov/30979861>.
10. Miyakoshi M, Arai T, Kurose S, Kaji M, Nakane J, Onaya M, et al. Spontaneous bladder rupture in a catatonic schizophrenia patient. *Case Reports in Psychiatry*. 2023;2023:4277372. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/4277372>.
11. Kunichika H, Takahama J, Taguchi H, Haga M, Shimoda E, Inoue M, et al. The diagnostic challenge of non-traumatic bladder rupture: A pictorial essay. *Japanese Journal of Radiology*. 2023;41(7):703–711. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01395-1>.
12. Ranjbar A, Mehrnough V, Montazeri F, Darsareh F, Shahrour W, Roozbeh N, et al. Manifestation of spontaneous rupture of the urinary bladder in pregnancy: A Systematic review of the literature. *Cureus*. 2023;15(9):e44643. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44643>.
13. Stabile G, Cracco F, De Santo D, Zinicola G, Romano F, De Manzini N, et al. Spontaneous bladder rupture after normal vaginal delivery: description of a rare complication and systematic review of the literature. *Diagnostics*. 2021;11(10):1885. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101885>.
14. Zhang Y, Yuan S, Alshayyah RWA, Liu W, Yu Y, Shen C, et al. Spontaneous rupture of urinary bladder: Two case reports and review of literature. *Frontiers in Surgery*. 2021;8:721705. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.721705>.
15. Marcos da Silva Barroso F, Dorgam Maués CA, Lopes de Castro G, Arthur da Cunha Alves R, Carmo de Vasconcelos EL, Guedes Saint Clair JP. Surgical management of spontaneous post-partum bladder rupture in an Amazonian emergency hospital. *Urology Case Reports*. 2020;33:101376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2020.101376>.
16. Huang Y, Zhou Z, Li Y, Wang X. Spontaneous rupture of the urinary bladder due to binge drinking: A possibly avoidable accident. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45(12):2844–2845. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.06.061>.
17. Trang VAV, Le NHD, Nguyen DTS, Duong PH, Truyen TTTT, Do VP. Delayed bladder rupture following blunt trauma: A case report and literature review. *Trauma Case Reports*. 2024;54:101110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcr.2024.101110>.
18. Elkbuli A, Ehrhardt JD, Hai S, McKenney M, Boneva D. Management of blunt intraperitoneal bladder rupture: Case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2019;55:160–163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.01.038>.
19. Zhao S, Duan H, Wang Y, Chen H, Wang Y, Li R. Spontaneous rupture of the urinary bladder: A rare case report. *Heliyon*. 2023;9(7):e17129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17129>.
20. Qiao P, Tian D, Bao Q. Delayed diagnosis of spontaneous bladder rupture: A rare case report. *BMC Women's Health*. 2018;18(1):124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0616-y>.

21. Rawat J, Singh S, Chaubey D. Spontaneous bladder rupture: Unusual presentation in a haemophilic child. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr2017220943. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220943>.
22. Sholkapper T, Elmahdy S. Delayed diagnosis of atraumatic urinary bladder rupture. *Urology Case Reports*. 2021;38:101723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2021.101723>.
23. Bartholomew R, Ahmeti M. A case of idiopathic recurrent spontaneous bladder rupture. *Case Reports in Surgery*. 2021;2021:6615817. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6615817>.
24. Bain K, Kassapidis V, Meytes V, Glinik G. FAST examination diagnosing bladder rupture following blunt pelvic trauma. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr-2017-223933. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223933>.
25. Tatekawa Y. A case of traumatic rupture of the urinary bladder due to a fall from a chair-style ski lift. *Journal of Surgical Case Reports*. 2021;2021(8):rjab395. DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab395>.
26. Farahzadi A, Mohammadipour S. A late presentation of spontaneous bladder rupture during labor. *Urology Case Reports*. 2016;8:24–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2016.05.007>.
27. Reddy R. Role of ultrasonography in intraperitoneal bladder rupture with delayed presentation. *Cureus*. 2021;13(12):e20159. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.20159>.
28. Al-Nahawi AA, Alsuwailim AM, Alhassawi AS. Spontaneous rupture of the urinary bladder in an elderly diabetic male. *Cureus*. 2023;15(10):e46481. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.46481>.
29. Lumen N, Sharma D, Abu-Ghanem Y, Djakovic N, Kuehhas F, Serafetinidis E, et al. Multiple injuries to the lower urinary tract: Two cases and comparison with the EAU guidelines. *Case Reports in Urology*. 2018;2018:3216527. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3216527>.
30. Newman M, G N, Smyth N. Pseudo-renal failure in the context of traumatic bladder rupture. *Cureus*. 2022;14(12):e32360. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.32360>.

Информация об авторах

Артём Михайлович Морозов — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь Россия.

E-mail: ammorozovv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Константин Леонидович Шахматов — главный врач, уролог, Клиническая больница скорой медицинской помощи, Тверь Россия.

E-mail: gkbsmp@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9112-639X>

Антон Андреевич Алтунин — уролог, Клиническая больница скорой медицинской помощи, Тверь, Россия.

E-mail: anton.altunin1995@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7732-0921>

Павел Сергеевич Поляков — ординатор кафедры урологии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия.

E-mail: serpolka2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0354-6872>

Алевтина Андреевна Назарова — студент лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия.

E-mail: ala.nazarova.05@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6717-8685>

Information about the authors

Artem M. Morozov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, Tver, Russia.

E-mail: ammorozovv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Konstantin L. Shakhmatov — Chief Physician, Urologist, Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Tver, Russia.

E-mail: gkbsmp@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9112-639X>

Anton A. Altunin — Urologist, Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Tver, Russia.

E-mail: anton.altunin1995@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7732-0921>

Pavel S. Polyakov — Resident of the Department of Urology, Tver State Medical University, Tver, Russia.

E-mail: serpolka2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0354-6872>

Alevtina A. Nazarova — Specialist's Degree Student of the Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Tver, Russia.

E-mail: ala.nazarova.05@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6717-8685>

Рукопись получена: 28 января 2025. Одобрена после рецензирования: 8 апреля 2025. Принята к публикации: 14 мая 2025.

Received: 28 January 2025. Revised: 8 April 2025. Accepted: 14 May 2025.

УДК 617.541

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.127><https://elibrary.ru/KDSITX>

Малоинвазивная хирургическая стабилизация реберного каркаса в лечении множественных переломов ребер: технология, оценка результатов (клиническое наблюдение)

Сергей Валерьевич Глиняный^{1,2✉}, Евгений Иванович Петров^{1,2},
Владимир Васильевич Дарвин^{2,3}

¹ Сургутская клиническая травматологическая больница, Сургут, Россия

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

✉ trauma86@mail.ru

Аннотация

Введение. Наиболее распространенным видом повреждений при закрытой травме грудной клетки являются переломы ребер, которые наблюдаются у 40–92 % пострадавших. При закрытой травме груди 82 % пациентов со множественными переломами ребер имеет осложненный внутриплевральными повреждениями характер травмы. Предложенные методики хирургической стабилизации переломов ребер имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Представляется, что оптимальный метод остеосинтеза при переломах ребер в настоящее время должен быть легко и рутинно воспроизводимым, малотравматичным, а импланты и сопутствующее оснащение недорогими и доступными.

Материалы и методы. Коллективом авторов разработан и внедрен в клиническую практику способ малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер (патент на изобретение № 2828149 от 7 октября 2024 г.). Предложенная хирургическая технология используется для стабильной фиксации фрагментов переломов ребер в целях восстановления каркасности грудной клетки, раннего возобновления самостоятельного дыхания, предупреждения развития осложнений, повышения комфортности и качества жизни для пациента в послеоперационном периоде, улучшения результатов лечения пациентов с повреждением грудной клетки.

Результаты и обсуждение. Представлен клинический случай для детализации и описания преимуществ предложенного метода хирургической стабилизации реберного каркаса. Пациент 40 лет со множественной осложненной торакальной травмой, после проведенного хирургического лечения находился в стационаре в течение 11 койко-дней, после чего выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. Период нетрудоспособности составил 65 дней. В ходе лечения осложнения не возникли.

Заключение. Представленный клинический случай наглядно подтверждает эффективность хирургической стабилизации каркаса грудной клетки при флотирующих и множественных переломах ребер, а также демонстрирует успешное внедрение в клиническую практику способа малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер, обладающий такими преимуществами, как воспроизводимость, небольшая ресурсоемкость и экономичность.

Ключевые слова: травма груди, переломы ребер, остеосинтез, стабилизация, малоинвазивная хирургия

Конфликт интересов. В. В. Дарвин — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимал 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 выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на включение и участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов в анонимном виде. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сургутского государственного университета (протокол № 43 от 26 марта 2025 г.).

Для цитирования: Глиняный С. В., Петров Е. И., Дарвин В. В. Малоинвазивная хирургическая стабилизация реберного каркаса в лечении множественных переломов ребер: технология, оценка результатов (клиническое наблюдение) // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 127–138. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.127>. EDN: <https://elibrary.ru/KDSITX>.

Minimally Invasive Surgical Stabilization of the Rib Cage in the Treatment of Multiple Rib Fractures: Technology, Evaluation of Results (Clinical Observation)

Sergey V. Glinany^{1,2✉}, Evgeny I. Petrov^{1,2}, Vladimir V. Darvin^{2,3}

¹ Surgut Clinical Trauma Hospital, Surgut, Russia

² Surgut State University, Surgut, Russia

³ Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

✉ trauma86@mail.ru

Abstract

Introduction. The most common type of injury with a closed chest injury is rib fractures, which are observed in 40–92 % of victims. With a closed chest injury, 82 % of patients with multiple rib fractures have a nature of injury complicated by intrapleural injuries. It seems that the optimal method of osteosynthesis for rib fractures should currently be easily and routinely reproducible, low-traumatic, and implants and related equipment inexpensive and affordable.

Materials and methods. A team of authors has developed a method of minimally invasive osteosynthesis, which is used for stable fixation of rib fracture fragments in order to restore the rib cage framework, early restoration of independent breathing, prevention of complications, increasing comfort and quality of life for the patient in the postoperative period, improving the treatment results for patients with chest injuries.

Results and discussion. A clinical case is presented to detail and describe the advantages of the proposed method of surgical stabilization of the rib cage. A 40-year-old patient with multiple complicated thoracic injury was hospitalized for 11 days after surgical treatment, after which he was discharged for outpatient treatment in satisfactory condition. No complications were received during the treatment.

Conclusion. The presented clinical case clearly confirms the effectiveness of surgical stabilization of the chest skeleton in cases of floating and multiple rib fractures, and also demonstrates the successful introduction into clinical practice of minimally invasive retrograde intramedullary temporary fixation of rib fractures, which has advantages such as minimally invasiveness, reproducibility, relatively low resource consumption and cost-effectiveness.

Keywords: chest injury, rib fractures, osteosynthesis, stabilization, minimally invasive surgery

Conflict of interest. Vladimir V. Darvin is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and he did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed an informed consent to be included and participate in the study, to process personal data, and to publish the results anonymously. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Surgut State University (Protocol No. 43 dated 26 March 2025).

For citation: Glinany SV, Petrov EI, Darvin VV. Minimally invasive surgical stabilization of the rib cage in the treatment of multiple rib fractures: Technology, evaluation of results (clinical observation). *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):127–138. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.127>. EDN: <https://elibrary.ru/KDSITX>.

Введение

Торакальная травма выявляется у 10–20 % пациентов, находящихся на стационарном лечении, и занимает 3-е место по распространенности после переломов опорно-двигательного аппарата и черепно-мозговых травм. Она представляет собой серьезную угрозу для жизни пострадавших, а ее летальность достигает 17–30 % [1, 2].

Наиболее распространенным видом повреждений при закрытой травме грудной клетки являются переломы ребер, которые наблюдаются у 40–92 % пострадавших [3–6]. Согласно общепринятой классификации [7], при закрытой травме груди, в зависимости от количества поврежденных ребер, выделяют единичные (нарушение целостности 1–2 ребер), множественные (переломы 3 и более ребер) и флотирующие переломы (переломы 2 и более ребер по 2 анатомическим линиям), а также односторонние и двусторонние, осложненные и неосложненные. Множественные переломы ребер встречаются у 10–79 % пострадавших с торакальной травмой и сопровождаются нарушением каркаса грудной клетки [8, 9], флотирующие переломы ребер с грубым нарушением стабильности грудной клетки диагностируются у 4,0–13,5 % пациентов [2, 10, 11].

Наиболее тяжелым видом повреждения реберного каркаса при закрытой травме грудной клетки считаются флотирующие переломы ребер, которые нарушают связь поврежденных ребер с позвоночником. Это приводит к образованию подвижного фрагмента грудной клетки («реберной створки»), дыхательные движения которого противоположены движениям остальной грудной клетки, что называется парадоксальным дыханием. Частота таких тяжелых повреждений среди закрытой травмы грудной клетки составляет 20 %, летальность достигает 46 % [11–13].

При закрытой травме груди без переломов ребер частота развития пневмоторакса и (или) гемоторакса составляет порядка 7 %, у пациентов с единичными переломами достигает 25 %, 82 % больных со множественными переломами ребер имеет осложненный внутриплевральными повреждениями характер травмы [14].

Компьютерная томография (КТ) наиболее информативна для топографической и количественной характеристики переломов ребер. Для точной диагностики внутриплевральных повреждений могут быть применены опции ангиографии и контрастирование. Выполнение КТ с 3D-реконструкцией, а также использование различных режимов позволяют эффективно проводить диагностику торакальной травмы [15, 16].

Пострадавшие со множественными переломами ребер в подавляющем большинстве в настоящее время подлежат консервативному лечению, которое включает в себя адекватное обезболивание, кислородную поддержку или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с положительным давлением конца выдоха, бронходилатационную терапию, санацию трахеобронхиального дерева и — при наличии внутриплевральных осложнений — проведение дренирования плевральной полости [17–19].

История применения различных методов лечения переломов ребер напоминает движение маятника. В 1950–1960-х гг. этому вопросу уделялось внимание, но затем интерес к нему стал снижаться до появления пластинчатых систем в 1980-х гг. После концентрации внимания к этой теме вновь была снижена до недавнего времени, когда появление новых специализированных материалов стало способствовать возвращению в практику хирургических методов лечения переломов ребер.

Известные способы хирургической стабилизации грудной клетки можно фундаментально разделить на методы внешней и внутренней фиксации. Если принципы внешней

фиксации направлены на стабилизацию поврежденного каркаса грудной клетки, то применение внутренней фиксации переломов ребер обеспечивает восстановление целостности поврежденной кости [20].

За последние десятилетия многократно описывались методики фиксации переломов ребер с различными вариациями проведения и количества имплантируемых спиц Киршнера, которые представляются наиболее доступными имплантами, преимущественно с хорошими результатами лечения пострадавших. Впервые фиксацию переломов ребер спицами Киршнера предложили в 1967 г. французский хирург В. До и др. (*фр.* V. Dor et al.) [21].

Многие авторы, оценивающие результаты консервативного лечения у пациентов со множественными и флотирующими переломами ребер и лиц, перенесших фиксацию повреждений спицами Киршнера, отмечают положительные аспекты в виде уменьшения продолжительности ИВЛ и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, снижения количества гнойно-септических осложнений и летальности [22–24].

Стоит отметить, что основными проблемами существующих технологий остеосинтеза переломов ребер спицами является нестабильная ротационная фиксация отломков и миграция конструкций, которая сопровождается потерей репозиции перелома и повреждением окружающих мягких тканей [25, 26].

Представляется, что оптимальный метод остеосинтеза при переломах ребер в настоящее время должен быть легко и рутинно воспроизводимым, малотравматичным, а импланты и сопутствующее оснащение недорогими и доступными. Исходя из всего представленного выше, можно сказать, что проблема выбора наиболее подходящего хирургического метода восстановления каркасности грудной клетки до настоящего времени остается важной и актуальной.

Цель работы — представить и оценить результаты применения разработанного способа малоинвазивной хирургической фиксации переломов ребер у пациента с множественными переломами ребер.

Материалы и методы

В окружном центре торакальной хирургии Сургутской клинической травматологической больницы (СКТБ) в период с января 2021 г. по декабрь 2023 г. проведено лечение 490 пациентов с закрытой травмой грудной клетки, сопровождающейся переломами ребер.

Тяжесть состояния пострадавших определяется не только характеристикой и топографией переломов костей скелета грудной клетки, но и степенью тяжести повреждения внутриплевральных органов. Неосложненные переломы определены у 114/490 (23,2 %) пациентов, остальные 376/490 (72,8 %) пострадавших имели те или иные повреждение органов груди.

Подавляющее большинство (377/490 (76,9 %)) пострадавших — мужчины трудоспособного возраста, что определяет социальную и материальную важность рассматриваемой проблемы.

Нами разработан и внедрен в клиническую практику способ малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер¹. Предложенная хирур-

¹ Патент № 2828149 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/72. Способ малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер : № 2024104191 : заявл. 20.02.2024 : опубл. 07.10.2024 / Глиняный С. В., Петров Е. И., Дарвин В. В., Корженевский В. К. ; заявитель СурГУ. 9 с. EDN: <https://elibrary.ru/CQLHGJ>.

гическая технология используется для стабильной фиксации фрагментов переломов ребер в целях восстановления каркасности грудной клетки, раннего возобновления самостоятельного дыхания, предупреждения развития осложнений, повышения комфортности и качества жизни для пациента в послеоперационном периоде, улучшения результатов лечения пациентов с повреждением грудной клетки.

Положение больного на операционном столе — на здоровом боку; в случае двустороннего повреждения стабилизации начинается со стороны с более тяжелой травмой. При изолированном остеосинтезе переломов ребер без выполнения ревизии органов плевральной полости не требуется проведение однологочной интубации, что снижает техническую сложность выполнения анестезии.

В качестве интраоперационного определения и маркировки локализации переломов ребер, необходимых для стабилизации, используется электронно-оптический преобразователь или портативный аппарат для проведения ультразвукового исследования — в зависимости от предпочтений и навыков хирурга. Выполняется разметка предполагаемого хирургического доступа (или доступов) с учетом планируемого для остеосинтеза количества переломов ребер с использованием инъекционных игл и специального хирургического маркера (рис. 1).



Рис. 1. Разметка предполагаемого хирургического доступа с использованием электронно-оптического преобразователя

Если ранее установлен дренаж в плевральную полость, то он закрывается наложением зажима на дренажную трубку и временно, на период проведения операции, фиксируется к телу пациента пластырем так, чтобы не препятствовал доступу. Опирующийся хирург и ассистент располагаются напротив друг друга. После обработки операционного поля и ограничения стерильными простынями начинается операция. Хирургический доступ выполняется с учетом предоперационной разметки. Выделив место перелома ребра интрамедуллярно в передний фрагмент, используя дрель, проводится спица Киршнера 1,5×250,0 мм острым концом до тех пор, пока спица, пройдя до изгиба ребра и уперевшись в него, не перфорирует передний кортикальный слой, выйдет из кости, пройдет мягкие ткани и выйдет на поверхность кожи (рис. 2, а). Далее спицу проводят по каналу, пока противоположный конец спицы не окажется в месте перелома у переднего фрагмента (рис. 2, б). После ручной репозиции отломков однозубым крючком и бельевой цапкой под визуальным контролем спицу проводят ретроградно в задний фрагмент перелома ребра до упора (рис. 2, в). Остав-

шийся неимплантированный участок спицы укорачивается на расстоянии 1 см от кожи, конец спицы длиной 0,5 см загибается для профилактики миграции спицы, погружается под кожу из прокола размером 2–3 мм (рис. 2, г). Аналогичным образом проводится стабилизация всех запланированных переломов. Операционная рана последовательно послойно ушивается, накладываются асептические повязки. Возобновляется функционирование системы дренирования плевральной полости при необходимости.

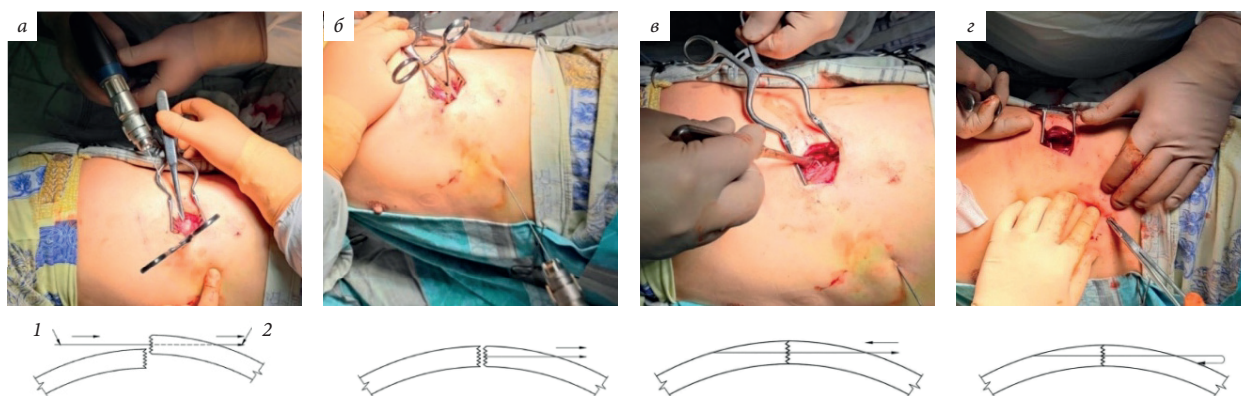


Рис. 2. Этапы оперативного лечения. Интраоперационные фото (архив С. В. Гляниного) и схема операции (патент на изобретение № 2828149 от 7 октября 2024 г.¹):

- а — введение спицы Киршнера (1 и 2 — тупой и острый концы); б — проведение спицы в передний фрагмент ребра; в — проведение спицы в задний фрагмент ребра; г — обработка неимплантированного участка спицы

По предложенной методике в торакальном центре СКТБ прооперировано 11 пациентов. С учетом небольшого числа наблюдений детализацию и преимущества предложенного метода представим в формате описания клинического случая.

Пациент М. 40 лет доставлен в экстренном порядке бригадой скорой помощи в приемно-диагностическое отделение СКТБ 17 ноября 2024 г. с диагнозом — закрытая травма грудной клетки; перелом ребер слева. Обстоятельства травмы — падение с приставной лестницы высотой около 2,5 м. В приемно-диагностическом отделении СКТБ осмотрен дежурным торакальным хирургом. Пациент предъявлял жалобы на выраженные боли в грудной клетке слева (оценка по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) — 8–9 баллов), однократно обезболен трамадолом. При поступлении состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное; артериальное давление — 150/100 мм рт. ст.; пульс — 86 уд./мин.; частота дыхательных движений — 22 в мин. При пальпации грудной клетки определялась болезненность слева в проекции 5–8-го ребер по передней, средней и задней подмышечным линиям; 8–10-го — средней и задней подмышечным, лопаточной и паравертебральной линиям. Подкожная эмфизема мягких тканей грудной клетки слева в проекции 8–10-го ребер по средней и задней подмышечным линиям. Костная и воздушная крепитация определялась в проекции 8, 9 ребер. Отмечено укорочение перкуторного звука в задне-нижних отделах грудной клетки слева. Аускультативно дыхание было ослабленным слева, проводилось по всем легочным полям. Выполнены общие анализы крови и мочи, электрокардиография, ультразвуковое исследование плевральных полостей, мультиспиральная КТ органов грудной полости с 3D-реконструкцией (рис. 3).

¹ Патент № 2828149 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/72.

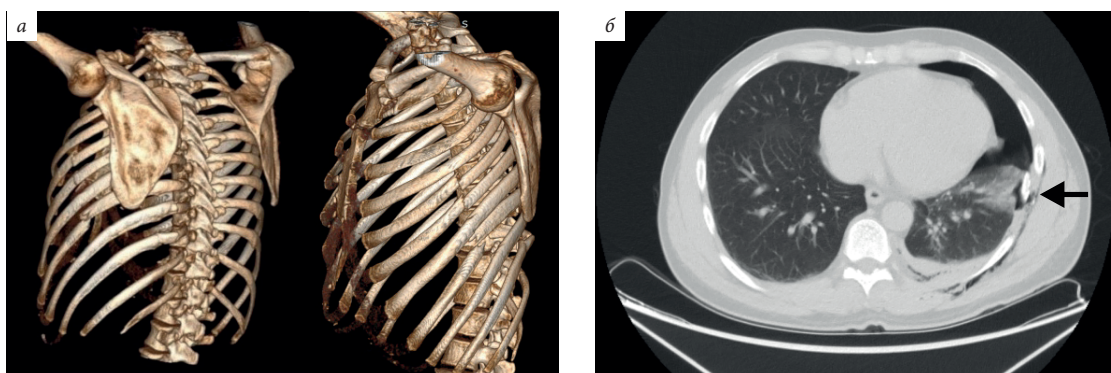


Рис. 3. Мультиспиральная КТ грудной клетки пострадавшего до начала лечения:

а — 3D-реконструкция; б — скан на уровне перелома 8-го ребра слева

Результаты

С учетом полученных данных установлен клинический диагноз — закрытая травма грудной клетки; переломы 5–11-го ребер слева; флотирующие переломы 8-го, 9-го ребер слева; пневмогемоторакс слева; ушиб левого легкого; эмфизема мягких тканей левой половины грудной клетки.

