



# ВЕСТНИК

ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ТОМ 29

2

2024

ISSN 1606-8157

eISSN 2949-5806



# VESTNIK IVANOVSKOJ MEDICINSKOJ AKADEMII

Quarterly Reviewed Scientific and Practical Journal

Founded in 1996

Volume 29

№ 2

2024

## Editorial Board

Editor-in-Chief O. A. NAZAROVA, Doctor of Medical Science, Professor  
Deputy Editor-in-Chief S. N. ORLOVA, Doctor of Medical Science, Professor  
E. K. BAKLUSHINA, Doctor of Medical Science, Professor  
E. V. BORZOV, Doctor of Medical Science, Professor  
E. N. DYAKONOVA, Doctor of Medical Science, Associated Professor  
L. A. ZHDANOVA, Doctor of Medical Science, Professor  
I. V. KIRPICHEV, Doctor of Medical Science, Associated Professor  
A. I. MALYSHKINA, Doctor of Medical Science, Professor  
I. E. MISHINA, Doctor of Medical Science, Professor  
A. E. NOVIKOV, Doctor of Medical Science, Professor  
E. J. POKROVSKIY, Doctor of Medical Science, Associated Professor  
V. V. CHEMODANOV, Doctor of Medical Science, Professor

## Editorial Council

S. G. AKHMEROVA, Doctor of Medical Science, Professor  
(Bashkir State Medical University)  
N. A. VERESHCHAGIN, Doctor of Medical Science  
(Privolzhskiy Research Medical University)  
V. P. VOLOSHIN, Doctor of Medical Science, Professor  
(M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute)  
M. V. ERUGINA, Doctor of Medical Science, Associated Professor  
(V. I. Razumovsky Saratov State Medical University)  
T. I. KADURINA, Doctor of Medical Science  
(I. I. Mechnikov North-Western State Medical University)  
V. V. KOVALCHUK, Doctor of Medical Science, Professor  
(City Hospital No. 38 n. a. N.A. Semashko, Saint Petersburg)  
A. V. KONTSEVAYA, Doctor of Medical Science  
(National Medical Research Center for Preventive Medicine)  
A. B. LARICHEV, Doctor of Medical Science, Professor  
(Yaroslavl State Medical University)  
Yo. N. MADZHIDOVA, Doctor of Medical Science, Professor  
(Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan)  
V. V. MALEEV, Member of RAS, Doctor of Medical Science,  
Professor (Central Research Institute of Epidemiology)  
I. A. PANOVA, Doctor of Medical Science,  
Associated Professor (V. N. Gorodkov Ivanovo  
Research Institute for Maternity and Childhood)  
O. G. Pekarev, Doctor of Medical Science, Professor  
(V. I. Kulakov National Research Center of Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology)  
V. V. Rybachkov, Doctor of Medical Science, Professor  
(Yaroslavl State Medical University)  
I. G. Sitnikov, Doctor of Medical Science, Professor  
(Yaroslavl State Medical University)  
D. V. Skvortsov, Doctor of Medical Science  
(N. I. Pirogov Russian National Research Medical University)  
A. P. Skoromets, Doctor of Medical Science  
(I. I. Mechnikov North-Western State Medical University)  
O. N. Tkacheva, Doctor of Medical Science, Professor  
(N. I. Pirogov Russian National Research  
Medical University)  
A. I. Fedin, Doctor of Medical Science, Professor  
(N. I. Pirogov Russian National Research  
Medical University)

Address for the editorial office  
8 Sheremetevsky avenue Ivanovo 153012 Russia  
Tel.: (493-2) 32-95-74

The journal welcomes for publication contributions that promote medical science and practice:  
(1) original articles describing either clinical research or basic scientific work relevant to medicine;  
(2) review articles on significant advances or controversies in clinical medicine and clinical science.



# ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

Том 29

№ 2

2024

## Редакционная коллегия

Главный редактор О. А. НАЗАРОВА, доктор медицинских наук, профессор  
Зам. главного редактора С. Н. ОРЛОВА, доктор медицинских наук, профессор

Е. К. БАКЛУШИНА, доктор медицинских наук, профессор  
Е. В. БОРЗОВ, доктор медицинских наук, профессор  
Е. Н. ДЬЯКОНОВА, доктор медицинских наук, доцент  
Л. А. ЖДАНОВА, доктор медицинских наук, профессор  
И. В. КИРПИЧЕВ, доктор медицинских наук, доцент  
А. И. МАЛЫШКИНА, доктор медицинских наук, профессор  
И. Е. МИШИНА, доктор медицинских наук, профессор  
А. Е. НОВИКОВ, доктор медицинских наук, профессор  
Е. Ж. ПОКРОВСКИЙ, доктор медицинских наук, доцент  
В. В. ЧЕМОДАНОВ, доктор медицинских наук, профессор

## Редакционный совет

С. Г. АХМЕРОВА, доктор медицинских наук, профессор  
(Башкирский государственный медицинский университет)  
Н. А. ВЕРЕЩАГИН, доктор медицинских наук  
(Приволжский исследовательский медицинский университет)  
В. П. ВОЛОШИН, доктор медицинских наук, профессор  
(Московский областной научно-исследовательский клинический  
институт им. М. Ф. Владимирского)  
М. В. ЕРУГИНА, доктор медицинских наук, доцент (Саратовский  
государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского)  
Т. И. КАДУРИНА, доктор медицинских наук (Северо-Западный  
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)  
В. В. КОВАЛЬЧУК, доктор медицинских наук, профессор  
(Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко, Санкт-Петербург)  
А. В. КОНЦЕВАЯ, доктор медицинских наук  
(Национальный медицинский исследовательский центр  
профилактической медицины)  
А. Б. ЛАРИЧЕВ, доктор медицинских наук, профессор  
(Ярославский государственный медицинский университет)  
Ё. Н. МАДЖИДОВА, доктор медицинских наук, профессор  
(Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан)  
В. В. МАЛЕЕВ, академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор (Центральный научно-исследовательский  
институт эпидемиологии)

И. А. ПАНОВА, доктор медицинских наук, доцент  
(Ивановский научно-исследовательский институт материнства  
и детства им. В. Н. Городкова)  
О. Г. ПЕКАРЕВ, доктор медицинских наук, профессор  
(Национальный медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова)  
В. В. РЫБАЧКОВ, доктор медицинских наук, профессор  
(Ярославский государственный медицинский университет)  
И. Г. СИТНИКОВ, доктор медицинских наук, профессор  
(Ярославский государственный медицинский университет)  
Д. В. СКВОРЦОВ, доктор медицинских наук  
(Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова)  
А. П. СКОРОМЕЦ, доктор медицинских наук  
(Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова)  
О. Н. ТКАЧЕВА, доктор медицинских наук, профессор  
(Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова)  
А. И. ФЕДИН, доктор медицинских наук, профессор  
(Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова)

Учредитель: федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Ивановский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Решением президиума Высшей аттестационной комиссии  
Министерства образования и науки Российской Федерации  
журнал «Вестник Ивановской медицинской академии»  
рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций  
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук  
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования  
<http://elibrary.ru>

Сайт журнала в сети Интернет:  
[vestnik-ivgma.ru](http://vestnik-ivgma.ru)

Адрес редакции и издателя журнала:  
153012, Ивановская обл., г. Иваново, Шереметевский просп., 8  
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
Тел.: (4932) 32-95-74  
E-mail: [vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru](mailto:vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru)

Свидетельство о регистрации № 013806 от 13 июня 1995 г.  
выдано Комитетом Российской Федерации по печати

Подписной индекс Объединенного каталога «Пресса России»: 42143

Редактор *С. Г. Малытина*  
Компьютерная верстка ИПК «ПресСто»

Дата выхода в свет: 10.10.2024. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 7,44.  
Тираж 300 экз. Заказ № 7038.

Свободная цена

Отпечатано в ООО «ПресСто»  
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, строение 8  
Тел. 8-930-330-36-20



---



---

## СОДЕРЖАНИЕ      CONTENTS

---



---

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

### HEALTHCARE ORGANIZATION

**И. К. Богомолова, О. Н. Емельянова, Н. В. Левченко, И. В. Нардина, А. В. Ростовецкая**  
 ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И НАПРЯЖЕННОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ В 2012–2021 гг. (ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ)

**K. Bogomolova, O. N. Emelyanova, N. V. Levchenko, I. V. Nardina, A. V. Rostovetskaya**  
 DETECTION FREQUENCY OF HIGH BLOOD PRESSURE AND TENSITY OF THE REGULATORY SYSTEMS IN CHILDREN IN 2012–2021 (ACCORDING TO THE HEALTH CENTER) 5

**А. В. Зубкова, И. В. Иванова, Ш. Ф. Джуряева**  
 ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

**A. V. Zubkoba, I. V. Ivanova, Sh. F. Dzhurayeva**  
 EARLY DIAGNOSTICS OF MALIGNANT ORAL CAVITY NEOPLASMS IN THE PRACTICE OF A DENTIST 11

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### CLINICAL MEDICINE

**К. Ю. Белова, О. Б. Ершова, А. В. Назарова, З. А. Матякубова, Л. Б. Шубин**  
 РАЗВИТИЕ ОСТРОФАЗОВОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**K. Yu. Belova, O. B. Ershova, A. V. Nazarova, Z. A. Matyakubova, L. B. Shubin**  
 DEVELOPMENT OF ACUTE PHASE RESPONSE TO ZOLEDRONIC ACID: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY 15

**Т. В. Калинин, Н. В. Ларёва, М. В. Чистякова**  
 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**T. V. Kalinkina, N. V. Lareva, M. V. Chistyakova**  
 CLINICAL PICTURE OF THE LEFT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION 21

**А. Ю. Хаванский, Б. В. Аракелян, В. А. Линде, М. А. Левкович, Д. К. Гуртсиева**  
 ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

**A. Yu. Khavansky, B. V. Arakelyan, V. A. Linde, M. A. Levkovich, D. K. Gurtsieva**  
 PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES AS POSSIBLE CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS TREATMENT 27

**А. М. Колесникова, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова**  
 ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

**A. M. Kolesnikova, A. I. Malyshkina, I. E. Talanova**  
 FEATURES OF THE ANAMNESIS, GESTATION COURSE AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE 32

**ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ****GENERAL PATHOLOGY ISSUES**

**И. С. Сесорова, А. В. Зайцева, П. С. Вавилов,  
Т. Е. Казакова**

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРА-  
СТРУКТУРЫ ЭНТЕРОЦИТА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ  
У КРЫС В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

**I. S. Sesorova, A. V. Zaitseva, P. S. Vavilov,  
T. E. Kazakova**

FUNCTIONAL FEATURES OF THE INTESTINAL VILLI EN-  
TEROCYTE ULTRASTRUCTURE IN RATS ON THE FIRST  
39 DAY AFTER BIRTH

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****LITERATURE REVIEW**

**И. П. Ястребцева, А. А. Шмонин, Д. С. Алексин-  
ский, В. С. Сараева**

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

**I. P. Yastrebtseva, A. A. Shmonin, D. S. Aleksin-  
sky, V. S. Saraeva**

CLINICAL POSSIBILITIES OF BACK PAIN DIAGNOSTICS  
45

**А. В. Бодунов, А. Е. Новиков**

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ  
ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛИ И ОБОСНОВАНИЕ ПОД-  
ХОДОВ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ

**A. V. Bodunov, A. E. Novikov**

MECHANISM OF CENTRAL POST-STROKE PAIN FOR-  
MATION AND SOLID GROUNDS TO ITS TREATMENT

52

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ****CASE FROM PRACTICE**

**Н. Н. Благова, З. Г. Худоян, С. С. Кочкина,  
Е. Н. Егорова**

СЛУЧАЙ БРУЦЕЛЛЕЗА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

**N. N. Blagova, Z. G. Khudoyan, S. S. Kochkina,  
E. N. Egorova**

58 A CASE OF BRUCELLOSIS IN THE YAROSLAVL REGION

---

---

## Организация здравоохранения

---

---

УДК 616.12-008.311-053.2.(571.54/55):314.14

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_5

### ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И НАПРЯЖЕННОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ В 2012–2021 ГГ. (ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ)

И. К. Богомолова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, bogomolova\_ik@mail.ru,  
О. Н. Емельянова<sup>1\*</sup>, кандидат медицинских наук, emelyanova.olg2010@yandex.ru,  
Н. В. Левченко<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, lev-natalya@mail.ru,  
И. В. Нардина<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, dkmc-chita@mail.ru,  
А. В. Ростовецкая<sup>2</sup>, rosannavs@mail.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

<sup>2</sup> ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», 672038, Россия, г. Чита, ул. Шилова, д. 49

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – сравнить частоту выявления повышения артериального давления (АД) и напряженности регуляторных систем организма у детей, обращающихся в центр здоровья, в период 2012–2019 гг. и в пандемию (2020–2021 гг.).

