

*Журнал Научное обозрение. Медицинские науки
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57452
выдано 27.03.2014.*

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ=0,801
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ=0,526**

*Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 101000, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя, издателя: 410056, г. Саратов,
ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 101000, Moscow, p.o. box 47
Founder's, publisher's address: 410056, Saratov,
56 Chapaev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov,
5 Mamontovoi str.**

*Подписано в печать 30.04.2025
Дата выхода номера 30.05.2025
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 30.04.2025
Release date 30.05.2025
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy of Natural History»
410035, Russia, Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.*

*Распространяется по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2025/2
Подписной индекс в электронном каталоге
«Почта России»: П6263
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2025 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СТАТЬИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ	
<i>Ешиев А.М., Абдышев Т.К.</i>	5
ПРИМЕНЕНИЕ ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИДА ПЕНТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ В СИРОПЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОПЫТ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ	
<i>Крючкова Т.А., Лаврентьева И.В.</i>	10
ИММУННЫЙ СТАТУС И МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ	
<i>Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Зейвальд С.В., Асанбекова Ж.А.</i>	16
КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	
<i>Попова Н.В.</i>	22
ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА <i>SNEK1</i> И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОАЦЕТАМИДА	
<i>Репина Э.Ф., Каримов Д.Д., Хмель А.О., Рябова Ю.В., Валова Я.В., Ахмадеев А.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О.</i>	26
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 И 18 ТИПОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В КЫРГЫЗСТАНЕ	
<i>Юрьева В.С., Ахматова А.Т., Цопова И.А.</i>	32
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ	
<i>Кащевская В.М., Полехина Н.Н.</i>	37
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАДИЦИОННОЙ И МИНИИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ: ДОКАЗАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД	
<i>Чапыев М.Б., Осмонов Т.Ж., Турсуналиев А.К., Джайнаков А.Ж., Ибраимов Б.А., Апиева Э.И.</i>	43
ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ УВЕИТОВ	
<i>Яблокова Н.В.</i>	53

CONTENTS

Medical sciences

ARTICLES

EFFICACY OF DIFFERENT SCHEMES OF COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS: COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT APPROACHES TO THERAPY <i>Eshiev A.M., Abdyshev T.K.</i>	5
USE OF IMIDAZOLIL ENTHANAMIDE PENTANEDIOIC ACID IN SYRUP FOR THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN YOUNG CHILDREN: EXPERIENCE AND ANALYSIS OF EFFECTIVENESS ¹ Kryuchkova T.A., ² Lavrentyeva I.V.	10
IMMUNE STATUS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME <i>Bokonbaeva S.Dzh., Urmatova B.K., Zeyvald S.V., Asanbekova Zh.A.</i>	16
COMBINED METHODS OF TREATING AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY <i>Popova N.V.</i>	22
INFLUENCE OF DRUG CORRECTION ON <i>CHEK1</i> GENE EXPRESSION AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN RATS' KIDNEYS UNDER LONG-TERM EXPOSURE TO THIOACETAMIDE <i>Repina E.F., Karimov D.D., Khmel A.O., Ryabova Yu.V., Valova Ya.V., Akhmadeev A.R., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.O.</i>	26
PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES 16 AND 18 AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN KYRGYZSTAN <i>Yureva V.S., Akhmatova A.T., Tsopova I.A.</i>	32
REVIEWS	
BIOCHEMICAL MARKERS OF ANEMIA IN YOUNG CHILDREN: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS <i>Kashevskaya V.M., Polekhina N.N.</i>	37
COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES OF TRADITIONAL AND MINIMALLY INVASIVE SURGERY: AN EVIDENCE-BASED APPROACH <i>Chapayev M.B., Osmonov T.Zh., Tursunaliyev A.K., Jainakov A.Zh., Ibraimov B.A., Apieva E.I.</i>	43
INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANTATION IN THE MANAGEMENT OF UVEITIS <i>Yablokova N.V.</i>	53

СТАТЬИ

УДК 616.31-03

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ

¹Ешиев А.М., ²Абдышев Т.К.

¹*Ошский государственный университет, Ош, e-mail: eshiev-abdyrakhman@rambler.ru*

²*Национальный центр охраны материнства и детства, Бишкек, e-mail: talant.abdyshev@yandex.ru*

Хронический генерализованный катаральный гингивит является одним из наиболее распространенных заболеваний тканей пародонта, приводит к воспалению десен и ухудшению общего состояния полости рта. Эффективность лечения этого заболевания зависит от выбора оптимальной схемы терапии. В данной работе проведен сравнительный анализ трех схем лечения: медикаментозное лечение, медикаментозная терапия с профессиональной гигиеной полости рта и комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию, профессиональную гигиену и физиотерапевтические процедуры. Результаты исследования показали, что комплексный подход является наиболее эффективным, с наибольшими улучшениями в показателях воспаления, болезненности и состояния тканей десен. Профессиональная гигиена и физиотерапевтические процедуры существенно способствуют восстановлению тканей, улучшению микроциркуляции и уменьшению воспаления. Лазеротерапия и ультразвуковая чистка как дополнительные физиотерапевтические методы оказывают выраженное позитивное воздействие на восстановление тканей десен и микроциркуляцию. Проведенные исследования подтвердили, что безопасность предложенных методов лечения позволяет рекомендовать их для широкого применения в практике лечения хронического гингивита и других заболеваний в том числе. Рекомендовано использование комплексных терапевтических схем для лечения хронического катарального гингивита в клинической практике.

Ключевые слова: хронический гингивит, маргинальный гингивит, гигиеническое состояние полости рта, заболевания пародонта, профилактика, комплексное лечение, ремиссия, системные заболевания, эффективность терапии

EFFICACY OF DIFFERENT SCHEMES OF COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS: COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT APPROACHES TO THERAPY

¹Eshiev A.M., ²Abdyshev T.K.

¹*Osh State University, Osh, e-mail: eshiev-abdyrakhman@rambler.ru*

²*National Center for Maternal and Child Health, Bishkek, e-mail: talant.abdyshev@yandex.ru*

Chronic generalized catarrhal gingivitis is one of the most common diseases of periodontal tissues, which leads to gingival inflammation and deterioration of the general condition of the oral cavity. The effectiveness of treatment of this disease depends on the choice of an optimal therapy regimen. In this paper, a comparative analysis of three treatment schemes was performed: drug therapy, drug therapy with professional oral hygiene and complex treatment including drug therapy, professional hygiene and physiotherapeutic procedures. The results of the study showed that the integrated approach was the most effective, with the greatest improvements in inflammation, soreness and gingival tissue condition. Professional hygiene and physiotherapy procedures significantly contribute to tissue repair, improved microcirculation and reduced inflammation. Laser therapy and ultrasonic cleaning, as additional physiotherapeutic methods, have a pronounced positive effect on the restoration of gum tissues and microcirculation. The conducted studies confirmed that the safety of the proposed methods of treatment allows us to recommend them for wide application in the practice of treatment of chronic gingivitis and other diseases including. The use of complex therapeutic schemes for the treatment of chronic catarrhal gingivitis in clinical practice is recommended.

Keywords: chronic gingivitis, marginal gingivitis, hygienic state of the oral cavity, paradontal diseases, prophylaxis, remission, systemic diseases, effectiveness of therapy

Введение

Хронический генерализованный катаральный гингивит представляет собой одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний пародонта. Это заболевание характеризуется воспалением слизистой оболочки десен, что приводит к их покраснению, отеку, кровоточи-

вости и болезненности. Воспаление может быть локализованным или охватывать всю поверхность десен, что носит характер хронического заболевания с возможными обострениями. Катаральный гингивит – это заболевание, которое встречается у людей всех возрастных групп, однако особенно часто оно диагностируется у пациентов

среднего возраста и старше. По данным различных исследований, распространенность хронического гингивита среди взрослого населения составляет 50–70%, что делает его актуальной проблемой в области стоматологии и медицины в целом [1, 2].

В развитии хронического катарального гингивита большую роль играют такие факторы, как инфекционные агенты, механическое повреждение десен, неправильная гигиена полости рта, а также системные заболевания. Одним из основных факторов, способствующих развитию воспаления, является наличие зубного камня и налета, которые служат источниками бактериальной инфекции. Нарушение микроциркуляции в тканях десен, а также ослабление иммунной защиты способствуют прогрессированию заболевания, что в конечном итоге может привести к более серьезным заболеваниям пародонта, таким как пародонтит и потеря зубов [3].

Эффективность лечения хронического генерализованного катарального гингивита зависит от множества факторов, включая выбор адекватной схемы терапии. Современные подходы к лечению включают как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, такие как профессиональная гигиена полости рта, физиотерапевтические процедуры и лазерная терапия. В то же время комбинированное использование различных методов в рамках комплексной терапии представляет собой наиболее эффективный подход, позволяющий добиться стойкой ремиссии заболевания и уменьшить частоту рецидивов. Важным аспектом в лечении является не только использование препаратов, но и устранение факторов, способствующих воспалению, таких как зубной налет, камни и неправильная гигиена полости рта [4, 5].

Современные методы медикаментозного лечения катарального гингивита включают применение антисептиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), витаминов и минералов. Эти препараты позволяют снизить воспаление, уменьшить болезненность и ускорить заживление тканей. Однако одного медикаментозного лечения недостаточно для достижения длительных и стойких результатов, что подчеркивает важность комплексного подхода, включающего немедикаментозные методы, такие как профессиональная гигиеническая чистка зубов и физиотерапевтические процедуры [6].

Кроме того, физиотерапевтические методы, такие как лазеротерапия и ультразвуковая чистка, показали свою эффективность в лечении катарального гингивита. Лазер-

ное воздействие способствует улучшению микроциркуляции в тканях десен, уменьшению отека и ускорению процессов заживления. Ультразвуковая чистка помогает не только удалить микробные отложения и зубной камень, но и улучшить кровоснабжение, что способствует восстановлению здоровья десен. Включение этих методов в комплексную терапию позволяет значительно повысить эффективность лечения и ускорить восстановление пациентов [7, 8].

Основная гипотеза исследования заключалась в том, что комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию, профессиональную гигиену и физиотерапевтические процедуры, будет более эффективным по сравнению с другими схемами лечения, способствуя более быстрому восстановлению и снижению воспаления тканей десен [9, 10].

Результаты исследования позволяют выявить наиболее эффективные подходы к лечению хронического катарального гингивита, что окажет влияние на клиническую практику и может стать основой для дальнейших исследований в этой области. Важно отметить, что комплексный подход к лечению этого заболевания способствует не только устранению воспаления, но и улучшению общего состояния пациентов, снижению болевого синдрома и профилактике возможных осложнений, таких как пародонтит [11].

Целью данного исследования является сравнительный анализ трех схем лечения хронического генерализованного катарального гингивита.

Материалы и методы исследования

1. Характеристика выборки

В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом «хронический генерализованный катаральный гингивит», которые были случайным образом разделены на три группы по 20 человек в каждой. Все пациенты были амбулаторными и обратились в клинику с жалобами на кровоточивость десен, их воспаление, болезненность при пальпации и неприятный запах изо рта. Для этого было проведено исследование, пациенты разделены на три группы: первая группа получала только медикаментозное лечение, вторая – медикаментозное лечение и профессиональную гигиену полости рта, а третья группа – комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию, профессиональную гигиену и физиотерапевтические процедуры. Оценка эффективности лечения проводилась по ряду клинических параметров, таких как индекс гингивита, болезненность при пальпации и улучшение состояния тканей десен.

Возраст и пол пациентов: Средний возраст участников составил $35,7 \pm 9,2$ года, при этом возрастной диапазон варьировался от 18 до 60 лет. Из общего числа пациентов 34 (56,7%) были женщины, 26 (43,3%) – мужчины. Выборка была сбалансирована по полу, что позволило исключить гендерные различия в результатах.

Сопутствующие заболевания: Сопутствующие заболевания у пациентов не были исключены из исследования, однако важно отметить, что все пациенты имели в анамнезе хронические заболевания полости рта (например, кариес, пародонтоз, поддесневой камень), что характерно для людей с хроническим гингивитом. Среди других часто встречающихся заболеваний можно отметить:

- заболевания органов пищеварения (гастрит, гастродуоденит) – у 12 пациентов (20%);
- эндокринные заболевания, такие как гипотиреоз и сахарный диабет 2-го типа, – у 9 пациентов (15%);
- состояния, связанные с нарушением обмена веществ (ожирение), – у 7 пациентов (11,7%).

Анамнез заболевания: Пациенты, включенные в исследование, в среднем страдали от хронического гингивита в течение $3,5 \pm 1,4$ года. Характерно, что большинство пациентов отмечали наличие периодических обострений заболевания, связанных с изменением климата, стрессами и нарушением гигиены полости рта. Средняя частота обострений заболевания составляла 1–2 раза в год, но 10% пациентов страдали от хронических обострений, что приводило к тяжелым воспалительным процессам.

2. Описание групп и схем лечения

Группа 1: Медикаментозное лечение. Первая группа (20 пациентов) получала только медикаментозное лечение, которое включало:

- антисептики – для снижения микробной обсемененности полости рта. Использовались препараты, такие как хлоргексидин и мирамистин, в виде ополаскивателей или аппликаций на десны;
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – ибупрофен или диклофенак, которые назначались для купирования болевого синдрома и воспаления;
- витамины и минералы – особенно витамины группы В, а также аскорбиновая кислота для укрепления сосудистой стенки и стимулирования заживления тканей.

Группа 2: Медикаментозная терапия и профессиональная гигиена полости рта. Вторая группа (20 пациентов) получала не только медикаментозное лечение, но и про-

фессиональную гигиену полости рта, которая включала:

- удаление зубного налета и камня – с использованием ультразвукового устройства для механической чистки;
- полировку зубов – после удаления зубных отложений с применением специальной пасты, что способствует уменьшению микробной нагрузки;
- обучение пациента методам правильной гигиенической чистки зубов – использованию зубных щеток, флоссов, ирригаторов.

Эта группа сочетала медикаментозную терапию с регулярными визитами к стоматологу для проведения процедур гигиенической очистки, что позволяло повысить эффективность лечения за счет устранения факторов, способствующих хроническому воспалению десен.

Группа 3: Комплексная терапия. Третья группа (20 пациентов) получала комплексное лечение, которое включало:

- медикаментозную терапию, аналогичную проведенной в первой группе;
- аналогичную проведенной во второй группе профессиональную гигиену полости рта;
- физиотерапевтические процедуры:
 - лазерное воздействие (лазеротерапия) на воспаленные участки десен с целью улучшения микроциркуляции и ускорения заживления тканей. Процедуры проводились 1 раз в неделю в течение 14 дней;
 - ультразвуковая чистка – дополнительное воздействие ультразвуковыми волнами на десны с целью удаления микробных отложений и улучшения состояния тканей.

3. Критерии эффективности лечения

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- уменьшение воспаления – с использованием индекса гингивита (ИГ) по Лое и Silness, который учитывает степень покраснения, отечности и кровоточивости десен;
- исчезновение болезненности при пальпации – оценивается по шкале от 0 (отсутствие боли) до 3 (выраженная болезненность);
- улучшение состояния тканей десен – оценка состояния слизистой десен по данным клинического осмотра, а также фотофиксация до и после лечения.

4. Статистический анализ

Для анализа полученных данных применялись статистические методы, такие как анализ вариации и t-тест, в целях определения достоверности различий между группами. Все результаты были признаны статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

5. Этика исследования

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Динамика клинических показателей. В процессе исследования авторы оценивали изменения клинического состояния десен у пациентов, получавших различные схемы лечения. Оценка проводилась по индексу гингивита, болезненности при пальпации десен и состоянию тканей десен на основании клинического осмотра и фотофиксации. Сравнительные показатели и результаты лечения трех групп представлены в таблице.

Группа 1 (медикаментозное лечение). После завершения курса лечения наблюдалось умеренное улучшение состояния пациентов. Индекс гингивита снизился на 22% (с $2,8 \pm 0,3$ до $2,2 \pm 0,4$), что свидетельствует о значительном уменьшении воспаления десен. Однако болезненные ощущения при пальпации сохранялись у 45% пациентов, а улучшение состояния тканей десен было заметно только у 25% обследованных. Это указывает на то, что медикаментозная терапия оказывает ограниченное воздействие на восстановление тканей и снижение воспаления.

Группа 2 (медикаментозная терапия и профессиональная гигиена полости рта). У пациентов второй группы результаты оказались более выраженными. Индекс гингивита снизился на 43% (с $2,9 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,3$), что показало значительное снижение воспалительного процесса. Кроме того, болезненные ощущения при пальпации исчезли у 70% пациентов, а улучшение состояния тканей десен наблюдалось у 60% участников. Процедуры профессиональной гигиены полости рта оказались полезными для профилактики дальнейшего воспаления и улучшения общего состояния тканей.

Группа 3 (комплексная терапия). Наилучшие результаты были зафиксированы в третьей группе, где использовалась комплексная терапия. Индекс гингивита снизился на 55% (с $3,0 \pm 0,3$ до $1,3 \pm 0,2$). У всех пациентов данной группы исчезла болезненность при пальпации десен, а улучшение состояния тканей десен было зафиксировано у 85% участников. Лазеротерапия и ультразвуковая чистка существенно улучшили микроциркуляцию в тканях десен, ускорив процессы восстановления.

2. Сравнительный анализ групп. Сравнительный анализ данных показал, что наиболее значительные улучшения были в группе, которая получала комплексное лечение (группа 3). Показатели клинического улучшения: снижение индекса гингивита, исчезновение болезненности, улучшение состояния тканей десен – оказались значительно выше, чем в группе с медикаментозным лечением и в группе с медикаментозной терапией плюс профессиональная гигиена.

Особое внимание стоит уделить данным по болезненности десен: в группе, получавшей комплексное лечение, не наблюдалось болезненности у пациентов после курса, в то время как в первой группе болезненность сохранялась у большинства участников. Также значительно улучшилась микроциркуляция тканей, что привело к более быстрому восстановлению состояния десен.

3. Побочные эффекты и осложнения. В ходе исследования не было зафиксировано значимых побочных эффектов, связанных с применением медикаментозных средств или физиотерапевтических процедур. У части пациентов, получавших антисептики и НПВС, наблюдались кратковременные реакции в виде легкого жжения во время применения препаратов, что не повлияло на продолжительность лечения. В группе с лазеротерапией и ультразвуковой чисткой побочных эффекты также отсутствовали, за исключением незначительных дискомфортных ощущений в области десен после процедур.

Сравнительный анализ трех схем лечения хронического катарального гингивита (основные клинические показатели)

Группа	Индекс гингивита (снижение)	Болезненность при пальпации (исчезновение)	Улучшение состояния тканей десен (%)	Примечания
Группа 1: Медикаментозное лечение	22% (с 2,8 до 2,2)	45% пациентов имеют болезненные ощущения	25% улучшение	Ограниченная эффективность
Группа 2: Медикаментозная терапия + профессиональная гигиена	43% (с 2,9 до 1,6)	70% пациентов без болезненности	60% улучшение	Улучшение состояния тканей
Группа 3: Комплексная терапия	55% (с 3,0 до 1,3)	100% пациентов без болезненности	85% улучшение	Наиболее эффективный метод лечения

Результаты проведенного исследования подтверждают, что комплексный подход к лечению хронического генерализованного катарального гингивита является наиболее эффективным. Включение в схему терапии физиотерапевтических процедур, таких как лазеротерапия и ультразвуковая чистка, способствует не только уменьшению воспаления, но и более быстрому восстановлению тканей десен, а также значительно снижает болезненные ощущения у пациентов. Применение таких процедур в сочетании с медикаментозным лечением и профессиональной гигиеной полости рта позволяет достичь стойкой ремиссии и уменьшить частоту рецидивов заболевания.

Медикаментозная терапия, включая антисептики и НПВС, хотя и является важной частью лечения, не дает таких выраженных и длительных результатов без проведения профилактических мероприятий по улучшению гигиенического состояния полости рта. Профессиональная чистка зубов и контроль за состоянием полости рта являются важными элементами, предотвращающими накопление бактерий и зубного налета, что способствует снижению воспаления и ускорению процессов заживления.

Кроме того, важно отметить, что пациентам с хроническим гингивитом следует не только проводить терапевтическое лечение, но и обучать их правильным методам гигиенической чистки зубов. Это ключевая составляющая в поддержании долгосрочной ремиссии заболевания.

Интересным результатом является также отсутствие побочных эффектов и осложнений у пациентов, получавших комплексное лечение, что подтверждает безопасность применения лазеротерапии и ультразвуковой чистки при таком диагнозе. Однако стоит отметить, что эти методы требуют наличия специализированного оборудования и опытных специалистов, что может ограничить их доступность в некоторых медицинских учреждениях.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать несколько ключевых выводов.

Комплексное лечение хронического генерализованного катарального гингивита, включающее медикаментозную терапию, профессиональную гигиену полости рта и физиотерапевтические процедуры, является наиболее эффективным методом борьбы с заболеванием. Это позволяет значительно снизить воспаление, устранить болезненные ощущения и улучшить состояние тканей десен.

Профессиональная гигиена полости рта и регулярные гигиенические процедуры играют важную роль в предотвращении обострений заболевания и поддержании стойкой ремиссии. Лазеротерапия и ультразвуковая чистка как дополнительные физиотерапевтические методы оказывают выраженное позитивное воздействие на восстановление тканей десен и микроциркуляцию.

Медикаментозная терапия в виде антисептиков и НПВС эффективна в купировании воспаления, однако без адекватной гигиенической и физиотерапевтической поддержки она не дает таких выраженных и длительных результатов.

Проведенные исследования подтвердили безопасность предложенных методов лечения, что дает возможность рекомендовать их для широкого применения в практике лечения хронического гингивита.

Таким образом, комплексный подход к лечению хронического генерализованного катарального гингивита позволяет добиться лучших клинических результатов, чем традиционные методы терапии, что открывает новые перспективы для эффективного лечения данного заболевания.

Список литературы

1. Фомичев И.В., Флейшер Г.М. К вопросу об изучении методов оценки гигиены полости рта населения России // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4, № 20. С. 35-39. DOI: 10.17513/spno.28110.
2. Кузнецова Л.И., Герасимов А.И. Лечение хронического гингивита: современные подходы и терапевтические стратегии // Журнал стоматологии. 2014. Т. 5, № 3. С. 22-27.
3. Михайлов А.В., Белов Ю.Г. Применение лазеротерапии в лечении хронического катарального гингивита // Современные достижения медицины. 2016. Т. 8, № 4. С. 47-52.
4. Иванов П.А. Медикаментозная терапия в стоматологии: от теории к практике. М.: Медицина, 2017. С. 143-150.
5. Солдатова Н.Б. Влияние антисептиков на микрофлору полости рта при гингивите // Стоматологический вестник. 2015. Т. 6, № 11. С. 15-19.
6. Ешиев А.М., Ешиева А.А., Ивон Фрай. Внедрение гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний в городе Ош // Вестник ОшГУ. 2022. № 2. С. 48-52. DOI: 10.52754/16947452_2022_2_48.
7. Карташова И.В., Гусева М.Н. Комплексное лечение заболеваний пародонта: достижения и вызовы // Пародонтология. 2019. Т. 15, № 2. С. 110-114.
8. Баранов А.П., Рябова И.А. Сравнительный анализ эффективности методов лечения катарального гингивита // Клиническая стоматология. 2017. Т. 4, № 6. С. 49-53.
9. Горшков М.П. Применение физиотерапевтических методов в лечении заболеваний десен // Российский стоматологический журнал. 2020. Т. 10, № 7. С. 77-82.
10. Соловьев А.И., Левина Т.Н. Лазерное лечение гингивита: механизмы действия и клинические результаты // Журнал лазерной медицины. 2017. Т. 6, № 2. С. 54-59.
11. Нестерова О.А. Проблемы и методы профилактики пародонтальных заболеваний у населения России // Стоматология. 2019. Т. 3, № 4. С. 37-42.

ПРИМЕНЕНИЕ ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИДА ПЕНТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ В СИРОПЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОПЫТ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

¹Крючкова Т.А., ²Лаврентьева И.В.

¹ФГАОУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: haraba.tanya@mail.ru;

²ОГБУЗ «ДОКБ», Белгород, e-mail: aniri_15@mail.ru

Лечение острых респираторных вирусных инфекций у детей является в настоящее время серьезной проблемой педиатрии. Целью исследования была оценка клинической эффективности применения препарата Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в сиропе для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте от 1 года до 3 лет в период заболевания. Основная группа (n=27) пациентов получала исследуемый препарат в дозе 15 мг/сут (2,5 мл) один раз в день в течение пяти дней в рамках комплексной терапии. Группа сравнения (n=25), состоящая из сопоставимого по возрасту и исходному состоянию здоровья числа детей, получала стандартную терапию ОРВИ. Эффективность лечения оценивали по нескольким параметрам, включающим динамику основных симптомов ОРВИ, общую оценку тяжести состояния ребенка, длительность заболевания и частоту возникновения осложнений. Данные подвергались статистической обработке. Результаты исследования показали, что применение противовирусного препарата Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в сиропе в дозе 15 мг/сут показало высокую эффективность в лечении ОРВИ у детей раннего возраста. Использование препарата Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в сиропе достоверно сокращало среднюю продолжительность ОРВИ, приводило к более легкому течению и отсутствию осложнений ОРВИ в основной группе у детей по сравнению с группой сравнения. Отсутствие значимых побочных эффектов у детей, принимавших препарат Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в сиропе, и его эффективность, подтвержденная результатами исследования, позволяют рекомендовать данный препарат для широкого применения в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей в возрасте от 6 месяцев.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, острые респираторные вирусные инфекции, Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты

USE OF IMIDAZOLIL ETHANAMIDE PENTANEDIOIC ACID IN SYRUP FOR THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN YOUNG CHILDREN: EXPERIENCE AND ANALYSIS OF EFFECTIVENESS

¹Kryuchkova T.A., ²Lavrentyeva I.V.

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, e-mail: haraba.tanya@mail.ru;

²City Children's Clinic No.4, Belgorod, e-mail: aniri_15@mail.ru

Treatment of acute respiratory viral infections in children is a serious problem in pediatrics today. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of Imidazolyl ethanamide pentanedioic acid in syrup in the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 1 to 3 years during the disease. The main group (n=27) of patients received the study drug at a dose of 15 mg / day (2.5 ml) once a day for five days as part of combination therapy. The comparison group (n=25), consisting of a comparable number of children by age and initial health status, received standard therapy for ARVI. The effectiveness of treatment was assessed by several parameters, including the dynamics of the main symptoms of ARVI, an overall assessment of the severity of the child's condition, the duration of the disease and the incidence of complications. The data were statistically processed. The results of the study showed that the use of the antiviral drug Imidazolyl ethanamide pentanedioic acid in syrup at a dose of 15 mg / day showed high efficiency in the treatment of ARVI in young children. The use of Imidazolyl ethanamide pentanedioic acid in syrup significantly reduced the average duration of ARVI, led to a milder course and absence of complications of ARVI in the main group of children compared to the comparison group. The absence of significant side effects in children taking Imidazolyl ethanamide pentanedioic acid and its effectiveness, confirmed by the results of the study, allow us to recommend this drug for widespread use in pediatric practice for the treatment of ARVI in children aged 6 months and older.

Keywords: children, early age, ARVI, Imidazolyl ethanamide pentanedioic acid

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это группа заболеваний, поражающих верхние и нижние дыхательные пути, вызываемых различными вирусами. Среди них наиболее распространены вирусы гриппа (типы А и В, включая посто-

янно циркулирующие штаммы и новые, возникающие в результате антигенного сдвига или дрейфа), парагриппа (типы 1–4), риновирусы (более 100 серотипов), аденовирусы (более 50 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), метапневмовирусы и др. [1–3]. В общей сложности при-

чиной ОРВИ могут быть более 300 вирусов, что обуславливает сложность разработки универсальных противовирусных препаратов и делает актуальной оценку эффективности лекарственных средств в отношении конкретных возбудителей [3, 4]. Для ОРВИ характерны острое течение, высокая контагиозность, сезонность. На долю ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости приходится большинство амбулаторных посещений педиатров и госпитализаций [1–3]. ОРВИ у детей раннего возраста представляют особую опасность из-за незрелости иммунной системы и риска развития осложнений, таких как бронхит, пневмония, отит. Высокая заболеваемость ОРВИ приводит к значительным социально-экономическим потерям, связанным с временной нетрудоспособностью родителей, затратами на лечение и снижением качества жизни детей [3].