17 ноября 2024 г. выполнена экстренная операция — дренирование плевральной полости слева. В 5-м межреберье по передней подмышечной линии осуществлена пункция левой плевральной полости, получен воздух, установлен дренаж 24 FR, налажена активная система аспирации по Бюлау; отделяемое по дренажу — воздух, небольшое количество крови; проба Рувилуа — Грегуара отрицательная. В течение 2 суток по дренажу отделяемое в виде 200 мл крови и воздуха.

Пострадавший госпитализирован в палату интенсивной терапии торакального отделения. Анализ газового состава артериальной крови показал снижение сатурации кислородом до 90 %, парциального давления кислорода до 77 мм рт. ст. и повышение парциального давления углекислого газа артериальной крови до 44 мм рт. ст. С учетом сатурации гемоглобина на фоне дыхания атмосферным воздухом 90 % выполнена высокопоточная назальная оксигенация увлажненной и подогретой кислородно-воздушной смесью с фракцией вдыхаемого кислорода 45 % и величиной потока 6 л/мин. Для адекватного обезболивания использованы трамадол и «Кеторол».

При проведении предоперационного планирования решено стабилизировать наиболее смещенные 5, 6 и 8-е ребра слева. 19 ноября 2024 г. после предоперационной подготовки пациента для стабилизации каркаса грудной клетки выполнена операция — интрамедуллярный спицевой остеосинтез переломов 5, 6 и 8-го ребер слева. Положение пациента во время проведения операции на правом боку. Анестезиологическое пособие — интубационный наркоз с ИВЛ. Интраоперационно при помощи электронно-оптического преобразователя определены переломы 5, 6 и 8-го ребер. Хирургическим маркером обозначены доступы к переломам. Выполнен разрез длиной 7 см в области реберной дуги по среднеподмышечной линии слева в проекции переломов 5-го и 6-го ребер, которые были последовательно стабилизированы. Фиксация 8-го ребра выполнена через отдельный разрез (5 см). После стабилизации 8-го ребра, несмотря на флотирующий компонент перелома, клинически подвижности и смещения костных отломков в месте перелома 9-го ребра не определяется. Принято решение о завершении операции. Раны последовательно послойно ушиты. Дли-

тельность операции составила 60 мин., кровопотеря 15 мл. Положение пациента на операционном столе, вид послеоперационных ран по окончании операции представлены на рис. 4. Пациент экстубирован в палате реанимационно-анестезиологического отделения через 1 ч. после операции, однократно обезболен наркотическим анальгетиком, на следующее утро переведен в отделение хирургии.



Рис. 4. Положение пациента на операционном столе, вид послеоперационной раны (для сравнения уложена линейка в 10 см)

Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольных рентгенограммах определены удовлетворительное положение отломков и адекватное положение металлоконструкций. На 2-е сутки после операции пациент отметил умеренные боли в грудной клетке слева (4–5 баллов по ВАШ) и субъективное облегчение при дыхании, в качестве анальгезирующей терапии использованы нестероидные противовоспалительные средства. Пациенту назначена физиотерапия и дыхательная гимнастика. Анализ газового состава артериальной крови на 5-е сутки госпитализации показал восстановление сатурации кислородом до 95 %, подъем парциального давления кислорода до 82 мм рт. ст. и снижение парциального давления углекислого газа артериальной крови до 36 мм рт. ст.

Установленный плевральный дренаж удален на 6-е сутки. Контрольная КТ, выполненная на 6-е сутки после операции (рис. 5), и рентгенография органов грудной клетки, выполненная на 10-е сутки после операции (рис. 6, а), верифицировали купирование пневмоторакса, а также подтвердили адекватное положение имплантов и костных фрагментов.

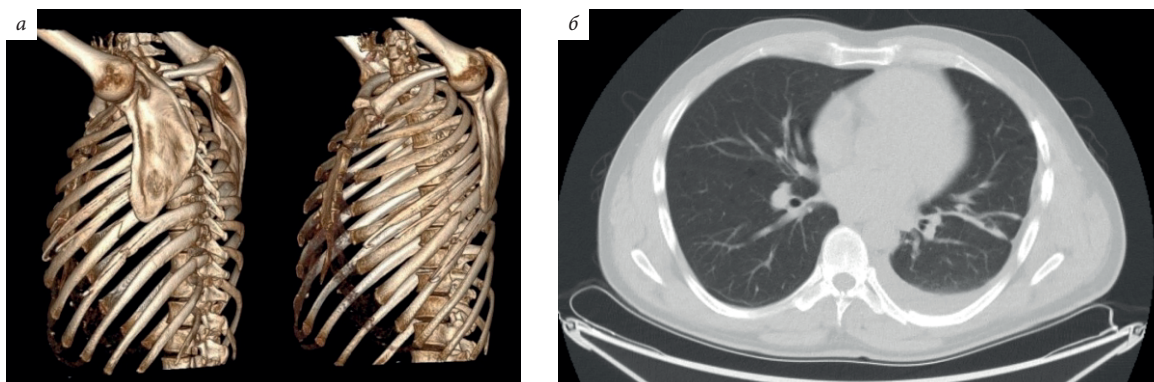


Рис. 5. КТ грудной клетки на 7-е сутки после операции:
а — 3D-реконструкция; б — скан

Пациент выписан на 11-е сутки после снятия кожных швов и выполнения контрольной рентгенографии, на момент выписки болевой синдром практически купирован (0–2 балла по ВАШ).

Через 8 недель после операции выполнено удаление спиц под местной анестезией в формате госпитализации 1 дня. На контрольных рентгенограммах после удаления спиц в сроки через 8 недель после операции верифицированы консолидации переломов ребер и отсутствие внутриплевральных осложнений (рис. 6, б). Срок нетрудоспособности составил 65 дней, пациент вернулся к профессии монтажника.

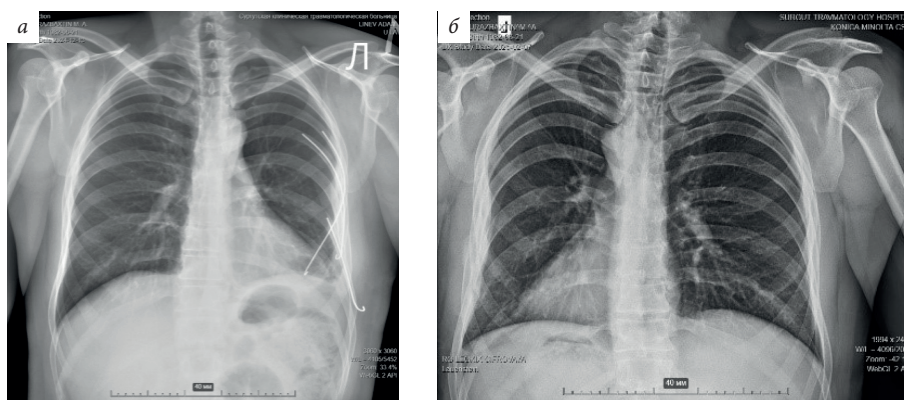


Рис. 6. Рентгенография легких пациента:

а — на 10-е сутки после операции; б — после удаления спиц через 8 недель

Обсуждение

Хирургическая стабилизация каркаса грудной клетки при множественных и флотирующих переломах ребер, осложненных внутриплевральными повреждениями становится все более популярной и востребованной у хирургов в последнее время. Предложенное множество тактических подходов и имплантационных технологий для остеосинтеза только подтверждает возросший интерес к фиксации переломов ребер, вызванный в первую очередь обилием преимуществ перед консервативным лечением.

Однако некоторые из фиксаторов с учетом их высокой стоимости, а также необходимости дополнительного оборудования и навигации не всегда применяются в клиниках, занимающихся лечением пациентов с травмой грудной клетки. Зачастую большинство предложенных методик хирургического лечения торакальной травмы имеет ограниченное практическое применение, фактически используется в отдельных стационарах и не имеет массового применения.

Предложенная методика фиксации поврежденных ребер может стать одним из шагов на пути решения проблемы выбора наиболее оптимального хирургического метода восстановления каркасности грудной клетки при множественной торакальной травме.

Заключение

Описанный клинический случай наглядно подтверждает эффективность хирургической стабилизации каркаса грудной клетки при флотирующих и множественных переломах ребер.

Успех лечения пострадавших с травмой груди зависит как от рациональности выбора метода стабилизации реберного каркаса, так и купирования внутриплевральных осложне-

ний. Немаловажным маркером адекватного подхода к лечению пострадавших является безболезненное активное дыхание и снижение потребности пациентов в анальгетиках, в т. ч. наркотических.

Приведенный клинический пример демонстрирует успешное внедрение в клиническую практику способа малоинвазивной ретроградной интрамедуллярной временной фиксации переломов ребер, обладающий такими преимуществами, как воспроизводимость, небольшая ресурсоемкость и экономичность. Изучение и анализ результатов лечения пострадавших с использованием предложенной методики, несомненно, будет освещен в дальнейших исследованиях.

Список источников | References

1. Pronskikh AA, Shatalin AV, Pronskikh AA. Early surgical restoration of the chest frame as a prevention of respiratory complications in patients with polytrauma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(2):13. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/VXOJAR>.
2. Schuurmans J, Goslings JC, Schepers T. Operative management versus non-operative management of rib fractures in flail chest injuries: A systematic review. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017;43(2):163–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0721-2>.
3. May L, Hillermann C, Patil S. Rib fracture management. *BJA Education*. 2016;16(1):26–32. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv011>.
4. Spronk I, Van Wijck SFM, Van Lieshout EMM, Verhofstad MHJ, Prins JTH, Wijffels MME, et al.; FixCon Study Group. Rib fixation for multiple rib fractures: Healthcare professionals perceived barriers and facilitators to clinical implementation. *World Journal of Surgery*. 2023;47(7):1692–1703. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-023-06973-y>.
5. Adegboye VO, Ladipo JK, Brimmo IA, Adebo AO. Blunt chest trauma. *The African Journal of Medical Sciences*. 2002;31(4):315–320. PMID: <https://pubmed.gov/15027770>.
6. Bergeron E, Lavoie A, Clas D, Moore L, Ratte S, Tetreault S, et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2003;54(3):478–485. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000037095.83469.4C>.
7. Wagner EA. *Khirurgiya povrezhdenii grudi* [Breast injury surgery]. Moscow: Meditsina; 1981. 288 p.
8. Dehghan N, Mah JM, Schemitsch EH, Nauth A, Vicente M, McKee MD. Operative stabilization of flail chest injuries reduces mortality to that of stable chest wall injuries. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2018;32(1):15–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000000992>.
9. Lodhia JV, Konstantinidis K, Papagiannopoulos K. Surgical management of multiple rib fractures/flail chest. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(4):1668–1675. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.54>.
10. Athanassiadi K, Theakos N, Kalantzi N, Gerazounis M. Prognostic factors in flail-chest patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;38(4):466–471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.034>.
11. Zehr M, Klar N, Malthaner RA. Risk score for predicting mortality in flail chest. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(1):223–228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.03.090>.
12. Dehghan N, Mestral CDe, McKee MD, Schemitsch EH, Nathens A. Flail chest injuries: A review of outcomes and treatment practices from the National Trauma Data Bank. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(2):462–468. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.000000000000086>.
13. Bauman ZM, Grams B, Yanala U, Shostrom V, Waibel B, Evans CH, et al. Rib fracture displacement worsens over time. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2021;47(6):1965–1970. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01353-w>.
14. Serife TL, Kuzucu A, Tastepe AI, Gulay NU, Topcu S. Chest injury due to blunt trauma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003;23(3):374–378. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00813-8](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00813-8).
15. Chardoli M, Hasan-Ghaliiae T, Akbari H, Rahimi-Movaghar V. Accuracy of chest radiography versus chest computed tomography in hemodynamically stable patients with blunt chest trauma. *Chinese Journal of Traumatology*. 2013;16(6):351–354. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2013.06.007>.
16. Brink M, Deunk J, Dekker HM, Kool DR, Edwards MJR, Van Vugt AB, et al. Added value of routine chest MDCT after blunt trauma: Evaluation of additional findings and impact on pa-

- tient management. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(6):1591–1598. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.07.3277>.
17. Wijffels MME, Prins JTH, Polinder S, Blokhuis TJ, De Loos ER, Den Boer RH, et al. Early fixation versus conservative therapy of multiple, simple rib fractures (FixCon): Protocol for a multicenter randomized controlled trial. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0258-x>.
 18. He W, Yang Y, Salonga R, Powell L, Greiffenstein P, Prins JTH, et al. Surgical stabilization of multiple rib fractures in an Asian population: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2023;15(9):4961–4975. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1117>.
 19. Mayberry JC, Ham LB, Schipper PH, Ellis TJ, Mullins RJ. Surveyed opinion of American trauma, orthopedic, and thoracic surgeons on rib and sternal fracture repair. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2009;66(3):875–879. DOI: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318190c3d3>.
 20. Fitzpatrick DC, Denard PJ, Phelan D, Long WB, Madey SM, Bottlang M. Operative stabilization of flail chest injuries: Review of literature and fixation options. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2010;36(5):427–433. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-010-0027-8>.
 21. Akil A, Ziegeler S, Reichelt J, Semik M, Müller MC, Fischer S. Rib osteosynthesis is a safe and effective treatment and leads to a significant reduction of trauma associated pain. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2019;45:623–630. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-018-01062-5>.
 22. Granetzny A, El-Aal MA, Emam E, Shalaby A, Boseila A. Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2005;4(6):583–587. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2005.111807>.
 23. Bemelman M, van Baal M, Yuan JZ, Leenen L. The role of minimally invasive plate osteosynthesis in rib fixation: A review. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;49(1):1–8. DOI: <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2016.49.1.1>.
 24. Ahmed Z, Mohyuddin Z. Management of flail chest injury: Internal fixation versus endotracheal intubation and ventilation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995;110(6):1676–1680. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(95\)70030-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(95)70030-7).
 25. Engel C, Krieg JC, Madey SM, Long WB, Bottlang M. Operative chest wall fixation with osteosynthesis plates. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2005;58(1):181–186. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000063612.25756.60>.
 26. Bemelman M, Poeze M, Blokhuis TJ, Leenen LP. Historic overview of treatment techniques for rib fractures and flail chest. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2010;36(5):407–415. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-010-0046-5>.

Информация об авторах

Сергей Валерьевич Глиняный  — заведующий ортопедо-травматологическим отделением № 1, травматолог-ортопед, Сургутская клиническая травматологическая больница, Сургут, Россия; ассистент кафедры хирургических болезней, медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: trauma86@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8360-8309>

Евгений Иванович Петров — травматолог-ортопед ортопедо-травматологического отделения № 1, Сургутская клиническая травматологическая больница, Сургут, Россия; аспирант кафедры хирургических болезней, медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: trauma-ort86@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9763-0596>

Владимир Васильевич Дарвин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; главный внештатный хирург, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: darvinvv@surgutokb.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2506-9798>

Information about the authors

Sergey V. Glinany[✉] — Head of the Orthopedic and Traumatology Department No. 1, Orthopedic Traumatologist, Surgut Clinical Trauma Hospital, Surgut, Russia; Assistant of the Department of Surgical Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia

E-mail: trauma86@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8360-8309>

Evgeny I. Petrov — Orthopedic-Traumatologist of the Orthopedic and Traumatology Department No. 1, Surgut Clinical Trauma Hospital, Surgut, Russia; Postgraduate Student of the Department of Surgical Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: trauma-ort86@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9763-0596>

Vladimir V. Darvin — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Chief Freelance Surgeon, Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: darvinvv@surgutokb.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2506-9798>

Рукопись получена: 2 апреля 2025. Одобрена после рецензирования: 5 мая 2025. Принята к публикации: 30 мая 2025.

Received: 2 April 2025. Revised: 5 May 2025. Accepted: 30 May 2025.

УДК 616-005.6

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139><https://elibrary.ru/ONCAOU>

Клиническая и генетическая характеристика резистентности антитромбоцитарной терапии после ишемического инсульта (литературный обзор)

Татьяна Юрьевна Батенькова^{1✉}, Лариса Ивановна Волкова^{1,2},
Елена Владимировна Кудрявцева^{3,4}

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

✉ tyubatenkova@yandex.ru

Аннотация

Ежегодно среди всех ишемических инсультов 20 % являются повторными, характеризуются тяжелым течением и высокими показателями летальности и инвалидизации. На предотвращение повторной мозговой катастрофы направлены меры вторичной профилактики, что приводит к уменьшению риска развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 20–30 %. Одним из направлений терапии является назначение антитромбоцитарных препаратов. В настоящее время в России широко используются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел. Эффективное ингибирование тромбоцитов путем назначения этих антиагрегантов является одной из приоритетных задач в лечении атеротромботического ишемического инсульта. При этом у ряда пациентов развивается резистентность к антиагрегантам, что связано со множеством факторов, например, взаимодействием лекарств, наличием сопутствующих заболеваний и генетической предрасположенностью. Для контроля за формированием лабораторной резистентности разработано несколько методов оценки функции тромбоцитов. Например, оптическая агрегатометрия по Борну, тромбоэластограмма, проточная цитометрия. В настоящее время нет «золотого стандарта» для определения высокой остаточной активности тромбоцитов, поскольку у каждого метода есть преимущества и недостатки. В работе рассмотрены методы выявления лабораторной резистентности и факторы, влияющие на ее развитие, в зависимости от назначенного антитромбоцитарного препарата.

Ключевые слова: повторный ишемический инсульт, антитромбоцитарная терапия, лабораторная резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел

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

Для цитирования: Батенькова Т. Ю., Волкова Л. И., Кудрявцева Е. В. Клиническая и генетическая характеристика резистентности антитромбоцитарной терапии после ишемического инсульта (литературный обзор) // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 139–156. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139>. EDN: <https://elibrary.ru/ONCAOU>.

Clinical and Genetic Characteristics of Antiplatelet Therapy Resistance After Ischemic Stroke (Literature Review)

Tatiana Yu. Batenkova^{1✉}, Larisa I. Volkova^{1,2}, Elena V. Kudryavtseva^{3,4}

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

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Clinical and Diagnostic Center "Health Care of Mother and Child", Ekaterinburg, Russia

⁴ Ural Institute of Public Health Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

✉ tyubatenkova@yandex.ru

Abstract

Every year, 20 % of all ischemic strokes are recurrent, characterized by severe course and high mortality and disability rates. Secondary prevention measures are aimed at preventing repeated brain catastrophes, which leads to a 20–30 % reduction in the risk of recurrent stroke. One of the directions of therapy is the appointment of antiplatelet drugs. Currently, acetylsalicylic acid and clopidogrel are widely used in the Russia. Effective platelet inhibition by prescribing these antiplatelet agents is one of the priorities in the treatment of atherothrombotic ischemic stroke. At the same time, a number of patients develop resistance to antiplatelet agents, which is associated with a variety of factors, such as drug interactions, concomitant diseases, and genetic predisposition. In order to control the formation of laboratory resistance, several methods for assessing platelet function have been developed. For example, optical Born aggregatometry, thromboelastogram, flow cytometry. Currently, there is no "golden method" for determining the high residual activity of platelets, since none of them has achieved a significant advantage. This article discusses methods for detecting laboratory resistance and factors influencing its development, depending on the prescribed antiplatelet drug.

Keywords: recurrent ischemic stroke, antiplatelet treatment, laboratory resistance

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

For citation: Batenkova TYu, Volkova LI, Kudryavtseva EV. Clinical and genetic characteristics of antiplatelet therapy resistance after ischemic stroke (literature review). *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):139–156. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139>. EDN: <https://elibrary.ru/OHCAOU>.

© Батенькова Т. Ю., Волкова Л. И., Кудрявцева Е. В., 2025

© Batenkova T. Yu., Volkova L. I., Kudryavtseva E. V., 2025

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат

АСК — ацетилсалициловая кислота

ИИ — ишемический инсульт

ИПП — ингибиторы протонной помпы

КЛ — клопидогрел

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА — трициклические антидепрессанты

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1

ABCB1 — член 1 подсемейства В аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (англ. adenosine triphosphate-binding cassette sub-family B member 1)

ADRA2 — α_2 -адренорецептор 2 (англ. α_2 -adrenoreceptor 2)

АСПЕКТ — индуцированный «Аспирином» эффект на тромбоциты (англ. Aspirin-induced platelet effect)

СYP — цитохром P450 (англ. cytochrome P450)

GPs — гликопротеины (англ. glycoproteins)

PAI-1 — ингибитор 1 активатора плазминогенеза (англ. plasminogen activator inhibitor-1)

PLA2G7 — фосфолипаза A2 группы VII (англ. phospholipase A2 group VII)

TXA₂ — тромбоксан A₂ (англ. thromboxane A₂)

TXBA2R — рецептор тромбоксана A₂ (англ. thromboxane A2 receptor)

UGT1A6*2 — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 2 (англ. uridine diphosphate glucuronyltransferase 2)

Введение

Инсульт является одной из основных причин инвалидизации и занимает второе место среди причин смерти после ишемической болезни сердца. В течение последних 5 лет в России регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год. Риск повторных инсультов составляет около 25–30 %, а в течение первых 3 месяцев частота повторного острого нарушения мозгового кровообращения может достигать 5–10 %. Выполнение мер вторичной профилактики уменьшает риск развития последнего на 20–30 %, что свидетельствует о необходимости персонифицированного подхода к назначению, контролю и коррекции терапии, поиску причин ее неэффективности¹ [1, 2].

Атеросклероз — сложное мультифокальное заболевание артерий среднего и крупного калибра, возникающее в результате взаимодействия различных генетических и модифицируемых факторов риска, в т. ч. обусловленного сложным взаимодействием липидной дисрегуляции, воспалением и сосудистой патологией [3–5]. В настоящее время в 25 % случаев именно атеросклероз крупных артерий является причиной ишемического инсульта (ИИ)².

Медикаментозное лечение атеросклеротических заболеваний часто требует подавления активности тромбоцитов, для чего пациентам назначают антитромбоцитарную терапию, которая играет жизненно важную роль в предотвращении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 7]. Эффективное ингибирование тромбоцитов является основной целью антитромбоцитарной терапии, рекомендованной в качестве стандартного лечения при вторичной профилактике атеротромботического ИИ [8].

В настоящее время существует 5 классов антитромбоцитарных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1); индукторы аденозиндифосфата (АДФ); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (англ. glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa); ингибиторы фосфодиэстеразы; рецептор, активируемый протеазой. На рис. 1 представлена классификация антитромбоцитарных препаратов [9].

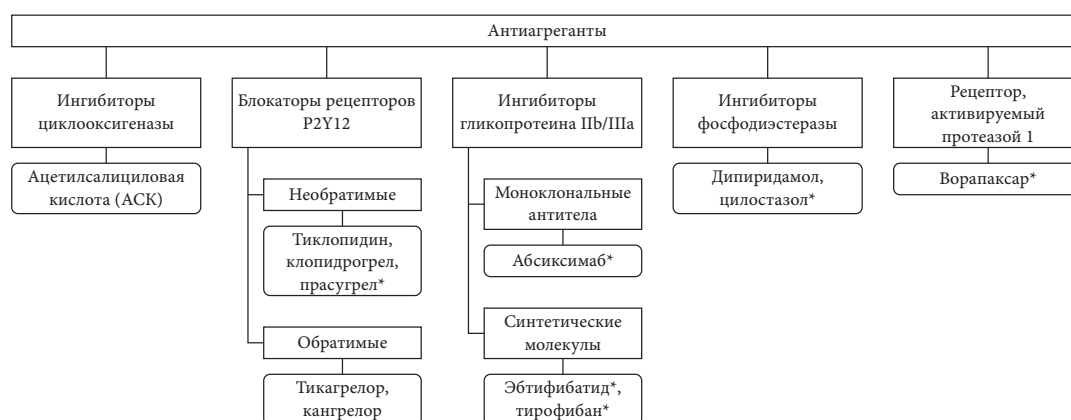


Рис. 1. Классификация антитромбоцитарных препаратов (по [9]):

* препараты, не зарегистрированные на территории России для лечения ИИ

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LrU2F> (дата обращения: 30.01.2025).

² Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака ...

В настоящее время для профилактики ИИ и транзиторной ишемической атаки используются ацетилсалициловая кислота (АСК) с или без дипиридамола, клопидогрел (КЛ) и тикагрелор¹.

Продemonстрировано, что АСК не только имеет меньшую вероятность развития лекарственной устойчивости, чем КЛ, но и подавляет воспалительную реакцию стенки сосуда, предотвращает ремоделирование артериальных сосудов и стабилизирует атеросклеротические бляшки. Следовательно, в рекомендациях по вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний последовательно указывается, что сначала следует назначать АСК, а затем КЛ только в качестве подкрепления, если первый антиагрегант не переносится [10].

Помимо АСК и КЛ для использования во вторичной профилактике ИИ изучены также цилостазол, тиклопидин и другие антитромбоцитарные препараты. Однако из-за отсутствия доказательности их эффективности ряд препаратов не получил широкого распространения в комплексе профилактических мер ИИ [11, 12].

В литературном обзоре будут изучены два основных антиагреганта, использующихся для профилактики атеротромботического ИИ, а также факторы риска формирования резистентности к ним и методы лабораторной диагностики высокой остаточной реактивности к тромбоцитам.

Цель работы — на основании данных научной литературы представить анализ основных экзогенных и эндогенных факторов риска резистентности основных антиагрегантов, определяемой на основании лабораторных методов.

Материалы и методы

Проведен обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, eLibrary.ru, RusMed, Cochrane Library, Trip. Использовались ключевые слова: «антиагреганты», «лабораторная резистентность», «ишемический инсульт». В обзор включено 69 рецензируемых источников за 1994–2025 гг.

Результаты

В настоящее время АСК является основным, широко изученным антиагрегантным средством, используемым для вторичной профилактики атеротромботического ИИ как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими антиагрегантами. АСК первоначально использовалась как противовоспалительное средство, а с 1956 г. начала применяться как метод вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12].

АСК — является неселективным и необратимым ингибитором ЦОГ-1 и предотвращает выработку тромбоксана A_2 (англ. thromboxane A_2 , TxA_2) в тромбоцитах путем ацетилирования остатка серина 529 изоформы ЦОГ-1. TxA_2 является метаболитом арахидоновой кислоты. После синтеза и высвобождения тромбоцитами в ответ на стимулы TxA_2 связывается со своим рецептором, сопряженным с G-белком, что приводит к активации фосфолипазы C и, следовательно, агрегации тромбоцитов. Однако TxA_2 является лишь одним из нескольких эндогенных агонистов, которые приводят к активации тромбоцитов и вазоконстрикции, что имеет отношение к развитию клинически важных сердечно-сосудистых событий [8, 12–14].

После перорального приема АСК проникает через слизистую оболочку желудка, где подвергается пресистемному гидролизу до салициловой кислоты плазменными и эндоте-

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака ...

лиальными эстеразами. Период полувыведения АСК составляет около 15–20 мин. Доказано, что ежедневный прием этого антиагреганта в дозе 75–150 мг в сутки позволяет достичь адекватного ингибирования ЦОГ-1 у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чувствительными к такому препарату [13, 15].

Антиагрегантный эффект АСК сохраняется в течение нескольких дней после однократного приема за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1. Только вновь синтезированные тромбоциты, которые обновляются примерно на каждый 10-й день, могут восстановить способность генерировать TXA_2 после однократного приема АСК. Несмотря на фармакодинамику, АСК признан слабым антиагрегантом, поскольку он вызывает лишь частичное ингибирование тромбоцитов, а другие, TXA_2 -независимые, активаторы агрегации тромбоцитов (например, тромбин, аденозиндифосфат и коллаген) могут обходить зависимые от «Аспирина» активаторы агрегации тромбоцитов и приводить к тромбообразованию [16].

АСК обычно хорошо переносится, но может вызвать ряд побочных эффектов, например со стороны желудочно-кишечного тракта: кровотечения, язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, диспепсию. Составы с энтеросолюбильным покрытием или буфером уменьшают эти эффекты. Со стороны иммунной системы могут быть аллергические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек или анафилаксию [15].

КЛ является пролекарством, который метаболизируется в активную форму печеночной системой цитохрома P450 (*англ.* cytochrome P450, CYP). Такая фармакокинетика КЛ отличается от других антиагрегантных средств, т. к. активна с самого начала и не нуждается в трансформации [17].

Активная форма КЛ действует через ингибирование АДФ, который связывает два белковых рецептора на тромбоцитах (P2Y₁ и P2Y₁₂) и приводит к их агрегации. Необходимо отметить, что фармакокинетика этого антиагреганта не влияет на метаболические пути арахидоновой кислоты [8, 12, 17].

Из пищеварительного тракта КЛ абсорбируется в порталный кровоток за счет эпителиальных клеток кишечника, в котором ключевую роль играет Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*¹. Из пероральной дозы только примерно 15% КЛ активируются ферментами печеночного CYP, а именно CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5. Из всех представленных ферментов метаболизм в печени в основном контролируется двумя генами цитохрома: *CYP2C19* и *CYP3A4*. Они ответственны примерно за 50,0% и 39,8% соответственно активных метаболитов КЛ. Генетические вариации и метаболические нарушения на каждом этапе этого сложного процесса могут влиять на развитие резистентности при приеме КЛ [17, 18].

Основными побочными эффектами этого антиагреганта являются желудочные и кишечные кровотечения, кожные высыпания, повышение печеночных ферментов, а также развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Однако побочные эффекты при приеме КЛ встречаются редко [17].

В настоящее время выделяют два вида резистентности к антиагрегантным препаратам: лабораторную и клиническую.

Клиническая антитромбоцитарная резистентность определяется как неспособность предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в т. ч. повторный ИИ, несмотря на прием адекватных дозировок антитромбоцитарных препаратов, что требует длительного периода наблюдения.

¹ ABCB1 — член 1 подсемейства В аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (*англ.* adenosine triphosphate-binding cassette sub-family B member 1).

Лабораторная резистентность — это неспособность снизить один из метаболитов (ТХА₂ для АСК и АДФ для КЛ) в тромбоцитах после ингибирования ЦОГ-1 и рецептора P2Y₁₂ соответственно. Важно подчеркнуть, что клиническая резистентность не подразумевает лабораторную, поскольку АСК и КЛ не подавляют все пути активации тромбоцитов [8, 19]. По данным литературы, распространенность лабораторной резистентности к АСК и КЛ у пациентов с ИИ колеблется от 3 % до 65 % и от 17 % до 44 % соответственно [19–22].

В ходе всестороннего систематического обзора наблюдательных исследований выявлено, что распространенность высокой остаточной реактивности на фоне приема антиагрегантов у пациентов с симптоматическим стенозом сонной артерии варьируется от 3,0 % до 65,0 % при приеме АСК, от 0 % до 83,0 % при КЛ, от 1,8 % до 35,0 % при комбинированной терапии (АСК и КЛ) [23–25].

Наличие лабораторной резистентности к АСК и (или) КЛ увеличивает сравнительный риск повторных сердечно-сосудистых событий до 4 раз в течение 18 мес. наблюдения по сравнению с группой лиц, не проявляющих признаков резистентности к антиагрегантам [26]. Вышеописанные данные могут рассматриваться как важные факторы прогноза развития клинической резистентности.

Существуют разные факторы, которые влияют на развитие резистентности к антиагрегантным препаратам; условно их можно разделить [19, 27]:

- 1) на внешние (экзогенные): курение; низкая приверженность к терапии; недостаточная дозировка антиагреганта; сопутствующая терапия (ингибиторы протонной помпы (ИПП), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), блокаторы кальциевых каналов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА));
- 2) внутренние (эндогенные): генетическая предрасположенность; пол; раса; возраст; сахарный диабет; гиперхолестеринемия; гипертоническая болезнь; хроническая болезнь почек.

Известно, что фармакокинетика и фармакодинамика антиагрегантных препаратов зависит от пола. С биологической точки зрения это можно объяснить различиями в структуре кровеносных сосудов у мужчин и женщин, а также гормональными эффектами (преимущественно влияние эстрогенов) на тромбоциты, что, в свою очередь, влияет на активацию и реактивную способность этих кроветворных клеток. По сравнению с мужчинами у женщин выше количество тромбоцитов и повышенная реактивность тромбоцитов на исходном уровне и на фоне лечения АСК и КЛ [19, 28]. В исследованиях показано, что, несмотря на более высокую концентрацию салицилата и ингибирование ЦОГ-1, эффект АСК на тромбоциты со временем снижается у женщин, но остается стабильным у мужчин [29].

В исследовании, в котором изучалось влияние расы и этнической принадлежности на реактивность тромбоцитов, выявлено, что у пациентов кавказского происхождения наблюдалась умеренная реакция на агрегацию, вызванную адреналином и АДФ, в то время как у афроамериканцев реактивность тромбоцитов была более выраженной [19].

Одной из наиболее распространенных причин снижения биодоступности антиагрегантов является несоблюдение пациентом предписанных врачом назначений. В одном крупном обзоре (более 140 тыс. участников) сообщается, что 50 % пациентов, которым были назначены антиагреганты, прекратили прием или не принимали лечение регулярно в течение 1 года. Низкая приверженность к терапии может влиять на развитие повторных сердечно-сосудистых событий [19, 30].

Гипертоническая болезнь при приеме антиагрегантов может способствовать развитию лабораторной резистентности. Причинами могут быть эндотелиальная дисфункция и повышение тонуса артериальной стенки. Выявлено, что такие препараты, как нифедипин, верапамил и дилтиазем, обладают ингибирующим действием на тромбоциты. Таким образом, совместный прием блокаторов натриевых каналов с антиагрегантами может привести к развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов [30].

Сахарный диабет связан с повышенным риском развития лекарственной резистентности на фоне приема АСК и КЛ. Продолжительность и тяжесть этого метаболического заболевания могут оказывать большее влияние на развитие резистентности к КЛ, чем АСК. Общий механизм действия осуществляется через хроническое воспаление сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию и повреждение самих тромбоцитов, что приводит к их высокой остаточной реактивности. Другие потенциальные механизмы отсутствия или снижения ответа на фоне приема антиагрегантов у пациентов с сахарным диабетом могут включать в себя повышенные уровни циркулирующего АДФ, экспрессию рецепторов P2Y₁₂ или повышенную регуляцию других путей активации тромбоцитов [8, 31]. В исследовании ASPECT¹ продемонстрировано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще встречается резистентность к «Аспирину», которая, однако, может быть преодолена путем повышения суточной дозы АСК до 150–300 мг [32].

При изучении взаимосвязи между приемом антитромбоцитарных препаратов и курения результаты оказались противоречивыми. Курение на фоне приема АСК повышает реактивность тромбоцитов и снижает ингибирование биосинтеза ТХА₂, что способствует снижению биологической активности АСК. Дополнительным механизмом может быть повышенное содержание фактора 4 тромбоцитов, высвобождаемого из α-гранул тромбоцитов во время активации, что приводит к их более высокой агрегации у курильщиков [8]. В отличие от АСК у курильщиков на фоне приема КЛ возникает так называемый парадокс курильщика. Попадание никотина в кровь приводит к системным изменениям. Спустя 10–20 мин. после выкуренной сигареты в крови происходит повышение катехоламинов, в частности эпинефрина, в связи с чем повышаются артериальное давление и частота сердечных сокращений. Происходит увеличение чувствительности тромбоцитов к тромбину, что приводит к более выраженной агрегации тромбоцитов у курильщиков, несмотря на прием КЛ. Показано, что никотин, напрямую или через высвобождение эндогенного адреналина, усиливает агрегацию тромбоцитов [33]. Таким образом, курение является важным фактором, влияющим на развитие лабораторной резистентности. Также курение — сильный индуктор изоферментов CYP, которые принимают активное участие в биотрансформации КЛ [22].

Гиперлипидемия и ожирение могут приводить к развитию лабораторной резистентности при приеме антитромбоцитарных препаратов. Например, увеличение содержания холестерина в липидной мембране тромбоцитов связано с их повышенной чувствительностью к агонистам и усиленным метаболизмом арахидоновой кислоты. При дислипидемии взаимодействие иммуномодулирующей диады CD40/CD40L усиливает протромботические свойства тромбоцитов и снижает эффективность АСК. Воздействуя через сигнальные рецепторы G-белков, в т. ч. рецептор P2Y₁₂, повышенное содержание холестерина изменяет метаболизм КЛ, что приводит к развитию более высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне этого антиагреганта [34].

¹ ASPECT — индуцированный «Аспирином» эффект на тромбоциты (*англ.* Aspirin-induced platelet effect).

Ожирение снижает эффективность АСК из-за повышения уровня лептина и вторичной гиперкоагуляции. Повышенное перекисное окисление липидов приводит к активации тромбоцитов в обход классического механизма, связанного с ацетилированием ЦОГ-1. М. Панкер и др. (*фр.* М. Pankert et al.) показали, что у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом наблюдалась повышенная остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема КЛ [35, 36].

Хроническую почечную недостаточность связывают с повышенным риском развития лабораторной резистентности на фоне приема АСК. Выявлена не только связь между более высокой частотой реактивности тромбоцитов на АСК, но и корреляция между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне этого антиагреганта и тяжестью хронической болезни почек на основании уровня фильтрации. Это может быть связано с измененным метаболизмом простагландинов, повышенной концентрацией фактора фон Виллебранда или повышенной экспрессией гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa при почечной недостаточности. Как и в случае с АСК, у пациентов с хронической болезнью почек снижается реакция на КЛ. Причиной могут быть снижение экспрессии ферментов, метаболизирующих КЛ в печени, нарушение всасывания и транспортировки препарата или аномальное высвобождение АДФ из гранул тромбоцитов [8].

Другим важным фактором, который влияет на ингибирование тромбоцитов при приеме АСК, является взаимодействие с другими препаратами. Исследования показали, что сопутствующее лечение НПВС (например, ибупрофеном, напроксеном или индометацином) может напрямую конкурировать с антиагрегантным эффектом АСК, блокируя ЦОГ-1 [19].

Среди НПВС целекоксиб считается более безопасным в сочетании с АСК, т.к. он вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и почек по сравнению с ибупрофеном или напроксеном. Для того чтобы максимально повысить антитромбоцитарную эффективность АСК в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендуется принимать АСК до применения НПВС [37].

Другой группой препаратов, которая часто назначается совместно с антиагрегантами, являются ИПП. Основная цель этого класса лекарственных средств — снижение риска развития желудочно-кишечных кровотечений и диспепсий. Совместный прием АСК или КЛ с такими препаратами, как омепразол или эзомепразол (из группы ИПП), может привести к негативным лекарственным взаимодействиям. ИПП, с одной стороны, подавляют высвобождение кислоты в желудке, снижая биодоступность АСК через фермент желудочно-кишечную эстеразу, с другой — конкурируют за СYP печени, который используется в метаболическом процессе КЛ. Таким образом, одновременный прием ИПП и антиагрегантов может снизить антитромботическое действие [19, 30].

Также омепразол и эзомепразол, которые обладают высоким сродством к СYP2C19, могут ингибировать образование активных метаболитов КЛ по сравнению с пантопразолом или рабепразолом. Доказано, что омепразол оказывает зависящее от времени ингибирующее действие на образование активных метаболитов к КЛ, тем самым снижая его антитромбоцитарную эффективность [38].

Это взаимодействие дополнительно модулируется генотипами СYP2C19. У лиц с быстрым метаболизмом, по-видимому, наблюдается подавление агрегации тромбоцитов при одновременном применении омепразола или рабепразола, в то время как у лиц с пониженным метаболизмом это происходит в меньшей степени [37].

Фермент CYP2C19 является не только главным участником в метаболизме КЛ, но и играет существенную роль в метаболизме и биоактивации таких лекарственных средств, как СИОЗС (циталопрам и сертралин), ТЦА (имипрамин и амитриптилин), фенитоин. Таким образом, совместный прием КЛ и СИОЗС, ТЦА может влиять на реактивность тромбоцитов [18].

Подсчитано, что до 30 % вариабельности в ответе на антиагрегантную терапию можно объяснить генетическими факторами [39]. Таким образом, взаимосвязь между генами, участвующими в развитии атеросклероза, и метаболизмом антиагрегантов (КЛ и АСК) важна для снижения риска развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Ниже представлены некоторые гены, рецепторы и ферменты, участвующие в формировании лабораторной резистентности на фоне приема АСК и КЛ [40–42]:

1) АСК:

- гены: *ЦОГ1*, *ЦОГ2*, *TXAS2*, *ABCB1*, *GPIA/IIa*, *GPIBA*, *GPIIB/IIIa*;
- рецепторы: P1 A1/A2, TXBA2R¹, ADRA2² (для пациентов с СД), PLA2G7³ (для пациентов с СД);
- другие факторы: фактор фон Виллебранда, фермент UGTIA6*2⁴;

2) КЛ:

- гены: *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*, *ABCB1*;
- рецепторы: P2Y1, P2Y12.

Стоит отметить, что имеются гены и рецепторы, которые принимают участие в метаболизме как АСК, так и КЛ.

Выявлено, что резистентность к АСК может возникнуть в результате неспособности этого антиагреганта достичь молекулярной цели — ингибирования ЦОГ-1 с последующим подавлением синтеза ТХА₂, — несмотря на достаточные концентрации в тромбоцитах, или неспособности ацетилирования ЦОГ-1 подавить образование тромбоксана. Необходимо помнить, что АСК блокирует только один путь активации тромбоцитов и неудачи лечения могут быть результатом доминирующей роли других агонистов тромбоцитов, которые еще не до конца изучены [14].

CYP2C19 играет важную роль в метаболизме арахидоновой кислоты и влияет на развитие атеросклероза головного мозга, регулируя метаболизм липидов [43].

Продemonстрировано, что генетические полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме КЛ и АСК, способствуют развитию клинической или лабораторной резистентности. Известно, что полиморфные варианты гена CYP2C19*2 (681G>A) могут быть ответственны за развитие неэффективности антиагрегационного действия при приеме КЛ как у гетерозиготных, так и гомозиготных пациентов. Аллели CYP2C19*2, наряду с аллелями *3, *4 и *5, называются аллелями потерей функции, и, как показано, их носительство сопровождается сниженной ферментативной активностью по сравнению с гаплотипом *1/*1. Аллель CYP2C19*2 является наиболее распространенным вариантом гена в кавказских, афроамериканских и азиатских популяциях. CYP2C19*3 распространен больше в азиатской популяции. Генетические варианты имеют решающее значение для эффективности КЛ, о чем свидетельствуют рост числа полиморфизмов и их распространенности, а также увеличение фармакорезистентности. Повторяющиеся эпизоды инсуль-

¹ TXBA2R — рецептор тромбоксана A2 (англ. thromboxane A2 receptor).

² ADRA2 — α2-адренорецептор 2 (англ. α2-adrenoreceptor 2).

³ PLA2G7 — фосфолипаза A2 группы VII (англ. phospholipase A2 group VII).

⁴ UGTIA6*2 — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 2 (англ. uridine diphosphate glucuronyltransferase 2).

та могут быть вызваны полиморфизмом гена *CYP2C19* и связаны с неадекватным ответом на профилактический прием антиагрегантов [27, 30].

Ген *CYP2C19* является высокополиморфным, более чем с 25 аллелями, имеющими различные уровни ферментативной активности [44]. Аллель *1 является нормальным типом. Пациенты с этим типом алели имеют полную функцию фермента. Из всех полиморфных аллелей *CYP2C19* были идентифицированы два аллеля с пониженной функцией: *2 и *3 [45].

Аллели *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 представляют собой однонуклеотидный полиморфизм гуанина (G) к аденину (A) [45, 46]. *CYP2C19**2 вызывает аберрантный сайт сплайсинга, приводящий к образованию стоп-кодона, продуцирующего усеченный нефункциональный белок, который каталитически неактивен [45]. *CYP2C19**3 вызывает преждевременную терминацию кодона, что приводит к образованию усеченного нефункционирующего белка, который также каталитически неактивен [46].

*CYP2C19**17 — это другая аллель *CYP2C19*, которая связана с повышенной транскрипцией гена, что приводит к повышению активности фермента [47].

Метаанализ 25 исследований с участием пациентов с острым ИИ и транзиторной ишемической атакой показал, что носители аллелей потери функции *CYP2C19* подвергаются большему риску развития повторной мозговой катастрофы по сравнению с теми, кто не является таковыми [48].

*CYP2C19**2 и *3 являются распространенными аллелями, связанными с развитием лабораторной резистентности к КЛ. *CYP2C19**17 — еще один вариант, который, как было обнаружено, увеличивает активность фермента. Пациенты с 2 аллелями потери функции (*2 и *3) считаются плохими метаболизаторами, тогда как пациенты только с 1 аллелью потери функции являются промежуточными метаболизаторами КЛ [49, 50]. На рис. 2 представлены сочетание аллельных вариантов и фенотипических групп, ассоциированных с метаболизмом КЛ [18, 51].

	*1	*2	*3	*17	
*1	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*17	Нормальный метаболизатор
*2	*1/*2	*2/*2	*2/*3	*2/*17	Промежуточный метаболизатор (с ослабленным метаболизмом)
*3	*1/*3	*2/*3	*3/*3	*3/*17	Медленный метаболизатор
*17	*1/*17	*2/*17	*3/*17	*17/*17	Быстрый метаболизатор
					Ультрабыстрый метаболизатор

Рис. 2. Сочетание аллельных вариантов и фенотипических групп *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом КЛ

Частота распространенности представленных аллелей среди населения США: ультрабыстрые метаболизаторы — 1–5%; быстрые и промежуточные — 20–30%; нормальные — 35–50%; медленные — 1–5%. Средняя распространенность аллелей промежуточных и медленных метаболизаторов одинакова в Африке, на Ближнем Востоке, в Европе и США, при этом ≈30% населения этих регионов является носителями аллелей потери функции [51].

Фенотипы промежуточного и медленного метаболизаторов связаны с низким антитромбоцитарным ответом на фоне приема КЛ [18].

Р-гликопротеин играет решающую роль в проницаемости эпителиальных клеток как для КЛ, так и АСК. Определено, что выявление генотипа ТТ в гене *ABCB1*, кодирующем

Р-гликопротеин, не вызывает резистентности при приеме АСК, а при выявлении генотипа ТС повышен риск развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов [19, 52].

Также считается, что ген *ABCB1* играет важную роль в развитии атеросклероза и гипертензии, поскольку он не только выполняет каталитические функции в образовании липопротеинов высокой плотности, но и функционирует как клеточный транспортер холестерина и оттока липидов в эндотелиальных клетках сосудов [53].

Метаболизм КЛ в кишечнике происходит с участием гена *ABCB1*. В случае несения полиморфных аллелей гена *ABCB1* (СТ, ТТ) активность КЛ при всасывании может изменяться [26]. При рассмотрении АСК определено, что генотип ТТ в гене *ABCB1* защищает от развития резистентности к «Аспирину» [52].

Агрегация тромбоцитов зависит от множества факторов, в т. ч. связывания комплекса GPIa/IIa с коллагеном [54, 55]. Интегрин GPIa/IIa представляет собой рецептор коллагена, обычно экспрессируемый на поверхности тромбоцитов с низкой плотностью, и демонстрирует широкое межсубъектное изменение [56].

Фенотип аллели *GPIa* ТТ обычно связан с повышенным риском ИИ в популяции, поэтому предполагается, что полиморфизм гена *GPIa* в мембранах тромбоцитов является генетическим фактором предрасположенности к тромботическим заболеваниям [57]. Наличие генотипа ТТ в гене *GPIa/IIa* приводит к повышенной способности связывать коллаген, активации и агрегации тромбоцитов [55].

Коллаген является физическим активирующим агентом агрессии тромбоцитов, повышенная плотность рецептора GPIa/IIa тромбоцитов может представлять собой потенциальный тромбогенный фактор риска, способствующий резистентности к АСК [56, 58, 59]. Однако взаимосвязь между полиморфизмом гена гликопротеина тромбоцитов и устойчивостью к «Аспирину» все еще не доказана и нуждается в подтверждении дополнительными исследованиями [55].