*Материал и методы.* Проведен ретроспективный анализ отчетов работы центра здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» (ДКМЦ г. Читы). В период с 2012 по 2021 гг. за медицинской помощью обратились 69 137 детей. Учитывали случаи выявления повышенного АД и/или увеличение показателя активности регуляторных систем (ПАРС) более 3 баллов.

*Результаты и обсуждение.* В период 2012–2019 гг. доля детей с повышенным АД в среднем составила 4,6 %, а в пандемию увеличилась до 8,9 % ( $p < 0,0001$ ). До пандемии увеличение ПАРС зарегистрировано у 4,2 % детей, в пандемию – у 6,7 % ( $p < 0,0001$ ). Анализ динамических рядов подтвердил постепенное увеличение частоты выявления как повышенного АД, так и напряженности регуляторных систем (повышения ПАРС) у обследованных детей и подростков, обращающихся в центр здоровья, начиная с 2012 г; эта тенденция сохранялась даже во время пандемии.

*Заключение.* Полученные результаты подтверждают необходимость проведения комплексного обследования детей и подростков для выявления отклонений в состоянии здоровья и последующего проведения мероприятий по оздоровлению.

**Ключевые слова:** дети, напряженность регуляторных систем организма, повышение артериального давления.

DETECTION FREQUENCY OF HIGH BLOOD PRESSURE AND STRESS OF THE REGULATORY SYSTEMS IN CHILDREN IN 2012–2021 (ACCORDING TO THE HEALTH CENTER)

I. K. Bogomolova, O. N. Emelyanova, N. V. Levchenko, I. V. Nardina, A. V. Rostovetskaya

**ABSTRACT** *The objective* was to compare the frequency of increased blood pressure (BP) cases and tension of the body's regulatory systems in children visiting the health center during the period of 2012–2019 and during the pandemic (2020–2021).



**Material and methods.** A retrospective analysis of the reports of the Health Center of the State Health Institution "Chita Children's Clinical Medical Center" was conducted, 69,137 children requiring medical care in the period from 2012 to 2021. Cases of high blood pressure and/or the activity of regulatory systems (PARS) increased by more than three points were taken into account.

**Results and discussion.** In the period of 2012–2019, the proportion of children with increased blood pressure averaged 4,6 %, during the pandemic it growing to 8,9 % ( $p < 0,0001$ ). The increase in PARS was registered in 4,2 % of children before the pandemic, while during the pandemic it was observed in 6,7 % ( $p < 0,0001$ ). The analysis of dynamic series confirmed a gradual increase of both high blood pressure and regulatory system tension (greater PARS) in examined children and adolescents addressing the Health Center from 2012; the trend continued even during the pandemic.

**Conclusion.** The results obtained confirm the need of thorough check-up of children and adolescents to determine deviations in their health and take subsequent measures to its improvement.

**Keywords:** children, tension of the regulatory systems, increased blood pressure.

Формирование здорового образа жизни и коррекция факторов риска, начиная с детского и подросткового возраста, является способом профилактики развития неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимает патология сердечно-сосудистой системы [2, 4, 6, 7]. Результаты проспективных исследований доказывают важность наблюдения детей с повышенным АД с целью профилактики развития артериальной гипертензии [1]. Для решения данной задачи во всех субъектах Российской Федерации функционируют центры здоровья для детей [10]. Одним из видов деятельности центров здоровья является оценка функциональных резервов организма и измерение АД [5].

На психоэмоциональное и функциональное состояние регуляторных систем организма оказывает влияние множество факторов. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и ограничительные мероприятия, направленные на сдерживание распространения заболевания, привели к росту тревожности, стрессовым расстройствам среди не только взрослого, но и детского населения [9, 13, 14]. Исследования показывают увеличение в период пандемии числа детей с повышенным АД и с признаками функционального напряжения регуляторных систем после дистанционного обучения [3, 11].

Цель данного исследования – сравнить частоту выявления повышения АД и напряженности регуляторных систем организма у детей, обращающихся за медицинской помощью в центр здоровья, в период 2012–2019 гг. и в пандемию (2020–2021 г).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ДКМЦ г. Читы. Перед обследованием пациентов оформлялось письменное информированное согласие (для детей до 15 лет заполняли родители, старше 15 лет – самостоятельно). В исследовании использовали данные медицинской документации (форма 068, форма 002).

Проводилось комплексное обследование детей с помощью аппаратно-программного комплекса «Здоровье – Экспресс». Измеряли АД, значения оценивались по перцентильным таблицам. Состояние регуляторных систем организма, позволяющее судить о его адаптационных возможностях, анализировали с помощью ПАРС. ПАРС выше 3 баллов свидетельствует о наличии донозологических и преморбидных состояний, то есть о напряжении и перенапряжении регуляторных механизмов организма [3].

Отдельно рассматривали данные, полученные до пандемии (2012–2019 гг.) и в пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19 (2020–2021 гг.).

Результаты обработаны с применением пакета программ STATISTICA-10, Microsoft Excel 2010. Статистический анализ данных включал в себя определение интенсивных показателей, расчет показателей динамического ряда. Обработка динамического ряда проводилась методом укрупнения интервалов с использованием формулы:  $y_i = (y_1 + y_2 + \dots + y_n) / n$ . Достоверность различий определялась с помощью критерия  $\chi^2$ , за уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в период с 2012 по 2021 гг. в ДКМЦ г. Читы обследовано 69 137 детей (табл. 1). Отмечено снижение числа пациентов в 2020–2021 гг., что связано с ограничительными мерами в период пандемии.

Частота случаев регистрации повышенного АД у детей и подростков за период 2012–2021 гг. представлена в таблице 1.

До пандемии частота выявления повышенного АД составила в среднем 4,6 %, в пандемию – 8,9 %. До пандемии средний цепной темп роста был выше (132,4 %), чем в пандемию (105,4 %); та же тенденция регистрировалась и в отношении среднего цепного темпа прироста (до пандемии – 32,4 %, в пандемию – 5,4 %). Наибольший цепной темп прироста отмечался в 2017 г. (84 %), наименьший – в 2014 г. (-59,3 %). В том же 2014 г. регистрировался наименьший базисный темп прироста (-69,4 %).

Базисный темп роста в 2019 г. (до пандемии) по отношению к уровню 2012 г. составил 327,8 %; в 2021 г. (в пандемию) он оказался ожидаемо ниже – -297,2 %.

При обработке динамического ряда методом укрупнения интервалов установлена тенденция к увеличению числа случаев повышенного АД от 2012 к 2019 г. (рис.). В период пандемии это число уменьшилось.

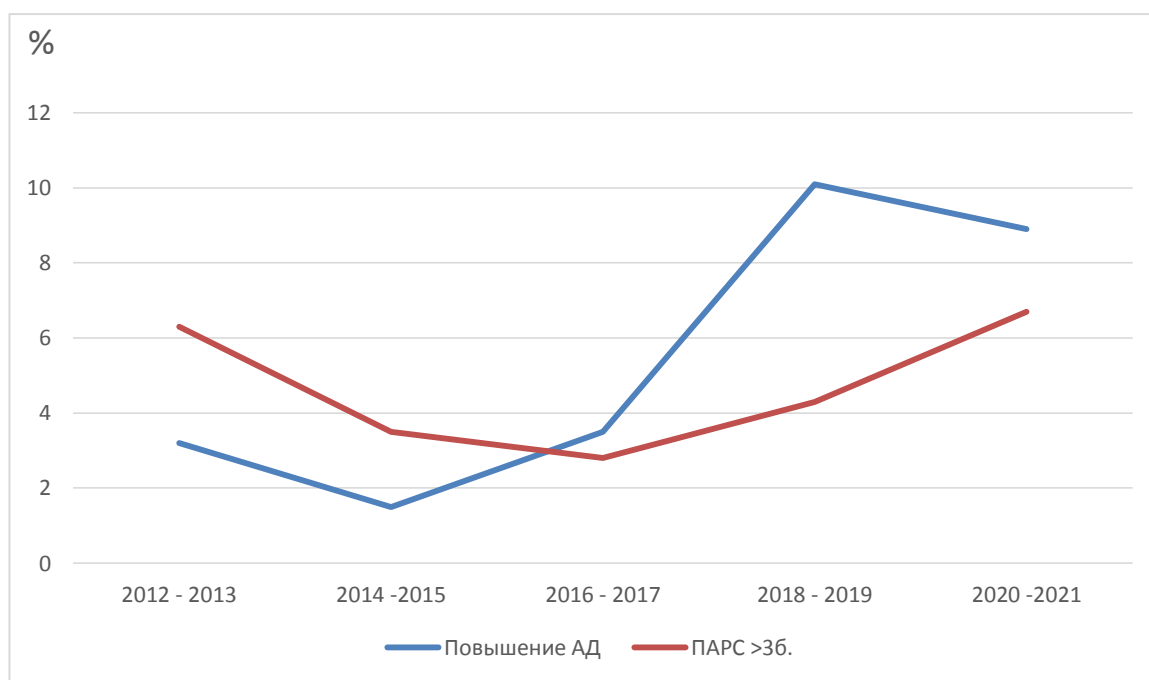
Таким образом, отмечено постепенное увеличение частоты выявления повышенного АД у детей, обращающихся в центр здоровья, начиная с 2012 г; эта тенденция сохранялась даже во время пандемии. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [6, 9, 10].

Динамика распространенности повышенной напряженности регуляторных систем у детей за период 2012–2021 гг. представлена в таблице 2.

Повышение напряженности регуляторных систем было отмечено у 4,2 % обследованных до пандемии, в пандемию – у 6,7 %. Средний цепной темп роста составил до пандемии 121,63%, в пандемию – 101,7%; средний цепной темп прироста – 21,7 и 1,6 % соответственно.

Наибольший цепной темп прироста отмечался в 2019 г. (235 %), наименьший – в 2015 г. (-51,1 %).

Базисный темп роста в 2019 г. (к уровню 2012 г.) был практически такой же (106,3 %), как и в 2021 г. (к уровню 2012 г.) – 109,5%.



**Рис.** Динамика частоты выявления повышенного артериального давления и напряженности регуляторных систем у детей, обследованных в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» (метод укрупнения интервалов)

**Таблица 1.** Динамика частоты выявления повышенного артериального давления у детей, обратившихся в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» в 2012–2021 гг.

Год	Число обратившихся	Частота выявления повышенного АД, %	Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста		Содержание 1 % прироста, абс.
			цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	
2012	7285	3,6	–	–	100,0	100,0	–	–	–
2013	7457	2,7	-0,9	0,9	75,0	75,0	-25	-25	0,04
2014	6721	1,1	-1,6	-2,5	40,7	30,6	-59,3	-69,4	0,03
2015	8063	1,9	0,8	-1,7	172,7	52,8	72,7	-47,2	0,01
2016	8327	2,5	0,6	-1,1	131,6	69,4	31,6	-30,6	0,02
2017	7886	4,6	2,1	1,0	184,0	127,8	84,0	27,8	0,03
2018	7587	8,3	3,7	4,7	180,4	230,6	80,4	130,6	0,05
2019	7576	11,8	3,5	8,2	142,2	327,8	42,2	227,8	0,08
В среднем	–	4,6	1,2	1,4	132,4	130,6	32,4	30,6	0,04
2020	3259	7,1	-4,7	3,5	60,2	197,2	-39,8	97,2	0,12
2021	4976	10,7	3,6	7,1	150,7	297,2	50,7	197,2	0,07
В среднем	–	8,9	-0,05	5,3	105,4	247,2	5,4	147,2	0,1

**Таблица 2.** Динамика выявления напряженности регуляторных систем у детей, обследованных в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» в 2012–2021 гг.

Год	ПАРС >3 баллов (число случаев, %)	Частота выявления повышенного АД, %		Абсолютный прирост		Темп роста		Темп прироста	
		цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный	цепной	базисный
2012	6,3	–	–	100,0	100,0	–	–	–	–
2013	6,4	0,1	0,1	101,6	101,6	1,6	1,6	1,6	0,06
2014	4,7	-1,7	-1,6	73,4	74,6	-26,4	-25,4	-25,4	0,06
2015	2,3	-2,4	-4,0	48,9	36,5	-51,1	-63,5	-63,5	0,05
2016	2,7	0,4	-3,6	117,4	42,9	17,4	-57,1	-57,1	0,02
2017	2,8	0,1	-3,5	103,7	44,4	3,7	-55,6	-55,6	0,03
2018	2,0	-0,8	-4,3	71,4	31,7	-28,6	-68,3	-68,3	0,03
2019	6,7	4,7	0,4	335,0	106,3	235,0	6,3	6,3	0,02
В среднем	4,2	0,1	-2,4	121,6	62,6	21,7	-37,4	-37,4	0,04
2020	6,4	-0,3	0,1	95,5	101,6	-4,5	1,6	1,6	0,07
2021	6,9	0,5	0,6	107,8	109,5	7,8	9,5	9,5	0,06
В среднем	6,7	0,1	0,3	101,7	105,6	1,6	5,5	5,5	0,06



Данные, полученные при обработке динамического ряда методом укрупнения интервалов, представлены на рисунке. Отмечается тенденция к снижению рассчитанного показателя в 2014–2017 гг., затем его восстановление.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков, обращавшихся в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» в период пандемии, напряженность регуляторных систем встречалась чаще, чем до пандемии. Сходные данные получены и другими исследователями [2].