ОРВИ предрасполагают пациентов к вторичным бактериальным инфекциям, которые часто имеют более тяжелое клиническое течение. Наиболее уязвимой возрастной группой для данных инфекций являются дети раннего возраста [3, 5]. Механизмы, лежащие в основе поствирусных бактериальных осложнений, включают сложные процессы, обусловленные взаимодействием между вирусами, бактериями и иммунной системой организма [3, 6].

Кроме того, противовирусные иммунные ответы, вызванные острыми респираторными инфекциями, связаны с изменениями в микробном составе респираторного и пищеварительного трактов, что, в свою очередь, может изменить последующую иммунную реакцию против вторичной бактериальной инфекции, тем самым усиливая пролиферацию потенциально патогенных видов бактерий [6]. Перенесенные ОРВИ, возможные осложнения, применение антибактериальной терапии, как правило, отражаются на составе нормального микробиома как дыхательных путей, так и желудочно-кишечного тракта.

Большую долю в возрастной структуре заболеваемости составляют дети раннего возраста, у которых эпизоды ОРВИ возникают более чем 7–8 раз в год. Степень тяжести течения ОРВИ, наличие развития осложнений у пациентов данной возрастной группы зависят от многих факторов [1, 3]. Особая восприимчивость детей к респираторным вирусам в раннем детстве объясняется главным образом анатомическо-физиологическими особенностями дыхательной системы и незрелостью иммунной системы. В этом возрасте развитие частых ОРВИ происходит из-за постепенной потери антител, приобретенных от матери; недостатка

в синтезе интерферона и других цитокинов; снижения продукции классов иммуноглобулинов (Ig) G и A; снижения активации системы комплемента и фагоцитарного звена; незрелости T- и B-лимфоцитов [7, 8].

В настоящее время медицина располагает довольно широким спектром противовирусных средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии у детей. Несмотря на это, постоянно проводится поиск новых подходов в терапии данной патологии с учетом всех особенностей организма детей раннего возраста.

Клинический диагноз ОРВИ в амбулаторных условиях устанавливается, как правило, без вирусологического обследования. Поэтому в арсенале терапевтических средств у участковых врачей-педиатров должны быть препараты, эффективные для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Препараты данной группы должны быть доступны, безопасны и удобны при их применении. Таким требованиям отвечает Имидазолилэтанамида пентандиовая кислота (ИПК), которая успешно используется в России с 2008 года [9–11].

ИПК представляет собой низкомолекулярный псевдопептид. ИПК доказала свою эффективность в ряде экспериментальных и клинических исследований, показав хорошие результаты у детей. Эффективность ИПК подтверждена как у взрослых, так и у пациентов детского возраста при инфицировании различными респираторными вирусами [11–13].

Многими исследованиями показано, что ИПК сокращает продолжительность болезни, снижает риск развития осложнений за счет уменьшения вирусной нагрузки и ускорения элиминации вирусов [12]. Действие ИПК происходит в результате активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Противовоспалительное действие ИПК обусловлено подавлением продукции основных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов (IL-1 β и IL-6) [13].

Механизм противовирусного действия ИПК основан на ингибировании нейраминидазы – фермента, необходимого для высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток. Это препятствует дальнейшему распространению вируса в организме. В детской практике применяется ИПК в сиропе, преимуществом которой является удобство использования для маленьких детей. В лечении ОРВИ у детей раннего возраста применение данного препарата в сиропе практикуется относительно недавно.

Однако эффективность ИПК в отношении всех вирусов, вызывающих ОРВИ, не-

одинакова. Наиболее эффективно он действует против вирусов гриппа. В отношении других вирусов (РСВ, аденовирусы, риновирусы) эффективность может быть вариативной и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время проводится ряд исследований применения данного препарата и в других областях медицины. Как показали недавние исследования, уникальность механизма действия ИПК, помимо противовирусного эффекта, связана и с дифференциацией гемопоэтических стволовых клеток. А это приводит к снижению цитопении в результате проведения химиотерапии у детей, страдающих онкологическими заболеваниями [14].

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата ИПК в сиропе при лечении ОРВИ у детей в возрасте от 1 года до 3 лет.

Материал и методы исследования

В исследование включены 52 ребенка в возрасте от 1 до 3 лет в период заболевания ОРВИ с 18.11.2014 г. по 01.12.2024 г., находившихся под наблюдением в городской детской поликлинике № 4 г. Белгорода. Критериями включения в исследование явились установленное клинически неосложненное течение ОРВИ, а также подписанные их родителями информированные согласия на участие в исследовании.

Основными клиническими симптомами заболевания у детей были повышение температуры тела до $38,0\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$; сухой кашель; заложенность носа; ринит; катаральные явления со стороны зева; симптомы интоксикации в виде снижения двигательной активности, повышенной вялости, плохого аппетита, тошноты, бледности кожных покровов, головной боли.

В исследование не включали детей с осложненным течением ОРВИ, с клиническими признаками острой пневмонии; с врожденными и наследственными заболеваниями; с аутоиммунными болезнями; рецидивирующими инфекциями, связанными с анатомическими дефектами органов; а также с патологическими состояниями, требующими госпитализации или ограничивающими участие пациентов в данном исследовании.

Для оценки эффективности и безопасности терапии с использованием препарата ИПК в сиропе было проведено исследование, в рамках которого все пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: основную группу ($n=27$) и группу сравнения ($n=25$). Основная группа пациентов в течение 5 дней получала препарат ИПК в сиропе по 2,5 мл 1 раз в сутки на фоне комплексной терапии ОРВИ. А дети из группы

сравнения такого же возраста и пола принимали только традиционную стандартную комплексную терапию без исследуемого препарата. Мальчиков оказалось больше – 29 человек, что составило 55,8% от общего числа пациентов, тогда как девочек было 23, что составило 44,2%.

Лечение начинали в первые сутки заболевания, что является важным фактором для достижения наилучших результатов, поскольку раннее вмешательство позволяет более эффективно контролировать вирусные инфекции и снижать риск осложнений. Пациенты находились под тщательным наблюдением в течение всего периода обследования и лечения, который варьировал от 6–9 до 12–14 дней. Длительность наблюдения зависела от степени тяжести заболевания у каждого конкретного пациента, что позволяет учитывать индивидуальные особенности и адаптировать подход к лечению. Клиническую эффективность препарата оценивали по нескольким критериям. Важнейшим из них была длительность температурной реакции, которая позволяет судить о том, насколько быстро организм справляется с инфекцией. Также учитывались симптомы интоксикации, такие как головная боль, общее недомогание и снижение аппетита, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациента во время болезни. Анализ динамики развития катаральных симптомов со стороны дыхательных путей также играл ключевую роль в оценке эффективности терапии.

Обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета SPSS Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование, посвященное эффективности препарата ИПК в сиропе при лечении ОРВИ у детей раннего возраста, выявило статистически значимые положительные результаты. Авторы в результате своего исследования показали, что применение ИПК в сиропе привело к достоверному сокращению общей длительности ОРВИ у пациентов. В контрольной группе средняя продолжительность заболевания составила $7,8 \pm 0,35$ дня, в то время как в основной группе – $6,6 \pm 0,32$ дня ($p < 0,05$). Это различие в 1,2 дня, хотя и статистически значимо, может показаться незначительным на практике. Однако важно учитывать, что сокращение продолжительности заболевания даже на один день может быть существенным для облегчения симптомов и повышения качества жизни ребенка и его семьи, а также снизить риск распространения инфекции.

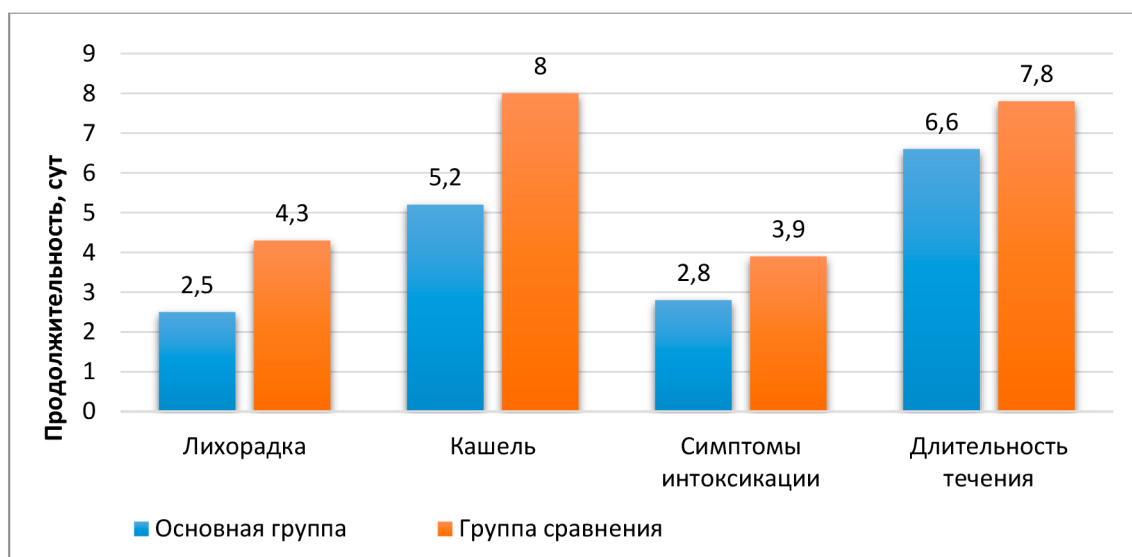


Рис. 1. Продолжительность течения основных симптомов ОРВИ у детей

Еще более значительным результатом является сокращение длительности лихорадочного периода. В основной группе средняя продолжительность лихорадки составила $2,5 \pm 0,23$ дня, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($4,3 \pm 0,11$ дня) ($p < 0,05$). Снижение температуры тела является ключевым показателем облегчения общего состояния ребенка, поэтому это наблюдение подтверждает эффективность имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты.

Кроме того, применение препарата ИПК в комплексной терапии ОРВИ приводило к более быстрому купированию респираторных проявлений со стороны дыхательных путей по сравнению с пациентами из группы сравнения ($p < 0,01$). Так, средняя продолжительность кашля в основной группе пациентов, принимавших ИПК в сиропе, составила $5,2 \pm 1$ сутки, в то время как у больных детей в группе сравнения кашель отмечался до 7–8-го дня. При лечении детей ИПК в сиропе достоверно быстрее ($p < 0,05$) уменьшались и симптомы интоксикации (головная боль, общее недомогание, тошнота, снижение аппетита) вплоть до купирования данных симптомов в течение $2,8 \pm 0,25$ дня по сравнению с пациентами, не принимавшими исследуемый препарат ($3,9 \pm 0,25$ дня) (рис. 1).

Важно отметить, что в основной группе наблюдалось значительно меньшее количество тяжелых случаев ОРВИ. Количество детей с легкой формой ОРВИ в основной группе было более чем в три раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Это говорит о том, что Имидазо-

лилэтанамид пентандиовая кислота не только сокращает длительность заболевания, но и способствует более легкому его течению, что может быть связано с противовирусным действием исследуемого препарата, предотвращающим прогрессирование инфекции.

Разница в частоте развития осложнений также является весомым аргументом в пользу эффективности ИПК. В основной группе ($n=27$) осложнения бактериальной этиологии были крайне редки (только 2 случая острого обструктивного бронхита – 7,4%). В группе сравнения ситуация значительно отличалась: 2 случая острого отита (8%), 3 случая острого обструктивного бронхита (12%) и 1 случай (4%) острой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации. Разница в частоте осложнений статистически значима ($p < 0,001$), и это крайне важно, поскольку осложнения ОРВИ могут иметь серьезные последствия для здоровья ребенка (рис. 2).

Отсутствие побочных эффектов у всех детей в основной группе в течение всего периода наблюдения является важным фактором, подтверждающим безопасность препарата. Опыт применения ИПК в сиропе у детей раннего возраста показывает, что данный препарат может способствовать уменьшению длительности симптомов ОРВИ, таких как насморк, кашель, повышение температуры.

Клинические исследования, проведенные с данным препаратом, демонстрируют сокращение времени лихорадки и других симптомов, а также снижение частоты развития осложнений.

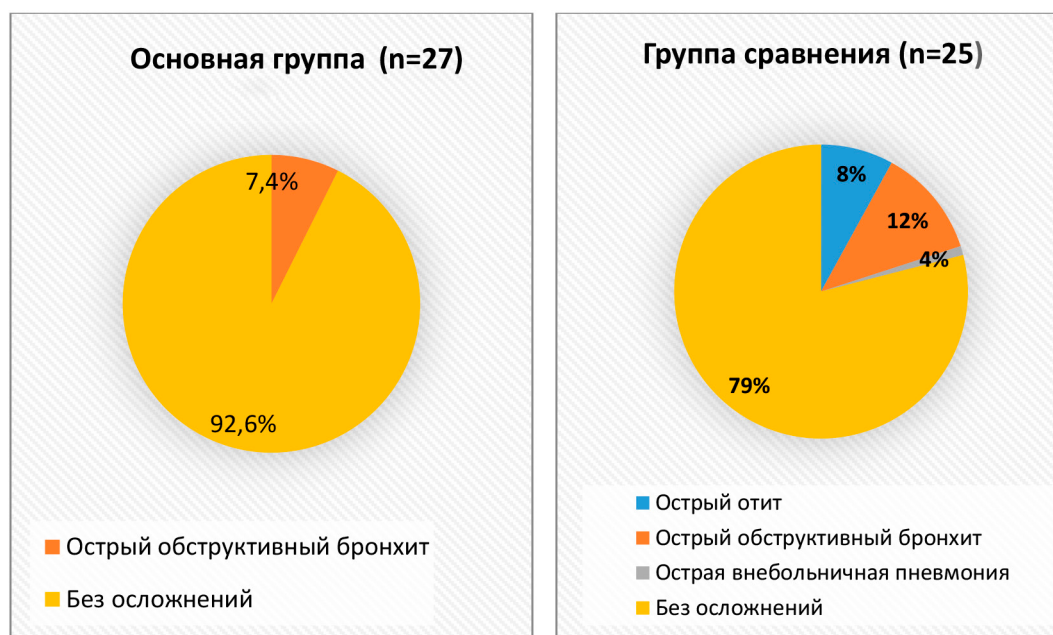


Рис. 2. Осложнения ОРВИ у детей в группе сравнения

Однако следует помнить, что препарат ИПК не является панацеей и не заменяет симптоматическую терапию (жаропонижающие, противовоспалительные, муколитические средства). Его эффективность зависит от ряда факторов, включая своевременность начала лечения, возраст ребенка, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания. Важно отметить, что назначение ИПК в сиропе, как и любого другого лекарственного препарата, должно осуществляться только врачом после тщательного обследования ребенка. Самолечение может быть опасным и привести к нежелательным последствиям.

Кроме того, эффективность препарата ИПК может варьировать в зависимости от конкретного штамма вируса, что делает необходимыми мониторинг эффективности препарата и дальнейшие исследования. В комплексной терапии ОРВИ у детей раннего возраста важное значение имеют профилактические меры: соблюдение правил гигиены, регулярное проветривание помещений, здоровое питание, закаливание, вакцинация против гриппа.

Заключение

Противовирусный препарат ИПК в сиропе в дозе 15 мг/сут показал высокую эффективность в лечении ОРВИ у детей раннего возраста. Использование препарата ИПК в сиропе позволило достоверно сократить среднюю продолжительность ОРВИ у испытуемых детей в отличие от детей группы сравнения, а также приводило к более лег-

кому течению ОРВИ и отсутствию осложнений, требующих госпитализации детей. Отсутствие значимых побочных эффектов у детей, принимавших исследуемый препарат ИПК, и его эффективность, подтвержденная результатами исследования, позволяют рекомендовать данный препарат для широкого применения в педиатрической практике для лечения ОРВИ у детей в возрасте от 6 месяцев. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата ИПК в сиропе у детей раннего возраста достоверно доказала положительное воздействие ИПК на инфекционный процесс при ОРВИ. Таким образом, в результате впервые проведенного в условиях г.Белгорода исследования, авторы показали, что применение препарата ИПК в сиропе для лечения ОРВИ у детей раннего возраста эффективно, препарат ИПК отвечает всем клиническим требованиям противовирусной терапии.

Список литературы

1. Александрович Ю.С., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г., Новопольцев Д.Е., Александрович И.В., Пшениснев К.В. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния: учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2021. 72 с.
2. Молочный В.П., Протасеня И.И., Гладких Р.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: методические рекомендации. Хабаровск: МЗ ХК, 2018. 44 с. URL: <https://clck.ru/M5Wcq> (дата обращения: 21.01.2025).
3. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: Клинические рекомендации / Союз педиатров России. 2022. http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54 (дата обращения: 21.01.2025).

4. Assane D., Makhtar C., Abdoulaye D., Amary F., Djibril B., Amadou D., Niokhor D.J.B., Amadou D., Cheikh L., Ndongo D., Mbayame N., Lamine F., Bouh B.C.S. Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal // *Microbiol Insights*. 2018. № 11. P. 1178636118758651. DOI: 10.1177/1178636118758651.
5. Zhang L., Wang Y., Xu H., Hao L., Zhao B., Ye C., Zhu W. Prevalence of Respiratory Viruses in Children With Acute Respiratory Infections in Shanghai, China, From 2013 to 2022 // *Influenza Other Respir Viruses*. 2024. Vol. 18. № 5. P. 13310. DOI: 10.1111/irv.13310.
6. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia // *Front Immunol*. 2018. Vol. 16. № 9. P. 2640. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02640.
7. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, № 3. С. 12-21. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21.
8. Pieren D.K.J., Boer M.C., de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count // *Front Immunol*. 2022. Vol. 17. № 13. P. 1031924. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1031924.
9. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Перминова О.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида апентандиовой кислоты // *Вопросы практической педиатрии*. 2022. Т. 17, № 5. С. 28-35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35.
10. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 6. С. 166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174.
11. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп) // *Вопросы практической педиатрии*. 2020. Т. 15, № 3. С. 106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114.
12. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А. Побединская Т.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование // *Инфекционные болезни*. 2022. Т. 20, № 2. С. 6-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15.
13. Фарбер И.М., Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., В.С. Арнаут В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. № 2. С. 115-120.
14. Pfau L.C., Glasow A., Seidel C., Patties I. Imidazolyl Ethanamide Pentandioic Acid (IEPA) as Potential Radical Scavenger during Tumor Therapy in Human Hematopoietic Stem Cells // *Molecules*. 2023. Vol. 28. № 5. P. 2008. DOI: 10.3390/molecules28052008.

ИММУННЫЙ СТАТУС И МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Зейвальд С.В., Асанбекова Ж.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек,
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, begaimkubanychbek@gmail.com,
vitaminkalana@mail.ru, asanbekovazhanara@gmail.com*

Респираторный дистресс-синдром новорожденных характеризуется отрицательными маркерами воспаления и отрицательным результатом микробиологического исследования крови. Целью исследования является изучение роли медиаторов воспаления и иммунного статуса в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. Исследование проведено в отделениях реанимации и патологии новорожденных детей Городского перинатального центра г. Бишкека. Иммунный статус изучен у 80 недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом. Установлены значительные различия в динамике медиаторов воспаления у выздоровевших и умерших детей. Так, уровень С-реактивного белка в первые дни жизни у умерших детей статистически значимо был выше ($p < 0,001$), чем у выздоровевших. На 6–7-е сутки уровень С-реактивного белка у умерших статистически значимо ($p < 0,05$) повышается, в то время как у выздоровевших больных с более высокой степенью статистической значимости ($p < 0,01$) снижается. Для респираторного дистресс-синдрома недоношенных детей характерны гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне снижения активности противовоспалительных цитокинов и дисфункции гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки иммуноглобулинов А и Е и низкими уровнями иммуноглобулинов М и G, повышающие риск развития системной воспалительной реакции. В генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом лежат метаболические и респираторные нарушения обмена веществ, требующие безотлагательной коррекции. По динамике показателей медиаторов воспаления и иммунологического статуса возможно прогнозировать течение, тяжесть и исход заболевания.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, недоношенность, новорожденный, медиатор, цитокины, иммуноглобулины

IMMUNE STATUS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Bokonbaeva S.Dzh., Urmatova B.K., Zeyvald S.V., Asanbekova Zh.A.

*Kyrgyz-State Medical Academy, Bishkek, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com,
begaimkubanychbek@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, asanbekovazhanara@gmail.com*

Respiratory distress syndrome in newborns is characterized by negative inflammatory markers and negative blood microbiological results. The aim of the study is to investigate the role of inflammatory mediators and immune status in the development of respiratory distress syndrome in premature infants. The study was conducted in the neonatal intensive care and pathology departments of the City Perinatal Center of Bishkek. Immune status was studied in 80 premature infants with respiratory distress syndrome. Significant differences in the dynamics of inflammatory mediators in recovered and deceased children were found. Thus, the level of C-reactive protein in the first days of life in deceased children was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than in recovered children. On the 6th-7th day the level of C-reactive protein in deceased patients statistically significantly ($p < 0.05$) increased, while in recovered patients it decreased with a higher degree of statistical significance ($p < 0.01$). Respiratory distress syndrome of premature infants is characterized by hyperproduction of proinflammatory cytokines against the background of decreased activity of anti-inflammatory cytokines and dysfunction of humoral immunity with the absence of immunoglobulins A and E production and low levels of immunoglobulins M and G, increasing the risk of systemic inflammatory response. The genesis of respiratory failure in premature infants with respiratory distress syndrome is based on metabolic and respiratory metabolic disorders, which require the development of a systemic inflammatory response. The dynamics of inflammatory mediators and immunologic status can be used to predict the course, severity and outcome of the disease.

Keywords: respiratory distress syndrome, prematurity, newborn, mediator, cytokines, immunoglobulins

Введение

Наиболее часто встречаемой патологией перинатального периода является респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), развивающийся вследствие дефицита сурфактанта. Респираторный

дистресс-синдром новорожденных характеризуется отрицательными маркерами воспаления и отрицательным результатом микробиологического исследования крови [1, с. 176]. Однако их рекомендуют проводить в динамике, через 48 ч, если в первые

сутки жизни ребенка диагноз РДСН выставить затруднительно [2]. Из множества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов основными маркерами воспалительного процесса в тканях и органах человека считают интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Исследование провоспалительных маркеров (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных биомаркеров при прогнозировании и раннем выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов [3]. Результаты исследования российских ученых показали также неравноценность гематологических индексов для диагностики респираторного дистресс-синдрома и внутриутробной пневмонии у недоношенных новорожденных. Лейкоцитарный индекс является более чувствительным к неучтенным внешним факторам, способным влиять на его значение, в том числе на гипоксию [4].

Дети, рожденные недоношенными, чаще и тяжелее страдают от инфекций дыхательных путей и хрипов по сравнению с доношенными детьми. Снижение риска этих заболеваний в этой группе имеет критическое значение для улучшения качества жизни, уменьшения потребности в медикаментозном лечении в младенчестве, а также для снижения вероятности развития астмы и хронической обструктивной болезни легких в более старшем возрасте. До сих пор умеренно поздно недоношенные дети недостаточно исследованы, и механизмы их заболеваемости остаются в значительной степени неизведанными, несмотря на то, что они составляют 80 % всех недоношенных детей. Для эффективной защиты этих детей необходимо понимать роль иммунной системы в здоровье дыхательных путей на ранних этапах жизни и разрабатывать стратегии для оптимизации иммунной

системы и поддержания здоровья дыхательных путей [5].

Учитывая актуальность проблемы респираторного дистресс-синдрома и важность дифференциальной диагностики, **целью исследования** является изучение роли медиаторов воспаления и иммунного статуса в развитии РДСН.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в отделениях реанимации и патологии новорожденных детей (ОПН) Городского перинатального центра (ГПЦ) г. Бишкека КР. Иммунный статус изучен у 80 недоношенных детей с РДСН. Период наблюдения – с момента рождения до выписки.

При иммунологических исследованиях использовались тест-наборы: «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «IgG общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ», «IgE общий-ИФА-БЕСТ», «IgA общий-ИФА-БЕСТ» ИФА проводился на оборудовании MR-96A Mindray. Нормативные показатели цитокинов взяты из инструкции по применению данных реагентов [6, с. 3; 7, с. 9; 8, с. 4]. В лаборатории на базе ГПЦ проводились общий и биохимический анализы крови с использованием анализатора «Mindray BC-2300», газовый анализатор STAT Prime LNF 088028. Статистическая обработка материала проводилась программой «Microsoft Excel». Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При рождении все показатели периферической крови находятся в пределах нижних возрастных нормативов с дальнейшей тенденцией к снижению к концу пребывания в ОПН. Однако даже к 10-му дню жизни физиологического нейтрофильно-лимфоцитарного перекреста не наблюдается (рис. 1).

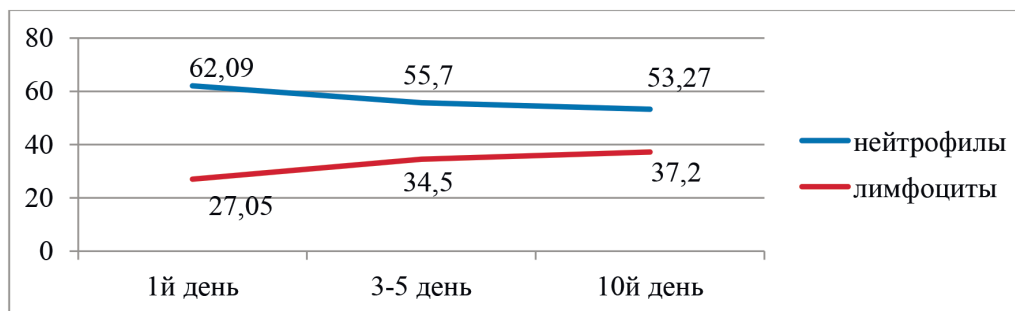


Рис. 1. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у недоношенных с РДСН в %

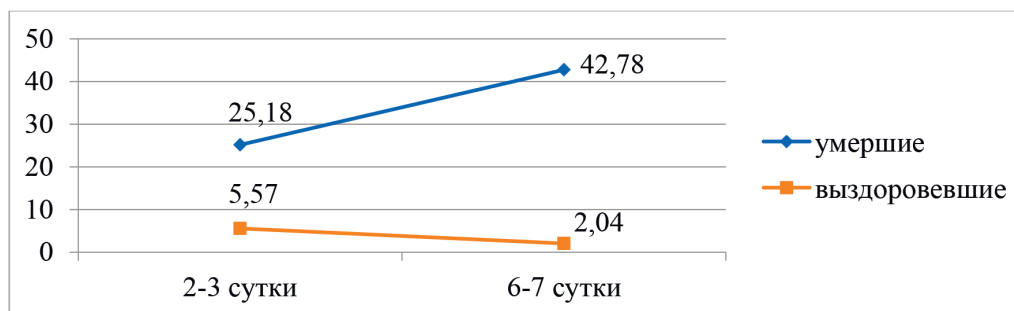


Рис. 2. Динамика СРБ у умерших и выздоровевших больных в %

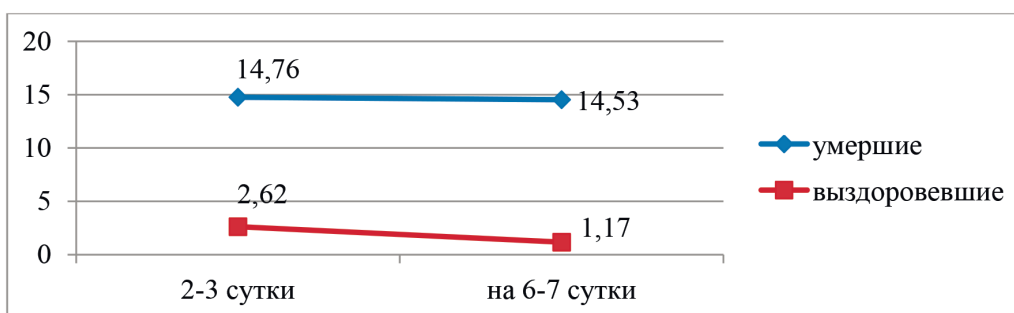


Рис. 3. Динамика ПКТ у умерших и выздоровевших больных в %

С-реактивный белок (СРБ) в первые 2–3 дня жизни у недоношенных с РДС находится на уровне возрастных нормативов. Однако ближе к исходу в ОПН повышается более чем в 7 раз ($p < 0,001$). В то же время уровень прокальцитонина уже в первые дни жизни повышен более чем в 2 раза от возрастных нормативов ($p < 0,01$). И так же более чем в 7 раз ($p < 0,001$) повышается к концу пребывания в ОПН. Более чувствительным оказался медиатор воспаления — прокальцитонин (ПКТ), так как он уже повышен в первые дни жизни. Следует отметить, что ПКТ является более чувствительным медиатором воспаления, чем СРБ. Установлены значительные различия в динамике медиаторов воспаления у выздоровевших и умерших детей с РДС. Так, уровень СРБ в первые дни жизни у умерших детей уже выше в 4,5 раза ($p < 0,001$), чем у выздоровевших. На 6–7-е сутки СРБ у умерших статистически значимо ($p < 0,05$) повышается, в то время как у выздоровевших больных с более высокой степенью статистической значимости ($p < 0,01$) снижается (рис. 2).