Немаловажную роль в развитии лекарственной резистентности на фоне приема антиагрегантов играет тромбоцитарный гликопротеин GPIIb/IIIa (ITGB3b), участвующий в адгезии и агрегации тромбоцитов, а также конечном общем пути активации тромбоцитов. Изменения в генах *GPIIb* и *GPIIIa*, будь то однонуклеотидные полиморфизмы, делеции или инсерции, приводят к изменениям биохимического фенотипа, которые в конечном итоге влияют на функцию тромбоцитов [60–62].

Выявлено, что между *CYP2C19*2* и GPIIb/GPIIIa наблюдается межгенетическое взаимодействие, которое способствует развитию резистентности к КЛ у пациентов с ИИ [63].

Полиморфный вариант гена *ITGB3B* приводит к увеличению агрегации тромбоцитов, что увеличивает риск тромбообразования и, как следствие, развитие сердечно-сосудистой патологии. В проведенных эпидемиологических исследованиях показана связь полиморфного варианта Т>С гена *ITGB3B* с развитием ИИ. У пациентов с генотипами Т/С и С/С эффективность АСК как антиагреганта снижается по сравнению с носителями варианта ТТ. Таким образом, развитие резистентности при приеме АСК может быть связано с полиморфизмами в комплексе генов рецепторов мембраны тромбоцитов — *GPIIb* и *GPIIIa* [64, 65].

Ингибитор-1 активатора плазминогена (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) принадлежит к суперсемейству ингибиторов сериновых протеаз и играет центральную роль в регуляции фибринолиза и тромбоза путем ингибирования активности тканевого и урокиназного активаторов плазминогена [66].

Носительство полиморфных вариантов в гене *PAI-1-675* отрицательно влияет на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, тем самым увеличивая риск развития

различных тромбоэмболий, в т. ч. артериальных тромбозов. Существует два варианта гена с разным количеством гуаниновых повторов (g) в положении –675: 5g и 4g.

Наиболее распространенным в популяции является гетерозиготный вариант *PAI-1-675 5g/4g*. Этот полиморфизм не имеет самостоятельного диагностического значения. Генотип 4g/4g повышает риск развития тромбозов в среднем в 1,7 раза. Носительство аллели 4g встречается в 53–61 % случаев в европейской популяции. Распространенность гомозиготной формы 4g/4g этого полиморфизма в европеоидных популяциях составляет 5–8 %. При одновременном наличии аллели 4g в гене *PAI-1-675* и аллели С в гене *ITGB3B* среднестатистический риск развития сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза [65].

Более того, обнаружено, что уровень PAI-1 в сыворотке крови повышен у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями. Следовательно, полиморфизмы PAI-1 считаются идеальными кандидатами генетических биомаркеров атеросклероза [67].

В настоящее время разработано несколько методов оценки функции тромбоцитов. Подавляющее большинство основано на измерениях их агрегации. Все они имеют схожую чувствительность и специфичность и могут использоваться взаимозаменяемо. Они рассматриваются как эквивалентные, поскольку ни одно из устройств не достигло преимущества перед другими. Ниже приведены методы определения реактивности тромбоцитов, их преимущества и недостатки [18, 30, 68, 69]:

1) анализ функции тромбоцитов при умеренно высоком напряжении (*англ. moderately high shear stress platelet function analysis*) — PFA 100/200:

- ◇ преимущества: не требуется время для подготовки к исследованию; используются условия аналогичные естественным; стандартизованный метод;
- ◇ недостатки: результаты зависят от различных факторов, например количества тромбоцитов, уровня гемоглобина; требуются одноразовые картриджи; высокая стоимость метода;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: коллаген с АДФ, коллаген с адреналином;

2) оптическая трансмиссионная агрегатометрия (*англ. optical transmission aggregatometry*) — VerifyNow:

- ◇ преимущества: требуется небольшой объем крови для тестирования; оперативный стандартизированный тест (жидкостный и электронный контроли); результат в течение 5 мин. или менее; используется закрытая система (пробирка с цельной кровью без пипеток без предварительной подготовки образца исследуемой крови);
- ◇ недостатки: высокая стоимость исследования; требуется специфический ассортимент материала и одноразовые картриджи;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: набор для P2Y₁₂, «Аспирин», гликопротеина GII/GIII;

3) импедансная агрегатометрия (*англ. impedance aggregometry*) — Multiplate:

- ◇ преимущества: одновременно можно протестировать 5 образцов крови; используется цельная кровь; быстрый результат; хорошая воспроизводимость;
- ◇ недостатки: является полуавтоматическим устройством; используется заданный диапазон количества тромбоцитов; время инкубации — 1 ч.;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота, коллаген;

4) тромбоэластография (*англ.* thromboelastography) и ротационная тромбоэластометрия (*англ.* rotational thromboelastometry):

- ◇ преимущества: результат представлен множеством параметров;
- ◇ недостатки: длительное время тестирования;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота;

5) тестирование тромбосана B_2 :

- ◇ недостатки: нет установленного порогового значения; применяется только для АСК;
- ◇ используемый образец: моча;
- ◇ реагенты или картриджи: тромбосан B_2 ;

6) оптическая агрегатометрия (*англ.* light transmission aggregometry):

- ◇ преимущества: распространенный метод, позволяющий протестировать образец под действием индукторов агрегации; доступность, гибкость исполнения;
- ◇ недостатки: отсутствие стандартов исследования; требуется большой объем крови, необходимый для тестирования; трудоемкая пробоподготовка (необходимость приготовления богатой тромбоцитами плазмы);
- ◇ используемый образец: плазма, богатая тромбоцитами;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота, адреналин;

7) проточная цитометрия:

- ◇ преимущества: специализированное устройство для множества различных измерений; небольшое время и высокая скорость анализа большого количества клеток (до 100 тыс. клеток в 1 с.), что позволяет достигать высокой статической достоверности результатов;
- ◇ недостатки: высокая стоимость исследования; реактивы короткого действия; тест с низкой чувствительностью; маркеры короткого действия; требуется квалификационный персонал и более длительная подготовка образцов;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ;

8) Platelet Works:

- ◇ преимущества: быстрое тестирование агрегации тромбоцитов; не требуется высокотехнологическое оборудование;
- ◇ недостатки: отсутствие стандартов исследования; применим только к АСК;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: процент агрегации тромбоцитов;

9) плазменная малые неcodирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК):

- ◇ недостатки: применим только для КЛ; трудозатратен;
- ◇ реагенты или картриджи: определение количества микроРНК.

В настоящее время рутинный анализ функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов у пациентов после ИИ не рекомендуется [8].

Вероятно, определение степени ингибирования тромбоцитов будет полезно у пациентов с рецидивирующими ИИ и носителями генетических вариантов, способствующих резистентности к КЛ и АСК. Мониторинг функции тромбоцитов и подтверждение высокой остаточной активности тромбоцитов должны быть достаточным основанием для смены антиагрегантного средства для повышения эффективности вторичной профилактики [17].

Заключение

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам, особенно традиционным (АСК или КЛ), у пациентов после атеротромботического ИИ связана с повышенным риском повторного ИИ и худшим функциональным статусом пациента. Несмотря на это, не существует общепринятых стандартизированных рекомендаций по применению антиагрегантов во вторичной профилактике инсульта с учетом развития резистентности. Увеличение дозы антиагреганта может снизить частоту отсутствия ответа на терапию и предотвратить возникновение сосудистых событий, но это может увеличить риск геморрагического события и побочных эффектов.

Механизмы, связанные с развитием резистентности при приеме антиагрегантов, сложны. К факторам риска развития высокой остаточной реактивности к тромбоцитам относятся низкая приверженность к терапии, наличие сопутствующей патологии и курения, взаимодействие с другими препаратами и полиморфизм генов.

В настоящее время разработанные методы исследования для определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов обладают схожими преимуществами и недостатками.

Совершенствование подходов вторичной профилактики инсульта у пациентов с отсутствием лабораторного ответа при приеме антиагрегантов остается сложной задачей. При этом требуются не только стандартизированные рекомендации, но и персонифицированные подходы по тактике ведения этих пациентов после инсульта в практике невролога.

Список источников | References

1. Ignatieva VI, Voznyuk IA, Reznik AV, Vinitsky AA, Derkach EV. Socio-economic burden of stroke in the Russian Federation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8–2):5–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>.
2. Bhutto AM, Raza RA, Abbasi MB, Jauhar I, Arbani N, Mubashir M, et al. Comparative efficacy of clopidogrel-aspirin combination therapy versus aspirin monotherapy in preventing recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2025;37(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43162-025-00408-x>.
3. Liu Y, Lu K, Zhang R, Hu D, Yang Z, Zeng J, et al. Advancements in the treatment of atherosclerosis: From conventional therapies to cutting-edge innovations. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024;7(12):3804–3826. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00574>.
4. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Molecular genetics of atherosclerosis. *Human Genetics*. 2009;125(5–6):467–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0654-5>.
5. Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol, atherosclerosis, lipid-lowering therapy. Is it completely clear? *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):131–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>.
6. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(3):E1–E31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.031>.
7. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group; Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(3 Suppl):2S–41S.E1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
8. Wiśniewski A. Multifactorial background for a low biological response to antiplatelet agents used in stroke prevention. *Medicina*. 2021;57(1):59. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57010059>.
9. Spectre G, Varon D. New antiplatelet agents. *Current Opinion in Hematology*. 2009;16(5):365–370. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32832ec222>.
10. Zhang J, Chen Z, Wang H, Wang M, Li C, He S, et al. Prognostic analysis and an appropriate antiplatelet strategy for patients with percutaneous coronary intervention and high bleeding risk: Rationale and protocol for a multi-center cohort study. *Cardiology Discovery*. 2024;4(3):213–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/CD9.000000000000121>.

11. Tsoupras A, Gkika DA, Siadimas I, Christodouloupoulos I, Efthymiopoulos P, Kyzas GZ. The multifaceted effects of non-steroidal and non-opioid anti-inflammatory and analgesic drugs on platelets: Current knowledge, limitations, and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2024;17(5):627. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17050627>.
12. Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, et al. Antiplatelet use in ischemic stroke. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(10):1159–1173. DOI: <https://doi.org/10.1177/10600280211073009>.
13. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;141(1):69–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.005>.
14. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013;127(3):377–385. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283>.
15. Ibrahim HK, Mohammed AM, Abdalaziz AM, Alside RA, Masoud HM. Anticoagulant medications: A comparative review of aspirin, warfarin, heparin, and apixaban. *International Journal of Multidisciplinary Sciences and Arts*. 2024;3(2):298–306. DOI: <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v3i1.3755>.
16. Kulikov A, Kononov A, Pugnaroni PP, Bilotta F. Aspirin interruption before neurosurgical interventions: A controversial problem. *World Journal of Cardiology*. 2024;16(4):191–198. DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v16.i4.191>.
17. Wiśniewski A, Filipowska K. The phenomenon of clopidogrel high on-treatment platelet reactivity in ischemic stroke subjects: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6408. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176408>.
18. Amin AM, Sheau ChL, Azri MND, Abdul MA, Kah HY, Ibrahim B. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: The role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*. 2017;2017:8062796. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8062796>.
19. Krishnan K, Nguyen TN, Appleton JP, Law ZK, Caulfield M, Cabrera CP, et al. Antiplatelet resistance: A review of concepts, mechanisms, and implications for management in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2023;3(3):1–15. DOI: <https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000576>.
20. Kim J, Shin BS, Kim DH, Shin DI, Ahn SH, Kim JG, et al. Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance. *BMC Medical Genomics*. 2024;17(1):166. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01936-1>.
21. Parsa M, Mansouritorghabeh H. Aspirin and clopidogrel resistance; A neglected gap in stroke and cardiovascular practice in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal*. 2023;21(1):79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00522-2>.
22. Kang HG, Lee SJ, Heo SH, Chang D, Kim BJ. Clopidogrel resistance in patients with stroke recurrence under single or dual antiplatelet treatment. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:652416. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652416>.
23. Lim ST, Thijs V, Murphy SJX, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Offiah C, et al. Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020;267(10):3021–3037. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09932-y>.
24. Subramanian A, Delaney S, Murphy SJX, Smith DR, Offiah C, McMahon J, et al. Platelet biomarkers in patients with atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis: A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(3):379–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.10.045>.
25. Lim ST, Murphy SJX, Murphy SM, Coughlan T, O'Neill D, Tierney S, et al. Assessment of on-treatment platelet reactivity at high and low shear stress and platelet activation status after the addition of dipyridamole to aspirin in the early and late phases after TIA and ischaemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;441:120334. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120334>.
26. Kantemirova B, Zhidovinov A, Abdullaev M, Orlova E, Chernysheva E, Sultanova O. Factors influencing the effectiveness of antiplatelet therapy. *Archiv Euromedica*. 2022;12(1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/1.5>.
27. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Clopidogrel resistance and its relevance: Current concepts. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2024;13(6):2187–2199. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1473_23.
28. Van DH, Van E, Koudstaal PJ, Van DL, Bos D. Sex differences in carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2023;54(2):315–326. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041046>.
29. Friede KA, Infeld MM, Tan RS, Knickerbocker HJ, Myers RA, Dubois LG, et al. Influence of sex on platelet reactivity in response to aspirin. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(14):e014726. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014726>.

30. Lavanya S, Babu D, Dheepthi D, Dhinakar E, Vivekanandh G. Clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2024; 27(5):493–497. DOI: https://doi.org/10.4103/aian.aian_79_24.
31. Yi X, Lin J, Wang C, Huang R, Han Z, Li J. Platelet function-guided modification in antiplatelet therapy after acute ischemic stroke is associated with clinical outcomes in patients with aspirin nonresponse. *Oncotarget*. 2017;8:106258–106269. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22293>.
32. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2007;56(12):3014–3019. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0707>.
33. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92(9):2432–2436. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.2432>.
34. Mao Y, Lei L, Su J, Yu Y, Liu Z, Huo Y. Regulators of G protein signaling are up-regulated in aspirin-resistant platelets from patients with metabolic syndrome. *Pharmazie*. 2014;69(5):371–373. DOI: <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3833>.
35. Pankert M, Quilici J, Loundou AD, Verdier V, Lambert M, Deharo P, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):54–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.011>.
36. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2012;13(1):27–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x>.
37. Huang X, Song J, Zhang X, Wang M, Ding Y, Ji X, et al. Understanding drug interactions in antiplatelet therapy for atherosclerotic vascular disease: A systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2025;31(2):e70258. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.70258>.
38. Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica*. 2012; 42(7):633–640. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498254.2011.653655>.
39. Feher G, Feher A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World Journal of Cardiology*. 2010;2(7):171–186. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v2.i7.171>.
40. Gorelick PB, Farooq MU. Advances in our understanding of “resistance” to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. *Stroke Research and Treatment*. 2013;2013:727842. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/727842>.
41. Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(2):251–263. DOI: <https://doi.org/10.1586/ern.10.203>.
42. Strisciuglio T, Franco D, Di Gioia G, De Biase C, Morisco C, Trimarco B, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):610–620. DOI: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.06>.
43. Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: Promises and pitfalls. *Pharmacogenomics*. 2020;21(12):889–897. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0046>.
44. Lee SJ, Kim WY, Kim H, Shon JH, Lee SS, Shin JG. Identification of new CYP2C19 variants exhibiting decreased enzyme activity in the metabolism of S-mephenytoin and omeprazole. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009;37(11):2262–2269. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.109.028175>.
45. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(22):15419–15422. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)40694-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)40694-6).
46. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Molecular Pharmacology*. 1994;46(4):594–598. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0026-895x\(25\)09788-3](https://doi.org/10.1016/s0026-895x(25)09788-3).
47. Sim S, Risinger C, Dahl M, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79(1):103–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>.
48. Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2017; 135(1):21–33. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913>.
49. Kittipanprayoon S, Vorasayan P, Chutinet A, Chariyavilaskul P, Suwanwela NC. The prevalence of CYP2C19 polymorphism in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovascular Diseases Extra*. 2025;15(1):68–72. DOI: <https://doi.org/10.1159/000543331>.

50. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;112(5):959–967. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>.
51. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical utility of *CYP2C19* genotyping to guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(4):647–652. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311963>.
52. Ikonnikova A, Anisimova A, Galkin S, Gunchenko A, Abdukhalikova Z, Filippova M, et al. Genetic association study and machine learning to investigate differences in platelet reactivity in patients with acute ischemic stroke treated with aspirin. *Biomedicines*. 2022;10(10):2564. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102564>.
53. Antúnez-Rodríguez A, García-Rodríguez S, Pozo-Agundo A, Sánchez-Ramos JG, Moreno-Escobar E, Triviño-Juárez JM, et al. Targeted next-generation sequencing panel to investigate antiplatelet adverse reactions in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting. *Thrombosis Research*. 2024;240:109060. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109060>.
54. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016;42(03):191–204. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564835>.
55. Hou X. Epoxidase inhibitor-aspirin resistance and the relationship with genetic polymorphisms: A review. *Journal of International Medical Research*. 2024;52(2). DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605241230429>.
56. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2002;14(1):51–58. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1022066305399>.
57. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493016672085>.
58. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood*. 1997;89(6):1939–1943. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.1939>.
59. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E, Di Francesco L, Dovizio M, Sostres C, et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(8):1320–1330. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12637>.
60. Mei L, Shen Z, Wu C. The association between thromboxane A2 receptor gene polymorphisms and the risk of cerebral infarction. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;198:106134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106134>.
61. Albert F, Christopher NF. The platelet fibrinogen receptor: From megakaryocyte to the mortuary. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2012;1(2):1–13. DOI: <https://doi.org/10.1258/cvd.2012.012007>.
62. Kadnikov LI, Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kudryavtseva EV. Assessment of multimorbidity in patients with COVID-19 and polymorphisms C807T of the *ITGA2* Gene and T1565C of the *ITGB3* Gene. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):45–57. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>.
63. Yi X, Lin J, Zhou Q, Huang R, Chai Z. The *TXA2R* rs1131882, *P2Y1* rs1371097 and *GP3IIa* rs2317676 three-loci interactions may increase the risk of carotid stenosis in patients with ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2019;19(1):44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1271-0>.
64. Zeng W, Chu T, Chow E, Hu M, Fok B, Chan J, et al. Genetic factors related to aspirin resistance using the Multiplate® device in Hong Kong Chinese patients with stable coronary heart disease. *Heliyon*. 2024;10(14):e34552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34552>.
65. Oros MM, Lutz VV, Pavlo AH, Sitkar AD. Investigation of the influence of thrombophilic genes polymorphism, including serpin 1 (PAI-1), FII, protrombin and ITGB3 integrin, on the frequency of stroke in association with controllable risk factor for its occurrence. *Wiadomosci lekarskie*. 2020;73(3):471–477. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202003112>.
66. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFIa, PAI-1 and α2-antiplasmin: Complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(4):812–817. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02430.x>.
67. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, et al. The roles of *PAI-1* gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*. 2018;673:167–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.040>.
68. Sikora J, Karczmarska-Wódzka A, Bugieda J, Sobczak P. The importance of platelets response during antiplatelet treatment after ischemic stroke — between benefit and risk: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1043. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031043>.

69. Khan H, Kanny O, Syed MH, Qadura M. Aspirin resistance in vascular disease: A review highlighting the critical need for improved point-of-care testing and personalized therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11317. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911317>.

Информация об авторах

Татьяна Юрьевна Батенькова  — невролог неврологического отделения, консультативно-диагностическая поликлиника, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>

Лариса Ивановна Волкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; невролог, научный руководитель неврологической клиники, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lar-volkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, генетик отделения медико-генетического консультирования, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Information about the authors

Tatiana Yu. Batenkova  — Neurologist of the Neurological Unit, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>

Larisa I. Volkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Neurologist, Scientific Supervisor of the Neurological Clinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lar-volkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Geneticist of the Medical and Genetic Counseling Unit, Clinical and Diagnostic Center "Health Care of Mother and Child", Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural Institute of Public Health Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Рукопись получена: 27 января 2025. Одобрена после рецензирования: 12 марта 2025. Принята к публикации: 28 апреля 2025.

Received: 27 January 2025. Revised: 12 March 2025. Accepted: 28 April 2025.

УДК 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157><https://elibrary.ru/OJKQIT>

Возможности применения метода одноэтапной хирургической активации яичников у пациенток с диагнозом «бесплодие» на фоне первичной яичниковой недостаточности

Анна Михайловна Богданова^{1,3}✉, Виктория Сергеевна Глушкова¹, Елена Владимировна Квашнина², Эдуард Леонидович Мамин³, Андрей Владимирович Ураков³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия

³ Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия

✉ 79122408573@yandex.ru

Аннотация

Введение. Актуальность проблемы бесплодия в современном мире не вызывает сомнений, что является основанием для активного развития и внедрения новых хирургических методов лечения этого заболевания.

Цель — показать метод активации in vitro (IVA) аутоотрасплантированной фолликулярной ткани яичников как потенциально перспективную терапию бесплодия для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников при частично сохранившемся их резерве.

Материалы и методы. Материалы содержат проанализированные 67 источников литературы, из которых 10 русскоязычных, 57 англоязычных.

Результаты и обсуждение. Анализ научно-практических данных исследований позволит оценить успешность применения одноэтапной хирургической активации яичников и IVA последних с использованием аутоматериала, коркового слоя яичников женщин, которым ранее диагностировано бесплодие на фоне первичной яичниковой недостаточности (МКБ-10 — E28.3/9. Дисфункция яичников). В настоящем литературном обзоре рассмотрена и проанализирована роль влияния антимюллерового гормона на результативность и эффективность лечения с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, а также формирование преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. На фоне преждевременной недостаточности яичников актуально детальное рассмотрение эндометриоза различной локализации (МКБ-10 — N80.0–80.9).

Заключение. Таким образом, лечение методом IVA аутоотрасплантированной фолликулярной ткани яичников является потенциально перспективной терапией бесплодия для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников при частично сохранившемся их резерве.

Ключевые слова: стимуляция яичников, бесплодие, беременность, дисфункция яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, антимюллеровый гормон, эндометриоз

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

Для цитирования: Возможности применения метода одноэтапной хирургической активации яичников у пациенток с диагнозом «бесплодие» на фоне первичной яичниковой недостаточности / А. М. Богданова, В. С. Глушкова, Е. В. Квашнина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 157–173. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157>. EDN: <https://elibrary.ru/OJKQIT>.

Possibilities of Using the Method of One-Stage Surgical Activation of the Ovaries in Patients Diagnosed with Infertility Due to Primary Ovarian Failure

Anna M. Bogdanova^{1,3}✉, Victoria S. Glushkova¹, Elena V. Kvashnina², Eduard L. Mamin³, Andrey V. Urakov³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders "Partus", Ekaterinburg, Russia

³ Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia

✉ 79122408573@yandex.ru

Abstract

Introduction. The relevance of the problem of infertility in the modern world is beyond doubt, which is the basis for the active development and introduction of new surgical methods for the treatment of this disease.

Objective — to show the method of in vitro activation (IVA) of autotransplanted ovarian follicular tissue as a potentially promising infertility therapy for patients with premature ovarian insufficiency with partially preserved ovarian reserve.

Materials and methods. The materials contain 67 analyzed literature sources, of which 10 are Russian-language sources and 57 are English-language sources.

Results and discussions. The analysis of scientific and practical research data will allow evaluating the success of single-stage surgical activation of the ovaries and IVA of the latter using an automaterial, the cortical layer of the ovaries, in women who had previously been diagnosed with infertility on the background of primary ovarian insufficiency (ICD-10 — E28.3/9. Ovarian dysfunction). This literature review examines and analyzes the role of the effect of anti-müllerian hormone on the effectiveness and effectiveness of assisted reproductive technology treatment, as well as on the formation of premature ovarian insufficiency in women of reproductive age. Against the background of premature ovarian insufficiency, a detailed examination of endometriosis of various localization is relevant (ICD-10 — N80.0–80.9).

Conclusion. Thus, IVA treatment of autotransplanted ovarian follicular tissue is a potentially promising infertility therapy for patients with premature ovarian insufficiency with partially preserved ovarian reserve.