Нами были сопоставлены изучаемые показатели за период до пандемии (2012–2019 гг.) и в пандемию (2020–2021 гг.) (табл. 3).

Данные таблицы 3 подтверждают, что в пандемию отмечалось достоверное увеличение доли детей с повышенным АД на 4,7 % и частоты вы-

явления напряженности регуляторных систем организма.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить динамику выявления повышения АД и ПАРС у детей Забайкальского края, обращавшихся в ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», в течение 10 лет, включая период пандемии. У части детей отмечалось повышение АД и напряженности регуляторных систем, что является фактором риска развития артериальной гипертензии в будущем [1, 4, 8, 12].

При выявлении повышенного АД у ребенка родителям даются рекомендации по дальнейшему динамическому контролю АД. Скрининговое исследование уровня АД и напряженности регуляторных систем позволяет выделить группу детей с риском развития артериальной гипертензии для проведения предупреждающих профилактических мероприятий.

**Таблица 3.** Средний показатель частоты встречаемости повышенного артериального давления и напряженности регуляторных систем организма у детей до пандемии (2012–2019 гг.) и в пандемию (2020–2021 гг.)

Параметр	Число случаев				Тестовая статистика
	2012–2019 гг.		2020–2021 гг.		
	абс.	%	абс.	%	
Всего детей	60902	100	8235	100	–
Повышенное АД	2784	4,6	733	8,9	$\chi^2 = 330,0$ df = 1 $p < 0,0001$
ПАРС >3баллов	2542	4,2	553	6,7	$\chi^2 = 109,6$ df = 1 $p < 0,0001$

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Розанов В.Б., Пугоева Х.С., Иванова Е.И. Прогностическое значение повышенного артериального давления у детей и подростков (32-летнее проспективное наблюдение). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):12-18.
2. Антипова Е.П., Моисеева М.В., Багишева Н.В., и др. COVID-19 в когорте пациентов с артериальной гипертензией: роль рецепторов ангиотензин-превращающего фермента. Забайкальский медицинский вестник. 2023;1:104-112. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2023\\_1\\_104](https://doi.org/10.52485/19986173_2023_1_104)
3. Бобков Г.С., Зверева М.В., Бобкова С.Н. Особенности регуляции сердечной деятельности у мальчиков-подростков в условиях дистанционного обучения. Современные вопросы биомедицины. 2021;5(4):114-153.
4. Горбунов В.В., Аксенов К.О., Сарапулова Е.В., и др. Скрининг лиц с повышенным артериальным давлением в Чите: опыт участия в международном проекте. Забайкальский медицинский вестник. 2020;4:1-8.
5. Оказание медицинской помощи детскому населению в центрах здоровья для детей. Методические рекомендации. М.; 2017:90. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1s>
6. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы достижения ожидаемых результатов мероприятий Десятилетия детства на период до 2027 года. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2021;1:11-23.
7. Муратов А.А., Кошукеева М.К., Айтбаев К.А., и др. Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью.

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):56-61. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2377>
8. Печкуров Д.В., Порецкова Г.Ю., Емелина А.А. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии у школьников. Практическая медицина. 2010;6(45):98-101.
  9. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., и др. Психосоматический статус детей и подростков во время пандемии COVID-19. Доктор.Ру. 2022;21(7):34-40. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-7-34-40>
  10. Сененко А.Ш., Савченко Е.Д., Сон И.М. К 10-летию создания Центров здоровья. Менеджер здравоохранения. 2019;7:6-16.
  11. Томчик Н.В., Парамонова Н.С., Аржанович Л.В., Кизелевич А.И. Анализ распространенности артериальной гипертензии в детской популяции г. Гродно в доковидный и в период пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Педиатр. 2022;13(6):45-53.
  12. Трунина И.И., Буланова Н.А., Щелыкалина С.П., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(2):69-77. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77>
  13. Шматова Ю.Е. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19: тенденции, последствия, факторы и группы риска. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2021;14.2:201-224. <https://doi.org/10.15838/esc.2021.2.74.13>
  14. Ma L, Mazidi M, Li K, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;293:78-89. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.021>

УДК 616-006

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_11

## **ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА**

**А. В. Зубкова\***, ikonnikova\_alina@rambler.ru,

**И. В. Иванова**, доктор медицинских наук, alasel@mail.ru,

**Ш. Ф. Джуряева**, доктор медицинских наук, dsharora@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** *Актуальность.* В настоящее время одной из приоритетных задач оказания медицинской помощи населению является ранняя диагностика и своевременная профилактика онкологических заболеваний. В фокусе особого внимания находятся патологические состояния полости рта, склонные к малигнизации, ведущая роль в профилактике и активном выявлении которых должна принадлежать врачу-стоматологу.

*Цель* – определить факторы риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта у пациентов на этапе амбулаторной стоматологической помощи.

*Материал и методы.* На базе медицинских организаций Ивановской области (ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» и ОБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1») выполнено обследование 160 пациентов: группа I – 100 больных со ЗНО, группа II – 60 человек без онкологической патологии, проведена количественная оценка факторов риска развития ЗНО.

*Результаты и обсуждение.* У пациентов группы I отмечено статистически значимое превалирование факторов, характеризующих неудовлетворительный уровень гигиены полости рта, и статистически более высокий, чем у лиц группы II, индекс КПУ («кариес, пломба, удален»), что позволило определить значимость указанных факторов в прогнозировании онкогенного риска на этапе амбулаторной стоматологической помощи.

*Заключение.* Полученные результаты свидетельствуют о необходимости своевременного выявления факторов риска развития онкологической патологии полости рта на этапе первичной медико-санитарной помощи и подтверждают роль врача-стоматолога в их ранней диагностике и профилактике.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования полости рта, онкологическая настороженность, первичная медико-санитарная помощь, стоматологическая помощь.

### **EARLY DIAGNOSTICS OF MALIGNANT ORAL CAVITY NEOPLASMS IN THE PRACTICE OF A DENTIST**

**A. V. Zubkoba, I. V. Ivanova, Sh. F. Dzhurayeva**

**ABSTRACT** One of the priorities of the healthcare system is early diagnosis and prevention of oncological diseases. Special attention should be paid to diseases of the oral cavity that are prone to malignancy. Dentists should play a leading role in this process.

*Objective* – to identify risk factors for the development of malignant neoplasms of the oral cavity in patients at the stage of outpatient dental healthcare.

*Material and methods.* 160 patients were examined in medical organizations of the Ivanovo region (Ivanovo Regional Oncological Dispensary and Dental Polyclinic № 1). Group I involved 100 patients with MN, 60 people without oncological pathology being in group II. The quantitative assessment of risk factors for MN development was carried out.



**Results and discussion.** In patients of group I, the values of dental indices were statistically significantly higher than in patients of group II, which made it possible to determine the significance of these factors in predicting oncogenic risk at the stage of outpatient dental healthcare.

**Conclusion.** The results demonstrate the need for timely identification of risk factors for oncological diseases at the stage of primary healthcare and confirm the role of the dentist in the early diagnosis and prevention of oral malignancies.

**Keywords:** oral malignancies, cancer alertness, primary healthcare, dental healthcare.

Одним из аспектов качества медицинской помощи населению на этапе медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, является своевременная диагностика онкологических заболеваний полости рта [1–4]. Актуальность проблемы подтверждается низкими показателями пятилетней выживаемости, высокими заболеваемостью и смертностью от ЗНО ротовой полости [5].

Врач-стоматолог в своей практической деятельности должен руководствоваться принципами онкологической настороженности с учетом высокого риска трансформации предопухолевых патологических состояний полости рта в ЗНО и их влияния на качество жизни пациентов и показатели их пятилетней выживаемости [5, 8]. В то же время на сегодняшний день в практике врача-стоматолога отсутствуют четкие алгоритмы раннего выявления риска развития онкологической патологии полости рта и маршрутизации указанной категории пациентов.

Целью настоящего исследования стала разработка на основании оценки факторов онкогенного риска и внедрение в практическую деятельность врача-стоматолога алгоритмов активного выявления патологических состояний слизистой оболочки полости рта с вероятностью малигнизации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе медицинских организаций Ивановской области: ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» и ОБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1». Общий объем исследования составил 160 человек. В группу I (n = 100) вошли пациенты с подтвержденными онкологическими заболеваниями до начала специфической противоопухолевой терапии, проходившие плановое стоматологическое обследование. К группе II (n = 60, контрольная группа) были отнесены лица без

соответствующей патологии, проходившие плановое обследование в стоматологической поликлинике. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (средний возраст –  $58,38 \pm 0,99$  и  $56,63 \pm 1,78$  года соответственно,  $p > 0,05$ ).

Обследование включало в себя: стандартный стоматологический осмотр, оценку индекса КПУ, характеризующего интенсивность и распространенность кариеса, а также оценку гигиенического индекса Грина – Вермиллиона.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Манна – Уитни, точного критерия Фишера и метода наглядного сравнения и оценки качества моделей бинарных классификаторов с нахождением оптимального порога разделения для отнесения объектов к тому или иному классу путем построения ROC-кривых. Центральные тенденции в исследуемых группах были представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе клинико-инструментального обследования полости рта с расчетом индекса КПУ было отмечено, что интенсивность кариеса у пациентов I группы соответствовала очень высокому уровню ( $18,45 \pm 0,27$ ), у лиц контрольной – среднему ( $11,30 \pm 0,25$ ). Использование статистического метода позволило установить статистически значимую разницу между центральными тенденциями, более высокую интенсивность кариеса у пациентов с подтвержденными ЗНО полости рта в целом ( $p < 0,001$ ), а также у лиц разного пола: как у мужчин ( $19,85 \pm 0,33$  – в группе I и  $12,5 \pm 0,39$  – в группе II,  $p < 0,001$ ), так и у женщин ( $16,80 \pm 0,29$  и  $10,25 \pm 0,15$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Результаты сравнительной оценки гигиенического индекса Грина – Вермиллиона также свидетельствовали о более высоком уровне

патологической пораженности полости рта у пациентов группы I (табл.).

Выявленные различия были статистически значимыми как в сопоставляемых группах в целом, так и в группах мужчин и женщин ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Результаты проведенной оценки позволили определить визуальный тип поражения полости рта, характерный для лиц с онкологической патологией, требующий особой настороженности врача-стоматолога в ходе амбулаторного обследования пациентов.

Данные клинко-инструментального осмотра позволили выявить дополнительные диагностические критерии онкогенного риска развития ЗНО полости рта, а именно, взаимосвязь уровня гигиены полости рта, индекса КПУ и наличия онкологических заболеваний ротовой полости,

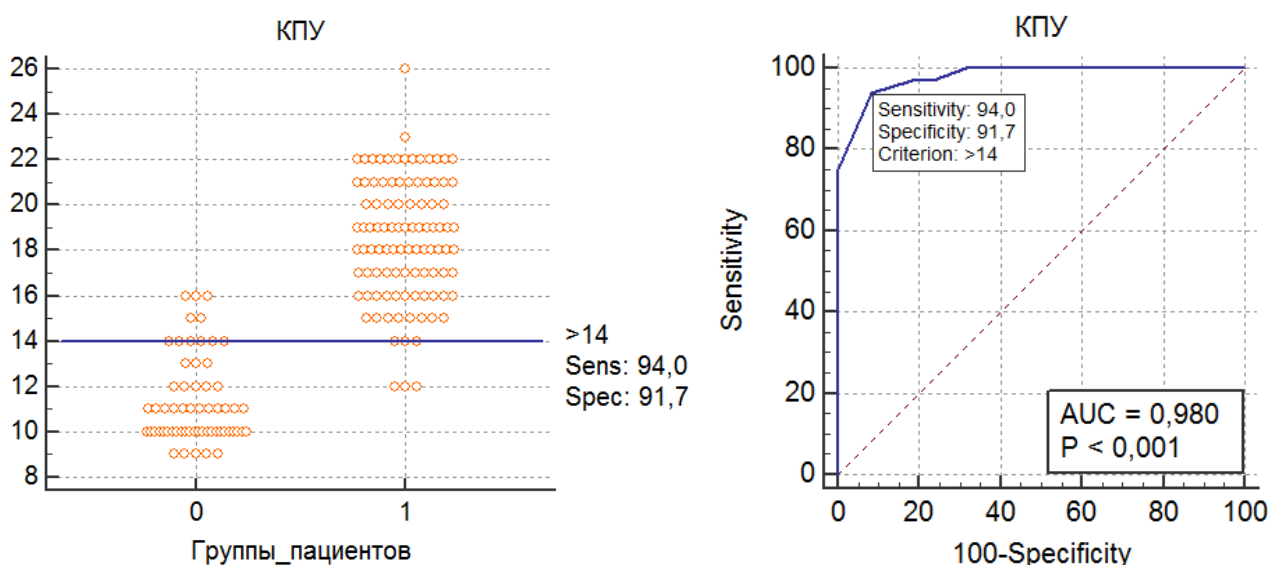
что было подтверждено при использовании метода логистической регрессии с построением ROC-кривых. Статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение вероятности возникновения ЗНО полости рта было установлено при индексе КПУ 14 усл. ед. и более (AUC = 0,980) и при значениях гигиенического индекса Грина – Вермиллиона 1,1 усл. ед. и более (AUC = 0,781). Полученные результаты представлены на рисунках 1 и 2.