У умерших больных уровень ПКТ так же более чем в 7 раз повышен уже в первые дни жизни и остается на тех же более высоких показателях к исходу ($p > 0,05$). У выздоровевших детей уровень ПКТ в пределах нормы в первые дни жизни и статистически

значимо ($p < 0,01$) снижается к выздоровлению (рис. 3).

Кислотно-основное состояние крови определено у 44 недоношенных детей с РДС. При сравнении показателей внутри группы, у 42 детей (95,45%) выявлен ацидоз, с преобладанием метаболического ацидоза над респираторным ацидозом (59,09% над 36,36%, $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Кислотно-основное состояние крови у недоношенных с РДС

Кислотно-основное состояние крови	Недоношенные дети РДС (n = 44)
Метаболический ацидоз	26 (59,09%)*
Респираторный ацидоз	16 (36,36%)
Алкалоз	2 (4,54%)
Всего	44 (100%)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Иммунологический статус изучен у 80 недоношенных с РДС. По сравнению с нормативными показателями выявлено увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($p < 0,001$) и несколько повышенный уровень ($p > 0,05$) провоспалительного цитокина ФНО. В то же время ответная реак-

ция организма с выработкой противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавляющего функцию провоспалительных цитокинов резко снижена по сравнению с нормой ($8,04 \pm 0,65$ против $0-31$ пг/мл, $p < 0,001$). В итоге формируется дисфункция клеточного звена иммунитета с преобладанием провоспалительных цитокинов, лежащих в основе риска развития у детей с РДС каскадной системной воспалительной реакции вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса, полиорганных дисфункций и летального исхода (табл. 2).

В целом отмечается и гипофункция гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки у недоношенных детей с РДС Ig A, IgM и Ig E. В то же время нормальный уровень IgG можно трактовать как материнский, так как он легко проникает через маточно-плацентарный барьер (табл. 3).

Таким образом, при изучении иммунологического статуса недоношенных детей с РДС установлена дисфункция клеточного звена иммунитета с преобладанием провоспалительных цитокинов и гипофункция гуморального звена иммунитета, что повышает риск развития системной воспалительной реакции.

Также можно констатировать, что показатели периферической крови при рождении и в динамике находятся в пределах нижних возрастных нормативов. Отсутствие нейтрофильно-лимфоцитарного перекреста весь период пребывания недоношенных

детей в отделении патологии новорожденных можно расценить как реакцию крови на контаминационную инфекцию в антен-, интра- и постнатальном периодах. Тем более что всем детям с РДС потребовалась первичная реанимационная помощь с применением СРАР и ИВЛ. К аналогичному выводу пришли и О.Н. Альмухаметова с соавт. [9].

Российскими авторами установлено: у новорожденных с РДС и ГИЭ в общем анализе крови относительное количество лимфоцитов у недоношенных новорожденных превышало аналогичные показатели детей контрольной группы, при этом регистрировалось сниженное содержание сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Относительный лимфоцитоз, регистрируемый у детей обеих групп, можно расценить как активацию клеточного иммунитета и противодействие реализации внутриутробной инфекции. Аналогичные результаты, свидетельствующие об относительном лейкоцитозе, были получены ранее у детей с экстремально низкой массой тела и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением [10]. Однако при анализе показателей крови у детей с пневмониями и РДС Л.Н. Журавлева и соавт. не получили значимой разницы между сравниваемыми группами детьми, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и также повышения СРБ [11].

Таблица 2

Показатели воспалительных
и противовоспалительных цитокинов

Группа	Недоношенные с РДС (n = 80)	Нормативные показатели по инструкции
Провоспалительные цитокины		
ИЛ-6	$52,72 \pm 7,98^{***}$	0–10 пг/мл
ФНО	$7,4 \pm 0,60$	0–6 пг/мл
Противовоспалительные цитокины		
ИЛ-10	$8,04 \pm 0,65$	0–31 пг/мл

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета

Группа	Недоношенные с РДС (n = 80)	Нормативные показатели по инструкции
Ig A	0	0,7–4,0 г/л
IgM	$0,62 \pm 0,31$	0,4–2,4 г/л
IgG	$17,95 \pm 0,65$	7–16 г/л
Ig E	0	15 МЕ/мл

Повышение уровня медиаторов в организме новорожденных свидетельствует о развитии инфекционного процесса еще в антенатальном и интранатальном периодах при наличии заболеваний матерей. В научных исследованиях как значимые факторы развития РДС у недоношенных отмечаются вирусная и бактериальная этиология, во время беременности отмечены генитальные воспалительные заболевания матерей, патология и преждевременное отхождение околоплодных вод в родах [12]. Анализ исходных показателей и динамики уровней медиаторов воспаления позволяет утверждать, что уже по их исходным показателям возможно прогнозировать тяжесть течения заболевания. Рост уровня СРБ и ПКТ в динамике развития заболевания является прогностически неблагоприятным показателем, свидетельствующим о росте тяжести заболевания и риске неблагоприятного исхода. Снижение же в динамике уровня медиаторов является прогностически благоприятным показателем.

Как известно, метаболический ацидоз вызван нарушением обмена веществ с повышенной секрецией кислот. В то же время респираторный ацидоз вызван недостаточной вентиляцией легких и наблюдается при тяжелых и крайне тяжелых состояниях. Следовательно, наличие и метаболического, и респираторного ацидоза у недоношенных больных свидетельствует, что в генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с СДР лежат как метаболические, так и респираторные нарушения обмена веществ. Однако преобладание метаболического ацидоза свидетельствует о более длительной гипоксии в организме детей, требующей срочного лечения. Полученные данные по кислотно-основному состоянию крови подтверждаются данными российских ученых. Так, метаболический ацидоз, характеризующийся дефицитом оснований, в обеих группах наблюдался в 40,4 и 52,9% случаев. Респираторный ацидоз отмечен у 14,8% среди детей, умерших в раннем неонатальном периоде, в то время как среди детей, умерших в позднем неонатальном периоде, данное состояние не отмечено. Смешанный ацидоз выявлен в 25,5 и 29,4% случаев [13]. По данным российских коллег, при РДС статистически значимый уровень спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов и моноцитов, что отражает высокий уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода в условиях повышенной антигенной стимуляции. Сывороточный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) у детей с РДС на 5–7-е сутки жизни статистически значимо ниже, чем

у здоровых новорожденных. При этом сывороточные концентрации ИЛ-4 и ТФР- β достоверно не различаются [3]. Однако по результатам данного исследования можно сказать, что показатели провоспалительных цитокинов с высокой статистической значимостью превышают нормативные показатели. Это может указывать на наличие воспалительного процесса или особую реакцию иммунной системы у недоношенного, что требует большего изучения в данной области.

Заключение

Для РДС недоношенных детей характерны гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне снижения активности противовоспалительных цитокинов и дисфункции гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки Ig A и Ig E и низкими уровнями IgM и IgG, повышающие риск развития системной воспалительной реакции. В генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с РДС лежат метаболические и респираторные нарушения обмена веществ, требующие безотлагательной коррекции. Целесообразно контролировать развитие респираторных нарушений и воспалительных процессов в легких при респираторном дистресс-синдроме путем определения динамического количества провоспалительных интерлейкинов (IL-6, SNF- α) и противовоспалительного ИЛ-10 у новорожденных, по динамике показателей медиаторов воспаления и иммунологического статуса возможно прогнозировать течение, тяжесть и исход заболевания.

Список литературы

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 704 с.
2. Журавлева Л.Н. Система интерферона у недоношенных новорожденных с врожденными пневмониями и респираторным дистресс-синдромом // Охрана материнства и детства. 2018. № 1 (31). С. 5–8.
3. Прилуцкая В.А., Пристром И.Ю., Бойдак М.П. Клинико-диагностическая значимость провоспалительных маркеров (с-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6) у недоношенных новорожденных // Медицинский журнал. 2024. № 2 (88). С. 114–119. DOI: 10.51922/1818-426X.2024.2.114. EDN KXCBPV.
4. Синельникова Т.В., Бондарь А.В. Сравнительная оценка гематологических индексов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Актуальные вопросы современной медицины: материалы V Дальневосточного медицинского молодежного форума (Хабаровск, 01–15 октября 2021 г.). Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2021. С. 245–247.
5. Inger C. van Duuren, Oscar R.J. van Hengel, John Penders, Liesbeth Duijts, Hermelijn H. Smits, Gerdien A. Trampster-Stranders. The developing immune system in preterm born infants: From contributor to potential solution for respiratory

tract infections and wheezing // *Allergy*. 2024. Vol. 79. Is. 11. P. 2924–2942. DOI: 10.1111/all.16342.

6. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 (ИЛ-6) в биологических жидкостях человека и культуральных средах. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 20.05.08. 3 с.

7. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-10 (ИЛ-10). ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 30.09.08. 9 с.

8. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск. 30.09.08. 4 с.

9. Альмухаметова О.Н., Осиков М.В., Федоров И.А., Климова Е.В. Гематологические показатели у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25129> (дата обращения: 05.03.2025).

10. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 3. С. 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65.

11. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Клеточные факторы местной защиты при пневмониях и респираторном дистресс-синдроме у новорожденных // *Охрана материнства и детства*. 2019. Т. 1, № 33. С. 32–36.

12. Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Зейвальд С.В. Этиология респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей в городе Бишкек Кыргызской Республики // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2024. № 8. С. 9–12. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13647> (дата обращения: 05.03.2025).

13. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А., Абакарова Д.А., Гришкина А.А. Факторы риска и структура заболеваемости недоношенных новорожденных с летальным исходом // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2024. № 2. С. 79–87. DOI: 10.24412/2686-7338-2024-2-79-87. EDN: WCCYPS.

КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Попова Н.В.

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»,
Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru

Цель работы – оценить эффективность комбинированного лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Обследовано 6 детей (12 глаз). Гестационный возраст при рождении 24–26 недель, масса тела от 490 до 930 г. Средняя масса тела при рождении составила 638 ± 33 г. На 10 глазах (84%) потребовалось выполнение лишь одной инъекции афлиберцепта. На всех глазах проведена паттерн-лазеркоагуляция через 30 дней. В 16% случаев возникла необходимость повторной инъекции препарата в срок 8 недель после первой инъекции с последующей лазеркоагуляцией через 30 дней. Послеоперационный период во всех случаях прошел без осложнений. Наблюдение за пациентами позволило оценить эффективность анти-VEGF препарата афлиберцепт. Клинический опыт показывает безопасность введения интравитреально препарата афлиберцепт в дозе 0,05 мл для структур самого глазного яблока. При отсутствии возможности выполнения лазеркоагуляции (соматический статус ребенка, выраженные изменения офтальмоскопической картины глазного дна) первым этапом возможно введение интравитреально инъекции анти-VEGF препаратов; применение комбинированного лечения при задней агрессивной ретинопатии недоношенных значительно повышает возможности реабилитации недоношенных детей.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, афлиберцепт, ингибиторы ангиогенеза, лазеркоагуляция сетчатки

COMBINED METHODS OF TREATING AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Popova N.V.

*The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
Tambov branch, Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru*

Purpose: to evaluate the efficacy of combination treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Materials and methods: 6 children (12 eyes) were examined. Gestational age at birth was 24–26 weeks, body weight from 490 grams to 930 grams. The average birth weight was 638 ± 33 grams. Only one aflibercept injection was required in 10 eyes (84%). All eyes underwent pattern laser coagulation in 30 days. In 16% of cases, a repeat injection of the drug was required 8 weeks after the first injection, followed by laser coagulation in 30 days. The postoperative period was uneventful in all cases. Results and discussion. The follow-up of patients allowed evaluating the efficacy of the anti-VEGF drug aflibercept. Clinical experience shows the safety of intravitreal administration of aflibercept at a dose of 0.05 ml for the structures of the eyeball itself. Conclusions: if it is impossible to perform laser coagulation (the child's somatic status, pronounced changes in the ophthalmoscopic picture of the fundus), the first stage may include intravitreal injection of anti-VEGF drugs; the use of combined treatment for posterior aggressive retinopathy of prematurity significantly increases the possibilities of rehabilitation of premature infants.

Keywords: retinopathy of prematurity, aflibercept, anti-VEGF drugs, laser coagulation

Введение

Подходы в современной неонатологии и изменения протоколов ведения недоношенных детей способствовали увеличению младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении и, как следствие, к увеличению частоты возникновения тяжелых форм ретинопатии недоношенных (РН) [1].

Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) – это наиболее опасная и неблагоприятная форма ретинопатии. Для нее характерно отсутствие стадийности, стремительное течение и резистентность к лечению. Это требует от офтальмологов разработки новых эффективных методов лечения этой серьезной патологии. По данным литературных источников, вероятность возникновения ЗАРН на территории России колеблется от 7 до 24% [1; 2].

Лидирующее место в лечении патологии недоношенных детей занимает лазеркоагуляция, позволяющая блокировать ишемические зоны сетчатки, которые способствуют выбросу медиаторов ангиогенеза, но при тяжелом течении ретинопатии недоношенных эффективность лазеркоагуляции не превышает 55–77% [3, с. 174].

Существенную роль в регуировке процессов неоангиогенеза играет эндотелиальный фактор роста – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), так как недоношенные дети рождаются с незавершенным васкулогенезом сетчатки. В таком состоянии на границе васкуляризованной сетчатки и аваскулярных зон скапливаются веретенообразные клетки в большом количестве, которые являются предшественниками сосудистого эндотелия. На первой неделе жизни

ребенка в сетчатке определяются высокие значения VEGF. Затем постепенно их уровень снижается, что определяется во многом парциальным давлением кислорода в крови [4]. Гипероксигенация, которую применяют в протоколе выхаживания недоношенных детей, приводит к уменьшению уровня VEGF в сетчатке и, как следствие, вызывает апоптоз клеток эндотелия и заустоения сосудов. Это все запускает процесс возникновения ретинопатии недоношенных. Увеличение гипоксии в аваскулярной зоне сетчатки приводит к увеличению уровня VEGF. Веретенообразные клетки в ответ на это активизируются и способствуют образованию грубого эндоплазматического ретикулума, а также принимают участие в секреции ангиогенного фактора. Доказано, что если этот фактор продуцируется в сетчатке, то остановить патологический процесс возможно с помощью лазеркоагуляции (ЛК) за счет деструкции клеточных элементов. Но если VEGF присутствует в стекловидном теле – выполнение ЛК совершенно неэффективно [5–7].

На основании данных многочисленных исследований считается, что выполненная в ранние сроки лазеркоагуляция имеет благоприятный прогноз, при неблагоприятных исходах возможно образование грубых фиброзных деформаций заднего полюса, складок и даже отслойки сетчатки. Все эти нежелательные процессы оказывают отрицательное действие на зрительные функции недоношенных детей – развивается высокая близорукость, глаукома, в отдаленном периоде возможно развитие дистрофий сетчатки, изменения в полях зрения, снижение сумеречного зрения и т.д. [2; 8, с. 72].

С 2020 г. появились новые возможности в лечении ретинопатии недоношенных за счет применения препаратов, которые препятствуют патологическому ангиогенезу сетчатки, купируют излишнюю сосудистую проницаемость, угнетают экссудацию и способствуют рассасыванию витреальных и ретинальных геморрагий. Ингибирование VEGF можно рассматривать как перспективный метод в лечении ЗАРН [9–11]. Внедрение анти-VEGF-терапии в лечение задней агрессивной ретинопатии недоношенных в активном периоде, когда выполнение стандартных методов лечения не представляется возможным, заставляет невольно менять привычные подходы в тактике ведения недоношенных детей [12; 13]. В литературных источниках представлены данные по интравитреальному введению VEGF-препарата афлиберцепта при лечении ретинопатии недоношенных, в которых за-

регистрирован положительный результат у 86 % пролеченных пациентов [14].

Афлиберцепт – это рекомбинантный гибридный гликопротеин, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF1 и рецептора VEGF2, соединенных с доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированного лечения задней агрессивной ретинопатии недоношенных.

Материалы и методы исследования

Автором обследовано 6 детей (12 глаз). Гестационный возраст при рождении 24–26 недель, масса тела от 490 до 930 г. Средняя масса тела при рождении составила 638 ± 33 г. У всех осмотренных детей в анамнезе отмечена крайне низкая масса тела при рождении, а также сопутствующие соматические заболевания: церебральная ишемия недоношенных, анемия, гипербилирубинемия недоношенных, дыхательная недостаточность.

Всем обследуемым выполняли непрямую обратную офтальмоскопию, В-сканирование – «TOMEY» UD-8000 (Япония). Офтальмоскопическая картина глазного дна: наличие фибро-васкулярного вала, проминирующего над плоскостью сетчатки по всей периферии, с распространением на 3 и 2 зоны, с геморрагиями, сосуды расширены, извиты, сетчатка отечна). Данные В-сканирования: акустически прозрачное стекловидное тело, в 16% случаев определялось утолщение оболочек стекловидного тела в наружных сегментах, что не исключает наличия шварт и локальной отслойки сетчатки (рис. 1, а–г).

Всем осмотренным пациентам был поставлен диагноз задней агрессивной ретинопатии, «плюс» – болезнь. Учитывая молниеносный характер течения ЗАРН и возможного развития тракционной отслойки сетчатки, рекомендовано не принимать выжидательную тактику, а активно противостоять патологическому процессу. Первым этапом решено было осуществить интравитреальное введение анти-VEGF препарата (афлиберцепт) на сроке 36–37 недель постконцептуального возраста (ПКВ).

Техника операции. В условиях операционной под местной анестезией (раствор алкаина 0,5%, трехкратная инстиляция) в 4 мм от лимба через плоскую часть цилиарного тела в витреальную полость вводилось 0,05 мл афлиберцепта. Субконъюнктивная инъекция раствора зинацефа (cefuroxime). Послеоперационный период прошел без осложнений.

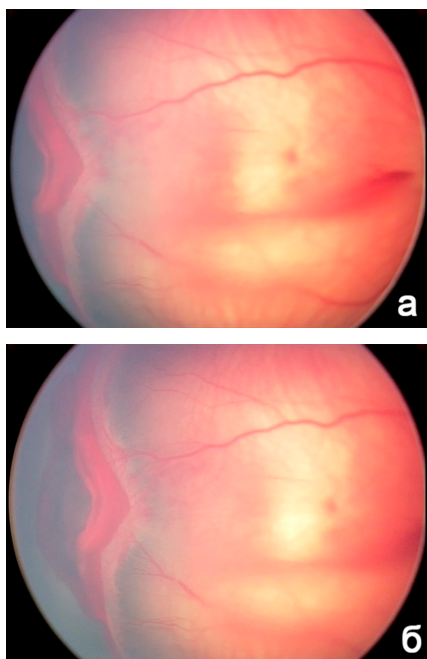


Рис. 1, а, б. Офтальмоскопическая картина глазного дна правого глаза ребенка с задней агрессивной ретинопатией

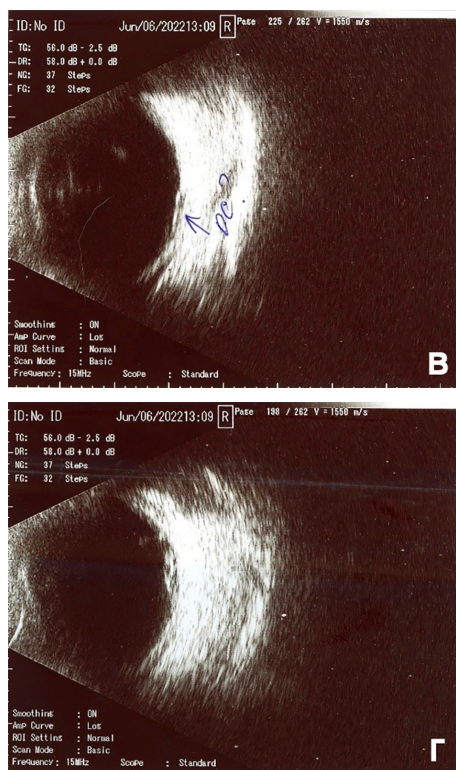


Рис. 1, в, г. В-сканирование: OD переднезадняя ось 16,50 мм. Стекловидное тело: грубый тяж средней эхоплотности из переднего отдела СТ к дзн. Преретинальные шварты: в нижне-наружном сегменте. Оболочки: в области диска зрительного нерва грубая шварта (нельзя исключить отслойку сетчатки)

В 84% случаев в связи со стабилизацией картины глазного дна достаточно было по одной инъекции афлиберцепта в каждый глаз, в 16% необходимо было повторить инъекцию с перерывом в 1 месяц.

При осмотре пациентов уже через 10 дней была отмечена положительная динамика – отсутствие прогрессирования патологического процесса, уменьшение геморрагической, увеличение патологической извитости сосудов не отмечается. В течение 30 дней с момента инъекции выполнялась лазеркоагуляция при ретинопатии недоношенных с применением паттерн-аппликаторов, которая выполнялась на офтальмокоагуляторе PASCAL-532 нм (Optimedica, США) с использованием контактной роговичной линзы VOLK. Лазеркоагуляты покрывали аваскулярные зоны сетчатки в виде матричных паттернов размером 3*3.

Энергетические параметры лазеркоагуляции: мощность излучения от 450–650 мВт, экспозиция 0,02 с, диаметр пятна 400 мк. В соответствии с протяженностью аваскулярных зон объем вмешательства составил от 1400 до 1900 лазерных аппликаторов и выполнялся однократной процедурой. Количество лазерных аппликаций в среднем составило порядка 1437. Во время выполнения лазерного лечения ребенок находится под действием ингаляционного наркоза, интубации трахеи ларингеальной маской в положении на боку. Осмотр после лазерного лечения осуществляли на 10 суток. Отрицательной динамики со стороны сетчатки не было зарегистрировано.

Результаты исследования и их обсуждение

Для стабилизации и регресса заболевания на 10 глазах (84%) потребовалось выполнение лишь одной инъекции афлиберцепта. На всех глазах проведена паттерн-лазеркоагуляция через 30 дней. В 16% случаев возникла необходимость повторной инъекции препарата в срок 8 недель после первой инъекции с последующей ЛК через 30 дней (рис. 2).

Послеоперационный период во всех случаях прошел без осложнений. Картина полного регресса наблюдалась уже через 1 месяц после выполненной ЛК (рис. 3).

Наблюдение за пациентами позволило оценить эффективность анти-VEGF препарата афлиберцепт. Клинический опыт автора показывает безопасность введения интравитреально препарата афлиберцепт в дозе 0,05 мл для структур самого глазного яблока.

На сроке 42–49 недель ПКВ все дети направлены в детское отделение для дальнейшего динамического наблюдения.

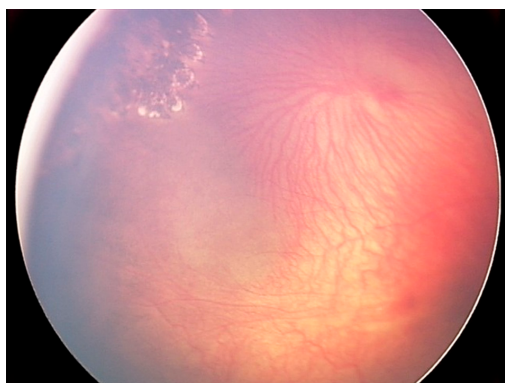


Рис. 2. Офтальмоскопическая картина глазного дна правого глаза ребенка с диагнозом задняя агрессивная ретинопатия после двукратной инъекции афлиберцепта после проведенного лазерного лечения

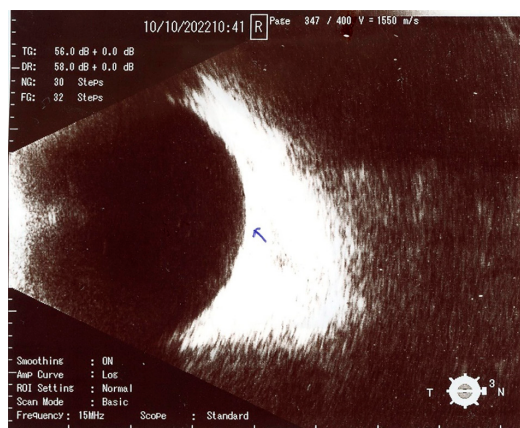


Рис. 3. OD: стекловидное тело – умеренное помутнение диффузной формы, эхогенность низкая, оболочки прилегают, в нижне-наружном сегменте уменьшение высоты локальной отслойки сетчатки (преретинальная швартта?)

Выводы

1. При отсутствии возможности выполнения лазеркоагуляции (соматический статус ребенка, выраженные изменения офтальмоскопической картины глазного дна) возможно первым этапом провести введение интравитреально инъекции анти-VEGF препаратов.
2. Применение комбинированного лечения при ЗАРН значительно повышает возможности реабилитации недоношенных детей.

Список литературы

1. Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. № 2. С. 28–32.
2. Попова Н.В., Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л. Ретинопатия недоношенных. Обзор // Офтальмология. 2021. Т. 18, № 3. С. 399–407. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-399-407.
3. Ретинопатия недоношенных / Под ред. В.В. Нероева, Л.А. Катаргиной. М.: ИКАР, 2020. 222 с.
4. Penn J.S., Madan A., Caldwell R.B., Bartoli M., Caldwell R.W., Hartnett M.E. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease // Prog Retin Eye Res. 2008. Vol. 27, Is. 4. P. 331–371. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.05.001.
5. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е., Кузнецова Ю.Д., Тумасян А.Р. Лазерная коагуляция сетчатки и интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза в лечении ретинопатии недоношенных детей // Медицинская физика. 2023. № 2. С. 26.
6. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Хватова А.В., Белова М.В. Факторы, влияющие на эффективность профилактической лазеркоагуляции сетчатки при активной ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2007. № 4. С. 25–27.
7. Сайдашева Э.И., Любименко В.А., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Диагностическая ценность флюоресцентной ангиографии в раннем выявлении и прогнозировании развития активной ретинопатии недоношенных у младенцев, рожденных на крайних сроках гестации // Российская педиатрическая офтальмология. 2017. Т. 12, № 1. С. 17–22. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-17-22.
8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Ранняя диагностика и мониторинг недоношенных. Калуга, 2008. 84 с.
9. Huang Q., Zhang Q., Fei P., Xu Y., Lyu J., Ji X., Peng J., Li Y., Zhao P. Ranibizumab Injection as Primary Treatment in Patients with Retinopathy of Prematurity // Ophthalmology. 2017. Vol. 124, Is. 8. P. 1156–1164. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.018.
10. Meng Q.Y., Cheng Y., Zhao M.W., Liang J.H. The process of retinal vascularization in retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment in China // Int. J. Ophthalmol. 2019. Vol. 18, Is. 12 (7). P. 1146–1150. DOI: 10.18240/ijo.2019.07.15.
11. Al Mafrachi Mahmood A.A., Hussein Z.R., Yasir M.B., Kaptan S.A.M., Al Ameri A.A., Al Hasseney K.F. Ranibizumab Intravitreal Injection-Monotherapy-Treatment for Retinopathy of Prematurity in Iraq // J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2018. Vol. 9. P. 4. DOI: 10.4172/2155-9570.1000735.
12. Stahl A., Lepore D., Fielder A., Fleck B., Reynolds J.D., Chiang M.F. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW) an open-label randomized controlled trial // Lancet. 2019. Vol. 394, Is. 10208. P. 1551–1559. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3.
13. Salman A.G., Said A.M. Structural, Visual and Refractive Outcome of Intravitreal Aflibercept Injection in High-Risk Prethreshold Type 1 Retinopathy of Prematurity // Ophthalmic Res. 2015. Vol. 53. № 1. P. 15–20. DOI: 10.1159/00364809.
14. Сидоренко Е.И., Сидоренко Е.Е., Обрубов С.А., Ле Х.Т. Частота рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреальной инъекции афлиберцепта в зависимости от гестационного возраста // Российская детская офтальмология. 2023. № 4. С. 39–44. DOI: 10.25276/2307-6658-2023-4-39-44.