Keywords: ovarian stimulation, infertility, pregnancy, ovarian dysfunction, assisted reproductive technologies, anti-Müllerian hormone, endometriosis

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

For citation: Bogdanova AM, Glushkova VS, Kvashnina EV, Mamin EL, Urakov AV. Possibilities of using the method of one-stage surgical activation of the ovaries in patients diagnosed with infertility due to primary ovarian failure. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):157–173. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157>. EDN: <https://elibrary.ru/OJKQIT>.

© Богданова А. М., Глушкова В. С., Квашнина Е. В., Мамин Э. Л., Ураков А. В., 2025

© Bogdanova A. M., Glushkova V. S., Kvashnina E. V., Mamin E. L., Urakov A. V., 2025

Список сокращений

АМГ — антимюллеров гормон

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

Akt — протеинкиназа B (*англ.* protein kinase B)

DOR — сниженный овариальный резерв (*англ.* decreased ovarian reserve, DOR)

Foxo3 — белок O3 семейства Fox (*англ.* forkhead box protein O3)

ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins)

IvA — активация in vitro (*англ.* in vitro activation)

MPs — металлопротеиназы (*англ.* metalloproteinases)

PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphatidylinositol 3-kinase)

POR — слабый ответ яичников (*англ.* poor ovarian response)

PRLPs — пролактиновые рецепторы (*англ.* prolactin receptors)

PTEN — гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10 (*англ.* phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)

RANTES — цитокин, синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами (*англ.* regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted)

TNF α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)

Введение

Несмотря на возможности применения различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), к которым в первую очередь относится экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в настоящее время бесплодие остается одной из самых активно изучаемых тем в сфере акушерства и гинекологии [1–9]. В 2022 г. Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, главный внештатный специалист по гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, в команде с ведущими акушерами-гинекологами, репродуктологами были первыми, кто наиболее полно изучил преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ) у женщин репродуктивного возраста в России — рассмотрена эта нозологическая единица, описана корреляция между ПНЯ и аутоиммунитетом [10]. По результатам исследования Л. В. Адамян, установлена междисциплинарная значимость в решении задачи, стоящей перед каждым репродуктологом и акушером-гинекологом. На XXXIV Ежегодной международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» в своем докладе ведущий репродуктолог России указала в качестве основной причины старения яичников активацию в клетках кортикального слоя митохондриальных дисфункций, а именно оксидативного стресса. Так, по данным клинко-лабораторных исследований, у пациенток с ПНЯ в фолликулярной жидкости определялись повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-18, TNF α ¹), а также основной маркер окислительного стресса — окисленный глутатион, не участвующий в антиоксидантных реакциях. В рамках научного исследования, посвященного описанию клинического случая с применением однократного хирургического метода активации яичников, имевших низкий функциональный потенциал в ответ на проводимую программу ВРТ, у пациенток с дисфункцией последних, приведена официальная статистика данных, свидетельствующая о наличии каждой 6-й пары в России с проблемой бесплодия, решение которой не определено до конца с точки зрения клинических рекомендаций [11–14].

Сниженный овариальный резерв (*англ.* decreased ovarian reserve, DOR), трактуемый как первичная яичниковая недостаточность, у женщин репродуктивного возраста является препятствием к достижению беременности в программах с использованием собственных ооцитов в связи с низкой эффективностью стимуляции функции яичников даже при

¹ ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins). TNF α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α).

применении высоких доз гонадотропинов. ПНЯ, являющаяся крайней степенью снижения овариального резерва, определяется как гипогонадизм в возрасте у женщин до 40 лет в связи с наступлением менопаузы [15–17]. Одной из причин ПНЯ является эндометриоз [18]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе снижения овариального резерва при эндометриозе, на основании исследований *in vitro* и *in vivo* представлены тремя процессами: воспалением, оксидативным (окислительным) стрессом и накоплением тканевых ингибиторов металлопротеиназ (*англ.* metalloproteinases, MPs) [19, 20].

Цель работы — показать метод активации *in vitro* (*англ.* *in vitro* activation, IVA) аутоотрансплантированной фолликулярной ткани яичников как потенциально перспективную терапию бесплодия для пациенток с ПНЯ при частично сохранившемся их резерве.

Материалы и методы

Материалы содержат проанализированные 67 источников литературы, из которых 10 русскоязычных, 57 англоязычных. Методами являются анализ новейших хирургических технологий в области акушерства и гинекологии с оценкой перспективности их применения в лечении дисфункции яичников, обуславливающих высокий риск развития или наличия бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Рассмотрена роль антимюллерового гормона (АМГ) в патогенезе развития ПНЯ.

Результаты и обсуждение

Исследование Т. Ламла и др. (*англ.* T. Laml et al.; 2002) включало в себя выборку из 50 пациенток, участвовавших в программе ВРТ с применением одноэтапного хирургического вмешательства при клинически подтвержденной ПНЯ [21]. После проведенной операции по поводу биопсии функционально более активного яичника с иссечением коркового слоя и трансплантацией яйцеклеток ипсилатерально (гомолатерально) наряду с применением заместительной гормональной терапии наступило 4 беременности, из которых 3 закончились живорождением, что и послужило предметом к созданию метода IVA, рассматриваемого в последующих научных исследованиях в связи с отсутствием абсолютной успешности в проведении одноэтапного хирургического метода лечения бесплодия (Е28.3/9. Дисфункция яичников по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) [21].

Данные одноэтапно произведенных хирургических вмешательств для восстановления функционирования яичников путем создания овариального резерва при диагнозе ПНЯ как альтернативного метода донации ооцитов представлены в научных трудах о новых возможностях хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при ПНЯ у женщин репродуктивного возраста [22–24]. Показаниями к операции являлись бесплодие, DOR, настойчивое желание реализовать репродуктивную функцию с использованием собственных ооцитов, а также отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения, включая методы ВРТ. В рамках исследования Б. Бодега и др. (*англ.* B. Bodega et al.) [24] с помощью комплексного лечения бесплодия с использованием одноэтапного хирургического метода активации функции яичников достигнута поставленная цель — успешное оплодотворение и наличие полноценного периода гестации, что подтверждает эффективность избранной методики борьбы с ПНЯ и бесплодием. Стоит отметить, что хирургическое вмешательство дало результат в комплексе с гормональной стимуляцией.

Неумолима и роль АМГ в развитии ПНЯ, создающей условия для применения новейших хирургических ВРТ в борьбе с женским бесплодием, что подтверждается научными

трудами, включающими в себя изучение свойств и влияний АМГ в норме и при различных гинекологических заболеваниях [25–26]. Гормон могут вырабатывать только клетки гранулезы фолликулов от преантральной стадии до стадии больших антральных фолликулов. Для определения нижнего порогового значения АМГ в диагностике овариального резерва обычно используют уровень от 0,2 до 0,5 и даже 1,0 нг/мл. Роль АМГ в фолликулогенезе первостепенна. АМГ способен защищать примордиальные фолликулы от выхода последних из покоящегося состояния. В исследованиях, описанных Чж. Тань и др. (*англ.* Zh. Tan et al.) [27], отмечено, что доминантные и атретические фолликулы содержат крайне низкие уровни АМГ. Следствием снижения концентрации выработки АМГ у женщин является более раннее, чем при среднестатистической концентрации, наступление менопаузы, что сокращает временные рамки возможностей самостоятельного оплодотворения. Как уже отмечалось, АМГ защищает гранулезу растущих фолликулов от избыточного митогенного влияния фолликулостимулирующего гормона, сохраняя его и способствуя тем самым формированию резерва яичников. По мнению Чж. Тань и др. [27], снижение уровня АМГ является одним из информативных показателей сокращения функции яичников. Снижение уровня АМГ достоверно является предиктором уменьшения количества ооцитов в циклах ЭКО, что безусловно снижает их эффективность [28, 29]. Также выявлено негативное влияние развития эндометриомы яичника на уровень АМГ. В случае развития ПНЯ уровень АМГ снижался в 4 раза по сравнению с контрольной группой пациенток одинаковых возрастных категорий [30, 31].

Кроме того, важно рассмотреть корреляцию между наличием эндометриоза и снижением овариального резерва в яичниках пациенток. Как уже было сказано, потенциально в снижении овариального резерва играют роль воспаление, ингибирование тканевой МР и оксидативный стресс. Так, воспаление может быть причиной чрезмерного окислительного стресса, способного привести к фиброзу коры яичников, а в дальнейшем снижению овариального резерва и повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ооцитов во время и после фолликулогенеза. Оксидативный стресс, вызванный избытком активных форм кислорода и дисбалансом антиоксидантов в микроокружении фолликула (гранулезные клетки), считается важным фактором индукции старения фолликула. При отсутствии должной базовой эксцизионной репарации возникает риск повреждения молекулярной структуры ДНК. Также при эндометриозе, локализованном в яичнике, обнаружено накопление тканевых ингибиторов МР, что нарушает обычную ферментативную среду и соотношение матриксных МР к тканевым ингибиторам МР (<1) в брюшной полости и приводит к неблагоприятному воздействию на функцию женских гонад и качество ооцитов [32–34]. Стоит отметить, что гиперактивированный путь PI3K-PTEN-Akt-Foxo3¹ (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты; это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечающий за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм) и уменьшенное количество примордиальных фолликулов наблюдались при моделировании эндометриоза в мышинной популяции. Для сравнения доля примордиальных фолликулов восстанавливалась при использовании ингибитора пути PI3K-PTEN-Akt-Foxo3, указывая на прямую корреляцию в нарушении развития фолликулов и созревания ооцитов при эндометриозе

¹ PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphatidylinositol 3-kinase). PTEN — гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10 (*англ.* phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). Akt — протеинкиназа В (*англ.* protein kinase B). Foxo3 — белок ОЗ семейства Fox (*англ.* forkhead box protein O3).

вследствие преждевременной активации примордиальных фолликулов [35]. Перенасыщенная железом фолликулярная жидкость увеличивает риск бесплодия, связанного с эндометриозом, вызывая ферроптоз гранулезных клеток и нарушение дифференцировки ооцитов со снижением овариального резерва в последующем [36].

В поиске решения терапии эндометриозассоциированной инфертильности в обзоре Х. Дунге и др. (англ. H. Dongye et al.; 2021) [37] рассмотрен патогенез этой нозологической формы. При анализе работы нами сформулировано заключение — нарушение регенерации эпителиально-слизистого слоя эндометрия является одной из ведущих причин (триггеров) развития бесплодия вследствие дефицита рецепторного аппарата эпителия для антигено-посредованной адгезии трофобласта, гипоксического состояния эмбрионального ложа, неполноценности процессов спирализации артерий с последующей децидуализацией [37]. Дж. Бонавина и Х. С. Тейлор (англ. G. Bonavina and H. S. Taylor; 2022) [32] заключили, что эндометриоз является многофакторным и системным заболеванием, которое оказывает плеiotропное прямое и косвенное воздействие на процессы оплодотворения и инвазии трофобласта. Сложные взаимодействия между подтипом эндометриоза, характером болевого синдрома, воспалением, измененной анатомией таза, спайками, нарушенными резервом или функцией яичников и нарушенной восприимчивостью к эндометрию, а также системными эффектами заболевания лежат в основе бесплодия, связанного с эндометриозом. Популяция инфертильных женщин с эндометриозом неоднородна, и различные фенотипы пациентов могут наблюдаться в клинической обстановке, что затрудняет установление точного диагноза и единого механизма бесплодия, связанного с эндометриозом, что подтверждает его полиморфизм [38]. Кроме того, клиническое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, может быть осложнено фактором расового многообразия.

Современные разработки направлены на поиск инновационных неинвазивных диагностических инструменты, которые позволяют воздействовать на конкретные дисфункциональные изменения в процессе оплодотворения и инвазии. В настоящее время лечение должно подбираться персонализировано в соответствии с клинической ситуацией и предполагаемым уровнем нарушений.

Основным звеном патогенеза являются сложная дерегулированная гормональная сигнализация, агрессивное провоспалительное цитологическое микроокружение, которые стимулируют начало, поддерживают прогрессирование заболевания. Ранее описанная и предложенная Дж. Эй. Сэмпсоном (англ. J. A. Sampson) в 1927 г. теория ретроградной менструации широко признана как патогенетическая гипотеза эндометриоза [39]. Жизнеспособная ткань эндометрия мигрирует (эктопия) в органы малого таза через фаллопиевы трубы во время менструации, адгезируется на перитонеальных мезотелиальных клетках, пролиферирует и, наконец, инвазируется в ткани органов малого таза. Ретроградная менструация — это физиологический процесс, происходящий примерно у 90 % женщин. В фазу десквамации выявлена ткань витального эндометрия. Тем не менее аспекты различия в его морфогистологическом, гормональном и биологическом составе по сравнению с эктопированным эндометрием здоровых женщин все еще остаются на этапе исследования. Рефлюкс, по-видимому, усиливается у женщин с эндометриозом; возможно, обусловлен действием простагландинов, которые могут провоцировать дезорганизованное сокращение миометрия. Кроме того, эндометриальный рефлюкс намного чаще диагностируется у женщин с врожденными аномалиями шейки матки, вызывающими обструкцию и нарушение оттока десквамированного эпителия. Гистофизиологическая ткань эндоме-

трия, помещенная в брюшную полость при биологических тестированиях, соответствует развитию морфологии заболевания *in vivo*, включая пробы с воздействием на эктопированный эндометрий; это говорит о том, что аномальный эндометрий не является предпосылкой для начала и развития эндометриоза. По данным обзора Х. Морено-Сепульведы и др. (англ. J. Moreno-Sepulveda et al.), ранний возраст менархе, длительная продолжительность и обильные менструальные выделения являются эпидемиологическими факторами риска развития эндометриоза [28]. Анатомическое преобладание эндометриоза справа дополнительно поддерживает эту теорию. Эта асимметрия ассоциирована как с физиологическим процессом внутрибрюшинной циркуляции по часовой стрелке, так и анатомическим фактором — наличием сигмовидной кишки. Гипотеза о целомической метаплазии и остатках Мюллера основана на концепции поражений, возникающих *in situ* из эмбриологических остатков или вследствие метаплазии [40]. Основываясь на гипотезе об остатках Мюллера (так называемом мюллериианозе), можно сказать, что эндометриоз является следствием aberrантной миграции и дифференциации эмбриональных клеточных колоний, происходящих из протоков Мюллера во время органогенеза. Эта гипотеза может объяснить наличие эндометриоза у плода в период эмбриогенеза и подростков до или вскоре после менархе. В эмбриологических исследованиях подтверждается наличие остатков Мюллера в тупиковой области, области утеросакральных и медиальных широких связок. В качестве альтернативы клетки — как зародышевого эпителия яичников, так и брюшины — могут подвергаться метаплазии Мюллера и дифференцироваться в эндометрий, что объясняет наличие эндометриоза в яичниках, сигмовидной толстой кишке, червеобразном отростке или более дистальных участках, таких как диафрагма и плевра, хотя возможна и прямая инфильтрация через диафрагмальные фенестрации.

Возможное влияние эндометриоза яичников на качество ооцитов все еще обсуждается и подробно проанализировано в работе Х. Дунге и др. (2021) [37]. Глубокое понимание влияния заболевания на качество ооцитов имеет решающее значение, поскольку методы сохранения фертильности являются центральным звеном в патогенетической терапии при консультировании женщин. Лишь в нескольких исследованиях подтверждено влияние эндометриоза на эмбриологическую компетентность. Заболевание не влияет на морфологию эмбрионов. Женщины с эндометриозом имеют сопоставимую высококачественную частоту эмбрионов, скорости расщепления и образования эмбрионов независимо от стадии заболевания. Результаты нескольких метаанализов, анализирующих эффективность ЭКО, вызывают споры из-за высокой неоднородности включенных исследований. В крупном когортном исследовании 3818 эмбрионов на стадии расщепления выявлены аналогичная скорость оплодотворения и качество эмбрионов, несмотря на уменьшение сроков вынашивания беременности [41, 42], и наоборот, в одном ретроспективном анализе с использованием *time-lapse*-технологии показано изменение относительной кинетики в эмбрионах от пациенток с эндометриозом, что свидетельствует о низком качестве эмбрионов. Наконец, с точки зрения донорства ооцитов снижение показателей беременности и имплантации наблюдается, когда ооциты поступают от доноров с эндометриозом, что подтверждает влияние эндометриоза на качество эмбриона. Напротив, у реципиентов донорских ооцитов не было никакой разницы, основанной на наличии или отсутствии эндометриоза. Реципиенты программ донорства ооцитов относительно старше по сравнению с большинством женщин с эндометриозом, планирующих беременность. При уменьшении овариального резерва яичников и менопаузе эндометриоз обычно регрессирует [43].

Дерегуляция стероидогенеза и изменения внутрифолликулярной микросреды являются основными патофизиологическими процессами, исследуемыми в контексте эндометриоза [43]. Простагландин E_2 имеет решающее значение для созревания фолликула и компетентности ооцитов. Фолликулярная жидкость также играет важную роль в репродуктивной деятельности ооцитов. Изменения в нормальной физиологии клеток, такие как повышенный апоптоз и дерегуляция молекулярных путей, участвующих в развитии эндометриоза, хорошо изучены. Гранулезные клетки женщин с эндометриозом характеризуются пониженной экспрессией ароматазы цитохрома P450, ключевого фермента в производстве эстрогена. Аналогичным образом некоторые данные также указывают на измененную секрецию прогестерона из гранулезных клеток, что негативно влияет на нормальное созревание ооцитов. Симметричные более низкие уровни простагландина E_2 и более высокие уровни прогестерона по сравнению с контрольными значениями обнаружены в фолликулярной жидкости пациентов с эндометриозом. Кроме того, показано, что фолликулярная жидкость подвергается окислительному стрессу. Дисбаланс в активных формах кислорода и антиоксидантных системах в микросреде ооцитов может способствовать аномальному развитию ооцитов, вызывая повреждение ДНК, что приведет к снижению качества ооцитов. В другом исследовании криоконсервированные человеческие ооциты, подвергшиеся воздействию эндометриотической жидкости от пациентов с поздними стадиями заболевания, имели чрезмерную клеточную фрагментацию полученных эмбрионов, что может привести к нарушению развития эмбрионов путем индукции апоптоза в окружающих бластомерах или изменения деления бластомеров.

Также предполагается, что измененный системный и перитонеальный иммунный и воспалительный профили, которые характеризуют женщин с эндометриозом, напрямую влияют на состав фолликулярной жидкости [44]. Сообщается об измененных уровнях провоспалительных цитокинов и факторов роста (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-8, IL-12, IL-6, RANTES¹) в фолликулярной жидкости у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольными значениями. Фолликулярная жидкость высвобождается в брюшную полость при каждой овуляции. В исследованиях показано повреждение веретена деления и хромосом после инкубации мышиных и бычьих ооцитов в метафазе II как с перитонеальной, так и фолликулярной жидкостями, полученными от бесплодных женщин с эндометриозом. Снижение частоты имплантации у нормальных кроликов наблюдается при переносе перитонеальной жидкости от кроликов с хирургически индуцированным эндометриозом.

На транспорт гамет также влияют воспалительная микросреда, анатомические искажения и фаллопиевый дисперистальтизм, связанный с эндометриозом [45]. Эндометриотическая провоспалительная микросреда перитонеальной жидкости также может влиять на функцию сперматозоидов путем индуцирования фрагментации ДНК сперматозоидов, нарушения проницаемости или целостности их мембраны, снижения подвижности, нарушения взаимодействия сперматозоидов и аномальной акросомной реакции.

Эндометриоз и гиперпролактинемия — сочетанные состояния, потенциально способные привести к бесплодию в качестве следствия действия гормонального статуса. Целью исследования Д. Мейксел и др. (англ. D. A. Meixell et al.) было описать текущие представления о возможных взаимосвязях между пролактином и (или) гиперпролактинемией и бесплодием, ассоциированным с эндометриозом [46]. В экспериментальных исследова-

¹ RANTES — цитокин, синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами (англ. regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted).

ниях экспрессии пролактина, действующего в качестве цитокина, и взаимосвязи пролактина и эндометриальной ткани, а также клинических исследованиях гиперпролактинемии и бесплодия, связанного с эндометриозом, предполагается возможная патогенетическая роль пролактина в развитии бесплодия, связанном с эндометриозом. Основательно изучен факт бесплодия у пациенток с эндометриозом и DOR, нарушением развития фолликулов и низким качеством ооцитов и эмбрионов — это может быть связано с овulatory дисфункцией, вызванной гиперсекреторным состоянием пролактина. В связи с этим бесплодие с ассоциированным гиперсекреторным состоянием пролактина и эндометриозом без обструкции труб помимо центральных дефектов секреции пролактина включает в себя нарушение фолликулярного развития и овulatory дисфункции с низким качеством ооцитов и эмбрионов и тяжелыми дефектами лютеиновой фазы. По данным Х. Мунрос и др. (исп. J. Munrós et al.; 2019), при сравнении уровня пролактина в сыворотке крови после стимуляции овulatory некоторых бесплодных женщин с эндометриозом демонстрируют большую способность к базальной и стимулируемой секреции пролактина, чем нормальные фертильные женщины, где следствием являются более тяжелые дефекты лютеиновой фазы в результате связи гиперпролактинемии и эндометриоза [47]. Тем не менее результаты исследований не являются однородными, т.к. имеются данные об отсутствии корреляции уровня пролактина с эндометриозом без окклюзии труб в качестве фактора развития бесплодия, что позволяет сосредоточиться на снижении резерва яичников и при эндометриозе, о чем свидетельствует повышенный фолликулостимулирующий гормон и более низкий АМГ по сравнению с референсными значениями.

Кроме того, сообщается о стрессе, высоком уровне тревоги, депрессии и других психических расстройствах у бесплодных женщин с эндометриозом, а также влиянии на секрецию пролактина лекарств, используемых для лечения перечисленных расстройств [48].

Нарушения сна и стресс также могут быть связаны с более высоким уровнем пролактина в сыворотке крови, что является дополнительным этиологическим фактором в развитии бесплодия [49]. Это подтверждает теоретическое предположение в ранее упомянутом исследовании [49] о том, что изменения циркадного ритма выработки пролактина с увеличенным и длительным ночным пиком также могут способствовать развитию бесплодия у пациенток с эндометриозом [50]. Основная задача исследования А.С. Молоткова и М.И. Ярмолинской [50] заключалась в поиске основной причины и вероятных следствий нарушения циркадных ритмов выработки гормона. Гиперпролактинемия индуцирует развитие эндометриоза, или же само развитие эндометриоза увеличивает экспрессию и выброс пролактина на местном и (или) системном уровне.

Важным вопросом для клинической практики является возможное влияние повышенного уровня пролактина в сыворотке крови на болевую импульсацию, связанную с эндометриозом. Пролактин регулирует активность ноцицепторов и вызывает гипералгезию при состояниях, сопровождающихся болевыми симптомами [51]. Существует вероятность того, что повышенный уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с эндометриозом может способствовать формированию боли в области органов малого таза путем дерегуляции экспрессии рецепторов к пролактину. Это подтверждается результатами доклинических исследований, которые продемонстрировали способность высокого уровня пролактина в сыворотке крови или, возможно, повторяющихся волнообразных его высвобождений сенсibilизировать ноцицептивные нейроны и способствовать механизму возникновения боли.

Клинически важным вопросом является наличие некоторых неоднозначных факторов, которые могут косвенно повлиять на взаимосвязь между гиперпролактинемией и бесплодием, связанным с эндометриозом. Эта патология связана с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, целиакия, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. Системная гиперпролактинемия описывается при печеночной и почечной недостаточности — состояниях, которые могут осложнить некоторые из вышеперечисленных аутоиммунных заболеваний, при которых часто присутствует эндометриоз (например, системная красная волчанка). Имеются данные, что наличие гиперпролактинемии коррелирует с наличием первичного или субклинического гипотиреоза, которые могут послужить факторами, способствующими бесплодию у пациенток с эндометриозом и без него [52]. Подобная связь наблюдается также при наличии стресса, нарушениях сна и приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения тревоги или депрессии (анксиолитических и антидепрессивных средств), часто встречающихся у пациенток с бесплодием, связанным с эндометриозом, каждое из которых способно опосредовать гиперпролактинемия. Однако ни о одном из имеющихся приведенных клинических исследований о влиянии пролактина и (или) гиперпролактинемии на эндометриоз и бесплодие, связанное с эндометриозом, не сообщается об упомянутых факторах в качестве критериев исключения.