На основании полученных результатов было сделано заключение о возможности отнесения пациентов, имеющих значения гигиенического индекса Грина – Вермиллиона 1,1 усл. ед. и более и индекс КПУ 14 усл. ед. и более, к группе особого внимания для своевременного выявления ЗНО полости рта с целью более детальной оценки анамнеза, а также более тщательного физикального и лабораторного обследования в условиях первичного звена здравоохранения.

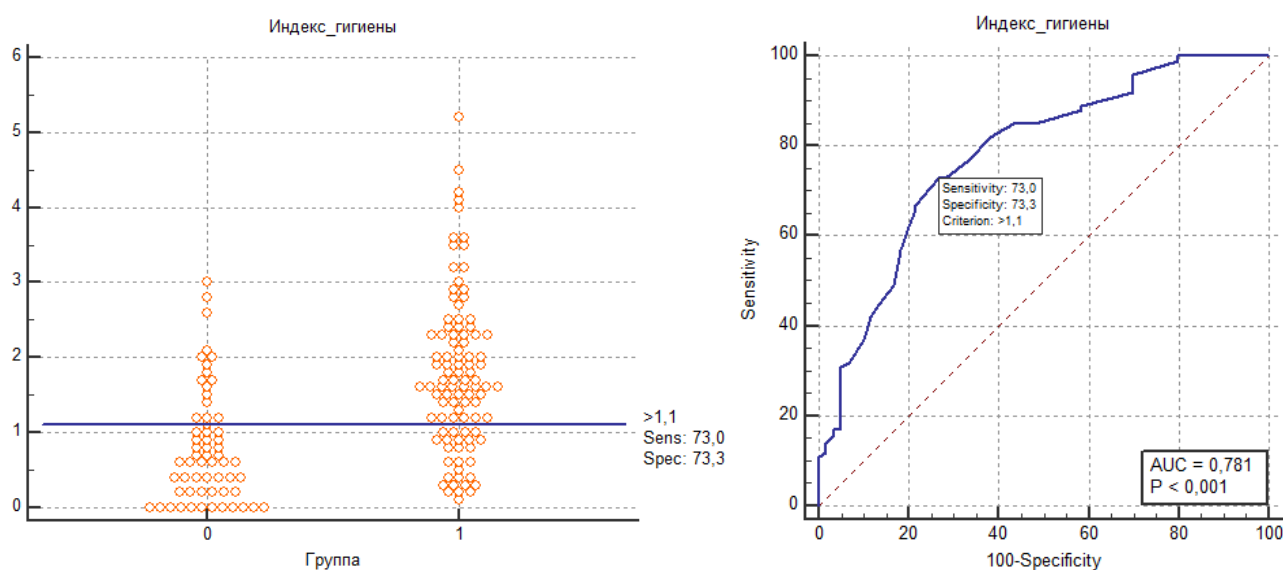
**Таблица.** Значения гигиенического индекса Грина – Вермиллиона у обследованных пациентов

Гигиенический индекс Грина – Вермиллиона	Группа I		Группа II	
	абс.	%	абс.	%
Хороший (0–0,6 ед.)	15	15,0	31	51,6
Удовлетворительный (0,7–1,6 ед.)	36	36,0	19	31,7
Неудовлетворительный (1,7–2,5 ед.)	32	32,0	7	11,7
Плохой (2,6 ед. и более)	17	17,0	3	5,0
Всего	100	100,0	60	100,0

Примечание: для сравнения распределений по уровню гигиены между группами использован точный критерий Фишера с апостериорным анализом поправленных остатков.



**Рис. 1.** ROC-кривая чувствительности и специфичности индекса КПУ у пациентов сопоставляемых групп



**Рис. 2.** ROC-кривая чувствительности и специфичности индекса Грина – Вермиллиона у пациентов сопоставляемых групп

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов со значением гигиенического индекса Грина – Вермиллиона 1,1 усл. ед. и более и индексом КПУ 14 усл. ед. и более повышен риск развития онкологической патологии полости рта.
2. При определении гигиенического индекса Грина – Вермиллиона 1,1 усл. ед. и более, а

также индекса КПУ 14 усл. ед. и более в ходе рутинного стоматологического обследования пациенты должны быть отнесены к группе особого риска развития ЗНО полости рта.

3. Раннее выявление ЗНО полости рта в значительной степени зависит от онкологической настороженности врачей-стоматологов в условиях первичного звена здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джураева Ш.Ф., Иконникова А.В. Онконастороженность врачей-стоматологов: вопросы первичной диагностики рака языка. Современная стоматология. 2019;2:46-48.
2. Габриелян А.Г., Каганов О.И., Постников М.А., Кириллова В.П. Значение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта. Институт стоматологии. 2020;1(86):76-77.
3. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2016;3(8):49-55.
4. Киоссе В.А. Стоматология. Заболевания полости рта и их профилактика. Молодой ученый. 2023;40(487):21-23.
5. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) ; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва; МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;2020:252.
6. Межевикина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта. Наука молодых. 2018;6(4):600-606.
7. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Белозеров А.Е., и др. Совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Вятский медицинский вестник. 2019;2(62):46-50.
8. Нуриева Н.С. Оценка стоматологического статуса и влияния сопутствующих экзогенных факторов на развитие новообразований орофарингеальной зоны // Российский стоматологический журнал. 2012;1:52-54.

## Клиническая медицина

УДК 616-035.1

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_15

### РАЗВИТИЕ ОСТРОФАЗОВОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**К. Ю. Белова**<sup>1\*</sup>, доктор медицинских наук, ksbelova@mail.ru,  
**О. Б. Ершова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, yarosteoporosis@list.ru,  
**А. В. Назарова**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук, nazanna@rambler.ru,  
**З. А. Матякубова**<sup>1,3</sup>, matyakubova1996@inbox.ru,  
**Л. Б. Шубин**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, lbsh@yandex.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева», 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный сад, д. 11

<sup>3</sup> ГБУЗ ЯО КБ № 2 взрослая поликлиника № 3, 150010, Россия, Ярославль, ул. Попова, д. 24

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – изучение частоты острофазовой реакции (ОФР) после инфузии препарата золендроновой кислоты у женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом, а также факторов, связанных с ее возникновением и выраженностью.

*Материал и методы.* Проведено наблюдательное ретроспективное исследование 77 женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом. Всем пациенткам выполнено однократное введение золендроновой кислоты (ЗОЛ) («Акласта», «Резокластин» или «Остеостатикс» в дозе 5 мг один раз в год), до введения препарата рекомендовался прием парацетамола 500 мг или ибупрофена 400 мг однократно перед инъекцией.

*Результаты и обсуждение.* Частота развития ОФР составила 52,0 %. Выявлена обратная корреляция возраста пациенток с частотой развития ОФР. Предшествующий прием бисфосфонатов уменьшал тяжесть ОФР и частоту развития гипертермии.

*Заключение.* Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для уменьшения частоты и выраженности ОФР при первом введении ЗОЛ.

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, золендроновая кислота, острофазовая реакция.

#### DEVELOPMENT OF ACUTE PHASE RESPONSE TO ZOLEDRONIC ACID: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY

K. Yu. Belova, O. B. Ershova, A. V. Nazarova, Z. A. Matyakubova, L. B. Shubin

**ABSTRACT** *Objective:* To study the incidence of acute phase response (APhR) after infusion of zoledronic acid as well as factors associated with its occurrence and severity in women with primary postmenopausal osteoporosis.

*Material and methods.* An observational retrospective study of 77 women with primary postmenopausal osteoporosis was performed. All patients received a single injection of zoledronic acid (ZOL) (Aklasta, Resoclastin or Osteostatix at a dose of 5 mg once a year), before the drug administration, it was recommended to take paracetamol 500 mg or ibuprofen 400 mg once before the injection.

**Results and discussion.** The incidence of APhR was 52,0 %. An inverse correlation was found between the age of patients and the incidence of AFR. Previous use of bisphosphonates reduced the severity of APhR and the development of hyperthermia.

**Conclusion.** The obtained results can be used in clinical practice to reduce the frequency and severity of APhR during the first administration of ZOL.

**Keywords:** osteoporosis, bisphosphonates, zoledronic acid, acute phase reaction

Остеопороз является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к повышению смертности и снижению качества жизни лиц пожилого и старческого возраста. Основная цель лечения остеопороза – снижение риска получения низкоэнергетических переломов. В мире для лечения остеопороза первыми стали применяться препараты из группы бисфосфонатов (БФ). Они включены в современные клинические рекомендации в качестве лекарственных средств первой линии [20].

Механизм действия азотсодержащих БФ основан на подавлении активности фарнезилпирофосфатсинтазы – основного фермента мевалонатного пути синтеза холестерина [15]. Это приводит к нарушению жизнедеятельности остеокластов и позволяет мощно и длительно подавлять резорбцию костной ткани [12, 15, 19]. Однако этот механизм действия обуславливает и возникновение побочного эффекта, вызываемого данной группой препаратов, – так называемого гриппоподобного синдрома, или острофазовой реакции (ОФР). В патогенезе его развития лежит блокада уже упоминавшегося выше фермента в остеокластах, что в свою очередь вызывает накопление предшественников данного пути метаболизма изопентила пирофосфата и диметилалила дифосфата. Захват этих молекул моноцитами индуцирует активацию  $\gamma\delta$ -Т клеток, которые синтезируют провоспалительные и пирогенные цитокины [8, 14].

К симптомам ОФР относят лихорадку, озноб, мышечно-скелетные боли и артралгии, общую слабость, утомляемость, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, судороги. Среди редких реакций описаны единичные случаи увеита, эписклерита, тремора тела во время введения препарата, обморока, припухлости коленных суставов, эритемы лица и аллергической реакции [1].

ОФР является класс-специфичным побочным эффектом для всех аминосодержащих БФ. Наи-

более часто в клинической практике он возникает при использовании ЗОЛ [3, 4, 11]. При применении других БФ также были описаны данные явления, хотя частота их ниже [5, 7, 9, 14, 16].

В последние годы было показано, что развитие ОФР в течение первых 72 часов после инфузии является одним из предикторов нежелания пациентов продолжать длительное использование ЗОЛ. Это представляет собой большую проблему с учетом важности долговременного лечения остеопороза как заболевания, приводящего к повышению смертности лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим поиск путей решения данной проблемы, знание факторов, которые могут снизить частоту и выраженность ОФР у пациентов, имеет большое практическое значение.

Целью проведенного исследования явилось изучение частоты ОФР и факторов, связанных с ее возникновением и выраженностью, у женщин в постменопаузе в условиях реальной клинической практики после инфузии ЗОЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование 77 женщин с установленным диагнозом первичного постменопаузального остеопороза, инициировавших терапию препаратом ЗОЛ, которые обратились на прием в центр остеопороза ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева» в период с февраля по май 2022 г. Критерием включения в исследование было наличие установленного диагноза остеопороза согласно критериям ВОЗ, критериями исключения – повышенная чувствительность к ЗОЛ и другим бисфосфонатам; нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – менее 35 мл/мин). Пациентки в ходе консультации в рамках рутинной клинической практики полу-



чали назначение врача по введению препаратов «Акласта», «Резокластин» или «Остеостатикс» в дозе 5 мг один раз в год. Всем женщинам накануне и в день введения препарата рекомендовался достаточный питьевой режим, а также прием парацетамола 500 мг или ибупрофена 400 мг однократно перед инъекцией.