УДК 615.9:611.018:631.523

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА *CHEK1* И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТИОАЦЕТАМИДА

Репина Э.Ф., Каримов Д.Д., Хмель А.О., Рябова Ю.В., Валова Я.В.,
Ахмадеев А.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О.

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда
и экологии человека», Уфа, e-mail: e.f.repina@bk.ru

Цель исследования – изучить экспрессию гена *Chek1* и патоморфологические изменения в почках экспериментальных животных при длительном воздействии тиацетамида и на фоне медикаментозной коррекции. Экспериментальные исследования проведены на 56 аутбредных крысах-самцах с изучением патоморфологических изменений и экспрессии гена *Chek1* в почках на 50-й и 100-й день. Медикаментозную коррекцию проводили в профилактическом режиме адеметионином и комплексным соединением оксиметилурацила с ацетилцистеином за 1 ч до введения токсиканта. В результате проведенных исследований установлено, что в первые 50 дней эксперимента минимальные значения экспрессии отмечались в группе отрицательного контроля. В группе, получавшей комбинацию тиацетамида с адеметионином, наблюдалась тенденция к более выраженному росту экспрессии. К 100-му дню эксперимента выявленная ранее тенденция сохранилась: группа отрицательного контроля демонстрировала дальнейшее снижение экспрессии. В группе, получавшей тиацетамид с комплексным соединением оксиметилурацила с ацетилцистеином, зафиксированы максимальные значения экспрессии гена *Chek1*. При гистологической оценке микропрепаратов у всех групп, подвергшихся воздействию тиацетамида, к концу эксперимента были обнаружены признаки зернистой дистрофии почек, включая набухание цитоплазмы эпителиальных клеток, сужение просвета канальцев и наличие белковых включений. При этом в группе, где применялось комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином, патологические изменения были менее выражены. Таким образом, длительное воздействие тиацетамида в дозе 50 мг/кг массы тела вызывает патологические изменения в почках крыс. Отсутствие значимых различий между группами в уровне экспрессии гена *Chek1* не исключает возможных изменений в активности других компонентов системы репарации ДНК. По сравнению с референтным действующим веществом адеметионином, наиболее эффективным средством медикаментозной коррекции повреждений, индуцированных тиацетамидом, является комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином.

Ключевые слова: тиацетамид, длительный эксперимент, крысы, почки, экспрессия гена *Chek1*, гистология

INFLUENCE OF DRUG CORRECTION ON *CHEK1* GENE EXPRESSION AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN RATS' KIDNEYS UNDER LONG-TERM EXPOSURE TO THIOACETAMIDE

Repina E.F., Karimov D.D., Khmel A.O., Ryabova Yu.V., Valova Ya.V.,
Akhmadeev A.R., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.O.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,
Ufa, e-mail: e.f.repina@bk.ru

The aim of the study is to study the expression of the *Chek1* gene and pathomorphological changes in the kidneys of experimental animals with long-term exposure to thioacetamide and against the background of drug correction. Experimental studies were conducted on 56 outbred male rats with the study of pathomorphological changes and expression of the *Chek1* gene in the kidneys on the 50th and 100th day. Drug correction was carried out in a prophylactic mode with ademetonine and a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine 1 hour before the introduction of the toxicant. The conducted studies showed that during the first 50 days of the experiment, the minimum expression values were observed in the negative control group. In the group receiving the combination of thioacetamide with Samelix, a tendency towards a more pronounced increase in expression was observed. By the 100th day of the experiment, the previously identified tendency remained: the negative control group demonstrated a further decrease in expression. In the group receiving thioacetamide with a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine, the maximum values of *Chek1* gene expression were recorded. During histological evaluation of micropreparations in all groups exposed to thioacetamide, signs of granular renal dystrophy were found by the end of the experiment, including swelling of the cytoplasm of epithelial cells, narrowing of the lumen of the tubules and the presence of protein inclusions. At the same time, in the group where the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine was used, pathological changes were less pronounced. Thus, long-term exposure to thioacetamide at a dose of 50 mg/kg body weight causes pathological changes in the kidneys of rats. The absence of significant differences between the groups in the level of expression of the *Chek1* gene does not exclude possible changes in the activity of other components of the DNA repair system. Compared with the reference drug Samelix, the most effective means of drug correction of damage induced by thioacetamide is a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine.

Keywords: thioacetamide, long-term experiment, rats, kidneys, *Chek1* gene expression, histology

Введение

Тиоацетамид (далее – ТАА) – химическое вещество, получаемое из ацетата аммония и сульфида алюминия [1, 2]. Токсичные свойства ТАА хорошо известны: его воздействие на организм может вызывать повреждение печени, почек и других органов [3, 4]. ТАА является модельным токсикантом для воспроизведения в эксперименте острых и хронических поражений печени [5]. Вместе с тем, учитывая тесную почечно-печеночную функциональную взаимосвязь в организме, актуальным представляется вопрос изучения влияния ТАА-воздействия и на почки. При многих отравлениях выявляются функциональные и деструктивные изменения в почках, обозначаемые как токсическая нефропатия [6]. Имеются данные, что и при воздействии ТАА происходят патологические изменения в почках, вплоть до интерстициального фиброза [7]. Отмечено, что ключевыми моментами повреждения почек ТАА являются развитие воспалительной инфильтрации, застой крови в гломерулах и гибель клеток проксимальных почечных канальцев, что приводит к утрате их функциональной способности [8]. По результатам исследований, проведенных в последние годы, предлагается несколько вариантов защиты почек при ТАА-индуцированном воздействии. Так, было отмечено, что антиоксиданты (таурин) уменьшали признаки воспаления, вызванные ТАА [9]. Использование эритропоэтина показало снижение процессов клеточного апоптоза в почках [10]. Коррекция силимарином и ресвератролом также приводила к снижению клеточной гибели [11, 12].

Важную роль в поддержании стабильности генома в клетке, при невозможности удаления повреждения, играет молекулярная система, вызывающая остановку клеточного цикла. Активируясь в ответ на нарушения структуры ДНК, специфические протеинкиназы фосфорилируют эффекторные киназы *Chek1*, которые играют роль своеобразного «переключателя» между апоптозом и репарацией. В результате замедляется репликация ДНК и предотвращается вход клеток в митоз [13].

Цель исследования – изучить экспрессию гена *Chek1* и патоморфологические изменения в почках экспериментальных животных при длительном воздействии тиоацетамида и на фоне медикаментозной коррекции.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования длительностью 100 дней проведены на 56 аутобредных конвенциональных крысах-самцах

с начальным весом 170–190 г, возрастом 10–12 недель на начало работы. Во время проведения эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и температуре 21–26°C. Животные были поровну распределены в 4 группы, по 14 животных в каждой:

I группа – отрицательный контроль (введение эквивалентного объема физ. раствора);

II группа – положительный контроль (введение ТАА в разовой дозе 50 мг/кг массы тела [5] внутривенно 2 раза в неделю);

III группа – ТАА в той же дозе + адметинин в разовой дозе 25 мг/кг массы тела за 1 ч до ТАА;

IV группа – ТАА в той же дозе + препарат МГ-10 (комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с ацетилцистеином) в разовой дозе 500 мг/кг массы тела [14] за 1 ч до ТАА.

В качестве контрольного вещества и носителя использовали физиологический раствор.

Для оценки кратности экспрессии гена *Chek1* (*Checkpoint kinase 1*; идентификатор гена согласно NCBI – 140583; референсная мРНК последовательность согласно GenBank – NM_080400.2) кусочки почек сразу после декапитации и вскрытия крыс замораживали в жидком азоте и заливали реагентом Extract RNA («Евроген», Россия) для дальнейшего выделения РНК. Синтез кДНК проводили с матрицы выделенной тотальной РНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Изучение экспрессии генов в норме и при интоксикации ТАА проводили с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров и интеркалирующего красителя SYBR Green методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q («Qiagen», Германия). Уровень экспрессии мРНК стандартизировали относительно экспрессии гена GAPDH – ген белка «домашнего хозяйства». В настоящем исследовании мы сконцентрировались на *Chek1*, поскольку именно эта киназа, активируемая в ответ на повреждение ДНК, осуществляет критическую регуляцию перехода между остановкой клеточного цикла и запуском репарационных процессов, напрямую влияя на судьбу клетки (репарация или апоптоз) [13].

Кусочки почек для гистологического исследования были фиксированы в 10% нейтрально забуференном формалине, затем подвергали их стандартной гистологической проводке. Из залитой парафином ткани на ротационном микротоме «Leica RM 2125 RTS» («Leica Biosystems», Германия) готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином

и помещали в среду для заключения препаратов Limonen mounting medium, затем визуализировали с помощью имиджинговой системы Celena X («Logos Biosystems», Южная Корея) с увеличением $\times 200$.

Для изучения показателей в эксперименте использовали две временные точки: 50 и 100 дней от начала эксперимента, подвергая эвтаназии (с помощью углекислого газа с последующей декапитацией) по половине животных (7) из каждой группы. Условия проведения и вывода животных из эксперимента осуществляли с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, USA). В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данных для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Для обеспечения надежности и воспроизводимости полученных результатов использовали также метод бутстрап (Bootstrap), основанный на многократной генерации выборок методом Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа статистических данных, полученных в ходе эксперимента, рассчитаны пределы колебаний экспрессии гена *Chek1* в тканях почек у различных экспериментальных групп крыс (рис. 1). Исследование определило, что минимальное

значение данного показателя было зафиксировано в группе отрицательного контроля (К-), составляя $-9,92 \pm 0,18$.

В контрольной группе, подвергшейся воздействию ТАА (К+), среднее значение экспрессии данного гена в почках составило $-9,77 \pm 0,21$, что было незначимо выше, чем в группе К- ($p = 1,0$). В группе, получавшей сочетание ТАА с адеметионином, показатель экспрессии гена *Chek1* составлял $-9,37 \pm 0,23$. Это также незначимо превышало данные группы К- ($p = 0,382$). В группе крыс, которым вводили ТАА и препарат МГ-10, значение экспрессии определялось на уровне $-9,88 \pm 0,31$, что было ближе к значению показателя в группе К- ($p = 0,924$).

Результаты исследования экспрессии гена *Chek1* в почках через 100 дней показывают, что наименьший средний уровень его кратности был зафиксирован в контрольной отрицательной группе (К-) и составил $-10,30 \pm 0,21$ (рис. 2). Максимальные значения наблюдались в группе ТАА + МГ-10 и составили $-8,70 \pm 0,69$. Экспрессия гена *Chek1* в группе ТАА (К+) составила $-9,44 \pm 0,32$, что статистически незначимо отличалось от контрольной отрицательной группы ($p = 0,146$). Аналогичное отсутствие значимой разницы выявлено и при сравнении группы ТАА + адеметионин ($-9,40 \pm 0,49$) с контрольной отрицательной группой ($p = 0,378$), а также в группе ТАА + МГ-10 по сравнению с контрольной отрицательной группой ($p = 0,129$).

При сравнении групп ТАА + адеметионин и ТАА (К+) значимое различие не наблюдалось ($p = 0,942$). Сравнение группы ТАА + МГ-10 с группой ТАА (К+) также не выявило значимых различий в экспрессии гена *Chek1* ($p = 0,98$). Наконец, между группами ТАА + МГ-10 и ТАА + адеметионин также не было обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,826$).

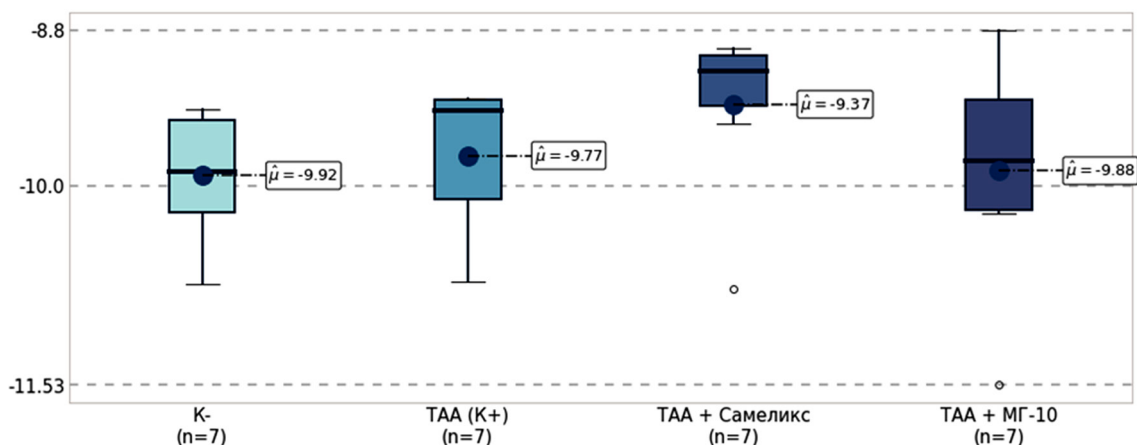


Рис. 1. Уровень экспрессии гена *Chek1* в почках крыс через 50 дней эксперимента

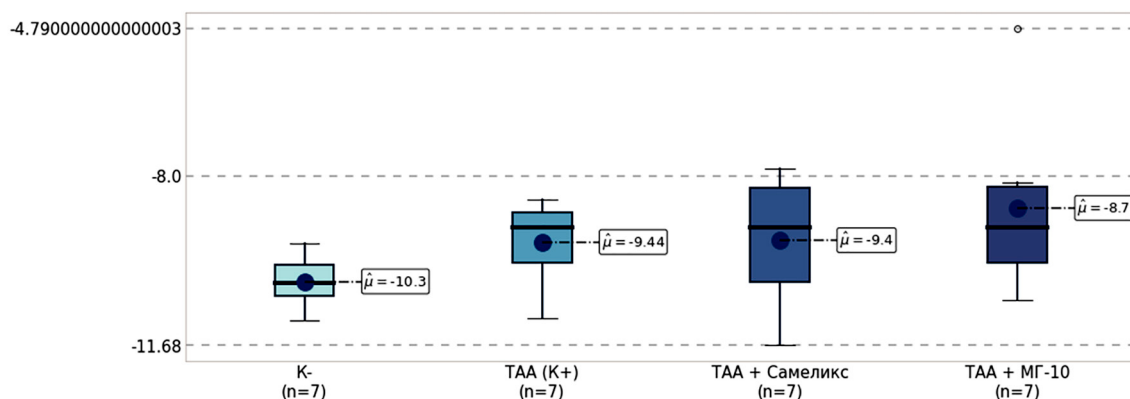


Рис. 2. Уровень экспрессии гена *Chek1* в почках крыс через 100 дней эксперимента

Проведенное исследование экспрессии гена *Chek1*, играющего ключевую роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК, в почечной ткани крыс выявило ряд важных закономерностей. На протяжении 100-дневного эксперимента наблюдалась определенная динамика изменения уровня экспрессии данного гена под воздействием токсического агента ТАА и исследуемых препаратов (адеметионин и МГ-10), однако статистически значимых межгрупповых различий зафиксировано не было.

В первые 50 дней эксперимента минимальные значения экспрессии отмечались в группе отрицательного контроля (К-), что отражало физиологический базовый уровень активности гена. Незначительное повышение показателей в группе ТАА (К+) могло свидетельствовать о начальной реакции клеток на токсическое воздействие, однако отсутствие статистической значимости ($p = 1,0$) указывает либо на слабый повреждающий эффект используемой дозы ТАА, либо на эффективную работу компенсаторных механизмов. Примечательно, что в группе, получавшей комбинацию ТАА с адеметионином, наблюдалась тенденция к более выраженному росту экспрессии, что потенциально могло отражать модулирующее влияние препарата на процессы репарации ДНК.

К 100-му дню эксперимента выявленная ранее тенденция сохранилась: группа отрицательного контроля демонстрировала дальнейшее снижение экспрессии, что может быть связано с возрастными изменениями или адаптационными процессами. Наибольший интерес представляют данные группы ТАА+МГ-10, где зафиксированы максимальные значения экспрессии гена *Chek1*. Хотя различия не достигли статистической значимости ($p = 0,129$), этот факт может косвенно свидетельствовать о воз-

можном протекторном действии препарата, стимулирующего системы репарации ДНК в условиях хронического токсического воздействия.

На рис. 3 представлены фотографии микропрепаратов почек крыс на 50-й день эксперимента. В контрольной группе (рис. 3, А) структура тканей оставалась без патологических изменений. При введении ТАА (рис. 3, В) архитектура почек не изменялась.

В группе с введением ТАА и коррекцией адеметионином (рис. 3, С) наблюдались незначительные изменения – скопление лейкоцитов в капиллярах и очаговая инфильтрация стромы, но без дегенеративных процессов. В группе с воздействием ТАА и коррекцией соединением «МГ-10» (рис. 3, D) структура почек соответствовала контрольной группе.

На рис. 4 представлены фотографии микропрепаратов почек крыс в конце периода воздействия. Гистологическое исследование микропрепаратов контрольной группы показало, что ткани сохраняли нормальную морфологическую структуру без признаков патологических изменений (рис. 4, А). Во второй группе крыс, подвергшихся воздействию ТАА, при детальном исследовании канальцев в корковом слое наблюдались признаки обширных патологических изменений: набухание и помутнение цитоплазмы эпителиальных клеток, что сопровождалось затруднением визуализации клеточных границ и очертаний ядер (рис. 4, В). Просветы большинства канальцев были практически неразличимы.

При микроскопии с большим увеличением в цитоплазме клеток были обнаружены многочисленные мелкие белковые включения (зерна) розоватого цвета. При этом структура почечных телец и сосудистых клубочков оставалась неизменной.

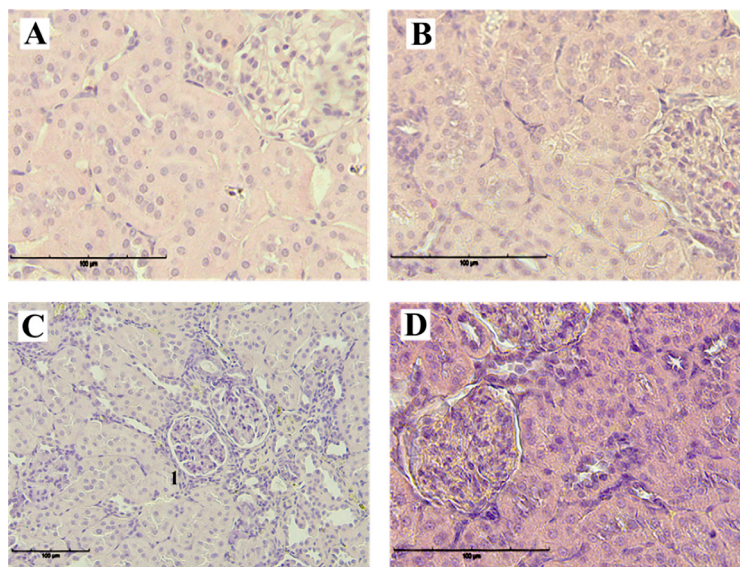


Рис. 3. Микропрепараты почек крыс через 50 дней эксперимента: А – Группа отрицательного контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; В – Группа положительного контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; С – Третья группа (коррекция адеметионином). Скопление лейкоцитов в корковом слое почек (1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. D – Четвертая группа (коррекция соединением «МГ-10»). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

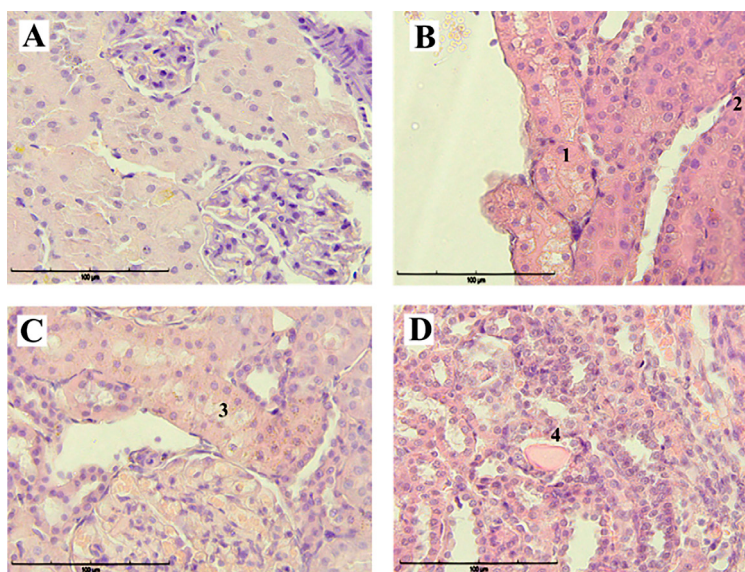


Рис. 4. Микропрепараты почек крыс через 100 дней эксперимента: А – Группа отрицательного контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; В – Мелкие зерна красноватого цвета в проксимальных канальцах (1) с набухшей цитоплазмой эпителиальных клеток и суженным просветом канальцев (2) в группе положительного контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; С – Цитоплазма эпителия канальцев забита белковыми гранулами (3), в группе, где применялась коррекция адеметионином. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; D – Гомогенные отложения розового цвета (4) в эпителии извитых канальцев почки в группе, где применялась коррекция соединением «МГ-10». Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

У крыс, получавших ТАА на фоне коррекции адеметионином, было выявлено помутнение цитоплазмы в большинстве канальцев, стертость клеточных границ и сужение их просветов (рис. 4, С). При большом

увеличении было отмечено, что почечные клубочки не претерпели изменений и имели умеренное кровенаполнение. В цитоплазме клеток наблюдались мелкие зерна красноватого цвета, а в некоторых канальцах сохра-

нались просветы, хотя местами цитоплазма приобретала «пенистый» вид. Также были зафиксированы единичные участки лейкоцитарной инфильтрации.

В группе крыс, получавших ТАА на фоне коррекции соединением «МГ-10», сосудистые клубочки оставались без видимых изменений. Однако в цитоплазме клеток извитых канальцев обнаруживались мелкие розоватые включения. При большом увеличении в эпителиальных клетках фиксировались эозинофильные белковые зерна. Эпителий извитых канальцев на всех полях зрения был набухшим, просветы канальцев сужены, а клеточные границы слабо различимы. Дополнительно в мозговом слое почек были выявлены единичные гомогенные отложения розового цвета в эпителии извитых канальцев (рис. 4, D).

Проведенные исследования свидетельствуют, что хроническое воздействие ТАА приводит к патологическим изменениям в почках крыс. Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые подтверждают, что ТАА является мощным нефротоксином, вызывающим дегенеративные и воспалительные процессы в почках [4, 15].

При гистологической оценке микропрепаратов у всех групп, подвергшихся воздействию ТАА, к концу эксперимента были обнаружены признаки зернистой дистрофии почек, включая набухание цитоплазмы эпителиальных клеток, сужение просвета канальцев и наличие белковых включений. При этом в группе, где применялось соединение «МГ-10», патологические изменения были менее выражены.

Полученные результаты, несмотря на отсутствие статистической значимости, представляют ценность для понимания молекулярных механизмов ответа почечной ткани на токсическое воздействие. Они могут войти в основу для дальнейших исследований в области разработки стратегий фармакологической защиты почек при хронических интоксикациях.

Заключение

Длительное воздействие тиацетамида в дозе 50 мг/кг массы тела вызывает патологические изменения в почках крыс. Отсутствие значимых различий между группами в уровне экспрессии гена *Chekl* не исключает возможных изменений в активности других компонентов системы репарации ДНК. По сравнению с референтным действующим веществом (адеметионином), наиболее эффективным средством медикаментозной коррекции повреждений, индуцированных тиацетамидом, является комплексное соединение оксиметилурацила с ацетилцистеином.

Список литературы

1. Rowe I.A. Lessons from epidemiology: the burden of liver disease // *Dig Dis*. 2017. Vol. 35. P. 304–309. DOI: 10.1159/000456580.
2. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrzaz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J., Murray C.J.L., Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis // *BMC Med*. 2014. Vol. 12. P. 145. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y.
3. Ezhilarasan D. Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2023. Vol. 99. P. 104093. DOI: 10.1016/j.etap.2023.104093.
4. Lim J.Y., Jung W.W., Kim W., Moon K.S., & Sul D. Nephrotoxicity evaluation and proteomic analysis in kidneys of rats exposed to thioacetamide // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12 (1). P. 6837. DOI: 10.1038/s41598-022-11011-3.
5. Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И., Дорошенко Е.М., Гуляй И.Э., Алешик А.Ю., Шалесная С.Я., Курбат М.Н. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020. № 1. С. 90-95. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95.
6. Басалай О.Н., Бушма М.И. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика // *Медицинские новости*. 2017. № 8. С. 7-10. URL: <https://toksicheskie-nefropatii-patogeneze-lechenie-profilaktika.pdf> (дата обращения: 25.02.2025).
7. Zargar S., Alonazi M., Rizwana H., Tanveer A. Wani Resveratrol reverses thioacetamide-induced renal assault with respect to oxidative stress, renal function, DNA damage, and cytokine release in Wistar rats // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019. № 3. P. 1702959. DOI: 10.1155/2019/1702959.
8. Kadir F.A., Kassim N.M., Abdulla M.A. Effect of oral administration of ethanolic extract of *Vitex negundo* on thioacetamide-induced nephrotoxicity in rats // *BMC Complement Altern Med*. 2013. Vol. 13. P. 294. DOI: 10.1186/1472-6882-13-294.
9. Ghanim A.M.H., Farag M.R.T., Anwar M.A., Ali N.A.M., Hawas M.A., Elsallab H.M.E. et al. Taurine alleviates kidney injury in a thioacetamide rat model by mediating Nrf2/HO-1, NQO-1, and MAPK/NF-κB signaling pathways // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2022. Vol. 100 (4). P. 352–360. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0488.
10. Elbaset M.A., Mohamed B.M.S.A., Gad S.A., Sherif M.A., Tuba E., Sahar S.A. et al. Erythropoietin mitigated thioacetamide-induced renal injury via JAK2/STAT5 and AMPK pathway // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13 (1). P. 14929. DOI: 10.1038/s41598-023-42210-1.
11. Mekawy D.M., Sabry D., Sabry R.M., Abozeid N.F. Silymarin and MSC-exosomes ameliorate thioacetamide-evoked renal fibrosis by inhibiting TGF-β/SMAD pathway in rats // *Molecular Biology Reports*. 2024. Vol. 51 (1). P. 529. DOI: 10.1007/s11033-024-09343-6.
12. Elnajjar N., Abdelrahman S.M., Marei A.M., Marei Y.M., Elsharkawy S. Prophylactic Resveratrol Ameliorates Thioacetamide Hepatotoxicity in A Dose-Dependent Fashion Through the Regulation of Gene Expression Levels of MiR-155 and MiR-21 // *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, F. Toxicology & Pest Control*. 2022. Vol. 14 (2). P. 157–170. DOI: 10.21608/eajbsf.2022.272162.
13. Beck H., Nähse V., Larsen M.S., Groth P., Clancy T., Lees M. et al. Regulators of cyclin dependent kinases are crucial for maintaining genome integrity in S phase // *J. Cell Biol*. 2010. Vol. 188. P. 629–638. DOI: 10.1083/jcb.200905059.
14. Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В. и др. Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии // *Гигиена и санитария*. 2022. № 101 (9). С. 1098–1102. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102.
15. Silva F.G. Chemical-induced nephropathy: a review of the renal tubulointerstitial lesions in humans // *Toxicologic pathology*. 2004. Vol. 32 (2). P. 71–84. DOI: 10.1080/01926230490457530.

УДК 618.14-006.6

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 И 18 ТИПОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В КЫРГЫЗСТАНЕ

¹Юрьева В.С., ¹Ахматова А.Т., ²Цопова И.А.¹Кыргызский государственный университет имени Ж. Баласагына, Бишкек,
e-mail: vitoora.yu@yandex.com, aygul-akhmatova@mail.ru;²Учебный центр «АкваЛаб», Бишкек, e-mail: tsopovaira@yandex.ru

В Кыргызстане очень актуально проведение профилактических мероприятий для снижения заболеваемости раком шейки матки путем системного скрининга, ранней диагностики предраковых процессов и вакцинации, так как на 1000 женщин приходится 20,4 случая рака шейки матки. Исследование, проведенное в 2023–2024 гг., имело целью изучить распространенность вируса папилломы человека генотипов 16 и 18 у женщин репродуктивного возраста в Кыргызстане и связь между выявленными генотипами вируса папилломы человека и патологией шейки матки различной степени тяжести по данным цитологического исследования для своевременного проведения профилактических мероприятий. Когорта обследуемых состояла из 1000 женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Бишкеке. Проводили морфологический анализ мазков из шейки матки и тестирование на вирус папилломы человека методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Из полученных данных видно, что типы 16 и 18 вируса папилломы человека довольно часто встречаются у женщин репродуктивного возраста, причем больше в возрастных группах от 20 до 25 лет, где доминирует 18 тип, и от 31 года до 35 лет, где преобладает тип 16. При этом установлено, что основная масса обследованных женщин имеют цитологическое заключение «без патологических изменений», но при этом у части из них обнаружено присутствие вируса папилломы человека типов 16 и 18.