В то же время возможное влияние пролактина на развитие бесплодия у пациентов с эндометриозом заключается не только во влиянии системного повышенного уровня пролактина или скрытой гиперпролактинемии, но и повышении уровня на локальном уровне, поскольку локальный пролактин действует как цитокин, митоген и иммуномодулятор, к чему эндометриозная ткань имеет повышенную восприимчивость. Повышенный пролактин также может оказывать модулирующее воздействие на метаболическую или эндокринную и иммунную системы. Считается, что эндометриоз является хроническим воспалительным и гормонозависимым заболеванием, в развитии и прогрессировании которого иммунная система (системно и локально в эндометрии, тазовых эндометриозных поражениях и перитонеальной жидкости) играет центральную роль в этиологии, патофизиологии заболевания и связанными с ней болевыми симптомами, развитии бесплодия и негативных исходах беременности [53]. Действие местного пролактина на эндометриозную ткань связано с наличием в ней пролактиновых рецепторов (*англ.* prolactin receptors, PRLRs). Однако результаты исследований воздействия пролактина на системном и локальном уровнях не являются однозначными. В некоторых работах выявлена низкая экспрессия PRLRs в эндометриозной ткани в среднефолликулярной фазе по сравнению с нормальным эндометрием [51]. В то же время авторы исследования продемонстрировали, что блокада PRLRs с помощью антител полностью ингибирует эндометриоз, и пришли к выводу, что усиленная локальная сигнализация, опосредованная пролактином, при эндометриозных поражениях может способствовать развитию эндометриоза [54].

Результаты других экспериментальных исследований также подтверждают роль местного пролактина в развитии эндометриоза [55]. Эти данные свидетельствуют о том, что клетки эндометрия имеют иную структуру экспрессии гена PRLR, нежели таковые в норме, что может быть следствием факта распространения эндометрия за пределами матки, в других органах и тканях с измененной концентрацией гормонов и других факторов, важных для экспрессии пролактина или стероидных рецепторов. Наличие и количество про-

лактина, стероидных рецепторов в эндометриоидной ткани — не единственная проблема. Реакция на гормоны в эндометриоидной ткани также важна. Нормальный менструальный цикл зависит от строго регулируемых эстрогенов, прогестеронов и других гормонов и их сигнальных механизмов. Любое нарушение баланса нарушает сложную регуляцию, и при неоднократных измененных циклах эти изменения накапливаются, что приводит к необратимому или едва обратимому и излечимому состоянию. Существует также возможность существования неизвестного фактора или нарушенного сигнального пути, который может препятствовать секреции гипофизом пролактина или его локальному действию, что в то же время отвечает за субфертильность или бесплодие у некоторых пациенток с эндометриозом.

Согласно представленным исследованиям, местный пролактин, действующий в качестве аутокринного или паракринного фактора, является более основательной причиной в развитии эндометриоза и аденомиоза, нежели уровни пролактина в сыворотке крови. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точную роль повышенных PRLRs, а также связанный с ними механизм развития патогенеза эндометриоза и аденомиоза.

Эффект терапии гиперпролактинемии и непосредственное влияние лекарств, снижающих уровень пролактина, действующих на патогенез эндометриоза, являются дополнительными аспектами для детального изучения. Результаты клинических исследований о влиянии лекарственных средств, снижающих уровень пролактина, свидетельствуют о возможном благотворном эффекте агонистов дофамина при эндометриозе или аденомиозе [56]. Тем не менее такое лечение не является рутинным, вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для выяснения использования агонистов дофамина при лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [57]. В то же время известно, что агонисты рецепторов дофамина II, такие как бромокриптин и хинаголид, не способны блокировать выработку экстрагипофизарного пролактина из-за различного использования промотора для синтеза гипофиза и вне его в ряде экспериментов биологического характера. Новые стратегии лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, основанные на его связи с пролактином, такие как использование антител к PRLRs и антагонистов PRLRs, изучаются, но подтвержденные клинические исследования еще предстоит провести [58].

Первооткрывателями в области применения метода BPT, заключавшегося в активации фолликулярной ткани в пробирке, — IVA — как новейшего способа лечения ПНЯ стали японские ученые Ю. Кавагои и К. Кавамура (*англ.* Yu. Kawagoe and K. Kawamura). В своих трудах они описали способ сохранения фертильности у пациенток с тяжелой дисфункцией яичников методом IVA [59–63]. Хирурги представили подробные сведения о лабораторной процедуре безмедикаментозной IVA фолликулов яичников у пациенток с тяжелой дисфункцией последних. Поэтапность такой методики представлена следующим образом. Изначально производится иссечение коркового вещества с примордиальными фолликулами яичника, имеющего больший овариальный резерв. В последующем этот субстрат режется на «кубики», помещаемые в дальнейшем в физиологичную для такого типа ткани среду на время, отведенное для ее активации с помощью ингибирования пути Hippo, являющегося ограничением к пролиферации клеток фолликулярной ткани. В исследованиях показано, что повреждение, вызванное фрагментацией ткани яичников при ПНЯ, может усилить полимеризацию актина и нарушить передачу сигналов Hippo, способствуя росту фолликулов. Далее активированные в культуральной среде участки донорского яичника трансплантируются в подготовленное заранее «ложе», сформированное в мозговом веще-

стве яичника реципиента. Все манипуляции выполняются в пределах одного организма, что позволяет отнести хирургическую операцию к методу аутоотрансплантации. После успешно проведенных двухэтапных вмешательств хирургами предложено распространение использования этого метода в области ВРТ. Несмотря на то, что ранее методом выбора являлась криоконсервация ооцитов, являвшаяся признанным способом сохранения фертильности, она характеризовалась сохранением только ограниченного количества ооцитов. Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от двухэтапного хирургического вмешательства с применением метода IVA, даже после гиперстимуляции яичников в случае применения криоконсервации ооцитов, репродуктологи были вынуждены прибегать к рестимуляции для их накопления. Открытие метода IVA, несомненно, гарантирует высокую вероятность успеха в наступлении беременности, что и подтверждается исследованиями, подробно проанализированными в настоящем обзоре [64, 65].

На этом исследования японских ученых не приостановились — ими определено, что ПНЯ диагностируется аменореей до 40 лет. Вследствие истощения фолликулов в яичниках донорство яйцеклеток является единственным вариантом в решении вопроса о диагностированном женщине бесплодии. Стоит отметить, что, несмотря на прекращение менструальных циклов у пациенток с ПНЯ, некоторые из них все еще обладают резервом остаточных спящих фолликулов в яичниках [66].

Также М. Да Брой и др. (англ. M. G Da Broi et al.) [66] представили описание результатов лабораторных трансгенных испытаний на мышах, показавшие, что стимуляция овуляции путем PI3K-Akt-Foxo3 позволила активировать спящий первичный фолликул [66]. На примере яичников мышей и человека продемонстрировано, что ингибиторы PTEN, а также активаторы PI3K активируют спящий первичный фолликул в культурах *in vitro*. В последующих исследованиях подтвердились результаты предыдущих — определена корреляция между подавлением сигнального пути Hippo и ростом примордиальных фолликулов яичников. Сочетание этих 2 методов в подходе к применению IVA с последующей аутоотрансплантацией ткани яичников стало прорывом в современной репродуктивной медицине, открыв возможность более успешного использования ВРТ и последующего наступления беременности с ее логическим завершением — рождением детей.

Одним из последних стало исследование, посвященное немедикаментозной активации фолликулов *in vitro* для лечения бесплодия у пациенток со слабым ответом яичников (англ. poor ovarian response, POR) на стимуляцию и DOR (К. Кавамура и др.; 2020) [67]. Изначально группа ученых обосновала целесообразность использования метода IVA в лечении бесплодия при первичной яичниковой недостаточности: «Метод IVA способствует росту остаточных яичниковых фолликулов после фрагментации яичниковой ткани, что приводит к нарушению сигнального пути Hippo, а также инкубации *in vitro* с активаторами Akt». Поскольку у пациентов со POR на стимуляцию и DOR имеется множество вторичных фолликулов, в этом исследовании проверено, будет ли нарушение сигнального пути Hippo само по себе, с использованием фрагментации коркового слоя яичников *in vitro* и последующей аутологичной трансплантацией, достаточным для стимуляции роста фолликулов. Результатами исследования стало статистически значимое у 9/11 пациенток с POR и DOR, прошедших упрощенную процедуру IVA, увеличение числа антральных фолликулов в нескольких волнах роста после лечения фолликулостимулирующим гормоном. Последующая инъекция человеческого хорионического гонадотропина позволила получить больше зрелых ооцитов для ЭКО (медианное количество антральных фолликулов до и после IVA

на овариальную стимуляцию — 1,0 против 2,6) с 68,7 %-м уровнем оплодотворения и 56,9 % случаев высокого качества эмбрионального развития. Ход оперативного лапароскопического вмешательства состоял из удаления коркового слоя из яичника с POR, после чего осуществлялась трансплантация корковых кубиков в туннель между корой и медуллой через разрез коркового слоя с использованием аппликатора, затем производилось сепарирование места разреза абсорбируемым барьером для предотвращения спаек яичника с окружающими тканями и потери «кубиков» с трансплантированных участков, после чего оперативное вмешательство завершалось. Результатом завершённого хирургического лечения с использованием метода IVA стали 1 естественное зачатие и 16 переносов эмбрионов у 5 пациенток, которые завершились 1 живым рождением, 2 текущими беременностями и 1 выкидышем, у 1 женщины беременность не наступила (неудачные попытки ЭКО). Кроме того, упомянутые родившая женщина, 2 пациентки с текущими беременностями и 1 с выкидышем имеют криоконсервированные эмбрионы для будущего переноса. По завершении исследования группа ученых пришла к выводу о том, что текущий подход IVA без применения медикаментозных препаратов может быть подходящим для пациенток с POR и DOR, поскольку он увеличивает количество антральных фолликулов. Процедура также устранила необходимость в двухдневной инкубации эмбрионов с лекарственными препаратами и потребовала лишь одноэтапного хирургического вмешательства. Этот подход может позволить получить большее количество ооцитов у женщин среднего репродуктивного возраста, чтобы достичь стабильно высоких показателей наступления пролонгированной беременности, завершающейся физиологичными родами.

Заключение

Таким образом, лечение методом IVA аутоотрансплантированной фолликулярной ткани яичников является потенциально перспективной терапией бесплодия для пациенток с ПНЯ при частично сохранившемся резерве яичников. Необходимыми условиями для успешного лечения являются учет сопутствующих заболеваний, например эндометриоза, а также тщательный контроль и коррекция гормонального статуса пациенток, участвующих в программе ВРТ.

Список источников | References

1. Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhaeva KYu, Sviridova NI, Gavrilova IS, Dolgova VA. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273>.
2. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern ideas about clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>.
3. Marchenko LA, Mashaeva RI. Clinical and laboratory criteria for the occult form of premature ovarian failure. *Gynecology*. 2018;20(6):73–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180069>.
4. Yuta K, Kazuhiro K. Fertility preservation in patients with severe ovarian dysfunction. *Journal of Visualized Experiments*. 2021;(169): e62098. DOI: <https://doi.org/10.3791/62098>.
5. Tomao F, Spinelli GP, Panici PB, Frati L, Tomao S. Ovarian function, reproduction and strategies for fertility preservation after breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;76(1):1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.12.005>.
6. Kim S, Lee Y, Lee S, Kim T. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2018;61(4):431–442. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.431>.
7. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: Current status. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015;27(3):222–230. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000171>.

8. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJW. Activation of dormant follicles a new treatment for premature ovarian failure? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016;28(3):217–222. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000268>.
9. Adamyan LV, Dementyeva VO, Asaturova AV, Stepanian AA, Smolnikova VYu, Arakelyan AS, et al. One-step surgery for activation of ovarian function in patients with premature ovarian insufficiency (POI) and “poor” ovarian response. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):58–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202605158>.
10. Adamyan LV, Pivazyan LG, Antonova AA. Autoimmunity and premature ovarian insufficiency — up-to-date. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28 (6):116–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228061116>.
11. Adamyan LV, Pivazyan LG. Interdisciplinary approach and the current state of the issue of premature ovarian aging (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):94–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232901194>.
12. Dolgushina NV, Adamyan LV, Sheshko EL. Late reproductive age of women: Risks of reproductive function disorders (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):99–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232904199>.
13. Adamyan LV, Dementyeva VO, Asaturova AV, Nazarenko TA. One-step surgical procedure for ovarian function activation (first clinical observation). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(1):97–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20192501197>.
14. Tan Z, Hung SW, Zheng X, Wang CC, Chung JP, Zhang T. What we have learned from animal models to understand the etiology and pathology of endometrioma-related infertility. *Biomedicines*. 2022;10(7):1483. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071483>.
15. Luddi A, Marrocco C, Governini L, Semplici B, Pavone V, Luisi S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in endometrium: High levels in endometriotic lesions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2840. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21082840>.
16. Fachin R, Taieb J, Lozano D, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Human Reproduction*. 2005;20(4):923–927. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh688>.
17. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reproductive Biomedicine Online*. 2007;14(5):602–610. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61053-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61053-x).
18. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 2008;90(3):737–743. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1293>.
19. Fraisse T, Ibecheole V, Streuli I, Bischof P, de Ziegler D. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2008;89(3):723.E9–723.E11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.084>.
20. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2009;24(4):867–875. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den480>.
21. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*. 2002;8(5):483–491. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.5.483>.
22. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the *FMR1* premutation. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(5):1051–1056. DOI: <https://doi.org/10.1086/420700>.
23. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: Into the phenotypic fold. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2002;12(3):278–283. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(02\)00299-x](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(02)00299-x).
24. Bodega B, Porta C, Crosignani PG, Ginelli E, Marozzi A. Mutations in the coding region of the *FOXL2* gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure. *Molecular Aspects of Human Reproductive Physiology*. 2004;10(8):555–557. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gah078>.
25. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-can-didiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *The New England Journal of Medicine*. 1990;322(26):1829–1836. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>.
26. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics*. 2019;17:393–398. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1297-393>.
27. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: Insights from in vitro, in vivo, and human studies — a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15967. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242115967>.

28. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-Müllerian hormone: A systematic review of the literature and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022;26(1):88–104. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060>.
29. Tan Z, Hung SW, Zheng X, Wang CC, Chung JP, Zhang T. What we have learned from animal models to understand the etiology and pathology of endometrioma-related infertility. *Biomedicines*. 2022;10(7):1483. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071483>.
30. Hayashi S, Nakamura T, Motooka Y, Ito F, Jiang L, Akatsuka S, et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. *Redox Biology*. 2020;37:101726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101726>.
31. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7138. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137138>.
32. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1020827. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
33. Choi YS, Cho S, Seo SK, Park JH, Kim SH, Lee BS. Alteration in the intrafollicular thiol-redox system in infertile women with endometriosis. *Reproduction*. 2015;149(2):155–162. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0438>.
34. Paffoni A, Bolis V, Ferrari S, Benaglia L, Vercellini P, Somigliana E. The gametotoxic effects of the endometrioma content: Insights from a parthenogenetic human model. *Reproductive Sciences*. 2019;26:573–579. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719118777637>.
35. Da Broi MG, Malvezzi H, Paz CC, Ferriani RA, Navarro PA. Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. *Human Reproduction*. 2014;29(2):315–323. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det378>.
36. Ban Frangež H, Vrtacnik Bokal E, Štimpfel M, Divjak Budihna T, Gulino FA, Garzon S, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic surgery in infertile women affected by ovarian endometriomas, with or without in vitro fertilisation: Results from the SAFE (surgery and ART for endometriomas) trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(5):1293–1300. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1959536>.
37. Dongye H, Ji X, Ma X, Song J, Yan L. The impact of endometriosis on embryo quality in *in-vitro* Fertilization/Intracytoplasmic sperm injection: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:669342. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669342>.
38. Freis A, Dietrich JE, Binder M, Holschbach V, Strowitzki T, Germeyer A. Relative morphokinetics assessed by time-lapse imaging are altered in embryos from patients with endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2018;25(8):1279–1285. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719117741373>.
39. Wu CQ, Albert A, Alfaraj S, Taskin O, Alkusayer GM, Havelock J, et al. Live birth rate after surgical and expectant management of endometriomas after *In vitro* fertilization: A systematic review, meta-analysis, and critical appraisal of current guidelines and previous meta-analyses. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019;26(2):299–311.E3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.08.029>.
40. Nankali A, Kazeminia M, Jamshidi PK, Shohaimi S, Salari N, Mohammadi M, et al. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on anti-mullerian hormone (AMH) level after 3 and 6 months: A systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18:314–327. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01561-3>.
41. Kutlesic R, Kutlesic M, Milosevic-Stevanovic J, Vukomanovic P, Stefanovic M, Mostic-Stanasic D. Prolactin and hyperprolactinaemia in endometriosis-related infertility: Are there clinically significant connections? *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(19):5868. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13195868>.
42. Lee GJ, Porreca F, Navratilova E. Prolactin and pain of endometriosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023;247:108435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108435>.
43. Vannuccini S, Clemenzi AS, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(3):333–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>.
44. Ciriaco P, Muriana P, Carretta A, Ottolina J, Candiani M, Negri G. Catamenial pneumothorax as the first expression of thoracic endometriosis syndrome and pelvic endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):1200. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051200>.
45. Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of endometriosis: Infertility, comorbidities, and healthcare resource utilization. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1133. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041133>.
46. Meixell DA, Mamillapalli R, Taylor HS. Methylation of microribonucleic acid Let-7b regulatory regions in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2022;3(2):197–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2022.03.001>.
47. Munrós J, Martínez-Zamora MA, Tàssies D, Reverter JC, Rius M, Gracia M, et al. Total circulating microparticle levels after laparoscopic surgical treatment for endometrioma: A pilot, prospective, randomized study comparing stripping with CO₂ laser vaporization. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019;26(3):450–455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.05.014>.

48. Raffaelli R, Garzon S, Baggio S, Genna M, Pomini P, Laganà AS, et al. Mesenteric vascular and nerve sparing surgery in laparoscopic segmental intestinal resection for deep infiltrating endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;231:214–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.057>.
49. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1955;34(4):366–398. DOI: <https://doi.org/10.3109/00016345509158287>.
50. Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. The significance of prolactin in the pathogenesis of genital endometriosis and the possibilities of dopamine agonist therapy. *Russian Bulletin of Obstetricians and Gynecology*. 2015; 15(6):42–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201515642-47>.
51. 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>.
52. Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, Al-Lamee H, Earp A, Valentijn AJ, et al. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*. 2019;34(1):56–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey336>.
53. Li D, Li H, Wang Y, Eldomany A, Wu J, Yuan C, et al. Development and characterization of a polarized human endometrial cell epithelia in an air-liquid interface state. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018;9(1):209. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0962-6>.
54. Ni Z, Li Y, Song D, Ding J, Mei S, Sun S, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity. *Cell Death & Disease*. 2022;13(7):579. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05037-8>.
55. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrinology Reviews*. 2020;18(1):107–134. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>.
56. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(3):156–167. (In French). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.017>.
57. Kudryavtseva EV, Geets AV, Mangileva YA, Chizhova AV, Patsyuk OV. Modern non-invasive methods for diagnosing endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):140–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>.
58. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(2):191–198. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13559>.
59. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattili V, Baldi A. Endometriosis: A retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In Vivo*. 2022;36(1):430–438. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12721>.
60. Muhaidat N, Saleh S, Fram K, Nabhan M, Almahallawi N, Alryalat SA, et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: Gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):381. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y>.
61. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2):hoac009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
62. Bezhenar VF, Kruglov SV, Krylova SV, Izorkina VA, Kravtsov AA. Clinical characteristics of patients and morphological features of infiltrative forms of endometriosis, as well as the results of nerve-saving methods of surgical treatment. *Ural Medical Journal*. 2019;(5):24–31. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/BLXIBK>.
63. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *The American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;85(3):e13384. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13384>.
64. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: Aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659–667. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.
65. Da Broi MG, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):273–280. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
66. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: Ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell and Tissue Research*. 2016;364(1):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.
67. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020; 40(2):245–253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.007>.

Информация об авторах

Анна Михайловна Богданова ✉ — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 79122408573@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2819-2659>

Виктория Сергеевна Глушкова — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: S. Vika2003@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5788-7754>

Елена Владимировна Квашнина — кандидат медицинских наук, главный врач, акушер-гинеколог, репродуктолог, Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия

E-mail: doctor.kvashnina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1143-7355>

Эдуард Леонидович Мамин — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, акушер-гинеколог, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mamin_e_l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9557-9520>

Андрей Владимирович Ураков — заведующий гинекологическим отделением № 1, акушер-гинеколог, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: av_gyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1114-1051>

Information about the authors

Anna M. Bogdanova ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Gynecology Department No. 1, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: 79122408573@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2819-2659>

Victoria S. Glushkova — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: S. Vika2003@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5788-7754>

Elena V. Kvashnina — Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders "Partus".

E-mail: doctor.kvashnina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1143-7355>

Eduard L. Mamin — Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Obstetrician-Gynecologist, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mamin_e_l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9557-9520>

Andrey V. Urakov — Head of the Gynecology Department No. 1, Obstetrician-Gynecologist, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: av_gyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1114-1051>

Рукопись получена: 6 марта 2025. Одобрена после рецензирования: 8 апреля 2025. Принята к публикации: 14 мая 2025.

Received: 6 March 2025. Revised: 8 April 2025. Accepted: 14 May 2025.

УДК 616-005:618.3:616-089.5

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>

<https://elibrary.ru/OYPVZD>



Механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией: роль артериальной гипертензии и послеоперационной боли

Владимир Валентинович Давыдов¹, Владимир Павлович Сафонов^{1,2✉}

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

² Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия

✉ safonof-w@mail.ru

Аннотация

Введение. Повышение уровня плацентарных факторов у беременных с преэклампсией — причина артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В раннем послеоперационном периоде кесарева сечения эти явления часто прогрессируют. Следствием могут быть тяжелые осложнения в послеродовом периоде и в дальнейшем увеличение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования — провести анализ доступной литературы, посвященной изучению влияния послеоперационного болевого синдрома на прогрессирование эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией после кесарева сечения.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций по указанной проблеме, представленных в базах данных PubMed и eLibrary.ru. Глубина поиска составила 5 лет.

Результаты и обсуждение. В обзоре литературы показаны единые механизмы повреждения эндотелия и развития артериальной гипертензии у беременных с преэклампсией и пациентов с послеоперационным болевым синдромом: воспаление, окислительный стресс и изменение реакции иммунных клеток на фоне активации симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Обсуждается связь прогрессирования эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии после кесарева сечения с недостаточной защитой от хирургического стресса в раннем послеоперационном периоде у женщин с преэклампсией.

Заключение. Важными причинами прогрессирования эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения у женщин с преэклампсией являются воспаление, окислительный стресс и изменение реакции иммунных клеток, спровоцированные болевым синдромом. Применение регионарной анальгезии позволяет уменьшить эти явления.

Ключевые слова: послеоперационный болевой синдром, кесарево сечение, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, воспаление, окислительный стресс, иммунные клетки

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

Для цитирования: Давыдов В. В., Сафонов В. П. Механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией: роль артериальной гипертензии и послеоперационной боли // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 174–190. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>. EDN: <https://elibrary.ru/OYPVZD>.

Mechanisms of Formation and Progression of Endothelial Dysfunction in Women with Preeclampsia: The Role of Hypertension and Postoperative Pain

Vladimir V. Davydov¹, Vladimir P. Safonov^{1,2}✉

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia

✉ safonov-w@mail.ru

Abstract

Introduction. An increase in the level of placental factors in pregnant women with preeclampsia is the cause of hypertension and endothelial dysfunction. These phenomena often progress in the early postoperative period of cesarean section. Severe complications and an increased risk of developing diseases of the cardiovascular system are possible.

The aim — to analyze the available literature on the study of the effect of postoperative pain on the progression of endothelial dysfunction and hypertension in women with preeclampsia after cesarean section.

Materials and methods. A search was conducted for publications from the PubMed/MEDLINE and eLibrary.ru databases over the past 5 years

Results and discussion. In pregnant women with preeclampsia and patients with postoperative pain syndrome, the mechanisms of vascular endothelial damage and the development of hypertension are the same: inflammation, oxidative stress, changes in the response of immune cells, activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system. The progression of endothelial dysfunction and hypertension in the early postoperative period of cesarean section in women with preeclampsia may depend on the pain syndrome.

Conclusion. Pain syndrome activates inflammation, oxidative stress and changes in the response of immune cells in the early postoperative period of cesarean section. This may be the cause of the progression of endothelial dysfunction and hypertension in women with preeclampsia. Regional analgesia can reduce these phenomena.