Средний возраст пациенток составил  $67,4 \pm 7,6$  года (от 42 до 84 лет). Через 2–16 недель после введения препарата при телефонном контакте или в ходе очной консультации проводился опрос женщин врачами центра остеопороза – фиксировались субъективные ответы о наличии клинических проявлений ОФР: лихорадки при измерении в подмышечной области, болей в мышцах и суставах, головной боли и продолжительности симптомов в днях. В зависимости от уровня гипертермии ОФР разделили по степени тяжести на легкую – ниже  $38^\circ\text{C}$  и тяжелую –  $38^\circ\text{C}$  и выше.

Анализ первичного материала производился в программе STATA/MP for Windows v.17 (StataCorp LLC, USA) с использованием непараметрических процедур выявления зависимостей. Статистически значимыми результаты считались при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ОФР отметили 40 (52,0 %) из 77 пациенток. У подавляющего большинства (77,5 %) ее длительность составила от одних до трех суток. Гипертермия встречалась в 32 (41,6 %) случаях, при этом повышение температуры до  $38^\circ\text{C}$  отметила 21 (27,3 %) больная,  $38^\circ\text{C}$  и выше – 10 (13,0 %),  $40^\circ\text{C}$  – 1 (1,3 %). На миалгию жаловались 25 (32,5 %) женщин, артралгию – 14 (18,2 %), головные боли отметили 3 (3,9 %), сыпь на коже по типу папулезной (согласно описанию пациенток, оценка врачом не проводилась) возникла у 2 (2,6 %) (рис.).

Проведен также анализ взаимосвязи некоторых факторов с длительностью и клиническими проявлениями ОФР.

При анализе частоты и выраженности ОФР в зависимости от возраста больных оказалось, что последний обратно коррелировал с развитием ОФР, но взаимосвязи его с отдельными симптомами и длительностью реакции получено не было (табл.).

Жаропонижающие препараты до инфузии однократно принимали 33 (42,9 %) пациентки из 77, из них 28 (82,4 %) использовали парацетамол,

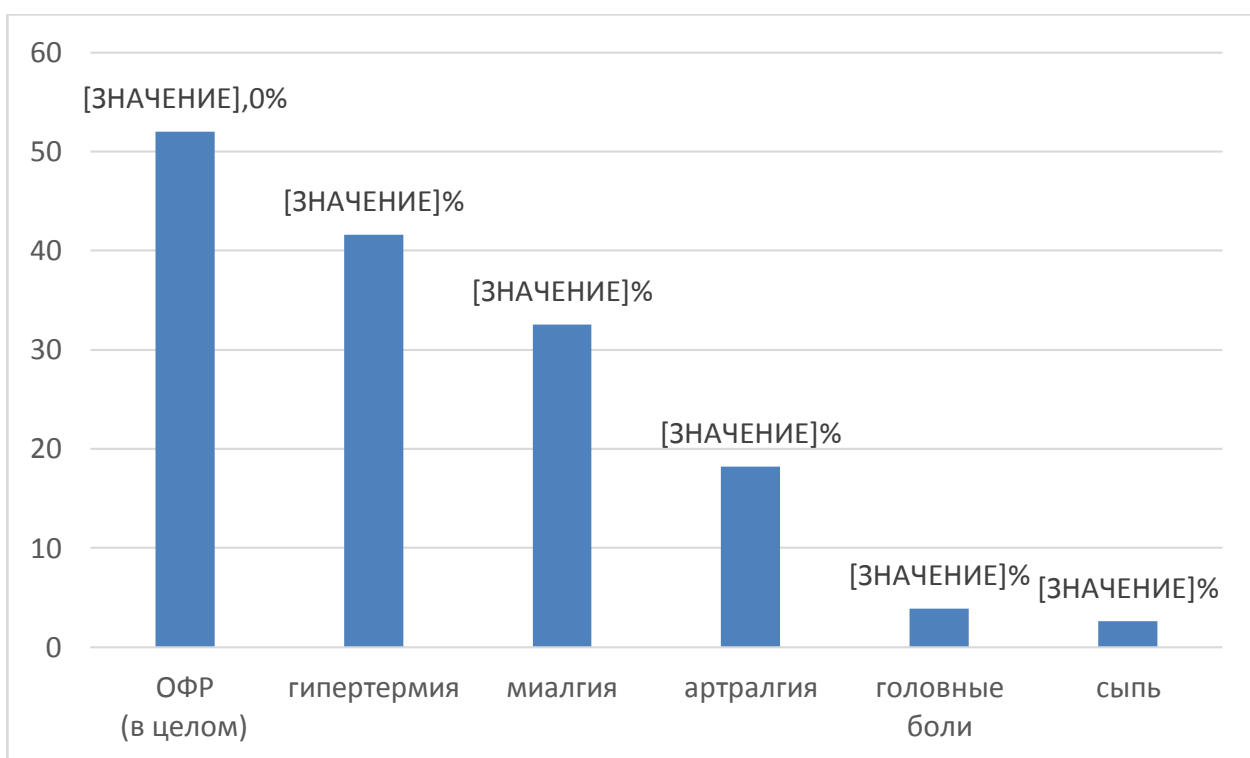


Рис. Частота различных симптомов острофазовой реакции в группе исследования

5 (15,2 %) – ибупрофен. Средний возраст в этих группах достоверно не различался ( $66,3 \pm 7,6$  и  $67,8 \pm 8,5$  года соответственно). У 24 (72,7 %) из 33 женщин, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, отмечено развитие ОФР. Частота, а также длительность, тяжесть и ряд клинических симптомов ОФР чаще встречались у лиц, принимавших жаропонижающие препараты (табл.).

Было проанализировано влияние предшествовавшего приема пероральных БФ на частоту и степень тяжести ОФР. 34 (44,2 %) из включенных в исследование пациенток принимали пероральные БФ до инфузии ЗОЛ от трех месяцев до трех лет. Средний возраст женщин, ранее принимавших и не принимавших БФ, достоверно не различался ( $67,6 \pm 7,6$  и  $67,1 \pm 7,6$  года соответственно).

Анализ особенностей течения постдозовых реакций после введения ЗОЛ у пациенток в зависимости от предшествующего приема БФ показал, что тяжесть ОФР и частота гипертермии были достоверно ниже у лиц, ранее использовавших БФ (табл.).

При оценке взаимосвязи концентрации 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови у пациенток при проведении предварительного обследования, а также факта приема колекальциферола в насыщающей дозировке (в случае выявления его недостаточности либо дефицита исходно) и осо-

бенностей развития и течения ОФР не было получено достоверных взаимосвязей.

В проведенном нами ретроспективном исследовании у 77 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которым впервые вводили ЗОЛ, частота развития ОФР после инфузии составила 52,0 %. В крупном исследовании HORIZON частота данной реакции достигала 42,4 % [3], в исследованиях реальной клинической практики – до 75,9 % [11]. Полученные нами результаты были чуть ниже, чем в последнем исследовании. Возможно, это связано с тем, что при подготовке к введению ЗОЛ врачи центра остеопороза учитывали результаты исследований, проведенных в мировой практике, включая предшествующий прием БФ и нормализацию уровня витамина D, и таким образом «готовили» пациентов к введению препарата.

Следует отметить, частота ОФР в группах, получавших плацебо, в двух исследованиях составила около 11–17 % [10]. В нашем случае у 8 (10,39 %) обследованных были отмечены различные симптомы, не сопровождавшиеся гипертермией, что также может свидетельствовать о субъективности данных жалоб пациенток, предупрежденных о возможности развития ОФР после инфузии. В случае проведения исследования с другим дизайном и при ведении пациентками дневников можно было бы ожидать большей объективности в оценке указан-

**Таблица.** Взаимосвязь различных факторов и развития симптомов острофазовой реакции у пациенток с остеопорозом

Фактор	Возраст		Прием жаропонижающих препаратов		Предшествующий прием БФ	
	Kendall Tau	p	Kendall Tau	p	Kendall Tau	p
Развитие ОФР	<b>-0,16</b>	<b>0,04</b>	<b>0,36</b>	<b>&lt;0,01</b>	-0,12	0,13
Тяжесть ОФР	-0,14	0,07	<b>0,24</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>-0,24</b>	<b>&lt;0,01</b>
Длительность ОФР, дни	-0,12	0,14	<b>0,27</b>	<b>&lt;0,01</b>	-0,09	0,25
Гипертермия	-0,09	0,26	<b>0,31</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,05</b>
Миалгии	-0,11	0,16	<b>0,24</b>	<b>&lt;0,01</b>	-0,08	0,29
Артралгии	-0,05	0,51	0,07	0,38	-0,13	0,09
Головная боль	-0,04	0,61	<b>0,24</b>	<b>&lt;0,01</b>	-0,05	0,54
Глазные симптомы	-0,06	0,48	<b>0,19</b>	<b>0,02</b>	0,02	0,84
Сыпь	0,07	0,36	0,02	0,76	-0,15	0,06

ных клинических проявлений. Это же касается и возникновения сыпи у двух больных, которая была отмечена ими после введения препарата. Данный факт не был зафиксирован врачом, поэтому связь этих проявлений с использованием препарата при выбранном нами дизайне исследования представляется недоказанной.

Что касается применения жаропонижающих препаратов до введения ЗОЛ, по результатам проведенного исследования оказалось, что у пациенток, использовавших их до инфузии, частота ОФР и ее отдельных симптомов была достоверно выше. В исследовании J. D. Wark et al. [18] женщины с постменопаузальным остеопорозом (481 человек) были рандомизированы в три группы, получавшие 1) препарат ЗОЛ и ибупрофен в течение трех суток, 2) препарат ЗОЛ и плацебо жаропонижающих препаратов, 3) плацебо вместо всех препаратов. Оказалось, что доля женщин с симптомами ОФР составила 48,5 % в группе обследованных, получавших ибупрофен. В то же время как у 64 % пациенток, не принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, развивалась лихорадка выше 37,5 °С, у 76 % – другие симптомы ОФР ( $p < 0,05$  по сравнению с пациентками, принимавшими препарат ЗОЛ и ибупрофен в течение трех суток). Возможные причины полученных нами результатов: во-первых, в приведенном выше рандомизированном исследовании [18] прием жаропонижающих препаратов продолжался три дня после введения, а наши пациентки принимали эти препараты однократно. Возможно также, что при проведении опроса обследованные ретроспективно сообщали о факте приема ими жаропонижающих препаратов в том случае, если использовали их более длительно в связи с развитием клинических проявлений ОФР. При отсутствии ОФР пациентки не всегда вспоминали о факте приема препарата до инфузии.

В целом ряде проведенных ранее исследований было показано положительное влияние использования пероральных БФ до инфузии ЗОЛ на снижение риска и частоты ОФР [13, 14, 17]. Проведенный нами анализ подтвердил, что прием БФ до введения ЗОЛ ассоциирован

с меньшей тяжестью ОФР и частотой возникновения гипертермии. В нашем исследовании длительность приема БФ была различна и составляла от трех месяцев до трех лет. В первом случае данные препараты рекомендовались в целях «профилактики» развития ОФР лицам, которым планируется последующее введение ЗОЛ, или в случае плохой переносимости пероральных БФ; у тех женщин, которые принимали БФ в таблетках более длительный срок, смена терапии обычно была связана с неэффективностью пероральной формы БФ или нежеланием продолжать их прием.

Отдельно мы провели анализ частоты и выраженности симптомов ОФР, исходного уровня 25(ОН)-витамина D в крови и использования насыщающих схем приема колекальциферола. В проведенных исследованиях было показано, что у пациенток с ОФР концентрация 25(ОН)-витамина D была достоверно ниже по сравнению с таковой у женщин без ОФР, у лиц с недостаточностью или дефицитом витамина риск развития данного побочного эффекта возрастал [2, 6, 9]. Однако в нашем исследовании не было получено взаимосвязи ОФР с уровнем 25(ОН)-витамина D. Это, вероятно, связано с тем, что у всех пациенток с выявленным снижением концентрации данного витамина насыщение колекальциферолом проводилось до выполнения инфузии.

Результаты данного исследования могут быть полезны в клинической практике для снижения риска и степени выраженности ОФР после введения ЗОЛ, что может способствовать повышению приверженности пациенток к данному лечению.