Ключевые слова: цитологическое исследование, рак шейки матки, скрининг рака шейки матки, женщины, вирус папилломы человека, репродуктивный возраст

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES 16 AND 18 AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN KYRGYZSTAN

¹Yureva V.S., ¹Akhmatova A.T., ²Tsopova I.A.¹Kyrgyz National University named after J. Balasagyn, Bishkek,
e-mail: vitoora.yu@yandex.com, aygul-akhmatova@mail.ru;²Training center AquaLab, Bishkek, e-mail: tsopovaira@yandex.ru

In Kyrgyzstan, preventive measures to reduce the incidence of cervical cancer through systemic screening, early diagnosis of precancerous processes and vaccination are very important, as there are 20.4 cases of cervical cancer per 1000 women. The study, conducted in 2023–2024, had the following goal: to study the prevalence of human papillomavirus genotypes 16 and 18 in women of reproductive age in Kyrgyzstan and the relationship between the identified genotypes of human papillomaviruses and cervical pathology of varying severity according to cytologic studies for timely implementation of preventive measures. The study cohort consisted of 1000 women of reproductive age living in Bishkek. We conducted morphocytological analysis of cervical smears and human papillomavirus testing by real-time polymerase chain reaction. From the obtained data we can see that 16 and 18 types of human papillomavirus are quite often found in women of reproductive age, and more in the age groups from 20 to 25 years, where 18-type dominates, and from 31 to 35 years, where 16-type predominates. At the same time, it was found that the bulk of the examined women have cytologic findings without pathologic changes, but at the same time the presence of human papillomavirus types 16 and 18 was detected in some of them.

Keywords: cytologic screening, cervical cancer, cervical cancer screening, human papillomavirus, women, reproductive age

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, опубликованных 17 ноября 2023 г., рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности видом рака у женщин во всем мире и занимает 2 место по смертности среди рака у женщин возрасте от 20 до 40 лет. Кыргызстан входит в группу риска по РШМ, и, по данным Национального центра онкологии и гематологии, примерно у 600 женщин, проживающих в Кыргызской Республике, ежегодно развивается рак шейки матки, причем

у 300 из них болезнь заканчивается летальным исходом [1–3].

Рост заболеваемости раком шейки матки обусловлен множеством факторов: поведенческих (раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров и т.п.), иммунных (наличие ВИЧ). В большом количестве РШМ пусковым моментом является заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ), а фундаментальное исследование Харальда цур Хаузена, за которое он удостоен Нобелевской премии (2008 г.), доказывает прямую связь между носительством ВПЧ 16-го и 18-го типов и РШМ [4, 5].

В Кыргызстане, как и во многих странах мира, в соответствии с Клиническими протоколами, ISO (International Organization for Standardization) и международными рекомендациями проводятся скрининги для ранней диагностики РШМ, которые благодаря стандартизованному подходу, хорошей организации скрининга, доступности к чувствительным и специфическим методам, а также просветительской работе и своевременной информированности населения очень продуктивны [4]. Однако в Кыргызстане такие мероприятия нерегулярны, проводятся в рамках международных программ или силами инициативных групп.

Современная ранняя лабораторная диагностика РШМ методически основана на двух основных подходах – цитологическое исследование мазков из шейки матки с окраской по Папаниколау и оценкой по классификации Bethesda (BC), и молекулярно-генетическое исследование на носительство ВПЧ (с определением типа и количества копий вируса, в случае необходимости). При этом доказано, что из известных на сегодня более 200 типов ВПЧ есть группа высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 типы) и низкого (6, 11, 40, 42, 44, 45, 61, 70, 72, 81, 108 типы) [5]. По данным многих литературных источников вирусы ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 выявлены в 99,7% случаев при биопсии РШМ, при плоскоэпителиальных поражениях и аденокарциномах [6].

В соответствии с BC основным вариантом предраковых поражений шейки матки является цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), или плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (Squamous Intraepithelial Lesion – SIL). SIL может быть низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени выраженности и инвазивный РШМ (*cr in city*) [7]. Есть данные, что при LSIL в 10% наблюдений происходит прогрессия только до HSIL, тогда как при HSIL у 10% женщин через 10–20 лет развивается инвазивный РШМ [8, 9]. Особого внимания требуют пациентки с морфологическим диагнозом по BC – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (Atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US) и атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL – ASC-H). Женщины без каких-либо изменений при цитологическом исследовании относятся к категории отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM) по BC.

Таким образом, с учетом доказанной прямой связи между ВПЧ и предраковыми заболеваниями шейки матки, а также онкогенным потенциалом ВПЧ-16 и ВПЧ-18 актуальным представляется изучение распространенности этих типов в популяции женщин репродуктивного возраста в Кыргызской Республике.

Цель исследования – оценить распространенность ВПЧ генотипов 16 и 18 у женщин репродуктивного возраста в Кыргызстане и связь между выявленными генотипами ВПЧ и патологией шейки матки различной степени тяжести по данным цитологического исследования для своевременного проведения профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Провели цитологическое исследование и ВПЧ-тест у 1000 женщин репродуктивного возраста, которые ранее не обследовались. Из них составлены четыре группы: 1 гр. – 20–25 лет; 2 гр. – 26–30 лет; 3 гр. – 31–35 лет; 4 гр. – 36–40 лет.

Взятие биологического материала происходило из зоны трансформации между эндо-/экзоцервиксом специальной цитощеткой в транспортную среду (метод жидкостной цитологии) с последующим получением слайдов посредством работы на цитоцентрифуге и окраской по Папаниколау (Биовитрум, Москва). Исследование цитопрепаратов проводилось путем микроскопии с оценкой по классификации Bethesda (2014).

ВПЧ-тестирование осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (ДНК-Технология, Россия). Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica (2021).

Подсчет данных по распространенности заболеваний был подсчитан по формуле

$$P = N_{\text{общ}} / N_{\text{инф}} \times 100\%,$$

где $N_{\text{общ}}$ – общее число женщин в исследуемой группе, а $N_{\text{инф}}$ – число женщин, у которых выявлен ВПЧ.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены женщины, которые по анализу клинико-анамнестических данных были отнесены к популяции условно здоровых: 24 женщины (2,4%) указали раннее начало половой жизни (до 18 лет), 21 (2,1%) – большое количество половых партнеров (4 и более), 4 (0,4%) практиковали анальный секс. Для минимизации

зации влияния различных физиологических факторов смещения и получения более достоверных результатов когорта обследуемых женщин имела распределение по возрастам таким образом, что каждая группа состояла практически из одинакового количества пациенток (рис. 1).

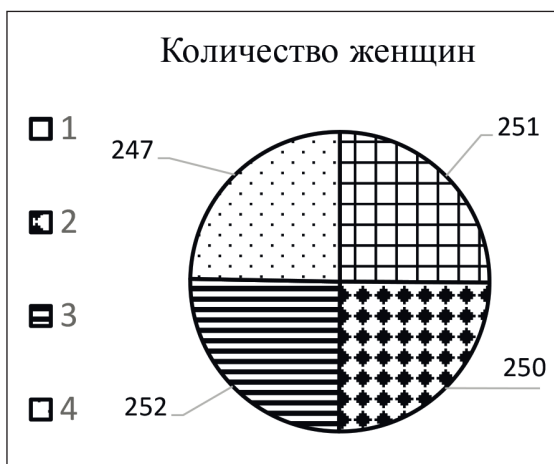


Рис. 1. Распределение обследуемых женщин по возрастам
Источник: составлено авторами

Первый этап исследования включал проведение цитологического исследования мазков из цервикального канала с оценкой по классификации Bethesda (2014). По ана-

лизу полученных цитологических заключений были сформированы 5 групп женщин: группа А (NILM) – 887 пациенток, группа В (ASC-US) – 58, группа С (LSIL) – 40, группа Д (ASC-H) – 10, группа Е (HSIL) – 5 (рис. 2). Кроме этого, в каждой цитологической группе определено соотношение женщин по возрастам.

В результате исследования выявлена относительно невысокая частота выявления изменений в цитогармах из эпителия шейки матки. На рис. 2 видно, что 88,7% всех обследуемых женщин, при цитологическом исследовании были отнесены к группе А и имели заключение NILM, в которой основная возрастная представленность – 26–30 лет. Группа В составила 5,8%, где 24 пациентки были в возрасте 20–25 лет. В группу С, которая составила 4,0% вошли женщины всех возрастов в одинаковом соотношении, но с преобладанием возраста 31–35 лет. Следует отметить, что при работе с цитопрепаратами пациенток из этой группы требовалась настороженность, так как именно среди женщин с заключением LSIL чаще всего есть вероятность обнаружения предраковых изменений. Группа Д включала лишь 1,0% женщин, что подчеркивает редкость этого состояния. В группу Е было отнесено 0,5% женщин, к которым должен быть особый подход, так как риск прогрессирования к инвазивной патологии здесь наиболее высок.

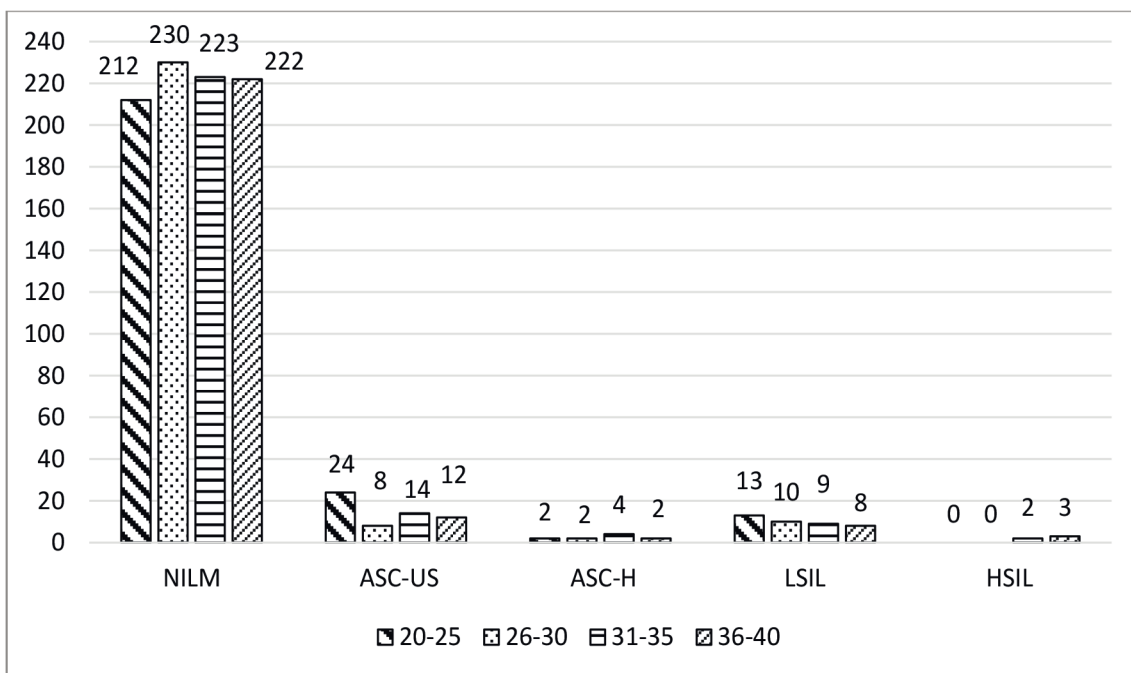


Рис. 2. Распределение женщин по результатам цитологического исследования и возрастам
Источник: составлено авторами

Распределение женщин с положительным ВПЧ-тестом
в зависимости от цитологического заключения

Группы	А (N = 887)		В (N = 58)		С (N = 40)		Д (N = 10)		Е (N = 5)	
	Количество пациенток с ВПЧ									
	16+	18+	16+	18+	16+	18+	16+	18+	16+	18+
1	21	9	1	1	–	1	–	–	–	–
2	21	1	–	–	–	2	–	–	–	–
3	15	2	1	–	3	–	–	1	–	2
4	7	3	2	–	–	–	2	–	2	1

Источник: составлено авторами.

Следующим этапом исследования было проведение молекулярно-биологического скрининга, проведен который был методом ПЦР в реальном времени. ВПЧ-тест позволил распределить женщин когорты по наличию или отсутствию в их биоматериале ВПЧ-16 или ВПЧ-18 (таблица).

По данным исследования видно, что вирусы 16 и 18 типов имеют различную представленность в когорте пациентов в зависимости от возраста и изменений в морфологии клеток при цитологическом мониторинге. Так, положительный результат при ВПЧ-тестировании отмечен у 98 (9,8%) обследуемых женщин, причем преобладал ВПЧ-16, который был диагностирован у 74 пациенток (7,4%). Для оценки соотношения женщин с положительным результатом ВПЧ-теста в зависимости от возраста и цитологического заключения была составлена таблица.

Из таблицы видно, что при цитологическом исследовании 16% женщин с положительным ВПЧ-тестом отнесены к категории LSIL; 2% имели HSIL. Цитологическое заключение 23,2% женщин с наличием ВПЧ характеризовалось как ASC-US, 4% женщин с обнаруженным ВПЧ при ПЦР исследовании были отнесены к группе с ASC-H, а 69% имели цитологическую картину NILM. В группах С и Д 14,3% обследованных имели положительный результат на ВПЧ при исследовании методом ПЦР. Необходимо подчеркнуть, что женщины без морфологических изменений в цитологической картине отделяемого из шейки присутствуют в указанной выше структуре и показывают положительные результаты ВПЧ-теста в 8,9% случаев, то есть у 79 пациенток.

В самой многочисленной по результатам цитологического исследования группе А была выявлена максимальная распространенность ВПЧ-16 и ВПЧ-18, а наибольшее количество женщин вошли в возрастные

группы 1 и 2, в которых ВПЧ-16 обнаружен у 42 пациенток. Настораживает такой факт, что у 8 пациенток из группы 1А, то есть в 3,6% было определено носительство ВПЧ-16 и ВПЧ-18 одновременно. Также присутствие обоих типов ВПЧ было обнаружено в группе 3.А у 2 пациенток, что видно на рис. 3.

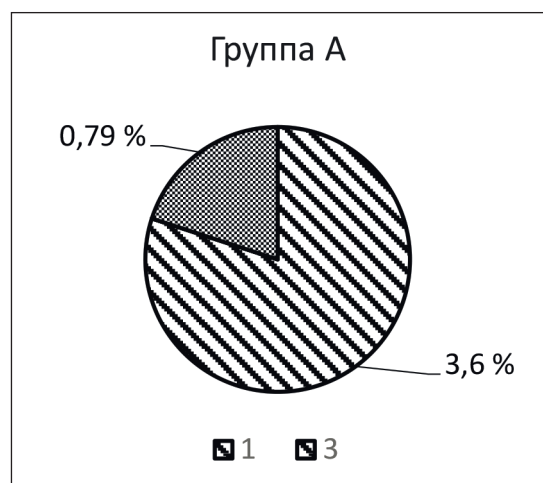


Рис. 3. Распределение женщин различных возрастных групп с нормой по цитологическому заключению, имеющих ВПЧ-16 и ВПЧ-18 по результатам ПЦР

Источник: составлено авторами

В группе С, при рассмотрении таблицы, видно преобладание ВПЧ-18, который, по литературным источникам, наиболее агрессивен по течению заболевания, но встречается реже, чем ВПЧ-16, который считается более канцерогенным по частоте встречаемости в онкогенных процессах. Наличие одного из двух изучаемых типов ВПЧ обнаружено у 3 представительниц возрастных групп 1 и 2 (в возрасте от 20 до 36 лет), что указывает на потенциально высокий

риск развития предраковых состояний и рака шейки матки в этой когорте.

В группах Д и Е ВПЧ-16 или ВПЧ-18 были обнаружены исключительно у женщин из третьей и четвертой возрастных групп. Это может быть следствием позднего обращения за медицинской помощью, отсутствием жалоб со стороны пациенток или явных признаков заражения ВПЧ, что подчеркивает важность дальнейшего информирования и просвещения о рисках, связанных с инфекциями ВПЧ, необходимость организации и проведения скринингов и профилактических медосмотров.

Наибольшая распространенность ВПЧ-16 и ВПЧ-18, которая составляет 35,85 женщин на 1000 обследуемых, наблюдается в возрастной группе 20–25 лет. Отметим, что 98,7% процентов представительниц этой группы отнесены к категории А, то есть NILM при цитологическом исследовании. Вероятнее всего это связано с более активной половой жизнью и меньшей иммунной защитой, а также не исключает, что часть молодых девушек не получали или отказались от вакцинации.

С возрастом частота выявления ВПЧ-16 и ВПЧ-18 снижается, но в когорте появляются женщины с изменениями в цитологической картине ASC-UC, LSIL, ASC-H и HSIL. Распространенность ВПЧ-16 и ВПЧ-18, которая составляет 12 женщин у представительниц возрастных групп 3 и 4, может свидетельствовать о естественном иммунном ответе организма, что подтверждается научными данными последних лет.

Стоит отметить, что атипия и дисплазии, в группах цитологического исследования В и С, которые встречаются в 2,7% в молодых возрастных группах 1 и 2, не всегда имеют ассоциацию с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. Тяжелая дисплазия, в группах по цитологии Д и Е, чаще выявляется в старших возрастных группах (3 и 4), что может быть связано с длительным персистированием вируса в организме, слабым иммунным ответом, недавним заражением или другими факторами.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что 88,7% из обследованных женщин репродуктивного возраста, проживающих в Кыргызстане, имеют цитологическое заключение «без патологических изменений». У 7,9% женщин из этой когорты обнаружено присутствие вирусов

папилломы человека типов 16 и/или 18, которые больше распространены в возрастных группах от 20 до 25 лет, где доминирует 18-й тип. Второй пик распространенности отмечен у женщин в возрасте от 31 года до 35 лет, где преобладает ВПЧ-16.

Следовательно, во всех регионах Кыргызстана необходимо организовать, а там, где они уже проводятся усилить скрининговые программы для молодых женщин с целью раннего выявления ВПЧ и предраковых состояний, активнее проводить информационные мероприятия по вакцинации. В старших возрастных группах важно, в соответствии с клиническими протоколами и международными рекомендациями, проводить регулярный мониторинг пациенток с выявленными дисплазиями, особенно при наличии ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Список литературы

1. ВОЗ – Кыргызстан: сводные данные о раке шейки матки. Электронный ресурс URL: <https://www.who.int/ru/publications/m/item/cervical-cancer-kgz-country-profile-2021> (дата обращения: 25.01.2025).
2. Жумагулова Г. Доказательная база. Электронный ресурс. URL: <https://privivka.kg/bez-rubriki/dokazatelnaya-baza/> (дата обращения: 25.01.2025).
3. Курманов Р.А., Кибец Е.А., Адылбаева В.А., Максумова Э.М., Цопова И.А., Абаева Т.А. Образование как один из ресурсов снижения смертности от рака шейки матки и молочной железы // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2023. Т. 23, № 1. С. 45–48.
4. Букуев Н.М., Юсуфова М.А., Султангазиева Б.Б., Макиева К.Б., Токтаналиева А.Н., Турдиев Н.А. Статистика онкогинекологических заболеваний в Кыргызской Республике // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2021. Т. 21, № 9. С. 32–36.
5. Хрянин А.А., Тапильская Н.И., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 5, № 19. С. 719–728.
6. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J Pathol. 1999. Vol. 189. № 1. P. 12–19.
7. Михетько А.А. и др. Скрининг, цитологическая диагностика и тактика ведения больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Методическое пособие. 2018. С. 15–16.
8. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W., Kehar R., Gandhi S., Chen Y., Cheung A., Hopkins J., Khatib R., Ma B., Mustafa A.A., Lloyd N., Wu D., Broutet N., Schünemann H.J. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia // Int J Gynaecol Obstet. 2016. Vol. 132, Is. 3. P. 266–271.
9. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M., Rzepka R. Perspectives in HPV Secondary Screening and Personalized Therapy Basing on Our Understanding of HPV-Related Carcinogenesis Pathways // Mediators Inflamm. 2020. Vol. 2607594.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.155.194-053.2(470)

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНЕМИИ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ**

Кашевская В.М., Полехина Н.Н.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»,

Орел, e-mail: lera.kashevskaya@yandex.ru

Анемия – одна из наиболее распространенных патологий, требующих своевременной диагностики. Целью статьи является исследование роли биохимических маркеров в диагностике анемии у детей раннего возраста, выявление их значимости для раннего обнаружения патологии и оценка перспектив их применения в клинической практике. Проведен анализ научной литературы последних десяти лет, взятый из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ. Особое внимание уделено таким маркерам, как ферритин, трансферрин, гемоглобин и общий железосвязывающий потенциал сыворотки крови. В обзор включались публикации с размером выборки не менее 50 детей до 5 лет. Результаты анализа подтвердили высокую информативность ферритина и трансферрина для выявления ранних, в том числе латентных, форм железодефицита. Отмечена важность оценки коэффициента насыщения трансферрина и общего железосвязывающего потенциала сыворотки для дифференциальной диагностики анемии. Установлено, что комбинация данных биохимических маркеров превосходит традиционные методы диагностики, основанные лишь на уровне гемоглобина. В заключении подчеркнута необходимость внедрения комплексных диагностических подходов, что позволит минимизировать ошибки диагностики, повысить эффективность терапии анемии у детей раннего возраста, предотвратить развитие осложнений, обеспечить нормальное развитие ребенка.

Ключевые слова: анемия, биохимические маркеры, ферритин, трансферрин, гемоглобин, железо, общий железосвязывающий потенциал сыворотки крови (ОЖСС), лабораторная диагностика

**BIOCHEMICAL MARKERS OF ANEMIA IN YOUNG CHILDREN:
MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS**

Kashevskaya V.M., Polekhina N.N.

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, e-mail: lera.kashevskaya@yandex.ru

Anemia is one of the most common pathologies that require timely diagnosis. The aim of the article is to study the role of biochemical markers in diagnosing anemia in young children, to determine their significance for early detection of pathology, and to evaluate the prospects for their use in clinical practice. An analysis of scientific literature published in the last ten years was conducted, sourced from PubMed, Scopus, Web of Science, and RINC databases. Particular attention was paid to markers such as ferritin, transferrin, hemoglobin, and the total iron-binding capacity of serum. Publications included in the review had sample sizes of at least 50 children under the age of 5. The analysis confirmed the high informativeness of ferritin and transferrin in detecting early and latent forms of iron deficiency. The importance of evaluating transferrin saturation coefficient and total iron-binding capacity for the differential diagnosis of anemia was noted. It was established that the combination of these biochemical markers surpasses traditional diagnostic methods based solely on hemoglobin levels. The conclusion emphasizes the need to introduce comprehensive diagnostic approaches to minimize diagnostic errors, improve the effectiveness of anemia therapy in young children, prevent the development of complications, and ensure the normal development of the child.

Keywords: anemia, biochemical markers, ferritin, transferrin, hemoglobin, iron, total serum iron-binding potential (TSIP), laboratory diagnosis

Введение

Анемия у детей раннего возраста представляет собой одну из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в педиатрической практике. Данное состояние характеризуется снижением уровня гемоглобина и/или числа эритроцитов, что приводит к гипоксии тканей и нарушению биохимических реакций основных процессов организма человека [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемия затрагивает до 40% детей в возрасте до пяти лет, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [2, с. 143].

В последние годы наблюдается рост частоты данной патологии и в экономически развитых странах, что обусловлено изменением пищевых привычек, дефицитом железа и других микроэлементов, а также рядом хронических заболеваний [3].

Основные причины развития анемии в детском возрасте включают алиментарный дефицит железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, врожденные аномалии кроветворной системы, хронические воспалительные процессы, а также повышенные потребности организма в период интенсивного роста [4]. Анемия, развивающаяся в первые годы жизни, оказывает значительное влия-

ние на когнитивное и физическое развитие ребенка, что делает раннюю диагностику и коррекцию данной патологии крайне важной задачей [5].

Важную роль в диагностике и мониторинге анемии играют биохимические маркеры. Они позволяют не только оценить наличие и степень тяжести анемического синдрома, но и провести дифференциальную диагностику его причин [6, с. 347]. Наиболее значимыми среди них являются уровень ферритина, как маркера «депо» железа в организме, трансферрина, отражающего транспорт доступного железа, и гемоглобина, характеризующего уровень кислородной емкости крови. Использование этих показателей в клинической практике способствует своевременному выявлению нарушений, что особенно актуально для предотвращения осложнений анемии [7].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике анемии, остаются нерешенными вопросы, связанные с ранним выявлением латентных форм дефицита железа, повышением чувствительности и специфичности лабораторных тестов, а также их доступностью в условиях повседневной педиатрической практики [8]. Изучение современных подходов к применению биохимических маркеров в диагностике анемии у детей раннего возраста представляется актуальным и значимым для повышения эффективности медицинской помощи детям [9].

Цель исследования – проанализировать роль биохимических маркеров в диагностике анемии у детей раннего возраста, выявить их значимость для раннего обнаружения патологии и оценить перспективы применения в клинической практике при сочетанной лабораторной диагностике патологии.

Материалы и методы исследования

Для исследования был проведен анализ научной литературы, опубликованной за последние 10 лет, с акцентом на биохимические маркеры анемии у детей раннего возраста. Источники включали статьи из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ. Поиск проводился в период с 2013 по 2023 г. с использованием ключевых слов «анемия у детей», «биохимические маркеры», «гемоглобин», «ферритин», «трансферрин», «общий железосвязывающий потенциал» и «дети раннего возраста». Всего было проанализировано 116 источников, из них 25 включены в итоговый список литературы. Основное внимание уделялось уровням ферритина, трансферрина, гемоглобина, а также общему железосвязывающему потенциалу сыворотки крови.

Критерии отбора: включались работы с данными о чувствительности и специфичности маркеров, исследования с выборкой ≥ 50 чел., статьи, посвященные диагностике анемии у детей до 5 лет. Исключались публикации с недостаточными данными или фокусом на взрослую популяцию. Методы анализа: изучались подходы к интерпретации биохимических анализов, использование референсных значений, а также современные методы, такие как хемилюминесцентный и иммуноферментный анализ.

При проведении анализа руководствовались современными принципами подготовки систематических обзоров в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [10]. Результаты обобщались с помощью описательной статистики. Данный подход позволил выделить наиболее информативные биохимические маркеры для диагностики анемии в педиатрии.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании проведенного анализа выявлены ключевые биохимические маркеры, которые имеют первостепенное значение в диагностике анемии у детей раннего возраста. Рассмотрение их диагностической и прогностической ценности позволяет сформировать теоретическую основу для разработки более точных и чувствительных методов выявления данного состояния [11].

Ферритин, как один из центральных маркеров, отражает уровень запасов железа в организме. Его значение особенно важно для диагностики латентных форм дефицита железа, которые не сопровождаются клиническими симптомами. У детей раннего возраста, особенно в первые месяцы жизни, уровень ферритина тесно связан с запасами железа, накопленными во внутриутробном периоде. Нормальные показатели ферритина в этой возрастной группе варьируются в пределах 30–100 мкг/л [12]. Снижение уровня ниже 15 мкг/л позволяет диагностировать железодефицитное состояние, даже при нормальном уровне гемоглобина. Однако ферритин является острофазовым белком, и его уровень может быть повышен при воспалительных процессах, что существенно затрудняет интерпретацию результатов. Таким образом, для повышения точности диагностики рекомендуется оценивать ферритин в сочетании с другими маркерами [13].

Трансферрин, белок, ответственный за транспорт железа, также важен в диагностике анемии. Повышение уровня трансфер-

рина, особенно в сочетании с низким коэффициентом насыщения ($< 16\%$), указывает на дефицит железа. Это связано с компенсаторным увеличением синтеза в условиях недостатка железа. При этом нормальные значения коэффициента насыщения трансферрина составляют 20–45% [14]. Снижение данного показателя часто сопровождается железодефицитную анемию и позволяет диагностировать ее даже на доклинической стадии. Комбинация анализа уровня трансферрина и ферритина увеличивает чувствительность диагностики, что делает этот

подход оптимальным для использования в педиатрической практике [15, с.76].