Keywords: postoperative pain syndrome, cesarean section, arterial hypertension, endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, immune cells

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

For citation: Davydov VV, Safonov VP. Mechanisms of formation and progression of endothelial dysfunction in women with preeclampsia: the role of hypertension and postoperative pain. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):174–190. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>. EDN: <https://elibrary.ru/OYPVZD>.

© Давыдов В. В., Сафонов В. П., 2025

© Davydov V. V., Safonov V. P., 2025

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АФК — активные формы кислорода

БС — болевой синдром

ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли

ИК — иммунные клетки

ОС — окислительный стресс

ПЭ — преэклампсия

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ЭД — эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 — эндотелин-1

ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins)

NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

НК-клетки — естественные киллеры (*англ.* natural killer cells)

NO — оксид азота

Nogo-B — ингибитор роста нейритов B (*англ.* neurite outgrowth inhibitor B)

sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*англ.* soluble fms-like tyrosine kinase-1)

SOX9 — фактор транскрипции 9 белка области Y, определяющего пол (*англ.* sex-determining region Y protein-box transcription factor 9)

TNF- α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)

Введение

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — причина полиорганной недостаточности при многих заболеваниях и патологических процессах [1]. Это относится и к преэклампсии (ПЭ), которая в современных клинических рекомендациях определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся сочетанием артериальной гипертензии (АГ) с признаками полиорганной недостаточности, ранним проявлением которой является протеинурия. В большинстве случаев АГ — первое клиническое проявление ПЭ. Независимо от этиологии, АГ является причиной развития ЭД, которая, в свою очередь, по механизму обратной связи играет важную роль в прогрессировании АГ и увеличении риска развития ассоциированных с ней клинических ситуаций [2]. Под понятием ЭД понимается патологическое состояние эндотелия сосудов с дисбалансом между двумя классами регуляторов: вазоконстрикторами и вазодилататорами [3]. Установлено, что подобные отклонения развиваются и во время ПЭ [4]. Нарушение функции и морфологии сосудистой стенки повышает сердечно-сосудистый риск в дальнейшей жизни женщин, перенесших это осложнение беременности. Риск развития хронической АГ в течение последующих 10 лет после родов имеют 30 % из этой категории пациенток [5].

Родоразрешение путем кесарева сечения устраняет этиологический фактор ПЭ и применяется в зависимости от ее тяжести (по показаниям у 27–70 % женщин). Тем не менее в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев наблюдается прогрессирование симптомов этого осложнения беременности и в первую очередь АГ, что представляет угрозу развития тяжелых осложнений послеродового периода [6, 7]. Причины этого явления многочисленны и не до конца изучены. К ним относятся ремоделирование сосудистого русла, связанное с развившейся ЭД во время ПЭ, и естественные изменения в организме роженицы в послеродовом периоде (увеличение объема циркулирующей крови). Свою роль могут играть дополнительные факторы периоперационного периода, в т. ч. послеоперационный болевой синдром (БС), имеющий в своем сложном патогенезе механизмы, результатом реализации которых является нарушение регуляции тонуса сосудистой стенки и, как следствие, АГ [8].

Вопрос взаимного усиления механизмов, провоцирующих АГ и ЭД, обусловленную ПЭ и послеоперационной болью в условиях, когда современные средства для анальгезии не всегда могут обеспечить надежную защиту от перенесенного хирургического стресса, недостаточно представлен в современной научной литературе. В нашей работе мы постарались отчасти восполнить этот пробел. Представленная информация может быть полезной для практической медицины, поскольку максимальное снижение влияния БС на механиз-

мы формирования АГ и ЭД позволит избежать их одновременного воздействия с ангиогенными факторами ПЭ в раннем послеоперационном периоде и предупредить дальнейшее прогрессирование морфологических изменений сосудистой стенки. Возможно, профилактика взаимной активации этих процессов за счет эффективной анальгезии в раннем послеоперационном периоде позволит уменьшить сердечно-сосудистый риск у женщин, перенесших ПЭ, поскольку ремоделирование сосудов — одна из важнейших причин развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы — провести анализ доступной литературы, посвященной изучению влияния послеоперационного БС на прогрессирование ЭД и АГ у женщин с ПЭ после кесарева сечения.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы в электронных базах данных и библиотеках PubMed и eLibrary.ru с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: endothelial dysfunction, arterial hypertension, preeclampsia, pain after surgery, «эндотелиальная дисфункция», «артериальная гипертензия», «преэклампсия», «болевого синдром». По результатам поиска всего обнаружено 5030 источников: PubMed — 4699, eLibrary.ru — 331. В обзор включены работы, опубликованные за последние 5 лет. Поиск литературы ограничивался рандомизированными контролируруемыми исследованиями и метаанализами. Исключались описательные обзоры, тезисы и краткие сообщения. Авторы независимо друг от друга анализировали названия и аннотации релевантных исследований, после установления их соответствия критериям включения извлекали полный текст (рисунок).

Критерии включения источников в обзор:

- 1) наличие в работе описания повреждения эндотелия сосудов у пациентов с АГ, ПЭ, БС;
- 2) публикация на английском или русском языке.

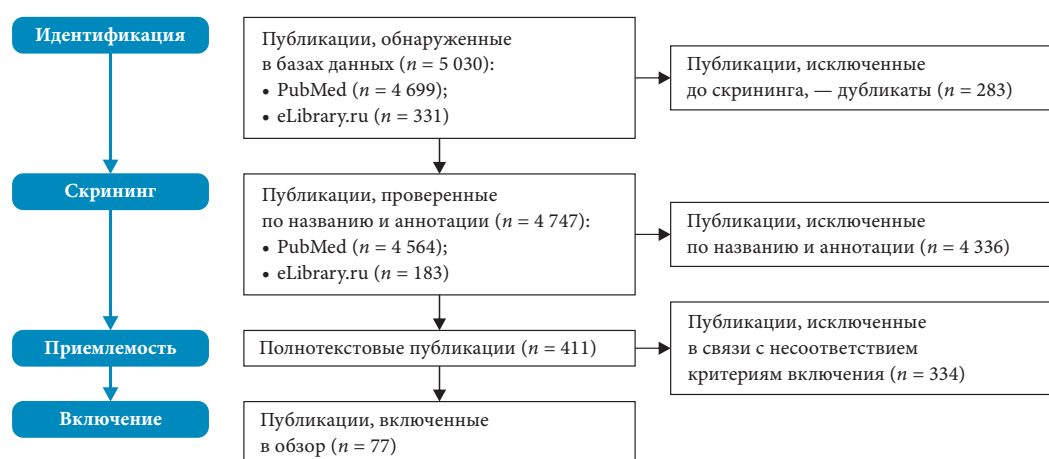


Рис. Алгоритм поиска источников

Результаты

Роль артериальной гипертензии в формировании эндотелиальной дисфункции

В большинстве случаев АГ обусловлена неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и высоким тонусом симпатического отдела вегета-

тивной нервной системы [9]. Эти процессы — неспецифическая реакция организма в ответ на различные этиологические факторы, в т. ч. снижение маточного кровотока вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий плаценты у женщин с ПЭ, а также ноцицептивную активацию у пациентов с БС. Клетки эндотелия в нормальных условиях отвечают на разнообразные стимулы в зависимости от потребностей организма либо активным синтезом релаксирующих факторов, либо высвобождением вазоконстрикторов. Этот процесс нарушается среди прочего при продолжительном воздействии на эндотелий повышенного гидростатического давления внутри сосудов [10]. Биохимические сосудистые факторы, участвующие в регуляторных механизмах тонуса сосудистой стенки, многочисленны, но определяющую роль по современным представлениям играют два. Наиболее известным вазодилататором эндотелиального происхождения является оксид азота (NO), а вазоконстриктором — эндотелин-1 (ЭТ-1) [11]. Функция этих эндотелий-зависимых факторов не ограничивается только изменением тонуса сосудов — она характеризуется также тромбогенным или антитромбогенным, митогенным или антимитогенным, пролиферативным эффектами. В связи с этим длительное повышение концентрации вазоконстрикторов в сыворотке крови способно формировать не только функциональные изменения сосудистой стенки, но и морфологические [12]. Большую роль в развитии ЭД при АГ играют митохондрии эндотелиоцитов. На экспериментальных моделях показано, что в условиях повышенного гидростатического давления митохондрии клеток стенки сосудов активно выделяли белок Nogo-B¹, составляющий основу структуры эндоплазматического ретикулула эндотелиоцитов. Nogo-B — один из ключевых регуляторов функции эндотелия при АГ. Его повышенный уровень играет важную роль в развитии окклюзии сосудов [13]. Перегрузка давлением провоцировала повышенную экспрессию фактора транскрипции SOX9² в эндотелиальных клетках мышей, что приводило к развитию фиброза в органах-мишенях. И напротив, инактивация указанного фактора предупреждала развитие фиброза [14]. В клинических условиях в артериолах пациентов с АГ механизм уменьшения просвета сосудов связан с высоким уровнем ацетилирования митохондриального циклофилина D, чего не наблюдалось у лиц с нормальными показателями артериального давления (АД) [15]. Эти исследования объясняют механизм ремоделирования сосудов и поражение органов-мишеней под влиянием продолжительного воздействия повышенного гидростатического давления.

Роль иммунных клеток в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией

В многочисленных исследованиях показано, что иммунные клетки (ИК) напрямую связаны с дезадаптацией регуляции тонуса сосудов у пациентов с АГ [16]. Процесс обеспечения врожденных и адаптивных иммунных реакций в условиях повышенного АД приводит к инфильтрации стенок сосудов всеми видами ИК [17], в т. ч. моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, NK-клетками³, В- и Т-лимфоцитами. ИК играют важную роль у больных с АГ в нарушении морфологии сосудистой стенки и ее фиброзе, секретируя цитокины, которые поддерживают воспалительную реакцию и окислительный стресс (ОС) эндотелия. Моноциты или макрофаги усиливают вазоконстрикцию и задержку натрия, т. к. способны продуцировать вазоактивные молекулы, в т. ч. ЭТ-1 [18]. Повышенная активность РААС у больных с АГ стимулирует перечисленные ИК, способные

¹ Nogo-B — ингибитор роста нейритов В (англ. neurite outgrowth inhibitor B).

² SOX9 — фактор транскрипции 9 белка области Y, определяющего пол (англ. sex-determining region Y protein-box transcription factor 9).

³ NK-клетки — естественные киллеры (англ. natural killer cells).

повреждать сосудистую стенку. В этот процесс вовлекается альдостерон и его точка приложения — минералокортикоидные рецепторы. Приведены убедительные доказательства того, что Т- и В-клетки через указанный механизм вовлечены в патогенез прогрессирующего АГ и гипертензивного повреждения органов-мишеней за счет уменьшения просвета связанных с органами сосудов [19]. Дендритные клетки, кроме прочего, продуцируют IL-1 β и IL-6¹ [20]. Эти цитокины хотя и не являются прямыми вазоконстрикторами, но в условиях, когда их уровень повышен, способны повреждать эндотелий и повышать тонус сосудов через активацию РААС.

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией

ОС — одна из важнейших причин развития ЭД и жесткости сосудов у пациентов с АГ [21]. Патологический процесс в сосудистой стенке запускается при избыточным синтезе активных форм кислорода (АФК) на фоне угнетения системы антиоксидантов. АФК — это реактивные молекулы (супероксид, перекись водорода, пероксинитрит и др.). Они регулируют многие клеточные функции как в физиологических, так и патологических процессах. При избытке АФК изменяется соотношение «окислитель — антиоксидант» в сторону увеличения окислителей. Это приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов, молекулярному повреждению эндотелия, сосудистой дисфункции, ремоделированию сердечно-сосудистой системы, почечной дисфункции, повышению симпатического тонуса, активации иммунных комплексов и системному воспалению [22]. Эти процессы провоцируют АГ и обеспечивают ее прогрессирование. В свою очередь, повышенный уровень ангиотензина-II у пациентов с АГ, активируя рецепторы ангиотензина-II 1-го типа, стимулирует выработку АФК посредством активации NADPH-оксидаз² [23]. В клинических исследованиях продемонстрировано наличие связи между повышением уровня системных биомаркеров ОС, АГ, снижением антиоксидантной активности и нарушением функции эндотелия. В открытом рандомизированном исследовании на людях с АГ установлено, что прием физиологического антиоксиданта мелатонина в течение года быстро восстанавливает общую антиоксидантную способность плазмы, что в последующем коррелирует с уменьшением ЭД. Это проявляется снижением артериальной ригидности, установленной при оценке скорости каротидно-бедренной пульсовой волны [21]. При экспериментальном моделировании на животных показано, что ингибирование ОС и удаление продуктов перекисного окисления липидов позволяет купировать АГ, спровоцированную введением ангиотензина-II [24]. В современной литературе встречается все больше данных о взаимном усилении влияния процессов ОС, активации ИК и воспаления на развитие ЭД и инактивацию NO [19]. Это приводит к интенсивной пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ее фиброзу, кальцификации, активации атеросклеротических процессов и ремоделированию связанных органов [25].

Роль преэклампсии в развитии эндотелиальной дисфункции

Патогенез ПЭ многокомпонентен и не до конца выяснен. Точно установлено, что нарушение ремоделирования спиральных артерий плаценты приводит к снижению маточного кровотока и ишемии органа. Для компенсации дефицита перфузии плацента выделяет ангиогенные и антиангиогенные факторы, провоцирующие АГ и ЭД [5]. Эти факторы индуцируют генерализованную активацию эндотелия, вазоконстрикцию и подавление механизмов

¹ ILs — интерлейкины (англ. interleukins).

² NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (англ. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate).

вазодилатации. Повышение уровня вазоконстрикторов эндотелиального происхождения (ЭТ-1, тромбоксан A2 и др.) происходит еще за несколько недель до первых клинических проявлений ПЭ. Один из главных пусковых механизмов ПЭ — повышение синтеза плацентой sFlt-1¹. Этот белок обладает антиангиогенными свойствами, и его повышенный уровень в плазме крови приводит к развитию ЭД сосудистой системы матери, что, в свою очередь, лежит в основе клинических проявлений ПЭ [26].

Прогрессирование ЭД происходит под влиянием множества процессов — как непосредственно повреждающих эндотелий, так и формирующих дисбаланс регуляции тонуса сосудов. К таким процессам относятся неадекватная реакция иммунной системы, связанная с аномалиями взаимодействия матери и плода, ОС, повышение уровня провоспалительных цитокинов и др. [27]. ПЭ характеризуется изменением баланса эндотелиальных про- и антиангиогенных факторов в сторону преобладания вазоконстрикторов. Повышается уровень ЭТ-1, снижаются синтез и чувствительность сосудистой стенки к NO. Дисбаланс соотношения «вазоконстрикторы — вазодилататоры» изменяет основные функции эндотелия. Во-первых, в связи со снижением сосудорасширяющей способности нарушается регуляция поступления крови к тканям в объеме, необходимом для выполнения ими своих функций. Во-вторых, не обеспечивается роль эндотелия как внутри- или внесосудистого барьера [28].

При нормальной беременности повышенный синтез NO служит компенсаторной реакцией и позволяет предупреждать АГ в условиях естественного увеличения объема циркулирующей крови. Это вещество диффундирует из эндотелия в окружающие гладкомышечные клетки сосудов, что обеспечивает вазодилатацию за счет сложного каскада процессов, к которым относятся образование циклического гуанозинмонофосфата, активация протеинкиназы G, увеличение проводимости калиевых каналов, гиперполяризация сарколеммы и снижение содержания кальция в цитозоле гладкой мускулатуры сосудистой стенки. У женщин с ПЭ синтез NO снижается, нарушая все перечисленные процессы [29]. Это связано со многими причинами, в т. ч. изоляцией сосудистого эндотелиального фактора роста А, который во время нормальной беременности обеспечивает активацию эндотелиальной синтазы NO. Такая изоляция связана с высоким уровнем sFlt-1, одного из ключевых звеньев патогенеза ПЭ [30].

Важную роль для развития ЭД и АГ в указанных условиях играет вазоконстриктор ЭТ-1 — пептид, состоящий из 21 аминокислоты. Он секретируется эндотелиальными клетками и взаимодействует со специфическими рецепторами сосудистой стенки. Вещество обеспечивает тонус кровеносных сосудов, а также обладает пролиферативными и профибротическими свойствами. Установлено участие ЭТ-1 в формировании АГ у женщин с ПЭ. В современных исследованиях показано, что его уровень у беременных с ПЭ выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Выявлена корреляция уровня сывороточного ЭТ-1 с выраженностью ЭД и клиническими проявлениями ПЭ [31]. ЭД при этом осложнении беременности характеризуется функциональными и структурными нарушениями. Важно отметить, что изменения функции эндотелия предшествуют структурным изменениям сосудистой стенки еще до появления клинических признаков ПЭ.

Генерализованная ЭД лежит в основе нарушений гемодинамики и микроциркуляции в органах, в т. ч. маточно-плацентарном бассейне. В исследовании Л. И. Зенько и др. у 105 беременных с ПЭ ее удалось визуализировать с помощью ультразвукового исследования периферического кровотока по плечевой артерии с использованием метода реактивной гиперемии [32].

¹ sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1).

Благодаря этому способу обследования выявлено уменьшение эндотелий-зависимого расширения плечевой артерии на фоне ПЭ по сравнению с физиологической беременностью при проведении манжеточной пробы по Д. С. Келермаеру и др. (англ. D. S. Celermajer et al.; 1992). Аналогичное обследование 78 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ позволило установить взаимосвязь тяжести течения этого осложнения беременности со степенью эндотелий-зависимого расширения плечевой артерии. У пациенток с умеренной ПЭ степень дилатации плечевой артерии после окклюзии была меньше в 2 и более раз по сравнению с реакцией плечевой артерии на окклюзию у женщин с физиологической гестацией. У беременных с тяжелой ПЭ подобная реакция уменьшалась в 3,3 раза относительно показателя пациенток с физиологической беременностью и была в 1,5 раза меньше показателя постокклюзионной вазодилатации у обследованных с умеренной ПЭ [33].

Другим доступным методом визуализации ЭД стала лазерная доплеровская флоуметрия. Метод позволил выявить у 101 беременной с гипертензивными расстройствами (ПЭ у 44 женщин) в III триместре морфофункциональные нарушения микрососудов на фоне угнетения активных и активации пассивных механизмов регуляции микрокровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции (группа контроля — 50 беременных без гипертензивных расстройств) [34].

Роль иммунных клеток и воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией

Задача ИК при нормальной беременности — успешная имплантация и установление взаимодействия матери и плода. Высвобождаемые гипоксической плацентой вазоактивные факторы (sFlt-1, TNF- α ¹, растворимый эндоглин) изменяют иммунную регуляцию, провоцируют воспаление эндотелия и создают ангиогенный дисбаланс. ПЭ нарушает работу всех звеньев иммунитета, в т. ч. Т-, В-, НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов и системы комплемента [35]. У женщин с ПЭ снижается число циркулирующих Т-клеток, которые обеспечивают иммунную толерантность матери и плода. Низкий показатель количества Т-клеток напрямую связан с повышением сосудистого сопротивления маточных артерий. Это отклонение сосудистого статуса лежит в основе гипоксии плаценты и компенсаторной АГ у женщин с ПЭ [36].

Важное значение имеет не только количество Т-клеток, но и их качество. На экспериментальных моделях показано, что введение Т-клеток от самок крыс с ПЭ здоровым беременным животным вызывало у последних изменения, характерные для этого осложнения беременности, включая повышение АД и снижение реакции на физиологические раздражители сосудистой стенки [37]. Установлено значение Т-клеток в активации В-клеток, которые при ПЭ играют роль в развитии АГ. В-клетки в условиях патологии беременности интенсивно продуцируют аутоантитела к рецептору ангиотензина-II, а те, в свою очередь, повышают чувствительность этих рецепторов к пептиду, что является важным звеном патогенеза АГ и сердечно-сосудистой дисфункции. У беременных с ПЭ повышенная чувствительность этого вида рецепторов способствуют увеличению уровня антиангиогенных факторов (sFlt-1, ЭТ-1, воспалительных цитокинов) [26]. В ходе экспериментально моделирования ПЭ на животных выявлена зависимость АГ и дисбаланса антиангиогенных факторов от количества НК-клеток, а также установлена их повышенная цитолитическая активность (в 5 раз) по сравнению с НК-клетками беременных животных без ПЭ [38].

В клинической практике установлено, что у пациенток с ПЭ, по сравнению с нормотен-

¹ TNF- α — фактор некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α).

живными женщинами, большее количество циркулирующих нейтрофилов и выше уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке крови. Это отражает процесс ускоренной дегрануляции гранулоцитов. Указанный процесс при многих критических состояниях напрямую повреждает эндотелий и способствует ремоделированию сосудов [39]. Макрофаги у беременных с ПЭ интенсивно продуцируют такие провоспалительные цитокины, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , обладающие свойствами вазоконстрикторов и участвующие в развитии ЭД [40]. Спровоцированная ПЭ активация C3b-, C3a- и C5a-компонентов комплемента помимо процесса ускорения дегрануляции нейтрофилов приводит к образованию комплекса мембранной атаки эндотелия путем привлечения провоспалительных клеток [41].

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией

Нарушение маточно-плацентарного кровотока создает дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантов, вследствие чего развивается ОС [35]. Избыточное образование свободных радикалов и подавление системы антиоксидантов в условиях ПЭ приводит к повреждению эндотелия сосудов и дисфункции различных органов и тканей [42]. Наличие ОС подтверждается повышением уровня малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала в циркулирующей крови у беременных с ПЭ по сравнению с нормотензивной беременностью. Эти вещества служат индикаторами ОС и перекисного окисления липидов. В свою очередь, материнские циркулирующие и плацентарные уровни антиоксидантов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза) достоверно снижены [43]. Течение ПЭ сопровождается повышением уровня таких показателей ОС, как модифицированный ишемией альбумин, мочевая кислота, цинк, медь и селен [44]. В клиническом исследовании дисбаланс свободных радикалов и антиоксидантов у женщин с ПЭ приводил к сосудистым реакциям, неадекватному ремоделированию сосудов, гипертрофии гладкой мускулатуры и клеточному апоптозу по сравнению с физиологическим течением беременности [45]. Связь сосудистых реакций с ОС подтверждена корреляцией высокого уровня маркеров этого процесса с угнетением выработки эндотелием NO и прогрессированием ЭД в условиях ПЭ [46]. В доклинических исследованиях показано, что применение разных групп препаратов, снижающих уровень АФК, сопровождается повышением синтеза NO и улучшением регуляции сосудистого тонуса на фоне представленной патологии беременности [47]. Накопленные данные, отраженные в современных обзорах и клинических исследованиях, позволяют сделать вывод о важной роли, которую играет ОС в патогенезе ЭД и АГ у женщин с ПЭ [48].

Роль болевого синдрома в развитии эндотелиальной дисфункции

БС — важнейшая составляющая хирургического стресса, который вызывает сложную реакцию организма. Эта реакция состоит из комплекса эндокринных, гемодинамических, метаболических, окислительно-восстановительных и иммунных изменений, необходимых для заживления ран. Гемодинамический ответ на раздражение периферических болевых рецепторов в виде АГ реализуется в первую очередь через активацию симпатoadреналовой системы [49]. Острая боль сопровождается повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [50] и увеличением концентрации катехоламинов в сосудистом русле [8]. Избыток норадреналина провоцирует вазоконстрикцию афферентных артериол почечных клубочков, снижение их перфузии и, как следствие, увеличение секреции ренина юкстагломерулярными клетками, т. е. активацию РААС [51]. Активация этой системы в периоперационном периоде напрямую связана с такими механизмами формирования ЭД, как воспаление и ОС [52].

Роль воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

Острая боль в раннем послеоперационном периоде сопровождается воспалительной реакцией, в ходе которой повышается количество провоспалительных цитокинов [53]. Эти вещества активируют ноцицепторы, изменяют тонус сосудов и способны повреждать их эндотелий. Последние два свойства цитокинов провоцируют развитие ЭД, одного из важных механизмов формирования АГ. В периоперационном периоде глобальная задача провоспалительных цитокинов — активация немедленной реакции иммунной системы, эндотелиальных клеток и тканей, прилегающих к месту хирургической травмы, для удаления операционного детрита, инициирования заживления раны и предотвращения проникновения патогенов.