## ВЫВОДЫ

1. В проведенном ретроспективном исследовании с участием 77 больных постменопаузальным остеопорозом частота развития ОФР после первой инфузии ЗОЛ составила 52,0 %.
2. Установлена обратная корреляция возраста женщин с частотой развития ОФР. Кроме того, предшествующий прием БФ уменьшал частоту развития ОФР и гипертермии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2012;50(5):1130-1134. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.006>.
2. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):447-454. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090819>.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
4. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):292-299. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02673>.
5. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(2):144-148.
6. Chiara C, Nelson BW, Maria DeS, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy. *Endocrine Practice*. 2018;24(5):405-410. <https://doi.org/10.4158/EP161638>.
7. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1838-1846. <https://doi.org/10.1002/art.21918>.
8. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF- $\alpha$  and IL-6. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23(11):649-654. <https://doi.org/10.1089/107999003322558782>.
9. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*. 2008;35(3):488-497.
10. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):67-73. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>.
11. Lyles K, Colon-Emeric C, Magaziner J, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>
12. Matthew EL, Robert AP, Robert EF. Farnesyl Diphosphate Synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *NIH Public Access*. 2007; 57(3):247-252. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.01.005>.
13. Popp A, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1995-2002. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3992-5>.
14. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and Risk Factors for the Acute-Phase Response after Zoledronic Acid. *Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4380-4387. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0597>.
15. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>.
16. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2013;33(2):117-22. <https://doi.org/10.1007/s40261-012-0041-1>.
17. Wang H, Hu ZH, Chen L, Pan Y. Influence of history of oral bisphosphonates on the incidence rate of fever after intravenous injection of zoledronic acid in patients with osteoporosis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;48(4):680-682.
18. Wark JD, Bensen W, Recknor C, et al. Treatment with acetaminophen/ paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):503-512. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1563-8>.
19. Ершова О.Б., Баранов А.А., Белова К.Ю., и др. Профилактика первичного остеопороза у детей и подростков. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;28 (3):58-62.
20. Остеопороз. Клинические рекомендации – Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4).

УДК 616-005.2

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_21

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Т. В. Калинкина\***, кандидат медицинских наук, kalink-tatyana@yandex.ru,

**Н. В. Ларёва**, доктор медицинских наук, larevanv@mail.ru,

**М. В. Чистякова**, доктор медицинских наук, m.44444@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – оценка клинических особенностей течения диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

*Материал и методы.* Обследовано 60 пациентов (28 женщин и 32 мужчины) с ГБ 1–2-й стадии. Исследуемые были разделены на две группы: 1-я – 30 больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ, 2-я – 30 пациентов с ДД ЛЖ. Для оценки динамики клинической симптоматики исследование проводилось дважды, с интервалом в пять лет (в 2018 и 2023 гг.).

*Результаты и обсуждение.* Выявлены различия клинического течения ГБ в группах. При включении в исследование у лиц 2-й группы чаще, чем 1-й, отмечалась одышка, которая более чем у половины пациентов этой группы появлялась уже при умеренной физической нагрузке (подъем до третьего этажа, ходьба в умеренном темпе). Только у больных 2-й группы регистрировались удушье и отеки.

Через пять лет у лиц 1-й группы выраженность симптомов осталась практически на прежнем уровне, а во 2-й тяжесть одышки увеличилась у 41 % больных.

*Заключение.* У пациентов с ГБ при наличии ДД ЛЖ формируется более выраженная клиническая симптоматика сердечной недостаточности по сравнению с таковой у лиц без ДД ЛЖ.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность.

### **CLINICAL PICTURE OF THE LEFT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

T. V. Kalinkina, N. V. Lareva, M. V. Chistyakova

**ABSTRACT** *Objective:* to evaluate the clinical features of the course of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in patients with hypertension.

*Material and methods.* Sixty patients (28 women and 32 men) with hypertension of stage 1–2 were examined. They were divided into two groups: 30 patients with normal diastolic function of the LV and 30 patients with LV DD. To assess the dynamics of clinical symptoms, the study was conducted twice, with an interval of five years (in 2018 and 2023).

*Results and discussion.* Differences in the clinical course of hypertension in the groups were revealed. When included in the study, dyspnea was observed more often in patients of the 2nd group than in the 1st group, which in more than half of the patients of this group appeared already during moderate physical exertion (climbing to the third floor, walking at a moderate pace). Only in patients of the 2nd group were suffocation and edemas recorded.



**After five years, the severity of symptoms in the first group remained practically at the same level, while in the second group, the severity of shortness of breath increased in 41 % of patients.**

**Conclusion.** Patients with hypertension in the presence of LV DD develop more pronounced clinical symptoms of heart failure compared to those in individuals without LV DD.

**Keywords:** left ventricular diastolic dysfunction, hypertension, chronic heart failure.

Проблема ранней диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) остается актуальной, т. к. симптомы носят легкий или умеренный характер и не вызывают беспокойства у больного. Однако, согласно современным представлениям, выраженность симптомов слабо коррелирует с систолической дисфункцией ЛЖ и в то же время демонстрирует четкую связь с выживаемостью больных ХСН [21]. Также известно, что у больных ХСН с минимально выраженными симптомами может резко ухудшиться состояние, например при развитии фибрилляции предсердий. Прогрессирование симптомов ассоциируется с высоким риском повторных госпитализаций и смерти, является поводом для коррекции лечения [22].

Самым распространенным фактором риска и основным предвестником ХСН является артериальная гипертензия [1–4]. ДД ЛЖ является одним из механизмов формирования ХСНсФВ [5, 9]. В отличие от ХСН с низкой ФВ причины развития ХСНсФВ до конца не установлены, а эффективные терапевтические стратегии пока не разработаны. Отчасти это связано с отсутствием четких определений и неоднородностью групп пациентов, относимых к категории ХСНсФВ. Таким больным обычно рекомендуется стандартная комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов, блокаторов минералокортикоидных рецепторов.

Патофизиологические механизмы ДД ЛЖ до конца не установлены, предполагается неспособность желудочка к адекватному наполнению без повышения давления в левом предсердии. Обсуждаются также другие причины: хронотропная недостаточность, атеросклероз коронарных артерий, изменение коронарных микрососудов, фиброз и умеренная систолическая дисфункция [11].

Таким образом, ХСНсФВ, по-видимому, является одним из завершающих элементов сердечно-сосудистой цепочки, связанной со старением и сопутствующей патологией. В реальной клинической практике низкая специфичность симптомов ХСН приводит к её гипердиагностике у пациентов с хронической болезнью почек, анемией, хронической обструктивной болезнью легких. С другой стороны, у лиц с ожирением такие проявления ХСН, как одышка, слабость и отеки нижних конечностей, могут недооцениваться.

Субклиническая ДД ЛЖ – чрезвычайно распространенный патофизиологический феномен, являющийся лишь одним из механизмов формирования ХСНсФВ. Значение субклинической ДД определяется её возможностью прогнозировать не только ХСН, но и широкий спектр сердечно-сосудистых осложнений. Идентификация ДД ЛЖ у пациента, оценка выраженности клинических проявлений требуют адекватного анализа симптоматики, а также проведения комплексного эхокардиографического исследования.

Не существует параллелизма между степенью ДДЛЖ и выраженностью клинических проявлений ХСН. То есть мерилем ХСН как клинического синдрома, основные проявления которого возникают при физическом усилии, является значимость для организма недостаточного прироста сердечного выброса при физической нагрузке.

Исходя из вышесказанного, представляет интерес характеристика симптоматики больных ГБ с ДД ЛЖ на фоне сохранной ФВ.

Цель исследования – оценка клинических особенностей течения ДД ЛЖ у больных ГБ.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 60 пациентов (28 женщин и 32 мужчины) с ГБ 1–2-й стадии, наблюдающихся в кардиологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина». Больные под-

писывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ верифицировался на основании клинических данных, результатов клинико-инструментальных исследований, включавших суточное мониторирование артериального давления, ЭКГ по общепринятым методикам. В исследование не включали пациентов с вторичными артериальными гипертензиями, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом, заболеваниями щитовидной железы, злокачественными новообразованиями, заболеваниями крови, а также с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст пациентов – 40,1 ± 1,5 года. Длительность ГБ – 3–4 года. У всех больных уровень ргоBNP не превышал нижней границы нормы.

Исследование открытое, проспективное, продольное, неинтервенционное.

Для оценки клинической симптоматики проводилось диспансерное наблюдение и анкетирование пациентов в 2018 и 2023 гг. Использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) больного ХСН в модификации В. Ю. Мареева. Выраженность симптомов определяли в баллах: 0 – отсутствие, 1 – симптомы ХСН возникают при нагрузке, 2 – в покое.

Выраженность ДД ЛЖ оценивали с помощью импульсно-волновой доплеровской визуализации тканей на аппарате Artida pro Toshiba (Япония). Исследование проводили из апикального доступа на уровне четырех камер. Доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным. У всех пациентов оценивали выраженность ДД ЛЖ в соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ-2016 [2, 6]. Критериями наличия ДД ЛЖ считали  $E/E_m > 14$ , скорость движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (МК)  $E_m < 7$  см/с, латерального  $E_m < 10$  см/с, индекс объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, максимальную скорость потока трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с [2]. При наличии трех и более критериев диагностировали ДД ЛЖ, одного признака – нормальную ДД ЛЖ, двух – как неопределенный результат.

Исследуемые были разделены на две группы: 1-я – 30 человек с нормальной диастолической функцией ЛЖ, 2-я – 30 пациентов с нарушенной диастолической функцией. Группы были сопоставимы по возрастно-половым характеристикам.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Тип распределения данных в выборке оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде Me [25%; 75%]. Для сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 83 от 31.01.2017).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При включении в исследование у больных были получены показатели, представленные в *таблице 1*.

Большинство изучаемых показателей достоверно различалось в группах. Во 2-й группе индекс объема левого предсердия был выше, чем в 1-й, на 13,9 %. Отношение  $E/E_m$  на 68,1 % выше во 2-й группе ( $p = 0,007$ ). Во 2-й группе зарегистрирована более низкая, чем в 1-й, скорость движения как медиальной части фиброзного кольца МК – на 24 % ( $p = 0,001$ ), так и латеральной части – на 32,1 % ( $p = 0,0001$ ). Максимальная скорость трикуспидальной регургитации на 45,2 % была выше у лиц 2-й группы ( $p = 0,0001$ ).

В обеих группах чаще отмечались такие симптомы ХСН, как одышка и перебои в работе сердца, как в начале исследования, так и через пять лет наблюдения (*рис.*).

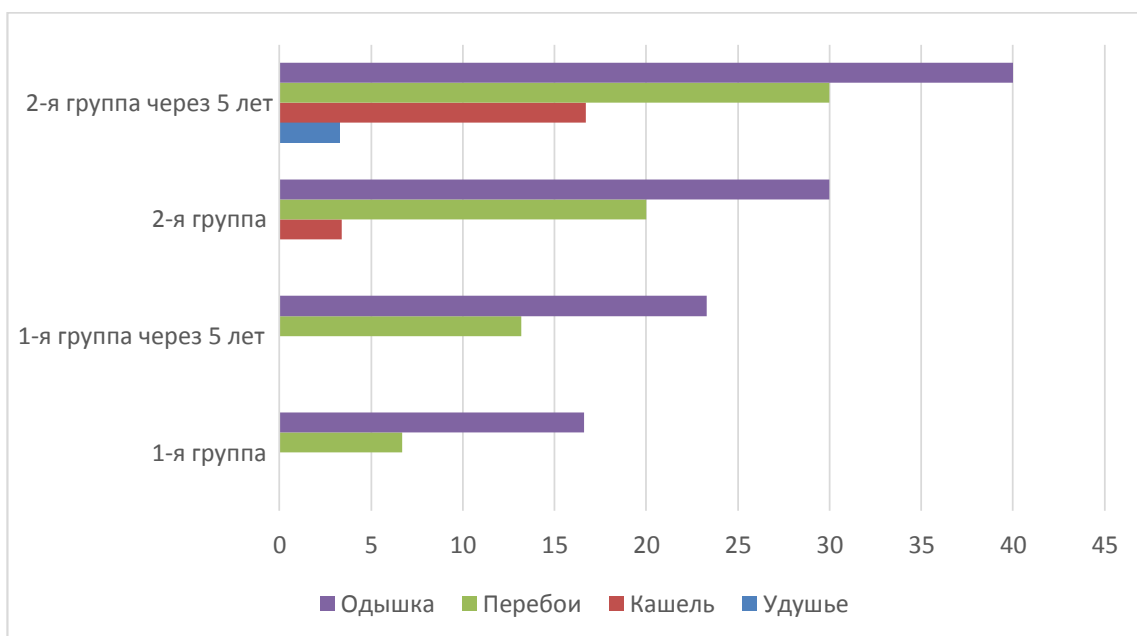
При включении в исследование у пациентов 2-й группы одышка встречалась на 13,4 % чаще ( $p = 0,041$ ), перебои в работе сердца – на 13,3 % ( $p = 0,039$ ). При исследовании через пять лет – на 16,7 % ( $p = 0,02$ ) и 15,8 % ( $p = 0,003$ ) соответственно, а также появились новые симптомы – удушье и отеки (*табл. 2*).