Гемоглобин традиционно остается основным маркером диагностики анемии, так как диагностика возможной анемии начинается с обнаружения снижения этого показателя в сыворотке крови при лечении вирусного или инфекционного заболевания у ребенка [16]. Однако его значение ограничивается поздними стадиями заболевания, когда снижение уровня гемоглобина (< 110 г/л у детей до 5 лет) уже свидетельствует о развившемся анемическом синдроме.

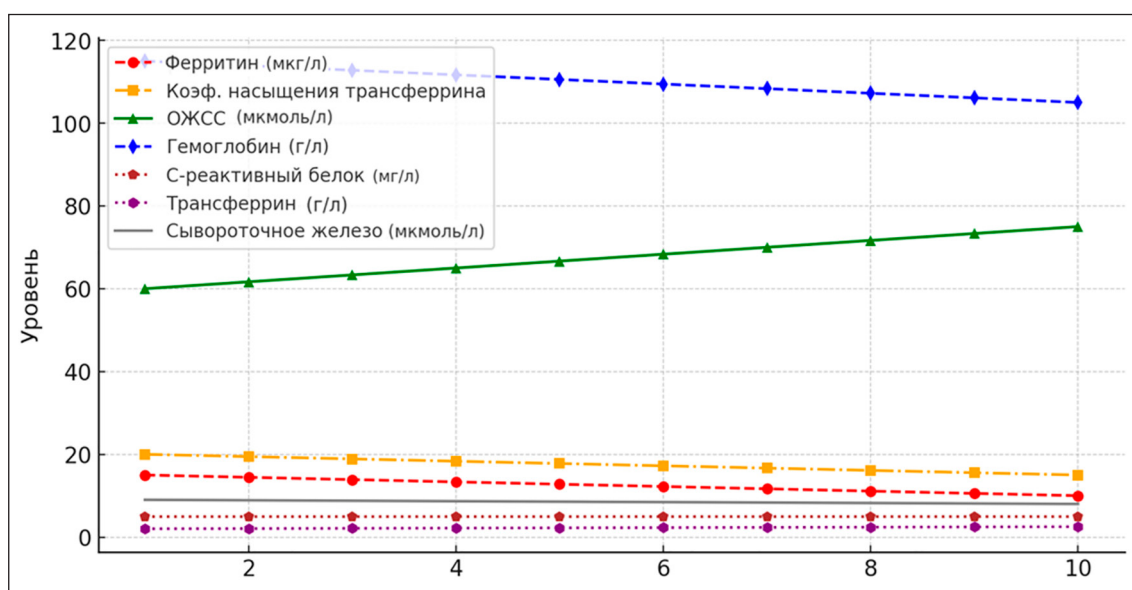


Рис. 1. Профиль патологии – Железодефицитная анемия
Источник: составлено авторами на основе [23]

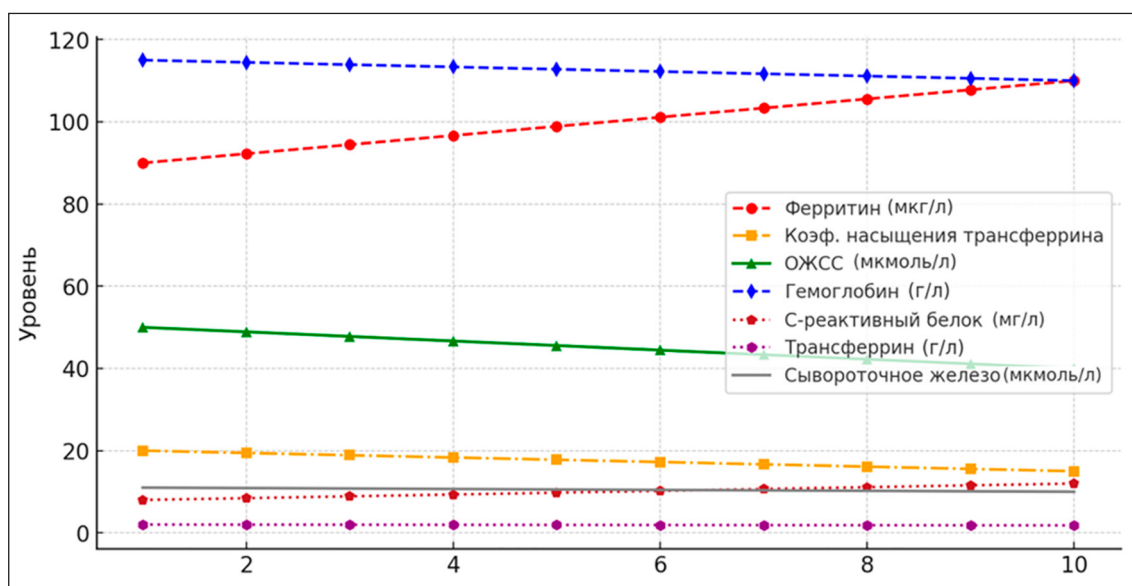


Рис. 2. Профиль патологии – Анемия хронического заболевания
Источник: составлено авторами на основе [24]

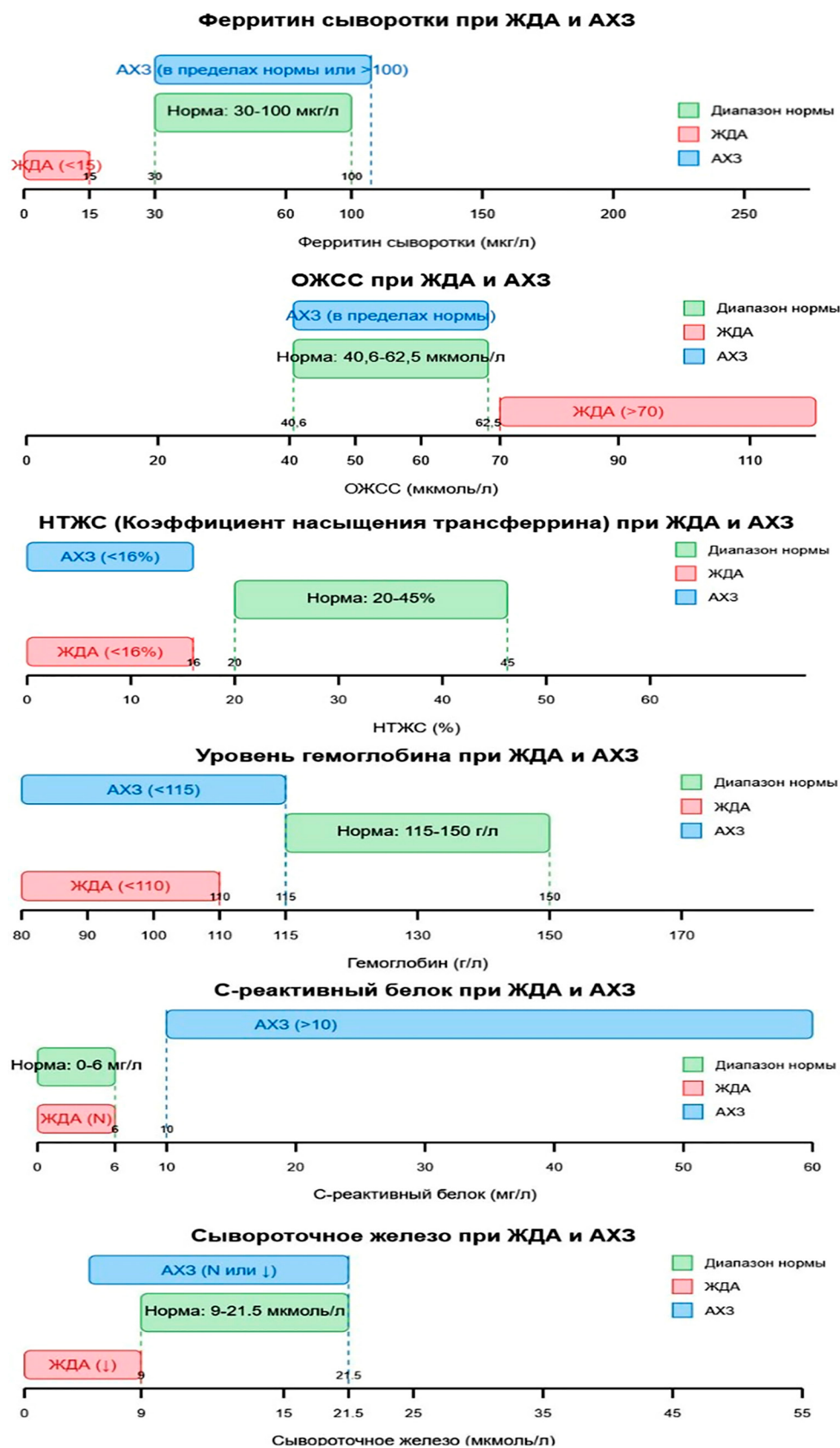


Рис. 3. Дифференциальные биохимические маркеры анемий
 Источник: составлено авторами на основе [25]

На ранних этапах дефицита железа уровень гемоглобина может оставаться в пределах нормы, что требует использования дополнительных лабораторных маркеров для выявления скрытых нарушений [17, с. 182]. Общий железосвязывающий потенциал сыворотки крови (ОЖСС) представляет собой еще один информативный маркер, который отражает способность сыворотки связывать железо [18]. Повышение ОЖСС (> 70 мкмоль/л) указывает на истощение запасов железа и является важным диагностическим критерием. В сочетании с уровнем ферритина и коэффициентом насыщения трансферрина ОЖСС позволяет не только диагностировать анемию, но и проводить ее дифференциальную диагностику, что особенно актуально в условиях полиморбидности у детей [19, с. 64].

Среди дополнительных маркеров стоит выделить уровень сывороточного железа, который показывает текущее содержание железа в крови. Однако его диагностическая ценность ограничена из-за суточных колебаний и влияния на показатели различных физиологических и патологических факторов [20, с. 15]. Поэтому определение уровня С-реактивного белка (СРБ) важно для оценки воспалительных процессов, которые могут маскировать истинный уровень ферритина. Учет уровня СРБ позволяет более точно интерпретировать показатели ферритина и минимизировать риск гипердиагностики [21, с. 5].

По биохимическим показателям представленных маркеров можно не только подтверждать наличие анемии, но и определять ее тип. Например, железодефицитная анемия характеризуется снижением уровня ферритина, коэффициента насыщения трансферрина и увеличением ОЖСС (рис. 1), тогда как анемия хронического заболевания сопровождается нормальными или повышенными уровнями ферритина и снижением коэффициента насыщения трансферрина (рис. 2). Это различие позволяет проводить дифференциальную диагностику и назначать адекватное лечение (рис. 3) [22].

Сравнение традиционных методов диагностики, основанных на оценке уровня гемоглобина, с современными подходами, включающими анализ нескольких биохимических маркеров, показывает преимущество последних. Использование комбинации ферритина, трансферрина и ОЖСС позволяет выявлять анемию на ранних стадиях, когда коррекция состояния наиболее эффективна. Кроме того, обоснование применения данных маркеров формирует основу для внедрения персонализированного подхода к диагностике и лечению анемии

у детей раннего возраста, что в перспективе может существенно повысить качество медицинской помощи данной группе пациентов [26].

Заключение

Таким образом, анемия у детей раннего возраста остается одной из наиболее распространенных патологий, оказывающих значительное влияние на их физическое и когнитивное развитие. Анализ современных научных данных показал, что использование биохимических маркеров, таких как ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина и общий железосвязывающий потенциал сыворотки крови, играет ключевую роль в ранней диагностике и мониторинге данного состояния. Эти маркеры позволяют не только выявлять анемию на доклинических стадиях, но и проводить ее дифференциальную диагностику, что особенно важно для подбора адекватной терапии.

Современные методы лабораторной диагностики, основанные на комплексной оценке биохимических показателей, значительно превосходят традиционные подходы, ограниченные анализом уровня гемоглобина. Использование комбинации маркеров позволяет минимизировать риск гипо- и гипердиагностики, что особенно актуально в условиях полиморбидности у детей. Однако остаются нерешенными вопросы, связанные с доступностью высокоточных методов анализа и стандартизацией референсных значений для различных возрастных групп.

Внедрение новых технологий, таких как протеомика и метаболомика, открывает перспективы для создания персонализированных подходов к диагностике и лечению анемии. Эти методы могут значительно повысить чувствительность и специфичность лабораторных исследований, обеспечивая более глубокое понимание патогенеза анемии и ее влияния на организм ребенка.

Дальнейшие исследования в области применения биохимических маркеров в педиатрической практике являются приоритетным направлением для совершенствования диагностики и профилактики анемии у детей. Разработка и внедрение комплексных диагностических алгоритмов с использованием современных технологий позволит улучшить качество медицинской помощи, повысить эффективность лечения и снизить риск развития осложнений у детей раннего возраста.

Список литературы

1. Gwetu T.P., Chhagan M.K., Taylor M., Kauchali S., Craib M. Anaemia control and the interpretation of biochemical

tests for iron status in children // BMC Res Notes. 2017. Vol. 10, Is. 163. DOI: 10.1186/s13104-017-2472-5.

2. Детская гематология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geotar.ru/lots/Q0128773.html> (дата обращения: 11.02.2025).

3. Верещагина В.С., Зауралов Е.О., Раздолькина Т.И., Науменко Е.И. Особенности железодефицитной анемии у детей раннего возраста города Саранска // Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 42–47. URL: <https://ncsa.ru/upload/iblock/eb3/acpkvzemrvaq0ucmch2g1p8xaidv36qj.pdf> (дата обращения: 11.02.2025).

4. Кувшинников В.А., Шенец С.Г., Стадник А.П. Дефицитные анемии у детей: учебно-методическое пособие. 2-е изд., перераб. Минск: БГМУ, 2023. 44 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://ru.z-library.sk/book/3257316/00e07b/Дефицитные-анемии-у-детей.html> (дата обращения: 15.02.2025).

5. Armitage A.E., Moretti D. The importance of iron status for young children in low- and middle-income countries: a narrative review // *Pharmaceuticals* (Basel). 2019. Vol. 12 (2). DOI: 10.3390/ph12020059.

6. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geotar.ru/lots/NF0014583.html> (дата обращения: 15.04.2025).

7. Стуков Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 264 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medkniga.by/index.php/spetsialnosti/vnutrennie-bolezni/gematologiya/anemii-klinika-diagnostika-i-lechenie-detail> (дата обращения: 15.02.2025).

8. Mattiello V., Schmutz M., Hengartner H., von der Weid N., Renella R. SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group // *European Journal of Pediatrics*. 2020. № 179 (4). P. 527–545. DOI: 10.1007/s00431-020-03597-5.

9. Чагарова А.Т. Анемии у детей. Дифференциальная диагностика, тактика лечения: учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия» к разделу дисциплины «Факультетская педиатрия». Черкесск: БИЦ–СКГА, 2024. 124 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://ncsa.ru/upload/iblock/eb3/acpkvzemrvaq0ucmch2g1p8xaidv36qj.pdf> (дата обращения: 04.02.2025).

10. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.prisma-statement.org> (дата обращения: 04.02.2025).

11. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демидов В.Г., Скобин В.Б., Журин О.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом витамина В12 у детей. М., 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files> (дата обращения: 04.02.2025).

12. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации / Ред. совет: Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов, Федерация лабораторной медицины. 2020. 34 с. [Электронный ресурс]. URL: https://labdep.com/storage/editor/JDA_2021_klin_rek.pdf (дата обращения: 12.02.2025).

13. Жорова В.Е. Частота и распространенность железодефицитной анемии // *Медицинский совет*. 2018. № 13. С. 78–81. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-78-81.

14. Finkelstein J.L., Fothergill A., Hackl L.S., Haas J.D., Mehta S. Iron biofortification interventions to improve iron status and functional outcomes. 2019. № 78. P. 197–20. DOI: 10.1017/S0029665118002847.

15. Рукавицын О.А. Национальное руководство. Гематология / Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 786 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geotar.ru/lots/NF0014583.html> (дата обращения: 04.02.2025).

16. Балашова Е.А., Мазур Л.И., Казюкова Т.В. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019. Т. 98, № 4. С. 240–248. URL: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=371§ion=5642> (дата обращения: 15.02.2025).

17. Детские болезни: учебник / Под ред. Р.Р. Кильдияровой. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 800 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geotar.ru/lots/NF0018679.html> (дата обращения: 11.02.2025).

18. Балашова Е.А. Дефицит железа и физическое развитие на первом году жизни // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29578> (дата обращения: 04.02.2025). DOI: 10.17513/spno.29578.

19. Рукавицын О.А. Анемии. Краткое руководство для врачей всех специальностей / Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 176 с. [Электронный ресурс]. URL: https://static-sl.insales.ru/files/1/6797/17865357/original/anemii_kratkoe_rukovodstvo.pdf (дата обращения: 11.02.2025).

20. Козловская (Лысенко) В.Л. Анемии. Краткое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 120 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.geotar.ru/lots/Q0129800.html> (дата обращения: 12.02.2025).

21. Латыпова Л.Ф., Викторова В.В., Павлова М.Ю., Крюкова А.Г., Тевдорадзе С.И. Анемии у детей: дифференциальная диагностика и терапия: учебное пособие / Под общ. ред. проф. Л.Ф. Латыповой. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2022. 104 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://m.eruditor.one/file/3829429/> (дата обращения: 11.02.2025).

22. Нуриждинова Г., Инакова Б., Джураева Х. Клинико-гематологическая картина железодефицитной анемии детей раннего возраста, родившихся от матерей с анемией // *Международный журнал научной педиатрии*. 2022. № 1 (4). С. 30–35. DOI: 10.56121/2181-2926-2022-4-30-35.

23. Альферович Е.Н., Грак Л.В. Анемии у новорожденных детей: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021. 23 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/31512?show=full&locale-attribute=en> (дата обращения: 04.02.2025).

24. Анемии у детей: дифференциальная диагностика и терапия: учебное пособие / Л.Ф. Латыпова, В.В. Викторова, М.Ю. Павлова, А.Г. Крюкова, С.И. Тевдорадзе; под общ. ред. проф. Л.Ф. Латыповой. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2022. 104 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://e.lanbook.com/book/320699> (дата обращения: 12.02.2025).

25. Клинические рекомендации. Серповидно-клеточные нарушения / Под ред. Н.С. Сметаниной. М., 2021. 75 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://poliklinika-fts.ru/upload/docs21/kr543-serpovidno-kletochnye-narusheniya.pdf> (дата обращения: 12.02.2025).

26. Захарова И.Н., Тарасова И.С., Васильева Т.М., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Чернов В.М. Латентный дефицит железа у детей и подростков: диагностика и коррекция // *Лечение и профилактика*. 2018. Т. 2 (25). С. 59–75. URL: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Algoritim_diagnostiki_ilecheniya_ghelezodeficimnyh_sostoyaniy_udeyey/ (дата обращения: 11.02.2025).

УДК 616-089.5-089.8-085

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАДИЦИОННОЙ И МИНИИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ: ДОКАЗАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД

^{1,2}Чапьев М.Б., ³Осмонов Т.Ж., ²Турсуналиев А.К.,
²Джайнаков А.Ж., ²Ибраимов Б.А., ⁴Апиева Э.И.

¹Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки
и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, Бишкек, e-mail: chapyev75@mail.ru;

²Национальный хирургический центр имени академика М.М. Мамакеева
Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек;

³Ошский государственный университет, Ош;

⁴Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек

В рамках исследования проведен анализ 44 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), из которых 10 соответствуют наивысшему уровню доказательности. Эти исследования подтвердили, что мини-лапаротомия и лапароскопия демонстрируют сопоставимые результаты по частоте осложнений, болевому синдрому и скорости восстановления пациентов. Мини-лапаротомия, определяемая в отечественной практике как разрез длиной 3–5 см с сохранением «каркаса» брюшной стенки, полностью соответствует международным стандартам, где длина разреза может достигать 8 см. Это позволяет использовать мини-доступ в условиях неотложной хирургии, особенно при ограниченном доступе к специализированному оборудованию, так как операции выполняются общехирургическими инструментами. Важно отметить, что увеличение длины разреза до 8 см не приводит к существенному увеличению травматичности, что делает метод универсальным и адаптивным для различных клинических ситуаций. Систематический анализ выявил, что мини-лапаротомия является эффективным и безопасным методом, особенно в условиях неотложной абдоминальной хирургии. Унификация критериев мини-лапаротомии, таких как длина разреза и метод доступа, способствует ее широкому внедрению и повышению качества хирургической помощи. Таким образом, мини-лапаротомия может быть рекомендована как альтернатива лапароскопии, особенно в условиях ограниченных ресурсов, что подчеркивает ее практическую значимость и универсальность.

Ключевые слова: доказательная хирургия мини-доступа, клинические результаты мини-лапаротомии, эффективность мини-инвазивной хирургии, сравнительное исследование лапароскопии и мини-лапаротомии, систематический обзор хирургии мини-доступа

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES OF TRADITIONAL AND MINIMALLY INVASIVE SURGERY: AN EVIDENCE-BASED APPROACH

^{1,2}Chapayev M.B., ³Osmonov T.Zh., ²Tursunaliyev A.K.,
²Jainakov A.Zh., ²Ibraimov B.A., ⁴Apiyeva E.I.

¹Kyrgyz state medical institute for retraining and advanced studies
named after S. B. Daniyarova, Bishkek, e-mail: chapyev75@mail.ru;

²National Surgical Center named after M.M. Mamakeev
of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek;

³Osh State University, Osh;

⁴Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek

Within the framework of the study, an analysis of 44 randomized controlled trials was conducted, of which 10 meet the highest level of evidence. These studies confirmed that mini-laparotomy and laparoscopy demonstrate comparable results in terms of complication rates, pain syndrome, and patient recovery speed. Mini-laparotomy, defined in domestic practice as an incision length of 3–5 cm while preserving the «framework» of the abdominal wall, fully complies with international standards, where the incision length can reach up to 8 cm. This allows the use of mini-access in emergency surgery, especially in settings with limited access to specialized equipment, as the procedures are performed using general surgical instruments. It is important to note that increasing the incision length to 8 cm does not lead to a significant increase in trauma, making the method universal and adaptable to various clinical situations. Systematic analysis revealed that mini-laparotomy is an effective and safe method, particularly in emergency abdominal surgery. The standardization of mini-laparotomy criteria, such as incision length and access method, promotes its widespread adoption and improves the quality of surgical care. Thus, mini-laparotomy can be recommended as an alternative to laparoscopy, especially in resource-limited settings, highlighting its practical significance and versatility.

Keywords: evidence-based mini-access surgery, clinical outcomes of mini-laparotomy, minimally invasive surgery effectiveness, comparative study of laparoscopic vs mini-laparotomy, systematic review mini-access surgery

Введение

Доказательная медицина (Evidence-Based Medicine, EBM) – это научно обоснованный подход к медицинской практике, который предполагает использование наилучших доступных научных доказательств для принятия клинических решений. Данный подход основан на осознанном и беспристрастном применении актуальных и проверенных данных, что позволяет врачам выбирать наиболее эффективные методы лечения, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения пациентов [1]. В данном исследовании методы доказательной медицины (ДМ) использовались для анализа двух ключевых аспектов: 1) объективной оценки мини-лапаротомии на основе данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), мета-анализов и клинических рекомендаций; 2) проверки соответствия термина «мини-доступ» критериям ДМ, включая стандартизацию его определения. Результаты показали, что, несмотря на активное применение этих методик, остаются вопросы к их долгосрочной эффективности и унифицированным критериям, что требует дальнейших исследований.

Цель исследования: сравнительный анализ клинических результатов традиционной и мини-инвазивной хирургии с использованием методов доказательной медицины.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования был проведен систематический поиск литературы в авторитетных базах данных, таких как PubMed, Cochrane Library и Google Scholar. Ключевые слова для поиска включали: evidence-based mini-access surgery, clinical outcomes of mini-laparotomy, minimally invasive surgery effectiveness, comparative study of laparoscopic vs mini-laparotomy, systematic review mini-access surgery. Были отобраны 44 РКИ, из которых 10 соответствовали наивысшему уровню доказательности. Анализ данных проводили в соответствии с рекомендациями Higgins и Green (2008) [2, с. 79–81] и стандартами QUOROM (Moher et al., 2000) [3].

Результаты исследования и их обсуждение

В 2020 г. российскими исследователями в области абдоминальной хирургии был опубликован масштабный аналитический обзор [4], содержащий систематизированные данные о 22 415 хирургических вмешательствах, выполненных с применением мини-лапаротомного доступа у пациентов

с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Следует отметить, что ЖКБ занимает лидирующие позиции в структуре гастроэнтерологической патологии, составляя, по данным эпидемиологических исследований, от 10 до 20% в общей популяции взрослого населения развитых стран, и при лечении данной нозологии традиционно конкурируют два основных метода оперативного вмешательства: лапароскопическая холецистэктомия, считающаяся золотым стандартом, и мини-лапаротомная техника, которая, по мнению ряда авторов, обладает рядом существенных преимуществ. Технология мини-лапаротомии была разработана под руководством профессора М.И. Прудкова в период с 1981 по 1993 годы, что стало важным этапом в развитии малоинвазивной хирургии в России [4].

В российской хирургической школе сформировалось четкое определение мини-лапаротомии как оперативного доступа, характеризующегося длиной разреза в пределах 3–5 см. Как отмечают отечественные исследователи [5], принципиальным аспектом данной методики является сохранение анатомической целостности и «каркаса» передней брюшной стенки, что достигается за счет:

- строгого соблюдения принципов послойного доступа;
- минимизации травматизации мышечных структур;
- сохранения иннервации и кровоснабжения тканей.

Такая техника, по данным клинических наблюдений, обеспечивает значительное снижение интраоперационной травмы, что, в свою очередь:

- уменьшает выраженность послеоперационного болевого синдрома;
- сокращает сроки мобилизации пациентов;
- позволяет достичь лучших косметических результатов.

В отличие от российской практики, международное хирургическое сообщество демонстрирует значительную вариабельность в определении параметров мини-лапаротомного доступа. Некоторые авторы указывают, что длина разреза может варьировать от 6 см до 7 см, 8 см и даже 10 см [6, с. 156–162]. Такая вариативность создает сложности в унификации понятия мини-доступа и затрудняет сравнение результатов различных исследований.

Современная хирургическая литература демонстрирует существенные расхождения в определении понятия «мини-лапаротомия». Как отмечают отдельные авторы [7], в настоящее время отсутствуют унифици-

рованные критерии для четкой дифференциации данного вида вмешательств. Вместо конкретных количественных параметров (таких как точная длина операционного доступа) в научных публикациях нередко встречаются субъективные формулировки, например: «минимально возможный разрез в конкретных клинических условиях» [8]. Подобная терминологическая неопределенность создает значительные сложности как для стандартизации хирургических методик, так и для объективной оценки их эффективности в сравнительных исследованиях.

Особый интерес представляет анализ технических особенностей выполнения мини-лапаротомных вмешательств в различных хирургических школах. В зарубежной практике, как показывают клинические наблюдения, данные операции часто выполняются с использованием стандартного набора общехирургических инструментов. Такой подход, с одной стороны, повышает доступность методики, с другой – может влиять на такие важные параметры, как:

- точность выполнения хирургических манипуляций;
- степень травматизации окружающих тканей;
- продолжительность оперативного вмешательства;
- частота интра- и послеоперационных осложнений.

Отсутствие специализированного инструментария для мини-лапаротомных операций требует от хирурга особых технических навыков и адаптации традиционных хирургических приемов, что дополнительно подчеркивает необходимость разработки четких протоколов и стандартов выполнения данных вмешательств. Эти факторы имеют принципиальное значение для обеспечения воспроизводимости результатов и безопасности пациентов при использовании мини-инвазивных доступов в клинической практике.

Все эти аспекты подчеркивают необходимость унификации критериев мини-лапаротомии. Решение проблемы гетерогенности понятия мини-доступа с помощью традиционных эмпирических подходов невозможно, поэтому в данной работе были применены методы доказательной медицины для обобщения результатов исследований в этой области.

Отправной точкой для анализа стали систематические обзоры и метаанализы, проведенные J. Harju et al. (2010) [9], Keus et al. (2016) [10] и Purkayastha et al. (2017) [11]. Эти исследования показали, что лапаро-

скопические и мини-лапаротомные методы не имеют значительных различий по ближайшим послеоперационным показателям, включая частоту осложнений и время восстановления пациентов, что подтверждает их сопоставимость.