В обзоре литературы Э. М. Фуллер и др. (*англ.* A. M. Fuller et al.; 2023), посвященном изучению механизмов боли на экспериментальных моделях, показано, что цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) и другие медиаторы воспаления обладают разнонаправленным действием на сосудистый тонус. Однако даже цитокины со свойствами вазодилатации (IL-1 и IL-6), играя важную роль в возникновении и поддержании механической боли, опосредованно через активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы провоцируют вазоконстрикцию. Особенно это относится к IL-6, который активирует РААС, и тем самым вносит вклад в развитие ЭД, вследствие чего повышается жесткость сосудистой стенки и снижается синтез NO. На экспериментальных моделях показана связь острой послеоперационной боли с уровнем цитокинов, который снижался только после полноценного купирования БС [54].

Изучение пациентов с комплексным региональным БС позволило установить высокую концентрацию IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и коже как в острую, так и хроническую стадии. Это показало роль цитокинов в усилении нейрогенного воспаления при всех видах БС [55]. Исследования на экспериментальных животных дали аналогичные результаты [56]. Высокую связь эффективной анальгезии со снижением уровня факторов повреждения эндотелия, цитокинов TNF- α , IL-1 β после операции по удалению паховой грыжи (80 пациентов) продемонстрировало дополнение послеоперационной анальгезии блокадой поперечной мышцы живота [57]. Подобные результаты получены при исследовании интенсивности БС и динамики TNF- α , IL-6 после плановой торакотомии у 72 пациентов с применением блокады лестничной мышцы спины в комплексе терапии послеоперационного БС [58].

Роль иммунных клеток в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

Участие иммунной системы в формировании БС в периоперационном периоде обусловлено передачей ноцицептивных сигналов по нейроиммунной оси. Накоплен объем данных доклинических и клинических исследований, указывающий на двустороннюю регуляцию между периферическими ИК и ноцицептивными нейронами. Активированные ноцицепторы высвобождают нейропептиды и нейромедиаторы из своих периферических окончаний, которые оказывают мощное воздействие на функцию ИК (макрофагов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов). В период интенсивной боли активированные ИК мигрируют внутрь ноцицепторов и продуцируют многочисленные молекулы (цитокины, липидные медиаторы, факторы роста), повышающие возбудимость нейронов, формирующих сенсibilизацию и обладающих вазоактивностью [59]. Активация макрофагов

усиливает боль через ОС и стимуляцию натриевых каналов ноцицепторов, обеспечивающих этап трансмиссии [60].

В настоящее время процесс взаимодействия иммунной и нервной систем при остром повреждении тканей, сопровождающимся болью, определен как нейровоспаление. Нейровоспаление — это форма локализованного воспаления, которая превосходит системное по своей способности вызывать и поддерживать боль. Процесс характеризуется инфильтрацией ИК нервных волокон и повышенной выработкой медиаторов воспаления в периферической и центральной нервной системе [61]. Изучена роль отдельных элементов иммунной системы, связывающих БС с ЭД и АГ. В клинических и экспериментальных исследованиях острого и хронического БС установлено разнородное изменение активности и количества различных классов Т-лимфоцитов, способных продуцировать вазоактивные цитокины (IL-1 β , TNF- α и IL-17) [62]. Повышение концентрации C5 а-компонента комплемента усиливает интенсивность острой боли, а введение его антагониста снижает болевую чувствительность в экспериментальных моделях. Механизм усиления боли зависит от местного и генерализованного выброса цитокинов из нейтрофилов, привлеченных C5 а-компонентом комплемента. Этот процесс, с одной стороны, активирует ноцицепторы, с другой — способствует повреждению эндотелия нейтрофильной эластазой, развитию ЭД и АГ [54].

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

В современных исследованиях показано, что послеоперационный период, одним из главных клинических проявлений которого является боль, сопровождается ОС. Происходит активизация окислительных процессов с повышением уровня свободных радикалов и АФК, снижением антиоксидантов [63]. Как было рассмотрено выше, ОС провоцирует повреждение эндотелия, активирует симпатический тонус, почечную дисфункцию и другие процессы, участвующие в формировании АГ [22]. Установлена прямая связь между высоким уровнем ОС и интенсивностью БС. На примере пациентов, прооперированных по поводу рака гортани, показано, что профилактика интенсивной послеоперационной боли приводит к уменьшению ОС за счет повышения антиоксидантной защиты. Это проявляется увеличением в сыворотке крови таких антиоксидантов, как малоновый диальдегид, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, что коррелирует со снижением показателей интенсивности боли по ВАШ и выраженности воспаления [64].

В торакальной хирургии изучение дополнительных методов послеоперационной анальгезии показало, что уменьшение боли по ВАШ напрямую связано с повышением антиоксидантной активности и, соответственно, снижением индекса ОС [65]. Достижение низких показателей ОС во время эндопротезирования коленного сустава приводит к уменьшению боли в послеоперационном периоде при 6-месячном наблюдении за больными [66]. Дополнительная анальгезия агонистом-антагонистом опиоидных рецепторов буторфанолом или слабым опиатом трамаолом экспериментальных животных в ходе овариогистерэктомии уменьшает послеоперационную боль и увеличивает уровень антиоксидантов в сыворотке крови [67, 68]. Представленные данные показывают, что при увеличении интенсивности БС повышается индекс ОС, тем самым формируются условия для повреждения эндотелия сосудов.

Обсуждение

Для прогрессирования ЭД и АГ, развившихся во время ПЭ, имеются причины даже после устранения этиологического фактора этого состояния путем абдоминального родораз-

решения. Можно выделить две категории таких причин. Первая относится к перенесенному осложнению беременности. В современных исследованиях подтверждается, что повышенный уровень циркулирующих плацентарных факторов во время ПЭ оказывает долгосрочное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Эти факторы в течение продолжительного времени поддерживают повышенный уровень медиаторов воспаления и АФК, снижают антиоксидантный потенциал, изменяют иммунный ответ и провоцируют инфильтрацию сосудистой стенки ИК, что приводит к функциональным и морфологическим изменениям сердца и сосудов [27]. Второй категорией причин являются факторы периоперационного периода кесарева сечения, среди которых важную роль играет послеоперационный БС. Это состояние способно активировать те же системы повреждения сосудистой стенки, что и повышенный уровень плацентарных факторов, обусловленный ПЭ. В связи с этим можно предполагать, что устранение влияния БС на гомеостаз за счет полноценной анальгезии позволит предупредить прогрессирование АГ и дальнейшее повреждение эндотелия сосудов в раннем послеоперационном периоде, вызванные таким осложнением беременности. Еще одним результатом может стать снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших ПЭ.

Задача обеспечения эффективной анальгезии в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения до настоящего времени решена не полностью. Проблема заключается в ограничениях для качественного и количественного применения разных групп анальгетиков, поскольку существует опасность их негативного влияния на новорожденного в процессе грудного вскармливания [69]. Вопрос опасности для ребенка анальгетиков в тех дозах, которые получает мать в послеоперационном периоде кесарева сечения не имеет однозначного ответа. Это в первую очередь относится к опиатам, без которых трудно обеспечить эффективную послеоперационную анальгезию. По мнению большинства специалистов, непродолжительное применение у кормящих матерей терапевтической дозы этой группы препаратов под медицинским контролем, хотя и требует осторожности, не представляет опасности для ребенка из-за его низкой концентрации в грудном молоке и плазме новорожденного [70]. Тем не менее установлено, что опиаты, в частности трамадол, могут в некоторых случаях поступать в грудное молоко в большом количестве. Подобное наблюдается, если у матери снижен клиренс трамадола, замедлен метаболизм или она получает дополнительные дозы трамадола в связи с повышенной чувствительностью к боли [71].

Настороженность специалистов по отношению к опиатам вызывает факт появления в грудном молоке и плазме ребенка некоторых указанных алкалоидов, которые были назначены матерям в связи с особыми причинами. Это относится к опиоидному агонисту бупренорфину, который назначался кормящим женщинам с зависимостью от опиатов для ее снижения, — препарат в низких концентрациях определялся и в грудном молоке, и в плазме новорожденных, хотя клиническая симптоматика интоксикации у детей отсутствовала [72]. Незаконное применение опиатов женщинами во время беременности на фоне терапии зависимости бупренорфином приводит к развитию синдрома отмены у новорожденных [73]. Эти факты заставляют использовать опиаты после кесарева сечения в дозах, которые снижают интенсивность послеоперационной боли, но не полностью блокируют реакцию нейроэндокринных систем организма на БС в раннем послеоперационном периоде. Таким образом формируются условия для дальнейшего повреждения эндотелия. Сочетание опиатов с неопиатными анальгетиками также не всегда позволяет решить проблему. Выбор препаратов ограничен в период грудного вскармливания в связи с указаниями производителей.

Несмотря на то что убедительные данные отрицательного влияния неопиатных анальгетиков, содержащегося в грудном молоке, на организм ребенка отсутствуют, при их назначении матери рекомендуется предварительно рассмотреть риск и пользу [74].

В качестве безопасного анальгетика в период лактации допустимо использовать парацетамол. Его можно применять внутривенно в дозе не более 4 г в сутки при болях средней интенсивности¹. Наибольшую защиту от факторов послеоперационного БС, которые провоцируют АГ и ЭД на фоне активированных аналогичных механизмов у женщин с ПЭ, можно ожидать от сочетания мультимодальной анальгезии с методами регионарной анестезии. Этот вид послеоперационного обезболивания показывает хорошие результаты. Дополнение терапии боли регионарными методами анальгезии позволяет уменьшить нагрузку опиатами и не превышать рекомендуемые суточные дозы неопиатных анальгетиков, что важно в период грудного вскармливания. Положительной стороной метода является его доказанная способность подавлять освобождение и синтез факторов повреждения эндотелия у пациентов с послеоперационным БС, в т. ч. цитокины и медиаторы воспаления [57, 58]. Можно ожидать, что мультимодальная анальгезия в сочетании с методами регионарной анестезии позволит предупредить прогрессирование АГ и ЭД у женщин с ПЭ в раннем послеоперационном периоде за счет полноценной блокады реакции организма на БС. Это обеспечит уменьшение продукции веществ, повреждающих эндотелий сосудов.

Заключение

Послеоперационная боль и ПЭ активируют одинаковые механизмы развития АГ и ЭД. После устранения этиологического фактора ПЭ путем кесарева сечения имеются причины для прогрессирования АГ и ЭД в раннем послеоперационном периоде. Одной из причин может быть недостаточная анальгезия, обусловленная ограничениями для качественного и количественного применения препаратов во время грудного вскармливания. Регионарная анальгезия в послеоперационном периоде обеспечивает хорошую защиту от боли, снижение нагрузки опиатами и неопиатными анальгетиками, а также уменьшение уровня цитокинов и медиаторов воспаления, повреждающих стенки сосудов. Можно ожидать, что включение этого компонента в мультимодальную анальгезию позволит предотвратить прогрессирование АГ и ЭД у женщин с ПЭ после кесарева сечения.

Список источников | References

1. Ajoalabady A, Pratico D, Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2024;45(10):2023–2031. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01295-8>.
2. Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2023;38(9):2973–2985. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05802-z>.
3. Naderi-Meshkin H, Setyaningsih WAW. Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2024;29(6):223. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223>.
4. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(4):2994. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20042994>.
5. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Comprehensive Physiology*. 2020; 11(1):1315–1349. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200008>.

¹ Нормальный послеродовой период (послеродовая помощь и обследование) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3MQUnw> (дата обращения: 02.12.2024).

6. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, Ahrens KA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2023;229(1):65.e1–65.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006>.
7. Shifman EM, Pylaeva NY, Gulyaev VV, Kulikov AV, Pylaev AV, Kazinina EN, et al. Possibilities of predicting the manifestation of HELLP syndrome. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):179–197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>.
8. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(10):3017. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13103017>.
9. De Bhailis AM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *British Journal of Hospital Medicine*. 2022;83(5):1–11. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0440>.
10. Alzaydi MM, Abdul-Salam VB, Whitwell HJ, Russomanno G, Glynos A, Capece D, et al. Intracellular chloride channels regulate endothelial metabolic reprogramming in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2023;68(1):103–115. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0111OC>.
11. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2022;37:537–545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05144-2>.
12. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial cell dysfunction and increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;132(8):970–992. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321752>.
13. Zhang Y, Li JJ, Xu R, Wang XP, Zhao XY, Fang Y, et al. Nogo-B mediates endothelial oxidative stress and inflammation to promote coronary atherosclerosis in pressure-overloaded mouse hearts. *Redox Biology*. 2023;68:102944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102944>.
14. Trogisch FA, Abouissa A, Keles M, Birke A, Fuhrmann M, Dittrich GM, et al. Endothelial cells drive organ fibrosis in mice by inducing expression of the transcription factor SOX9. *Science Translational Medicine*. 2024;16(736):eabq4581. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq4581>.
15. Dikalova A, Fehrenbach D, Mayorov V, Panov A, Ao M, Lantier L, et al. Mitochondrial CypD Acetylation Promotes Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Circulation Research*. 2024;134(11):1451–1464. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323596>.
16. Gan L, Ye D, Feng Y, Pan H, Lu X, Wan J, et al. Immune cells and hypertension. *Immunologic Research*. 2024;72(1):1–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09414-z>.
17. Guzik TJ, Nosalaki R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(6):396–416. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00964-1>.
18. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(5):561–576. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00851-8>.
19. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2023;13:1098725. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>.
20. Xu YD, Cheng M, Shang PP, Yang YQ. Role of IL-6 in dendritic cell functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022;111(3):695–709. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0621-616RR>.
21. Franco C, Sciatti E, Favero G, Bonomini F, Vizzardi E, Rezzani R. Essential hypertension and oxidative stress: Novel future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14489. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232214489>.
22. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2021;34(9):750–764. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8112>.
23. Bruckert C, Matsushita K, Mroueh A, Amissi S, Auger C, Houngue U, et al. Empagliflozin prevents angiotensin II-induced hypertension related micro and macrovascular endothelial cell activation and diastolic dysfunction in rats despite persistent hypertension: Role of endothelial SGLT1 and 2. *Vascular Pharmacology*. 2022;146:107095. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107095>.
24. Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and effects of oxidative stress in hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2020;16(3):166–180. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190531071924>.
25. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):29–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>.
26. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10060953>.

27. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
28. Pereira MM, Torrado J, Sosa C, Zócalo Y, Bia D. Shedding light on the pathophysiology of preeclampsia-syndrome in the era of cardio-obstetrics: Role of inflammation and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reviews*. 2022;18(1):17–33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402117666210218105951>.
29. Nunes PR, Pinheiro LC, Martins LZ, Dias-Junior CA, Palei ACT, Sandrim VC. A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: Protein S-nitrosylation. *Hypertension in Pregnancy*. 2022;29:14–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.008>.
30. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(2):168–180. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.26032>.
31. Westerberg AC, Degnes ML, Andresen IJ, Roland MCP, Michelsen TM. Angiogenic and vasoactive proteins in the maternal-fetal interface in healthy pregnancies and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024;231(5):550.e1–550.e22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.03.012>.
32. Zenko LI, Sidorenko VN, Klyga OI. The functional role of vascular endothelium in the realization of gestational endothelium in the realization of gestational hypertension and preeclampsia. *Journal of Military Medicine*. 2022;(4):31–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WUPGXO>.
33. Mikhailova YuV, Shekhter MS. Expression of endothelial dysfunction as objective criterion of severity of preeclampsia. *Medico-Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(3):84–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-3-84-89>.
34. Baev TO, Panova IA, Kuzmenko GN, Klycheva MM, Nazarov SB. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):113–128. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>.
35. Deer E, Herroek O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(4):257–270. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>.
36. Lucca LE, Dominguez-Villar M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):680–693. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0296-3>.
37. Deer E, Reeve KE, Amaral L, Vaka VR, Franks M, Campbell N, et al. CD4+ T cells cause renal and placental mitochondrial oxidative stress as mechanisms of hypertension in response to placental ischemia. *American Journal of Physiology*. 2021;320(1):F47–F54. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2020>.
38. Travis OK, Baik C, Tardo GA, Amaral L, Jackson C, Greer M, et al. Adoptive transfer of placental ischemia-stimulated natural killer cells causes a preeclampsia-like phenotype in pregnant rats. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;85(6):e13386. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13386>.
39. Dockree S, Shine B, Pavord S, Impey L, Vatsish M. White blood cells in pregnancy: Reference intervals for before and after delivery. *eBioMedicine*. 2021;74:103715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103715>.
40. Bert S, Ward EJ, Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. *Journal of Immunology*. 2021;164(4):665–676. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13392>.
41. He YD, Xu BN, Wang ML, Wang YQ, Yu F, Chen Q, et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Molecular Immunology*. 2020;122:69–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021>.
42. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: The conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S786–S803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>.
43. Freire VAF, Melo AD, Santos HL, Barros-Pinheiro M. Evaluation of oxidative stress markers in subtypes of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2023;132:55–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.12.009>.
44. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, Liu CC, Henessy A, Hansbro PM, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>.
45. Deer E, Vaka VR, McMaster KM, Wallace K, Cornelius DC, Amaral LM, et al. Vascular endothelial mitochondrial oxidative stress in response to preeclampsia: A role for angiotensin II type 1 autoantibodies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;3(1):100275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100275>.
46. Gil-Acevedo LA, Ceballos G, Torres-Ramos YD. Foetal lipoprotein oxidation and preeclampsia. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01663-5>.
47. Sakowicz A, Bralewska M, Rybak-Krzyszkowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12100. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512100>.

48. Jiménez-Osorio AS, Carreón-Torres E, Correa-Solís E, Ángel-García J, Arias-Rico J, Jiménez-Garza O, et al. Inflammation and oxidative stress induced by obesity, gestational diabetes, and preeclampsia in pregnancy: Role of high-density lipoproteins as vectors for bioactive compounds. *Antioxidants*. 2023;12(10):1894. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12101894>.
49. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative assessment of surgical stress response using nociception monitor under general anesthesia and postoperative complications: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(20):6080. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11206080>.
50. Popov MO, Kinzhalova SV, Davydova NS, Sidenkova AP. Mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):94–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-94-103>.
51. Conic RRZ, Vasilopoulos T, Devulapally K, Przkora R, Dubin A, Sibille KT, et al. Hypertension and urologic chronic pelvic pain syndrome: An analysis of MAPP-I data. *BMC Urology*. 2024;24(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01407-w>.
52. Tavakkoli M, Aali S, Khaledifar B, Ferns GA, Khazaei M, Fekri K, et al. The potential association between the risk of post-surgical adhesion and the activated local angiotensin II type 1 receptors: Need for novel treatment strategies. *Gastrointestinal Tumors*. 2021;8(3):107–114. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514614>.
53. Cocea AC, Stoica CI. Interactions and trends of interleukins, PAI-1, CRP, and TNF- α in inflammatory responses during the perioperative period of joint arthroplasty: Implications for pain management — a narrative review. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(5):537. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14050537>.
54. Fuller AM, Bharde S, Sikandar S. The mechanisms and management of persistent postsurgical pain. *Frontiers in Pain Research*. 2023;4:1154597. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1154597>.
55. Van den Berg C, De Bree PN, Huygen F, Tiemensma J. Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. *European Journal of Pain*. 2022;26(10):2009–2035. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.2025>.
56. De Oliveira Galassi T, Fernandes PF, Salgado ASI, Cidral-Filho FJ, Piovezan AP, Lüdtke DD, et al. Preventive supplementation of omega-3 reduces pain and pro-inflammatory cytokines in a mouse model of complex regional pain syndrome type I. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2022;16:840249. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.840249>.
57. Canakci E, Cihan M, Altinbas A, Cebeci Z, Gultekin A, Tas N. Efficacy of ultrasound-guided Transversus Abdominis Plane (TAP) block in inguinal hernia surgery and the immunomodulatory effects of proinflammatory cytokines: Prospective, randomized, placebo-controlled study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2021;71(5):538–544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.005>.
58. Turan D, Ozden MGN, Kocoglu H. Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block in radical prostatectomy surgery on pain and surgical stress response. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2023;15(1):52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42077-023-00346-2>.
59. Ino Y, Maruyama M, Shimizu M, Morita R, Sakamoto A, Suzuki H, et al. TSLP in DRG neurons causes the development of neuropathic pain through T cells. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20(1):200. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02882-y>.
60. Liu JA, Yu J, Cheung CW. Immune actions on the peripheral nervous system in pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031448>.
61. Wen B, Pan Y, Cheng J, Xu L, Xu J. The role of neuroinflammation in complex regional pain syndrome: A comprehensive review. *Journal of Pain Research*. 2023;16:3061–3073. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S423733>.
62. Prasad A, Chakravarthy K. Review of complex regional pain syndrome and the role of the neuroimmune axis. *Molecular Pain*. 2021;17:17448069211006617. DOI: <https://doi.org/10.1177/17448069211006617>.
63. Ritiu SA, Rogobete AF, Sandesc D, Bedreag OH, Papurica M, Popovici SE, et al. The impact of general anesthesia on redox stability and epigenetic inflammation pathways: Crosstalk on perioperative antioxidant therapy. *Cells*. 2022;11(12):1880. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11121880>.
64. Vujovic KS, Zivkovic A, Dozic I, Cirkovic A, Medic B, Srebro D, et al. Oxidative stress and inflammation biomarkers in postoperative pain modulation in surgically treated patients with laryngeal cancer-pilot study. *Cells*. 2023;12(10):1391. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12101391>.
65. Peršec J, Šribar A, Ilić M, Mamić I, Kifer D, Domijan AM, et al. Effects of epidurally administered dexmedetomidine and dexamethasone on postoperative pain, analgesic requirements, inflammation, and oxidative stress in thoracic surgery. *Acta Pharmaceutica*. 2023;73(4):691–708. DOI: <https://doi.org/10.2478/acph-2023-0040>.
66. Bruehl S, Milne G, Schildcrout J, Shi Y, Anderson S, Shinar A, et al. Perioperative oxidative stress predicts subsequent pain-related outcomes in the 6 months after total knee arthroplasty. *Pain*. 2023;164(1):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002670>.
67. Gültiken N, Gürler H, Yarım GF, Binli F, Tuncay M, Büyükbudak F, et al. Antioxidant and analgesic potential of butorphanol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Theriogenology*. 2022;190:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.07.002>.

68. Schimites PI, Martins LR, Teixeira LG, Tomio J, Segat H, Baccin P, et al. Influence of the dose and frequency of administration of tramadol on analgesia, hematological, biochemical parameters, and oxidative status of cats undergoing ovariohysterectomy. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2023;55:100801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100801>.
69. Pansari A, Faisal M, Jamei M, Abduljalil K. Prediction of basic drug exposure in milk using a lactation model algorithm integrated within a physiologically based pharmacokinetic model. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2022;43(5):201–212. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.2334>.
70. Lewald H, Girard T. Analgesia after cesarean section — what is new? *Current Opinion in Anesthesiology*. 2023;36(3):288–292. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001259>.
71. Gesseck AM, Peace MR, Nanco CR, Wolf CE, Hendricks-Muñoz KD, Xu J, et al. Neonatal exposure to tramadol through mother's breast milk. *Journal of Analytical Toxicology*. 2021;45(8):840–846. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkab055>.
72. Jansson LM, McConnell K, Velez M, Spencer N, Gomoni M, Swortwood MJ. Buprenorphine-naloxone maintenance and lactation. *Journal of Human Lactation*. 2024;40(1):113–119. DOI: <https://doi.org/10.1177/08903344231209304>.
73. Kanervo MM, Tupola SJ, Nikkola EM, Rantakari KM, Kahila HK. Buprenorphine-naloxone, buprenorphine, and methadone throughout pregnancy in maternal opioid use disorder. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023;102(3):313–322. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14497>.
74. Siegel CH, Sammaritano LR. Safety of medications used to treat autoimmune rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2024;30(7S Suppl 1):S25–S33. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000002123>.

Информация об авторах

Владимир Валентинович Давыдов — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия.

E-mail: 6davv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>

Владимир Павлович Сафонов[✉] — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Барнаул, Россия; заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия.

E-mail: safonof-w@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9822-1604>

Information about the authors

Vladimir V. Davydov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: 6davv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>

Vladimir P. Safonov[✉] — Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia.

E-mail: safonof-w@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9822-1604>

Рукопись получена: 24 января 2025. Одобрена после рецензирования: 14 мая 2025. Принята к публикации: 30 мая 2025.

Received: 24 January 2025. Revised: 14 May 2025. Accepted: 30 May 2025.