Статистически значимых различий выраженности симптомов ХСН в группах не отмечено

**Таблица 1.** Эхокардиографические показатели у пациентов с гипертонической болезнью

Показатель	Me [25%; 75%]	
	1-я группа	2-я группа
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	31,1 [27,4; 34,2]	36 [35,4; 37,9] ± 1,1*
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	2,4 [2,2; 2,6]	2,6 [2,5; 2,7]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	94,21 [65,1; 121,4]	101,25 [80,4; 121,5]
Давление наполнения ЛЖ, E/e'	9,25 [7,79; 10,2]	10,56 [7,47; 13,6]
E/Em	10,3 [6,2; 11,7]	15,1 [11,5; 17,8]
Скорость движения		
– медиальной части фиброзного кольца МК, Em, см/с;	8,3 [5,4; 10,2]	6,3 [5,8; 8,1]*
– латеральной части фиброзного кольца МК, Em, см/с	12,4 [9,2; 11,8]	8,4 [7,6; 9,5]*
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,3 [1,8; 3,7]	4,2 [3,5; 6,1]

Примечание: \* – достоверность различий с показателем 1-й группы (p < 0,05).

**Рис.** Динамика частоты симптомов у пациентов с гипертонической болезнью**Таблица 2.** Динамика выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью (ШОКС, баллы)

Симптом/признак	При включении в исследование		Через пять лет	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Одышка	1,0 [0,4; 1,2]	1,3 [1,1; 1,9]	1,1 [0,5; 1,3]	1,8 [1,4; 2,0]
Перебои в работе сердца	0,2 [0,0; 0,9]	1,5 [0,4; 1,7]	0,5 [0,0; 1,6]	1,7 [1,5; 1,9]
Кашель	–	1,0 [0,2; 1,1]	–	1,1 [1,4; 1,7]
Удушье	–	–	–	0,4 [0,0; 1,2]
Отеки	–	–	–	0,6 [0,4; 1,5]

ни в начале исследования, ни через пять лет наблюдения. Однако в 1-й группе в начале исследования в 80 % случаев одышка возникала только при значительной физической нагрузке (подъем на пятый этаж и выше, быстрая ходьба, занятия спортом), а во 2-й данный симптом чаще (66,7 %) проявлялся при умеренной физической нагрузке (подъем до третьего этажа, ходьба в умеренном темпе).

Через пять лет в 1-й группе выраженность симптомов осталась практически на прежнем уровне, а во 2-й тяжесть одышки увеличилась у 41 % респондентов. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания у данной группы больных.

Не отмечено значимой динамики перебоев в работе сердца в течение пяти лет наблюдения ни в 1-й группе, ни во 2-й.

Во 2-й группе за пять лет наблюдения у 3 (10 %) пациентов зарегистрирована фибрилляция предсердий и 1 (3,4 %) случай смерти от геморрагического инсульта. В 1-й группе нарушений ритма сердца, каких-либо других сердечно-сосудистых событий не отмечено.

Относительный риск появления одышки в течение пяти лет во 2-й группе выше, чем у пациентов с ГБ без ДД ЛЖ (OR = 2,190 [1,716–6,696];  $p = 0,045$ ). С клинической точки зрения, это свидетельствует о большей вероятности появления симптомов сердечной недостаточности, в частности одышки, у пациентов с ГБ, имеющих ДД ЛЖ, что позволяет мониторировать их состояние при диспансерном наблюдении.

Таким образом, в ходе настоящего исследования выявлены различия в клиническом течении ГБ в зависимости от наличия ДД ЛЖ. У пациентов с ДД ЛЖ, в отличие от больных без таковой, одышка, перебои в работе сердца встречались чаще, а также присутствовали удушье и отеки. Наши данные согласуются с исследованием А. Д. Гасанова и др., где одышка также была преобладающим симптомом ХСНсФВ [11]. Авторы показали различия в симптоматике ХСН в зависимости от наличия сопутствующего ревматоидного артрита и уровня галектина-3.

В нашем исследовании через пять лет наблюдения выраженность симптомов у пациентов с ГБ без ДД ЛЖ осталась на прежнем уровне, а при наличии ДД ЛЖ тяжесть одышки увеличилась у 41 % респондентов. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении ГБ в сочетании с ДД ЛЖ. Данные многоцентровых исследований [1, 10] показали важность оценки выраженности симптомов ХСН с помощью балльной системы ШОКС.

Вероятно, вследствие повышения артериального давления происходит ремоделирование ЛЖ с увеличением массы миокарда, причем более выраженное при ГБ в сочетании с ДД ЛЖ. При гипертрофии ЛЖ формируется деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард. При этом увеличивается жесткость миокарда [5, 13]. В результате наблюдали как гемодинамические сдвиги (снижение скоростей на фиброзном кольце митрального клапана из-за увеличения жесткости миокарда межжелудочковой перегородки, стенок ЛЖ), так и утяжеление клинической картины ХСН.

Итак, при наличии ДД ЛЖ у больных ГБ происходит формирование более выраженной симптоматики сердечной недостаточности, чем у лиц без ДД ЛЖ. Это обуславливает необходимость выявления этой когорты пациентов и профилактирования ХСН с помощью адекватной терапии артериальной гипертензии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ГБ при наличии ДД ЛЖ имеется более выраженная симптоматика по сравнению с пациентами без ДД ЛЖ. У лиц с ГБ и ДД ЛЖ достоверно чаще отмечались одышка и перебои в работе сердца, а также только в этой группе регистрировались удушье и отеки. Более чем у половины (66,7 %) больных ГБ с ДД ЛЖ одышка возникала уже при умеренной физической нагрузке.
2. У 41 % пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ в течение пяти лет увеличилась тяжесть одышки, в то время как у больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ выраженность симптомов осталась на прежнем уровне.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
2. Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4820. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4820>.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
4. Иванова А.А., Джиоева О.Н., Лавренова Е.А., и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):79-85. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3565>.
5. Драпкина О.М., Макогон Н.В., Джиоева О.Н., Ипатов П.В. Профилактика осложнений при лечении хронической сердечной недостаточности в 2022 году: результаты опроса специалистов. Профилактическая медицина. 2022;25(6):33-39. <https://doi.org/10.17116/profmed20222506133>.
6. Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):66-74. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454>.
7. Bielecka-Dabrowa A, Michalska-Kasiczak M, Gluba A, et al. Biomarkers and echocardiographic predictors of myocardial dysfunction in patients with hypertension. *Sci. Rep.* 2015;5:8916. <https://doi.org/10.1038/srep08916>
8. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2014;113(1):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>
9. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, et al. Longitudinal changes in left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8(4):e002882. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002882>
10. Echouffo-Tcheuqui JB, Erqou S, Butler J, et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systemic overview and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):237-248. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
11. Гасанова А.Д., Драгунов Д.О., Соколова А.В., и др. Оценка риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса при наличии симптома бендпноэ. Кардиология. 2020;60(4):48-53.
12. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ симптомов хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом и их взаимосвязь с уровнем галектина-3. Забайкальский медицинский вестник. 2021;4:1-10. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_4\\_1](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_4_1).
13. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Забайкальский медицинский вестник. 2016;2:115-120.



УДК 618.7-002

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_27

## ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

**А. Ю. Хаванский**<sup>1</sup>, a.havansky@mail.ru,  
**Б. В. Аракелян**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, byuzand@mail.ru,  
**В. А. Линде**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, vik-linde@yandex.ru,  
**М. А. Левкович**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, xlma@mail.ru,  
**Д. К. Гурцьева**<sup>1\*</sup>, gurtsievadiana@rambler.ru

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191104, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Литейный, д. 56

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

**РЕЗЮМЕ Введение.** Послеродовой эндометрит (ПЭ) как инфекционно-воспалительный процесс проявляется изменением показателей иммунного статуса. Различные про- и противовоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины 1, 10, 12, 17 (ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17) – способны активно участвовать в формировании патологического процесса. Изменение их содержания в сыворотке крови родильниц может быть критерием эффективности проводимого лечения.

**Цель** – изучение концентраций в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 при ПЭ.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на базе 2-го гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Обследованы и пролечены 25 родильниц, госпитализированных с диагнозом ПЭ.

**Результаты и обсуждение.** У женщин с ПЭ на 7-е сутки лечения параллельно с ликвидацией клинико-лабораторных проявлений заболеваний отмечено снижение содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10. Достоверного изменения концентрации в сыворотке крови других интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 – не отмечено.

**Заключение.** Уменьшение содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови можно использовать как критерий эффективности проводимого лечения пациенток с ПЭ. Показатели других интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 – недостаточно информативны в ранние сроки лечения ПЭ.

**Ключевые слова:** послеродовой эндометрит, иммунитет, интерлейкины, фактор некроза опухоли, матка.

### PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES AS POSSIBLE CRITERIA FOR THE EFFECTIVENESS OF POST-PARTUM ENDOMETRITIS TREATMENT

A. Yu. Havansky, B. V. Arakelyan, V. A. Linde, M. A. Levkovic, D. K. Gurtsieva

**ABSTRACT Introduction.** Postpartum endometritis (PE) as an infectious and inflammatory process is manifested by changes in immune status indicators. Various pro- and anti-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukins 1, 10, 12, 17 (IL-1, IL-10, IL-12, IL-17) – can actively participate in the formation of the pathological process. Changes in their content in the blood serum of women in labor can be a criterion for the effectiveness of the treatment.

**The objective was to study serum concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, IL-12 and IL-17 in PE.**

**Material and methods.** The study was carried out at the second gynecological department of the St. Petersburg State Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital". 25 women in labor, hospitalized with a diagnosis of PE, were examined and treated.

**Results and discussion .** A decrease in the content of TNF- $\alpha$  and IL-10 was noted in women with PE on the 7th day of the treatment, clinical and laboratory manifestations of the disease disappearing. No reliable change in the concentration of other interleukins in the blood serum (IL-1, IL-12 and IL-17) was noted.

**Conclusion .** A decrease in the content of TNF- $\alpha$  and IL-10 in the blood serum can be used as an effective criterion to treat patients with PE. Indicators of other interleukins (IL-1, IL-12 and IL-17) are not informative enough at the early stages of PE treatment.

**Keywords:** postpartum endometritis, immunity, interleukins, tumor necrosis factor, uterus

На протяжении физиологической беременности, родов и раннего послеродового периода изменяется количественный и качественный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови [7]. Показано, что отклонения в физиологическом течении беременности, родов и раннего послеродового периода будут сопровождаться теми или иными иммунными нарушениями [8, 10]. ПЭ, как инфекционно-воспалительный процесс, также проявляется изменением функционирования различных звеньев иммунитета [1, 4, 14].

Одним из известных проявлений синдрома системного воспалительного ответа является изменение в сыворотке крови концентрации ФНО- $\alpha$  [3]. Существенное значение в патогенезе ПЭ могут иметь ИЛ-1, ИЛ-10 [11, 13]. ИЛ-1 секретируется в основном моноцитами и макрофагами. Он считается главным медиатором развития местной воспалительной реакции. Основной функцией ИЛ-10 является локализация и прекращение воспалительной реакции путем изменения дифференцировки и пролиферации иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, гранулоциты и т. д. ИЛ-12 – провоспалительный цитокин, индукторами синтеза которого являются компоненты и продукты жизнедеятельности микроорганизмов [15]. ИЛ-17, также являясь провоспалительным цитокином, активирует Th-17-иммунный ответ и вырабатывается в первую очередь Т-хелперами 17-го типа [5].

Некоторые из этих субстанций используются в качестве маркёров тяжести патологического

процесса и эффективности лечения в разных областях медицины [6, 9]. Как с научной, так и с практической точки зрения, представляется важным изучение концентрации перечисленных субстанций при ПЭ.

Целью данного исследования было изучение изменений концентраций в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 при ПЭ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе 2-го гинекологического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Обследованы 25 родильниц, госпитализированных с диагнозом ПЭ лёгкой и средней тяжести. Степень тяжести ПЭ оценивали, согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях МЗ РФ [2]. Средний возраст родильниц составил  $31,8 \pm 2,0$  года.

Клиническое обследование и лечение родильниц проводили согласно положениям клинических рекомендаций МЗ РФ [2].

Определение иммунологических показателей проводилось в лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Забор крови для определения содержания ФНО- $\alpha$  и интерлейкинов проводился при поступлении пациенток в стационар, до начала антибактериальной терапии, а также на 7-е сутки.

Статистический анализ полученных результатов выполняли методами вариационной статистики. Различия считали статистически значимыми при вероятности нулевой гипотезы  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки поступали в стационар из родильного дома или уже после выписки из него, чаще по скорой помощи, в среднем через  $12,5 \pm 1,1$  суток после родов.

Естественные роды произошли у 18 (72 %) женщин, кесарево сечение было произведено 7 (28 %).

При поступлении размеры матки у всех пациенток превышали физиологические. При бимануальном исследовании отмечали мягковатую консистенцию тела матки, частичную или полную проходимость цервикального канала для поперечника одного пальца. По данным УЗИ, полость матки у всех пациенток была в той или иной степени расширена и заполнена гетероэхогенным содержимым. Лохии у женщин при поступлении были гнойными или кровянисто-гнойными.