На блобограмме (график суммарных данных метаанализа), отображающей сводные результаты метаанализа (рис. 1), особое внимание привлекает финальный ромбовидный маркер (summary diamond), который интегрирует данные всех включенных в исследование клинических испытаний. Данный статистический индикатор наглядно демонстрирует отсутствие клинически значимых различий ($p > 0,05$) между лапароскопической (ЛХЭ) и мини-лапаротомной холецистэктомией (МХЭ) в отношении ранних послеоперационных исходов. Этот вывод имеет принципиальное значение для клинической практики, поскольку свидетельствует о сопоставимой эффективности рассматриваемых хирургических подходов в краткосрочном периоде.

Критический анализ графического представления данных позволяет отметить, что итоговый ромб статистической значимости пересекает вертикальную линию нулевого эффекта (line of null effect), что методологически подтверждает нулевую гипотезу об отсутствии существенных различий между сравниваемыми методиками. Важно подчеркнуть, что подобное распределение показателей наблюдается по всем ключевым параметрам оценки: продолжительности послеоперационной госпитализации, частоте интраоперационных осложнений и показателям болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о сравнительной эффективности малоинвазивных хирургических доступов и подтверждают целесообразность индивидуального подхода к выбору оперативной тактики с учетом конкретных клинических обстоятельств и технических возможностей медицинского учреждения. Однако следует отметить, что проведенный анализ ограничивается оценкой лишь краткосрочных результатов, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований с длительным периодом наблюдения для комплексной оценки сравнительной эффективности рассматриваемых методик.

Это имеет большое значение для клинической практики, поскольку позволяет врачам принимать обоснованные решения о выборе оптимальной хирургической тактики для пациентов.

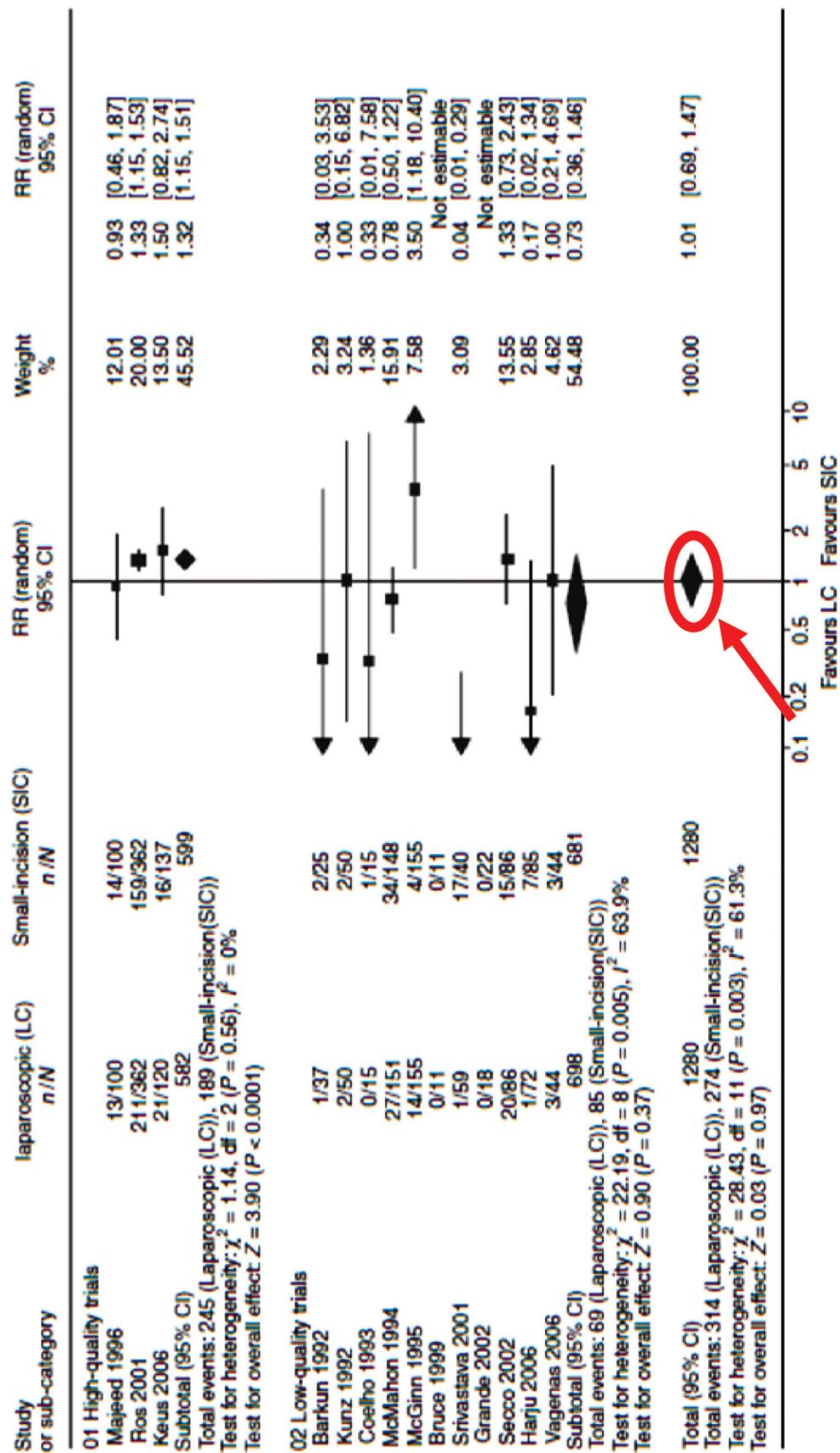


Рис. 1. Сравнительный анализ эффективности лапароскопической холецистэктомии (LC) и мини-лапаротомной холецистэктомии (SIC) на основе данных метаанализа (по Keus et al., 2016)



Рис. 2. Схема отбора рандомизированных контролируемых испытаний на этапах метаанализа (согласно рекомендациям QUOROM, 2000)

В этом контексте возникла необходимость установить четкие и объективные критерии мини-лапаротомии, что позволит объективно сравнивать ее эффективность с эффективностью видеоэндоскопических методов. Для достижения этой цели требуется проведение комплексного статистического анализа, включающего систематический обзор литературы, метаанализ сравнительных исследований и оценку влияния различных параметров доступа на послеоперационные исходы. Такой доказательный подход обеспечит методологическую основу для устранения терминологической вариабельности, оптимизации выбора хирургической тактики и дальнейшего развития малоинвазивных технологий в соответствии с принципами доказательной медицины.

Для обеспечения методологической строгости исследования авторы использовали международные стандарты систематических обзоров (Higgins & Green, 2008; QUOROM, 2000), проведя комплексный поиск в ведущих медицинских базах (MEDLINE, Cochrane, EMBASE) по ключевым терминам, связанным с хирургическим лечением желчнокаменной болезни. Поисковая стратегия включала комбинации нозологических (gallstones, cholelithiasis), методических (minilaparotomy cholecystectomy, small-incision) и исследовательских (randomized controlled trials) терминов с применением языковых и временных фильтров, а также поиск в регистрах клинических ис-

пытаний для минимизации публикационного смещения.

Такой подход к сбору информации гарантирует, что авторы рассматривают самые последние и релевантные данные, что в дальнейшем способствует более точному анализу и обоснованным выводам о сравнении различных хирургических методов лечения.

Отбор исследований проводили по критериям Оксфордской иерархии доказательств (2009) с акцентом на РКИ уровня 1b, сравнивающих мини-лапаротомную и лапароскопическую холецистэктомию. Первоначальный поиск за 2007–2022 гг. выявил лишь 6 соответствующих работ, что потребовало расширения временных рамок до 1992–2022 гг., в результате чего было отобрано 12 релевантных РКИ. Включение более ранних исследований методологически оправдано, поскольку базовые хирургические техники за этот период не претерпели существенных изменений, а отобранные работы сохраняют высокий уровень доказательности согласно современным стандартам.

Более того, в рамках исследования был проведен тщательный анализ библиографических ссылок, представленных в отобранных научных статьях. Он имел критически важное значение, позволив выявить дополнительные РКИ, не обнаруженные при первичном электронном скрининге. Включение этих исследований увеличило объем анализируемой выборки, что существенно повысило статистическую мощность метаа-

нализа, уменьшило ширину доверительных интервалов (рис. 2) и снизило риск публикационного смещения, обеспечив тем самым более высокий уровень доказательности полученных результатов. В результате проведенного анализа было выявлено 44 РКИ, каждое из которых внесло значительный вклад в формирование общей картины эффективности и безопасности сравниваемых методов хирургического лечения.

Согласно анализу научных данных, среди 44 рассмотренных исследований в 17 работах авторы проводили сравнительную оценку интраоперационных особенностей и ранних послеоперационных исходов у пациентов с ЖКБ при применении лапароскопического доступа в сравнении с мини-лапаротомной методикой. Эти исследования охватывают ключевые аспекты, позволяющие оценить не только эффективность, но и безопасность предлагаемых методов хирургического лечения, что делает их важным источником информации для клинической практики.

Помимо этого, в 13 исследованиях основное внимание было сосредоточено на оценке интенсивности болевых ощущений и степени дисфункции дыхательной системы непосредственно после хирургического вмешательства. В данных работах ключевой акцент делался на исследовании механизмов иммунной реакции в ответ на операционное повреждение тканей, что имеет принципиальное значение для анализа физиологических изменений, возникающих при применении различных хирургических методик. Авторы таких исследований подробно изучили, как лапароскопический и мини-лапаротомный доступы влияют на уровень послеоперационной боли, восстановление легочной функции и общее состояние пациентов. Эти данные имеют большое значение для оптимизации послеоперационного ведения и снижения риска осложнений.

Особый научный интерес представляют результаты семи рандомизированных клинических исследований, в которых был проведен сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов, перенесших мини-лапаротомную (МХЭ) и лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ). Эти исследования позволили получить более полное представление о долгосрочных последствиях различных методов хирургического вмешательства, включая влияние на физическое и психологическое состояние пациентов. Помимо этого, в 7 исследованиях был проведен анализ экономической эффективности мини-лапаротомной и лапароскопической хирургии, что стало важным

фактором при выборе метода лечения, учитывая как финансовые, так и клинические аспекты. Результаты этих работ подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке хирургических методов, включая не только медицинские, но и экономические критерии.

Анализ полного содержания отобранных исследований показал, что техника мини-лапаротомии не имеет строго стандартизированных подходов: ключевые аспекты, включая размер разреза, ориентацию операционного доступа и способ диссекции мышечных слоев брюшной стенки, демонстрируют существенные различия в клинической практике. Эти различия наблюдаются как в технических аспектах выполнения операций, так и в подходах к минимизации травматичности хирургического вмешательства. Подобная вариативность подчеркивает отсутствие единого стандарта в определении мини-лапаротомии, что делает актуальным вопрос унификации критериев для данного метода. Более подробная информация о характеристиках мини-лапаротомии, включая длину разреза, тип доступа и методы разделения мышц, представлена в таблице 1.

С методологической точки зрения, одним из ключевых факторов, определяющих валидность систематического анализа, является его информационная мощность, напрямую зависящая от объема агрегированных данных. Проведенный анализ показал, что совокупная численность недублируемой выборки в отобранных клинических исследованиях достигла 2642 пациентов. Согласно методологическим рекомендациям Brok et al. (2019) [12], минимально необходимый объем выборки для проведения статистически значимого метаанализа РКИ составляет 1591 наблюдение. Таким образом, представленный объем данных удовлетворяет критериям достаточности для формирования обоснованных выводов в рамках принципов evidence-based medicine.

Тем не менее, детальный скрининг исходных публикаций выявил существенный методологический дефицит – отсутствие унифицированного операционального определения мини-лапаротомии. Данное обстоятельство актуализирует проблему строгого методологического отбора исследований, соответствующих критериям научной достоверности не только на номинальном, но и на концептуальном уровне. В целях верификации качества включенных работ авторами проведена комплексная оценка таких методологических параметров, как: а) стратегия рандомизации; б) применение методов маскирования (слепого распределения); с) степень соблюдения протокола исследования.

Таблица 1

Характеристики мини-лапаротомии по данным различных РКИ [10]

№	Авторы (год)	Методология исследования	Уровень доказательности*	Длина операционного доступа	Характеристика разреза	Доступ через мышцы
1	Barkun et al. (1992)	РКИ	1b	Наименьшая	Не определен	Не определен
2	Kunz et al. (1992)	РКИ	1b	Зависит от глубины раны	Не определен	Не определен
3	Tate et al. (1993)	РКИ	1b	6 см	Не определен	Не определен
4	Coelho et al. (1993)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Не определен
5	McMahon et al. (1994)	РКИ	1b	10 см	Поперечный	Не определен
6	McGinn et al. (1995)	РКИ	1b	7 см	Поперечный	Рассечение мышц
7	Majeed et al. (1996)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Рассечение мышц
8	Squirrell et al. (1998)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Рассечение мышц
9	Bruce et al. (1999)	РКИ	1b	5 см	Срединный	Не определен
10	Calvert et al. (2000)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Рассечение мышц
11	Srivastava et al. (2001)	РКИ	1b	10 см	Поперечный	Рассечение мышц
12	Ros et al. 2001	РКИ	1b	8 см	Срединный или косой	Разделение мышц
13	Grande et al. 2002	РКИ	1b	7 см	Не определен	Рассечение мышц
14	Secco et al. (2002)	РКИ	1b	5 см	Срединный	Не определен
15	Nilsson et al. (2004)	РКИ	1b	8 см	Не определен	Не определен
16	Harju et al. (2006)	РКИ	1b	7 см	Поперечный	Рассечение мышц
17	Vagenas et al. (2006)	РКИ	1b	7 см	Косой	Рассечение мышц
18	Harju et al. (2007)	РКИ	1b	7 см	Поперечный	Рассечение мышц
19	Keus et al. (2008)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Разделение мышц
20	Keus et al. (2008a)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Разделение мышц
21	Keus et al. (2008b)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Разделение мышц
22	Keus et al. (2009a)	РКИ	1b	8 см	Поперечный	Разделение мышц
23	Harju et al. (2010)	РКИ	1b	7 см	Поперечный	Разделение мышц

* согласно иерархии доказательств Оксфордского центра (2009).

Рандомизация как фундаментальный элемент дизайна РКИ требует особого методологического внимания. Оптимальным с точки зрения минимизации систематической ошибки признается использование

алгоритмизированных методов генерации случайной последовательности (с использованием компьютерных генераторов псевдослучайных чисел или стандартизированных таблиц случайных чисел).

Не менее значимым аспектом является реализация принципа allocation concealment. С методологической точки зрения, доступ исследователей к последовательности рандомизации до момента включения пациента в исследование должен быть исключен. Среди практических решений данной проблемы наиболее доказанной эффективностью обладает методика запечатанных непрозрачных конвертов с последовательной нумерацией, содержащих информацию о назначаемом вмешательстве [13].

Следующим важным аспектом, повышающим достоверность исследования, является применение «ослепления» (слепого метода). Этот подход предполагает, что как пациенты, так и медицинский персонал, занимающийся послеоперационным лечением и сбором данных, не знают, к какой группе относится каждый участник. Слепой метод позволяет исключить две основные ошибки: влияние эффекта плацебо (когда пациенты, зная о преимуществах или недостатках метода, бессознательно влияют на результаты) и предвзятость исследователей (когда знание о группе пациента может повлиять на оцен-

ку результатов). Одним из оптимальных способов реализации слепого метода является наложение одинаковых повязок после лапароскопических и мини-лапаротомных операций, что делает невозможным визуальное определение типа вмешательства.

Одним из ключевых аспектов, способных существенно снизить достоверность результатов РКИ, выступают отклонения от установленного протокола рандомизации. Подобные нарушения могут возникать вследствие исключения участников из выборки (аттриция) или их нерегламентированного перераспределения между группами в процессе исследования. В частности, некорректное исключение пациентов, например в связи с изменением терапевтической стратегии (конверсией), способно исказить оценку эффективности вмешательства, приводя к систематической ошибке в сторону ее завышения. В связи с этим строгое соблюдение методологических стандартов рандомизации и максимальное сокращение числа выбывших участников представляются критически важными для сохранения внутренней валидности исследования.

Таблица 2

Оценка качества РКИ [10, 11]

№	Авторы (год)	Способ рандомизации	Скрытое распределение	«Слепой» метод	Нарушение протокола	Баллы
1	Barkun et al. (1992)	Адекватный (+)	Не указано (–)	Не применен (–)	Нет (+)	2
2	Kunz et al. (1992)	Не указан (–)	Не указано (–)	Не применен (–)	Не указано (–)	0
3	Tate et al. (1993)	Не указан (–)	Не указано (–)	Применено (+)	Не указано (–)	1
4	Coelho et al. (1993)	Не указан (–)	Не указано (–)	Не применен (–)	Не указано (–)	0
5	McMahon et al. (1994)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Нет (+)	2
6	McGinn et al. (1995)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Нет (+)	2
7	Majeed et al. (1996)	Не указан (–)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	3
8	Squirrell et al. (1998)	Не указан (–)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	3
9	Bruce et al. (1999)	Адекватный (+)	Применено (+)	Не применен (–)	Не указано (–)	2
10	Calvert et al. (2000)	Не указан (–)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	3
11	Srivastava et al. (2001)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Нет (+)	2
12	Ros et al. (2001)	Не указан (–)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	3
13	Grande et al. (2002)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Не указано (–)	1
14	Secco et al. (2002)	Не указан (–)	Не указано (–)	Не применен (–)	Нет (+)	1
15	Nilsson et al. (2004)	Не указан (–)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	3
16	Harju et al. (2006)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Не указано (–)	1
17	Vagenas et al. (2006)	Адекватный (+)	Не указано (–)	Не применен (–)	Не указано (–)	1
18	Harju et al. (2007)	Не указан (–)	Применено (+)	Не применен (–)	Не указано (–)	1
19	Keus et al. (2008)	Адекватный (+)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	4
20	Keus et al. (2008a)	Адекватный (+)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	4
21	Keus et al. (2008b)	Адекватный (+)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	4
22	Keus et al. (2009a)	Адекватный (+)	Применено (+)	Применен (+)	Нет (+)	4
23	Harju et al. (2010)	Адекватный (+)	Применено (+)	Не применен (–)	Нет (+)	3

Кроме того, для корректной интерпретации совокупности данных, полученных в различных РКИ, необходимо проведение анализа степени гетерогенности результатов. Под гетерогенностью понимается мера вариативности эффектов вмешательства между отдельными исследованиями, превышающая ожидаемый уровень случайных расхождений. Выявление и оценка гетерогенности позволяют идентифицировать потенциальные источники неоднородности (например, различия в дизайне исследований, популяциях пациентов или методах вмешательства) и скорректировать интегральную оценку эффективности. Методологически обоснованный учет данного параметра способствует повышению точности метааналитических выводов и минимизации bias при обобщении данных [14].

Как видно из данных, представленных в таблице 2, практически все рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), за исключением исследований, проведенных Keus и соавторами [10], имели определенные методологические недостатки. Однако, согласно критериям, предложенным Purkayastha и коллегами (2017) [11] и Keus и соавторами (2016) [10], рандомизированное исследование может быть признано качественным, если оно набирает не менее 3 положительных пунктов по шкале оценки.

Проведенный систематический анализ выявил 10 РКИ [10, 11], соответствующих критериям наивысшего уровня доказательности (1А согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины). Данные работы предоставляют веские основания для формализации ограничительного критерия мини-лапаротомии в качестве самостоятельного хирургического доступа.

Ключевым аспектом является универсальность применяемого инструментария: во всех рассмотренных исследованиях вме-

шательства выполнялись с использованием стандартного общехирургического набора. Это существенно повышает практическую значимость методики, поскольку обеспечивает ее воспроизводимость даже в условиях ограниченных ресурсов. Такая характеристика приобретает особую актуальность при внедрении малоинвазивных технологий в неотложную абдоминальную хирургию, особенно в учреждениях третьего уровня, где доступ к специализированному оборудованию часто регламентирован экономическими факторами.

Отдельного внимания заслуживает вопрос исключения дублирования данных. Несмотря на единую направленность всех 10 РКИ – сравнительный анализ периоперационных параметров мини-лапаротомной холецистэктомии (МХЭ), обнаружена методологическая гетерогенность. Часть исследований выполнена кооперированными группами авторов на сопоставимых клинических базах с идентичными дефинициями мини-лапаротомного доступа. Это позволило провести кластерный анализ с последующей стратификацией результатов (табл. 3), что повышает достоверность метаоценки полученных данных.

В научной литературе особого внимания заслуживают исследования, проведенные авторитетными научными коллективами: две работы шведских ученых, четыре РКИ, выполненные в Нидерландах, а также финское исследование и труды Шеффилдской группы из Великобритании [10]. Данные работы, отличающиеся высокой степенью методологической достоверности, формируют доказательную базу для обоснования применения мини-лапаротомии в клинической практике, что позволяет рассматривать их в качестве ключевых источников при разработке соответствующих ограничительных критериев.

Таблица 3

Критерии ограничений при мини-лапаротомии согласно данным РКИ [10]

Исследовательская группа	Авторы (год публикации)	Длина операционного доступа	Топография разреза	Характер мышечного доступа
Шеффилдская (Великобритания)	Majeed et al. (1996), Squirrell et al. (1998), Calvert et al. (2000)	8 см	Поперечный	Не указан
Шведская	Ros et al. (2001), Nilsson et al. (2004)	8 см	Вертикальный / косой	Разделение мышечных волокон
Голландская	Keus et al. (2008, 2008a, 2008b, 2009a)	8 см	Поперечный	Разделение мышечных структур
Финская	Harju et al. (2010)	7 см	Поперечный	Разобщение мышечных пучков

Проведенный систематический обзор дает возможность констатировать, что современное хирургическое определение мини-лапаротомии находится в полном соответствии с принципами доказательной медицины. Согласно установленным критериям, данный оперативный доступ предполагает выполнение разреза длиной от 3 до 5 см, что обеспечивает сохранение структурной целостности передней брюшной стенки и значительно снижает интраоперационную травматизацию тканей.

В контексте современных хирургических стандартов мини-лапаротомия рассматривается как специализированная методика оперативного доступа, при которой максимальная длина разреза не превышает 8 см. Важно отметить, что применение данного подхода с использованием стандартного хирургического инструментария не сопровождается значительным повышением инвазивности вмешательства. Это делает мини-лапаротомию особенно востребованной в экстренной абдоминальной хирургии, где критическое значение имеют как минимальная травматичность, так и техническая реализуемость в различных клинических сценариях.

Следовательно, предложенное авторами определение мини-лапаротомии не только согласуется с международными клиническими рекомендациями, но и расширяет потенциал ее применения, включая ситуации, требующие увеличения длины разреза до 8 см. Данный факт подтверждает универсальность и клинко-практическую ценность метода, который успешно сочетает преимущества малоинвазивных технологий с высокой адаптивностью к реальным хирургическим условиям.

Выводы

1. Мини-лапаротомия представляет собой эффективный и безопасный метод оперативного вмешательства, обладающий особым значением в неотложной абдоминальной хирургии.

2. Унификация критериев мини-лапаротомии, таких как длина разреза и метод доступа, способствует ее широкому внедрению и повышению качества хирургической помощи.

3. Мини-лапаротомия может быть рекомендована как альтернатива лапароскопии, особенно в условиях ограниченных ресурсов, что подчеркивает ее практическую значимость и универсальность.

Список литературы

1. Жортучиев Р.К., Чапыев М.Б., Эраалиев Б.А. Сравнительная оценка результатов эндовидеохирургических вме-

шательств при желчекаменной болезни // Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 16-20. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1060> (дата обращения: 20.03.2025).

2. Higgins J.P.T., Green S., ред. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.1. Chichester (UK): The Cochrane Collaboration; 2008. 649 с. URL: <https://training.cochrane.org/handbook> (дата обращения: 20.03.2025).

3. Moher D., Cook D.J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D.F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement // Lancet. 2000. Vol. 354. № 9193. P. 1896-1900. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04149-5.

4. Прудков М.И., Натрошвили И.Г., Шулутко А.М., Ветшев П.С., Натрошвили А.Г. Острый холецистит. Результаты многоцентрового исследования и пути дальнейшей оптимизации хирургической тактики // Анналы хирургической гепатологии. 2020. № 25 (3) С. 32-47. DOI: 10.16931/1995-5464.2020332-47. URL: <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/704/0> (дата обращения: 20.03.2025).

5. Тимербулатов В.М., Шулутко А.М., Прудков М.И., Ветшев П.С., Бебуришвили А.Г. Определение травматичности оперативного доступа в абдоминальной хирургии // Тезисы докладов Всероссийской конференции, посвящённой 200-летию Кавказских Минеральных Вод. Кисловодск, 2020. 97 с.

6. Панин С.И. Неотложная малоинвазивная абдоминальная хирургия (классификационные, доказательные, клинические аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2013. 257 с.

7. Burton A.M., Wilson S., Cowan M., Bruce V. Face recognition in poor-quality video: Evidence from security surveillance // Psychological Science. 2019. Vol. 10. № 3. P. 243-248. DOI: 10.1111/j.1467-9280.1999.tb00503.x.

8. Barkun A., et al. Consensus for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Annals of Internal Medicine. 2023. Vol. 139. № 10. P. 843-857. DOI: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.

9. Harju J., Juvonen P., Eskelinen M. Mini-laparotomy versus laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis // World Journal of Surgery. 2010. Vol. 34. № 5. P. 1025-1032. DOI: 10.1007/s00268-010-0448-x.

10. Keus F., de Jong J.A., Gooszen H.G., van Laarhoven C.J. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. № 4. Art. № CD006229. DOI: 10.1002/14651858.CD006229.

11. Purkayastha S., Tilney H.S., Darzi A.W., Tekkis P.P. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus mini-laparotomy cholecystectomy for acute cholecystitis // Surgical Endoscopy. 2017. Vol. 21. № 6. P. 823-832. DOI: 10.1007/s00464-006-9132-5.

12. Brok J., Thorlund K., Gluud C., Wetterslev J. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive – Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses // International Journal of Epidemiology. 2019. Vol. 38. № 1. P. 287-298. DOI: 10.1093/ije/dyn188.

13. Чапыев М.Б., Жортучиев Р.К., Осмонов Т.Ж., Адиев Т.К., Турсуналиев А.К., Апиева Э.И., Жалиева Г.К. К вопросу о «технологической» классификации малоинвазивных операций в экстренной абдоминальной хирургии // Научное обозрение. Медицинские науки. 2023. № 2. С. 16-21. DOI: 10.17513/srms.1323. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1323> (дата обращения: 20.03.2025).

14. Чапыев М.Б., Осмонов Т.Ж., Адиев Т.К., Турсуналиев А.К., Апиева Э.И. Место монотехнологичных и политехнологичных операций в экстренной абдоминальной хирургии в «технологической» классификации малоинвазивных вмешательств // Научное обозрение. Медицинские науки. 2024. № 6. С. 12-18. DOI: 10.17513/srms.1422. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1422> (дата обращения: 20.03.2025).

УДК 617.723-002-08

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА ДЕКСАМЕТАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ УВЕИТОВ

Яблокова Н.В.

ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Федорова», Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru

Увеиты представляют собой многоаспектное воспалительное заболевание различной этиологии, которое может приводить к серьезным нарушениям остроты зрения. Кортикостероиды являются одним из базовых методов лечения увеитов. Цель исследования – анализ возможностей применения интравитреального имплантата дексаметазона в лечении увеитов различной этиологии. Изучение научных публикаций проводилось с помощью поисковых систем PubMed и Cochrane library, а также монографий. Глубина поиска составила 10 лет. Проанализировано 54 источника, из них 30 внесены в список литературы. Интравитреальный имплантат дексаметазона на современном этапе является широко распространенным способом лечения увеитов по всему миру. Этот препарат эффективно действует при макулярных отеках, при воспалительных проявлениях, улучшая остроту зрения, работая при различных видах увеитов, включая инфекционные, неинфекционные, увеиты у детей, посттравматические и др. Общепринятым в лечении неинфекционных увеитов в качестве первой линии долгое время было системное применение кортикостероидов или их сочетание с иммунодепрессантами. Однако побочные эффекты системного применения этих препаратов являются ограничением для ряда пациентов, несмотря на четкий и правильный подбор схем лечения. Эффективность интравитреального имплантата дексаметазона при монотерапии зависит от этиологии и течения заболевания, особенностей системной терапии, толерантности пациента после предшествующего лечения, экономической ситуации. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона в ряде случаев позволяет уменьшить или полностью убрать системную терапию при увеитах. Активность интравитреального введения имплантата дексаметазона особенно отмечена при лечении промежуточных и задних увеитов и макулярного отека, обусловленного увеитом.

Ключевые слова: интравитреальное введение, имплантат дексаметазона, увеит, макулярный отек, воспаление

INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANTATION IN THE MANAGEMENT OF UVEITIS

Yablokova N.V.

*The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
Tambov branch, Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru*

Uveitis is a multifaceted inflammatory disease of various etiologies that can lead to serious visual impairment. Corticosteroids are one of the basic methods of treating uveitis. Purpose. To analyze the possibilities of intravitreal dexamethasone implantation in treating uveitis of various etiologies. Materials and methods. The study of scientific publications was carried out using PubMed and the Cochrane library, as well as monographs. The depth of search was 10 years. 54 sources were analyzed, 30 of which were included in the list of references. Results and discussion. The dexamethasone implant is currently a widespread method of treating uveitis throughout the world. This medication effectively acts against macular edema, inflammatory manifestations, improving visual acuity, working with various types of uveitis, including infectious, non-infectious, uveitis in children, post-traumatic and others. For a long time, systemic use of corticosteroids or their combination with immunosuppressants has been generally accepted in the treatment of non-infectious uveitis as a first line. However, the side effects of systemic use of these drugs are a limitation for a number of patients, despite the clear and correct selection of treatment regimens. The effectiveness of the intravitreal dexamethasone implantation in monotherapy depends on the etiology and course of the disease, the characteristics of systemic therapy, the patient's tolerance after previous treatment, and the economic situation. Conclusion. Intravitreal administration of dexamethasone implant in some cases allows reducing or eliminating systemic therapy for uveitis completely. The activity of intravitreal dexamethasone implantation is especially noted in the treatment of intermediate and posterior uveitis and macular edema caused by uveitis.

Keywords: intravitreal administration, dexamethasone implant, uveitis, macular edema, inflammation

Введение

Увеиты – воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза – представляют собой наиболее сложную категорию воспалительных заболеваний глазного яблока, изучение которых продолжается в различных аспектах во всем мире. Несмотря на безусловные успехи в лечении этой патологии, до настоящего времени не существует без-

упречного метода лечения и профилактики обострений увеитов. В заболевание, кроме радужки, цилиарного тела и сосудистой оболочки, могут вовлекаться сетчатка, диск зрительного нерва и сосуды сетчатки. К увеитам могут приводить различные инфекции, аутоиммунные заболевания, травмы, ретиноваскулиты, лечение противоопухолевыми препаратами [1], неопластические

состояния глаза, симулирующие клиническую картину увеита [2, с. 135], лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа с развитием увеита как парадоксальной реакции на лечение [3] и др.

Общепринятым в лечении неинфекционных увеитов в качестве первой линии долгое время было системное применение кортикостероидов или их сочетание с иммунодепрессантами. Однако побочные эффекты системного применения этих препаратов являются ограничением для ряда пациентов, несмотря на четкий и правильный подбор схем лечения [4].

Согласно клиническим рекомендациям 2024 г. по неинфекционным увеитам, заболеваемость этой патологией среди взрослых варьирует в достаточно широком диапазоне – от 15 до 120 чел. на 100 тыс. населения, у детей разброс данных меньше и составляет 3,5–14 на 100 тыс. детского населения в год.

Также, согласно этому документу, рекомендуется интравитреальное введение имплантата дексаметазона при наличии активного воспаления сосудистой оболочки глаза.

Озурдекс® представляет собой кортикостероидный интравитреальный имплантат, содержащий 700 мг дексаметазона, суть лечения которым состоит в постоянном длительном противовоспалительном воздействии за счет подавления медиаторов воспаления. Интравитреальный имплантат дексаметазона постановлением Минздрава РФ в 2016 г. был разрешен для лечения макулярного отека при синдромальных увеитах. Пик концентрации дексаметазона с достижением максимального терапевтического эффекта приходится на срок 1–2 месяца, остается значимым до 3 месяцев и продолжается до 6 месяцев после введения [5].

Проведенные исследования по эффективности и оценке осложнений при лечении макулярного отека на фоне неинфекционных увеитов показали высокую эффективность и безопасность интравитреального имплантата дексаметазона, в том числе в сравнении с периокулярным применением кортикостероидов [6].

Появление интравитреального имплантата дексаметазона в офтальмологии позволило получать высокие показатели эффективности лечения с очевидно низким уровнем побочных эффектов вследствие минимального количества кортикостероидов в системном кровотоке на фоне лечения. Большинство авторов в своих исследованиях по применению интравитреального им-

плантата дексаметазона в лечении увеитов регулярно демонстрируют значительное снижение центральной толщины сетчатки, тогда как по максимально скорректированной остроте зрения (МКОЗ) некоторые ученые отмечают более скромные результаты [7; 8]. Развитие эпиретинального фиброза в макуле – довольно распространенное явление при увеитах и, соответственно, может влиять на результаты МКОЗ при лечении имплантатом дексаметазона [9].

Цель исследования – анализ возможностей применения интравитреального имплантата дексаметазона в лечении увеитов различной этиологии.

Материалы и методы исследования

Изучение научных публикаций проводилось с помощью поисковых систем PubMed и Cochrane library, а также монографий. Глубина поиска составила 10 лет. Проанализировано 54 источника, из них 30 внесены в список литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

В одном из проведенных исследований, авторы оценили длительные результаты лечения (до 64 месяцев) у 44 пациентов (62 глаза) с неинфекционными увеитами, где анализировали МКОЗ, центральную толщину сетчатки (ЦТС), внутриглазное давление (ВГД), степень помутнений в стекловидном теле, применение системной терапии до и после интравитреальных инъекций, количество инъекций, а также нежелательные эффекты лечения, анализированные ретроспективно. За период наблюдения в 30% случаев потребовалось более одной инъекции. Наиболее значимыми показаниями для интравитреальной инъекции имплантата дексаметазона были кистовидный макулярный отек в сочетании с устойчивыми помутнениями в стекловидном теле (41,9%). У всех пациентов авторы получили повышение МКОЗ и снижение ЦТС через 1,3 и 6 месяцев, причем срок работы препарата стабильно сохранялся до 6 месяцев. ВГД в течение наблюдения поднялось более 25 мм рт. ст. у 8% и было купировано гипотензивными глазными каплями. У 46% пациентов со своим хрусталиком за весь срок наблюдения развилась катаракта, требующая хирургического лечения. Подобная эффективность имплантата дексаметазона наблюдалась и у пациентов с повторными инъекциями препарата. В системную терапию значительных изменений внесено не было [10].

Проспективное исследование применения интравитреального имплантата

дексаметазона для лечения персистирующего кистовидного макулярного отека на фоне хронического увеита в состоянии ремиссии, в отсутствии глазного воспаления, проведено на группе из 10 чел. Оценивали МКОЗ и ЦТС ежемесячно в течение 1 года с положительной динамикой по обоим параметрам. Повторное введение имплантата дексаметазона выполнялось при рецидиве отека. К концу наблюдения, на 360-й день, улучшение остроты зрения было 16,5 букв и уменьшение ЦТС составило 158 нм, сохраняясь на всем сроке наблюдения с повторным введением по необходимости. У одного пациента повысилось ВГД, которое нормализовали назначением гипотензивных капель. У двух пациентов со своим хрусталиком (их в исследовании было 8 чел. – 25%) выявлено усиление помутнений в хрусталике, требующих хирургического лечения [11].

Группой авторов был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения имплантата дексаметазона в виде противовоспалительной монотерапии при лечении туберкулезного срединного увеита у 11 пациентов (13 глаз) на фоне противотуберкулезной терапии. Наблюдение проводилось в течение 1 года со стабильным улучшением МКОЗ, уменьшением толщины центральной зоны сетчатки при кистовидном макулярном отеке (8 глаз) и улучшением состояния стекловидного тела (значительное уменьшение помутнений) к сроку 3 месяца, и эти изменения сохранялись относительно стабильными при наблюдении в течение 1 года. Повышения ВГД в ходе исследования не было, одному пациенту потребовалось хирургическое лечение катаракты [12].

Группа авторов из Индии представила клинический случай лечения резистентного макулярного отека на фоне сифилитического увеита на правом глазу у пациента, который уже завершил специфическое общее лечение с улучшением показателей крови. Пациенту была выполнена субтенонная инъекция триамценолона ацетонида без очевидного эффекта (ЦТС с 672 нм уменьшилась до 596 нм, МКОЗ с 0,3 увеличилась до 0,4) через 1 месяц. После интравитреального введения имплантата дексаметазона в правый глаз пациент был осмотрен через 1 месяц: ЦТС стала 201 нм, МКОЗ – 0,7. ВГД на этот глаз повысилось до 34 мм рт. ст. и было нормализовано гипотензивными каплями. Эффект лечения сохранялся в течение 9 месяцев, по истечении которых возник рецидив макулярного отека правого глаза со снижением зрения

до 0,5 и нарастанием толщины центральной зоны сетчатки до 565 нм. ВГД было нормальным на гипотензивных каплях. После второй инъекции имплантата дексаметазона через 1 месяц отмечено полная резорбция макулярного отека со снижением толщины сетчатки до 189 нм по данным ОКТ. ВГД сохранялось в пределах нормы на одном гипотензивном препарате. В течение последующего наблюдения (8 месяцев) рецидива макулярного отека или признаков воспаления не выявлено [13].

При лечении макулярного отека при неинфекционных увеитах интравитреальным имплантатом дексаметазона авторы из Австралии показали, оценивая группу пациентов из 17 человек (20 глаз), возможность снижения системной стероидной нагрузки на фоне местной терапии. При этом, получив хорошие результаты лечения с повышением МКОЗ и положительных изменений толщины сетчатки на протяжении минимум 32 недель наблюдения, доза системных кортикостероидов снизилась и составила менее 7,5 мг в день [14].

Повторное назначение имплантата дексаметазона изучено у 76 пациентов (109 глаз) с увеитами, которым выполнено 298 интравитреальных инъекций. Более трех инъекций получили 44% пациентов, причем результаты лечения были сопоставимы после второй, третьей и четвертой инъекции. Хорошие результаты были достигнуты у пациентов с саркоидозом и идиопатическими увеитами [15].

Проведено мультицентровое ретроспективное исследование в группе из 63 чел. (82 глаза) с неинфекционными увеитами, получившими 142 инъекции. Среди пациентов, завершивших 12-месячное наблюдение (54 глаза), 40,7% получили 2 инъекции (в среднем время до второй инъекции составило $6,6 \pm 1,9$ месяцев) и 11,2% потребовалось 3 инъекции (в среднем время до третьей инъекции составило $11,5 \pm 1,5$ месяцев). Исследование показало высокие результаты по параметрам МКОЗ и скорости рассасывания помутнений стекловидного тела при неинфекционных увеитах, но отметило высокую важность выбора режима плановых осмотров таких пациентов с целью сохранения полученных результатов лечения с помощью повторных инъекций имплантата дексаметазона [16].

Еще в одном исследовании показана эффективность имплантата дексаметазона в виде монотерапии в лечении макулярного отека на фоне неинфекционного увеита (срединного, заднего или панувейта). Авторы продемонстрировали высокие резуль-

таты касательно МКОЗ и ЦТС, отметив при этом значительный потенциал интравитреального имплантата дексаметазона без применения системной терапии кортикостероидами и другой иммуносупрессивной терапии [17].

Целью следующего исследования была оценка эффективности и безопасности применения интравитреального имплантата дексаметазона в лечении глазного токсикароза. Проведен ретроспективный анализ шести случаев с лабораторно подтвержденным диагнозом. Все пациенты получили интравитреальную инъекцию имплантата дексаметазона с улучшением МКОЗ до 0,5, срок наблюдения составил 19,7 месяцев. Авторы показали, что Озурдекс® может быть применен при различных типах глазного токсикароза с эффективным контролем воспалительного процесса и повышением остроты зрения, снизив при этом использование системных глюкокортикоидов [18]. Также описан клинический случай успешного лечения имплантатом дексаметазона периферического гранулематозного глазного токсикароза у 8-летнего ребенка. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона проводили под контролем ультразвуковой биомикроскопии, позволяющей обойти гранулемы во время инъекции и, соответственно, предотвратить интраоперационные осложнения [19]. Довольно большую группу (51 пациент) с активным увеитом вследствие токсикароза, пролеченных имплантатом дексаметазона, проанализировали в первом крупном исследовании с контрольной группой без инъекции (27 пациентов) со сроком наблюдения 6 месяцев. Лучшие результаты лечения имплантатом по МКОЗ были ассоциированы с более старшим возрастом и интактной макулярной зоной. Не выявлено значительной разницы между основной и контрольной группами по показателям ВГД и прогрессирования катаракты во время исследования. В контрольной группе большинству пациентов потребовалось витреоретинальное вмешательство, тогда как в основной группе отмечено эффективное разрешение воспаления [20].

В целом большинство исследований по лечению имплантатом дексаметазона посвящено неинфекционным увеитам, но при резистентности к системной терапии или ее непереносимости этот препарат с осторожностью (при необходимости под прикрытием необходимых препаратов) избирательно применяют при инфекционных увеитах с макулярным отеком [21], а также при множестве других ретинальных заболеваний [22].

В литературе опубликованы работы по результатам лечения интравитреальным имплантатом дексаметазона увеита при болезни Фогта – Коянаги – Харада, системного аутоиммунного заболевания. В одной работе авторы представили результаты лечения 3 пациентов (6 глаз), у которых развилась печеночная недостаточность вследствие получения системной иммуносупрессивной терапии. В первом случае был отменен азатиоприн и пациент получил 5 билатеральных инъекций имплантата дексаметазона в течение 61 месяца наблюдения без рецидивов и повышения ВГД. Двум пациентам был отменен адалимумаб, и они получили по три билатеральных инъекции Озурдекса® в течение года также без рецидивов и каких-либо осложнений [23]. Другие авторы представили результаты лечения интравитреальным имплантатом дексаметазона двух пациентов с болезнью Фогта – Коянаги – Харада и пануеитом на фоне системной терапии преднизолоном и циклоспорином. Один пациент получил билатерально инъекции имплантата дексаметазона через 2 недели после установки диагноза, второй – в левый глаз сразу после установки диагноза. После лечения было отмечено довольно быстрое повышение зрения до 1,0 и восстановление макулярной зоны по данным ОКТ до нормы. Пациент с билатеральным интравитреальным введением имплантата дексаметазона находился под наблюдением 13 месяцев, второй пациент – 6 месяцев. Ни у одного пациента не было рецидивов, и никому не потребовалось усиление системной терапии [24]. Проспективное исследование 16 пациентов (29 глаз) с рецидивирующим задним увеитом на фоне хронического рецидивирующего течения болезни Фогта – Коянаги – Харада было проведено на фоне системной стероидной и иммуносупрессивной терапии со сроком наблюдения $24,75 \pm 0,9$ месяца. К концу срока наблюдения МКОЗ с $0,15$ повысилась до $0,4$, и центральная толщина сетчатки снизилась с 505 ± 29 нм до 244 ± 23 нм. Изменения ВГД не были значительными: от $15,1 \pm 2,2$ до $16,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. В 21 (72,4%) глазу было выполнено по одной интравитреальной инъекции имплантата дексаметазона, тогда как в 8 случаях (27,6%) потребовались 2 инъекции. В течение всего срока наблюдения не выявлено глазных или системных побочных эффектов. Прогрессирование катаракты отмечено в 11 (37,9%) случаях [25, 26].

В настоящее время в лечении макулярного отека большое внимание уделяют оценке ОКТ-биомаркеров с целью прогно-

зирования вероятности регрессии макулярного отека при неинфекционном увеите после интравитреального введения имплантата дексаметазона. Большая группа авторов из разных стран исследовала корреляцию клинических и ОКТ-биомаркеров с предынъекционной и постинъекционной МКОЗ и вероятностью регрессии макулярного отека при неинфекционном увеите на фоне лечения. Были проанализированы данные 80 пациентов (103 глаза) из разных стран, получивших 173 инъекции Озурдекса®. Разрушение эллипсоидной зоны и дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL) были ассоциированы с более низкой остротой зрения до и после инъекции. Длительное существование макулярного отека значительно снижало вероятность его регрессии, повышая перспективу низкого функционального и анатомического ответа на лечение, в то время как наличие субретинальной жидкости было взаимосвязано с более высокой скоростью излечения макулярного отека. Целостность внутренних и наружных слоев сетчатки согласовалась с хорошим функциональным ответом на интравитреальное введение имплантата дексаметазона. Таким образом, своевременность лечения макулярного отека позволяет получать наилучшие результаты при неинфекционных увеитах [27].

Описан клинический случай нетипичного течения острой задней мультифокальной плакоидной пигментной эпителиопатии, пролеченной имплантатом дексаметазона с полным восстановлением эллипсоидной зоны сетчатки у женщины (51 год) с жалобами на фотопсии в течение трех недель и множественными желтоватыми плакоидными очагами на глазном дне левого глаза. После проведения всех дополнительных обследований был установлен диагноз, пациентке было рекомендовано консервативное лечение и наблюдение, но состояние пациентки стало ухудшаться со снижением остроты зрения и увеличением количества очагов и их размера на глазном дне с захватом макулярной зоны. Поскольку болезнь прогрессировала, несмотря на консервативное лечение, с нарастающим повреждением слоев сетчатки в макулярной зоне, было принято решение об интравитреальном введении имплантата дексаметазона в левый глаз, что позволило получить восстановление остроты зрения и стабилизировать состояние глазного дна. Эллипсоидный слой, разрушенный в пределах плакоидных очагов в макулярной зоне по данным оптической когерентной томографии, выполненной

до лечения, полностью восстановился после лечения [28].

Успешное лечение рецидивирующего макулярного отека на фоне острого ретинального некроза с помощью повторных интравитреальных инъекций имплантата дексаметазона описано авторами. Пациент с острым ретинальным некрозом был пролечен валацикловиром перорально и интравитреальными инъекциями фоскарнета, после чего развилась регматогенная отслойка сетчатки и выполнена витрэктомия с силиконовой тампонадой. После удаления силикона развился кистовидный макулярный отек, который уменьшился после приема преднизолона в высоких дозах, но вновь рецидивировал при переходе на дозу 20 мг. Лечение рецидивирующего макулярного отека при остром некрозе сетчатки является трудной и спорной задачей для врача, поскольку лечение интравитреальным применением стероидов может вызвать реактивацию ретинита. Поэтому при строгом наблюдении и усилении антивирусного лечения пациентка была пролечена имплантатом дексаметазона с полным разрешением макулярного отека, который рецидивировал при рассасывании имплантата, что потребовало повторных инъекций. За 18 месяцев пациентка получила 5 интравитреальных инъекций без рецидива вирусного ретинита [29]. Также хорошие результаты лечения макулярного отека при остром некрозе сетчатки представлены группой авторов на пяти пациентах, пролеченных имплантатом дексаметазона, с улучшением зрения и без побочных эффектов [30].

Поскольку увеиты относятся к группе воспалительных заболеваний глаз со значительной угрозой снижения и потери зрения, несмотря на системную терапию, которая эффективна, но также и сопряжена со значительными побочными эффектами, вынуждающими нередко прекращать или значительно уменьшать терапию, появление возможности лечения таких пациентов с помощью интравитреального введения имплантата дексаметазона открыло обнадеживающую перспективу для этой группы пациентов.

Заключение

В многочисленных исследованиях интравитреальный имплантат дексаметазона показывает свою эффективность при различных типах увеитов, обеспечивая выраженный местный противовоспалительный эффект. Активность интравитреального введения имплантата дексаметазона осо-

бенно отмечена при лечении промежуточных и задних увеитов и макулярного отека, обусловленного увеитом.

Дополнительно этот препарат, благодаря своим возможностям и длительности эффекта терапии, повышает приверженность пациентов к лечению и снижает экономическую нагрузку, что особенно актуально при увеитах на фоне системных заболеваний.

Данный обзор демонстрирует широкий спектр возможностей имплантата дексаметазона в лечении увеитов и побуждает к дальнейшим исследованиям эффективности и безопасности препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, а также к расширению показаний к его применению.

Список литературы

1. Удовиченко Е.В., Данилова Л.П., Сорокин Е.Л., Филь А.А. Двусторонний увеит, обусловленный приемом ингибитора протеинкиназы при лечении меланомы кожи (клиническое наблюдение) // Вестник офтальмологии. 2023. Т. 139, № 3. С. 69–75. DOI: 10.17116/oftalma202313903169.
2. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 144 с.
3. Гайдукова И.З., Самигулина Р.Р., Василенко Е.А., Инамова О.В., Гайдукова Е.К., Трофимов Е.А., Мазуров В.И. Увеиты как парадоксальная реакция, или неэффективность лечения у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа // Терапия. 2018. Т. 22, № 4. С. 43–50.
4. Ferreira L.B., Farrall A.L., Furtado J.M., Smith J.R. Treatment of noninfectious uveitis // Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2021. Vol. 84. P. 610–621. DOI: 10.5935/0004-2749.2022-0094.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 2024 г. Увеиты неинфекционные. [Электронный ресурс]. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/373-uveity-neinfektsionnye> (дата обращения: 28.02.2025).
6. Smith J.R., Thorne J.E., Flaxel C.J., Jain N., Kim S.J., Maguire M.G., Patel S., Weng C.Y., Yeh S., Kim L.A. Treatment of Noninfectious Uveitic Macular Edema with Periocular and Intraocular Corticosteroid Therapies: A Report by the American Academy of Ophthalmology // Ophthalmology. 2024. Vol. 131, Is. 9. P. 1107–1120. DOI: 10.1016/j.ophtha.2024.02.019.
7. McCartney M., McCluskey P., Zagora S. Intravitreal dexamethasone implants for non-infectious uveitis // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019. Vol. 47, Is. 9. P. 1156–1163. DOI: 10.1111/ceo.13611.
8. Rajesh B., Zarranz-Ventura J., Fung A.T., Busch C., Sahoo N.K., Rodrigues-Valdes P.J., Sarao V., Mishra S.K., Saatci A.O., Mirete P.U., Querqu G. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants // British Journal of Ophthalmology. 2020. Vol. 104, Is. 1. P. 39–46. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-313991.
9. Yap A., Lu L.M., Sims J.L., Welch S., Niederer R.L. Epiretinal membrane in uveitis: rate, visual prognosis, complications and surgical outcomes // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2024. Vol. 52, Is. 1. P. 54–62. DOI: 10.1111/ceo.14338.
10. Hasanreisoglu M., Özdemir H.B., Özkan K., Yüksel M., Aktas Z., Atalay H.T., Özdek S., Gürelik G. Intravitreal dexamethasone implant in the treatment of non-infectious uveitis // Turkish Journal of Ophthalmology. 2019. Vol. 49, Is. 5. P. 250–257. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.81594.
11. Khurana R.N., Bansal A.S., Chang L.K., Palmer J.D., Wu C., Wieland M.R. Prospective evaluation of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant for cystoid macular edema in quiescent uveitis // Retina. 2017. Vol. 37, Is. 9. P. 1692–1699. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001406.
12. Baharani A., Reddy P.R.R., Patil P.M. The Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant as Anti-inflammatory Monotherapy in the Management of Tuberculosis-associated Intermediate Uveitis // Ocular Immunology and Inflammation. 2021. P. 1594–1602. DOI: 10.1080/09273948.2021.1986544.
13. Dutta M.P., Mayilvakanam L., Palker A.H., Sridharan S., Biswas J. Intravitreal sustained-release dexamethasone implant for the treatment of persistent cystoid macular edema in ocular syphilis // Indian Journal of Ophthalmology. 2019. Vol. 67, Is. 9. P. 1487–1490. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1795_18.
14. McCartney M., McCluskey P., Zagora S. Intravitreal dexamethasone implants for non-infectious uveitis // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2019. Vol. 47, Is. 9. P. 1156–1163. DOI: 10.1111/ceo.13611.
15. Kang H., Lee M.W., Byeon S.H., Koh H.J., Lee S.C., Kim M. The clinical outcomes of surgical management of anterior chamber migration of a dexamethasone implant (Ozurdex®). Graefes's Arch Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017. Vol. 255, Is. 9. P. 1819–1825. DOI: 10.1007/s00417-017-3705-y.
16. Tsoutsanis P., Kapantais D. Anterior migration of Ozurdex implant: a review on risk factors, complications, and management // International Journal of Retina and Vitreous. 2023. Vol. 9, Is. 1. P. 74. DOI: 10.1186/s40942-023-00513-5.
17. Pohlmann D., vom Brocke G.A., Winterhalter S., Steurer T., Thees S., Pleyer U. Dexamethasone inserts in noninfectious uveitis: a single-center experience // Ophthalmology. 2018. Vol. 125, Is. 7. P. 1088–1099. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.038.
18. Zarranz-Ventura J., Carreno E., Johnston R.L., Mohammed Q., Ross A.H., Barker C., Fonollosa A., Artaraz J., Pelegrin L., Adan A., Lee R.W., Dick A.D., Sallam A. Multi-center study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency // American Journal of Ophthalmology. 2014. Vol. 158, Is. 6. P. 1136–1145. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.09.003.
19. Gupta R.B., Ilin J., Gottlieb C.C. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant used as monotherapy for the treatment of macular edema in non-infectious uveitis: a retrospective analysis // Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2023. Vol. 13, Is. 1. P. 42. DOI: 10.1186/s12348-023-00360-3.
20. Zhou Y., Zhen F., Wu J., Wang S., Lu X., Yang G., Hu Z., Chen F., Li Q., Dong S. Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) for Ocular Toxocariasis // Journal of Ophthalmology. 2024. Vol. 15. P. 6685092. DOI: 10.1155/2024/6685092.
21. Zhang X., Hou X., Zhang Y., Liu J., Zhang Z. Case report: Ultrasound biomicroscopy as a guide for the selection of injection sites for dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for peripheral granulomatous ocular toxocariasis in children. Frontiers in Medicine (Lausanne). 2023. Vol. 10. P. 1176585. DOI: 10.3389/fmed.2023.1176585.
22. Sun L., Huang L., Li S., Lu J., Zheng S., Ding X. Safety and effectiveness of intravitreal dexamethasone implant in patients with ocular toxocariasis // British Journal of Ophthalmology. 2024. Vol. 108, Is. 2. P. 238–243. DOI: 10.1136/bjo-2022-322244.
23. Koksaldi S., Kayabaşı M., Ayhan Z., Kaya M., Öztürk T., Yaman A., Saatci A.O. Dexamethasone intravitreal implant for macular edema and some other rare indications in uveitis // Medicine International (London). 2023. Vol. 3, Is. 4. P. 39. DOI: 10.3892/mi.2023.99.
24. Kishore K., Bhat P.V., Venkatesh P., Canizela C.C. Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Macular Edema and Uveitis: A Comprehensive Narrative Review // Clinical Ophthalmology. 2022. Vol. 16. P. 1019–1045. DOI: 10.2147/OPTH.S209395.

25. Ataş F., Kayabaşı M., Saatci A.O. The place of dexamethasone implant in patients with Vogt – Koyanagi – Harada disease who experienced systemic treatment-related hepatic dysfunction: A case series // *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 13, Is. 4. P. 543–547. DOI: 10.4103/2211-5056.357850.
26. Chen P.L., Chen S.N. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant in patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease and bilateral panuveitis: Two case reports // *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100, Is. 40. P. e27394. DOI: 10.1097/MD.00000000000027394.
27. Elhamaky T.R. Long-term efficacy of dexamethasone intravitreal implant in the treatment of Vogt – Koyanagi – Harada disease relapsing posterior uveitis // *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 70, Is. 7. P. 2465–2470. DOI: 10.4103/ijo.IJO_260_22.
28. Kawali A., Srinivasan S., Mahendradas P., Shetty R. Commentary: Dexamethasone intravitreal implant therapy in Vogt – Koyanagi – Harada disease // *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 70, Is. 7. P. 2470–2471. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1207_22.
29. Cicinelli M.V., Gerosolima C., Scandale P., Touhami S., Pohlmann D., Giocanti A., Rosenblatt A., Loewenstein A., Bandello F., Miserocchi E. International Retina Panel. Clinical and imaging biomarkers of response to intravitreal dexamethasone implant in eyes with non-infectious uveitic macular oedema // *Eye (London)*. 2024. Vol. 38, Is. 5. P. 910–916. DOI: 10.1038/s41433-023-02802-7.
30. Mora-Cantalops A., Pérez M.D., Revenga M., González-López J.J. Ellipsoid layer restoration after Ozurdex® treatment in a patient with acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy // *European Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 31. P. 49–53. DOI: 10.1177/1120672119883598.