Основные клинические характеристики обследованных женщин представлены в *таблице 1*.

Доля пациенток, имеющих проявления воспалительного процесса, достоверно уменьшалась на 7-е сутки лечения. Размеры матки также достоверно уменьшались на 7-е сутки после поступления, по сравнению с 1-ми сутками.

Основные показатели гемограммы при поступлении и на 7-е сутки стационарного лечения представлены в *таблице 2*.

Выявлена слабая положительная корреляция между сроками послеродового периода, на которые манифестировал ПЭ, с одной стороны, и содержанием С-реактивного протеина, а также креатинина ( $r = 0,42$  и  $r = 0,47$  соответственно). Значимых корреляционных связей между сроками развития ПЭ и параметрами гемограммы получено не было.

Лечение было эффективным у всех больных. К 7-м суткам лечения уменьшились размеры матки (*табл. 1*), показатели гемограммы, отражающие активность воспалительного процесса: количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ и С-РП – нормализовались (*табл. 2*). Клинические проявления ПЭ: слабость, тахикардия, гипертермия, болезненность матки при пальпации и гнойный характер лохий – также купировались.

Динамика изучаемых иммунологических показателей у пациенток с ПЭ приведена в *таблице 3*.

Таким образом, выявлено статистически значимое уменьшение содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10, что соответствует снижению активности воспалительного процесса, а следовательно, проводимое лечение у наблюдавшихся пациенток было эффективным. Отсутствие достоверной динамики в содержании ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 свидетельствует, несмотря на регресс клиниче-

**Таблица 1.** Динамика клинических параметров у пациенток с послеродовым эндометритом

Параметр	1-е сутки		7-е сутки	
	Число женщин			
	абс.	%	абс.	%
Слабость	14	56,0	2	8,0*
Бледность или патологический румянец	15	60,0	2	8,0*
Потливость	13	52,0	1	4,0*
Температура тела		$37,1 \pm 0,4$		$36,4 \pm 0,3$
Пульс		$81,6 \pm 7,3$		$69,4 \pm 5,3$
Болезненность матки при пальпации	20	80,0	1	4,0*
Размеры матки, мм				
длина		$92,1 \pm 6,94$		$72,7 \pm 2,36^*$
ширина		$88,1 \pm 7,16$		$73,3 \pm 3,81$
толщина		$71,6 \pm 3,82$		$57,8 \pm 2,31^*$
полость		$12,7 \pm 2,69$		$4,8 \pm 0,97^*$

*Примечание.* \* – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки,  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Основные показатели гемограммы обследованных (n = 25)

Параметр	M ± SD	
	1-е сутки	7-е сутки
Гемоглобин, г/л	124,2 ± 4,1	128,1 ± 3,5
Эритроциты, г	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,1
Тромбоциты, г	318,8 ± 25,0	328,9 ± 21,4
Лейкоциты, г	10,3 ± 1,1	6,1 ± 0,4*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,5 ± 0,6	1,6 ± 0,2*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	72,3 ± 5,8	46,4 ± 6,2*
Базофилы, %	0,05 ± 0,003	0,6 ± 0,1*
Эозинофилы, %	1,8 ± 0,3	3,0 ± 0,6
Лимфоциты, %	13,3 ± 2,6	39,9 ± 5,8*
Моноциты, %	6,6 ± 1,2	6,3 ± 1,4
СОЭ, мм/ч	38,3 ± 0,7	27,6 ± 0,8
С-реактивный протеин, мг/л	47,8 ± 19,8	11,2 ± 4,6

Примечание. \* – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Динамика содержания цитокинов в крови у женщин с послеродовым эндометритом

Параметр	M ± SD (пг/мл)	
	1-е сутки	7-е сутки
ФНО-α	16,04 ± 3,712	2,31 ± 0,72*
ИЛ-1	9,07 ± 5,11	4,97 ± 2,88
ИЛ-10	6,32 ± 2,43	1,00 ± 0,001*
ИЛ-12	66,0 ± 20,08	76,04 ± 20,14
ИЛ-17	5,48 ± 0,15	7,14 ± 1,00

Примечание. \* – статистически значимые различия с соответствующим показателем в 1-е сутки,  $p < 0,05$ .

ских проявлений заболевания, о сохраняющемся цитокиновом дисбалансе; вероятно, нормализация уровня этих субстанций наблюдается в более поздние сроки.

Положительная корреляция со сроками послеродового периода была выявлена только для ИЛ-10 ( $r = 0,47$ ).

Как видим, проведённое нами исследование продемонстрировало возможность использования уровня некоторых интерлейкинов в качестве маркёров эффективности проводимого лечения при ПЭ.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с ПЭ на 7-е сутки лечения параллельно с ликвидацией клинико-лабораторных проявлений заболевания отмечено снижение содержания ФНО-α и ИЛ-10.
2. Достоверного изменения концентрации в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-12 и ИЛ-17 в течение первых 7-х суток лечения не отмечено, что свидетельствует о недостаточной информативности этих субстанций в данные сроки лечения ПЭ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агарков Н.М., Головченко О.В., Охотников О.И., и др. Совершенствование диагностики острого эндометрита на основе моделирования и кластерного анализа параметров местного иммунитета. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;4:239-242. <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-239-242>.
2. Адамян Л.В., Кан Н.Е., Ломова Н.А., и др. Послеродовой эндометрит: клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2016:32.
3. Аленькина С.А. Иммунный гомеостаз при инфекционно-воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;4:131-133.
4. Беженарь В.Ф., Шапкайц В.А., Добровольская И.А., и др. Возможности ранней диагностики современного акушерского сепсиса. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;2:121-131. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.183>.
5. Булатова И.А. Исследование интерлейкина-17 и полиморфизма гена интерлейкина-17f (rs763780) при хроническом гепатите С. *Пермский медицинский журнал*. 2014;1:103-108.
6. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., и др. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда. *Медицинская иммунология*. 2011;2-3:219-226.
7. Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависько А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016;6:59-62.
8. Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. *Гинекология*. 2022;2:126-131. <http://doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201342>.
9. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;1:68-86.
10. Самойлова Т.Е., Кошно Н.И., Докудаева Ш.А. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите. *Русский медицинский журнал*. 2018;10:6-13.
11. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.С., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;8:5-7.
12. Хаванский А.Ю., Аракелян Б.В., Линде В.А., и др. К вопросу о факторах риска послеродового эндометрита в современном мегаполисе. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;1:12-16. [http://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2023\\_28\\_1\\_12](http://doi.org/10.52246/1606-8157_2023_28_1_12).
13. Li F, Rong Z, Chen T, et al. Glycosylation-Engineered Platelet Membrane-Coated Interleukin 10 Nanoparticles for Targeted Inhibition of Vascular Restenosis. *Int. J. Nanomedicine*. 2023;18:5011-5030. <http://doi.org/10.2147/IJN.S423186>.
14. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2:CD001067. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001067.pub3>.
15. Zheng H, Ban Yi, Wei F, Ma X. Regulation of Interleukin-12 Production in Antigen-Presenting Cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;941:117-138. [http://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5\\_6](http://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_6).



## ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА, ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

А. М. Колесникова<sup>1,2\*</sup>, ivanannetka.am@mail.ru,

А. И. Малышкина<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, ivniimid@inbox.ru,

И. Е. Таланова<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук, iya-ta@yandex.ru

<sup>1</sup> ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – выявить особенности анамнеза, течения гестации и перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре.

*Материал и методы.* На базе гинекологической клиники и женской консультации № 1 ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» проведено обследование 140 пациенток. В основную группу вошли 70 женщин с ПНБ в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре, в группу контроля – 70 пациенток без ПНБ и угрозы прерывания на момент обследования. Течение беременности, послеродовый период, состояние новорожденного оценивали по данным медицинской документации.

*Результаты и обсуждение.* Установлено, что женщины основной группы чаще употребляли алкогольные напитки до и во время беременности, по материнской линии у них отмечено наличие преждевременных родов (ПР), гипертонической болезни, отягощенного гинекологического анамнеза (оперативные вмешательства на органах малого таза, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки). Течение гестации у данной категории осложнилось истмико-цервикальной недостаточностью во втором триместре, угрожающими ПР. Беременность у пациенток с ПНБ чаще завершалась ПР. Новорожденные от женщин с ПНБ чаще имели внутриутробную гипоксию, асфиксию при рождении, врожденную пневмонию, лечились в условиях детской реанимации и переводились в другие детские стационары.

*Заключение.* Беременные с ПНБ в анамнезе требуют тщательного наблюдения во время всего периода гестации с целью ранней диагностики и профилактики развития осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, угроза прерывания, второй триместр беременности.

### FEATURES OF THE ANAMNESIS, GESTATION COURSE AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

A. M. Kolesnikova, A. I. Malyshkina, I. E. Talanova

**ABSTRACT** *The objective* was to identify the characteristics of the anamnesis, course of gestation and perinatal outcomes in women with a history of recurrent pregnancy loss (RPL) and the threat of termination in the second trimester.

*Material and methods.* A total of 140 patients were examined at the Gynecological Clinic and Women's Consultation No. 1 of the Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Maternal and

**Child Health named after V.N. Gorodkov". The main group included 70 women with a history of RPL and a threat of miscarriage in the second trimester; the control group included 70 patients without RPL and a threat of miscarriage at the time of the examination. Medical records assessed the course of pregnancy, the postpartum period, and the condition of the newborn.**

**Results and discussion.** Women in the main group were found to more often consume alcoholic beverages before and during pregnancy; they had premature births (PB), hypertension, aggravated gynecological history (surgical interventions on the pelvic organs, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, uterine fibroids) on the maternal side. The course of gestation in this category was complicated by isthmic-cervical insufficiency in the second trimester that threatens PB. Pregnancy in patients with PB more often ended in PB. Newborns from women with PB more often had intrauterine hypoxia, birth asphyxia and congenital pneumonia; they were treated in pediatric intensive care units and transferred to other pediatric hospitals.

**Conclusion.** Pregnant women with a history of RPL require careful monitoring throughout the entire gestation period in order to early diagnose and prevent pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

**Keywords:** habitual miscarriage, threat of miscarriage, second trimester of pregnancy.

Привычное невынашивание беременности стало важной проблемой репродуктивного здоровья во всем мире. Это сложное, многофакторное осложнение гестации отмечается у 2–3 % женщин репродуктивного возраста [1]. Н. К. Тетрашвили отмечает, что при спорадическом выкидыше воздействие повреждающих агентов носит временный характер и не приводит к нарушению репродуктивной функции. Вместе с тем существует группа женщин (1–5 %), которые, потеряв одну беременность, рискуют повторным прерыванием [2]. При этом риск самопроизвольного выкидыша увеличивается на 10 % при каждой последующей потере беременности, особенно у пациенток, имеющих три и более выкидышей, где вероятность повтора такого исхода может превышать 40 % [3]. Выяснить причину такой закономерности пытаются ученые разных стран. Этиологии ПНБ посвящено большое количество научных статей [4–6]. Однако в половине случаев конкретную причину, на которую можно оказать влияние, назвать невозможно [7].

Наиболее изученными являются первый и третий триместры беременности [8, 9], при этом особенности течения гестации и перинатальные исходы у женщин с ПНБ в анамнезе описаны в литературе на пациентках с ПНБ и угрозой прерывания в первом триместре [10]. Таким образом, второй триместр у данной категории женщин остается без должного внимания. Во втором триместре запускается вторая волна

инвазии цитотрофобласта, за счет которой происходит прирост маточно-плацентарного кровообращения. При поломке данного механизма возникают такие осложнения, как плацентарная недостаточность и задержка роста плода [11].

Цель исследования – выявить особенности анамнеза, течения гестации и перинатальных исходов у женщин с ПНБ в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре беременности.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведено ретроспективное исследование на базе клиники и женской консультации ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» 140 пациенток, имеющих одноплодную, самопроизвольно наступившую беременность. В основную группу вошли 70 женщин с ПНБ в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре, в группу контроля – 70 пациенток без ПНБ и без угрозы прерывания на момент обследования. Диагноз ПНБ устанавливался на основании наличия у женщины двух и более клинических потерь беременности в сроках до 22 недель. Диагноз «угрожающий выкидыш» выставлен на основании жалоб на кровянистые выделения из половых путей или признаков отслойки плаценты по данным ультразвукового исследования. Течение беременности, послеродового пери-

ода, состояние новорожденного оценивали по данным медицинской документации на основе индивидуальной медицинской карты беременной и родильницы, обменно-уведомительной карты беременной – форма № 111/у-20, форма № 113(у), истории родов – форма № 096(у), истории развития новорожденного – форма 097(у).

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 6.0, OpenEpi. Проверка рядов на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественное описание значений с нормальным распределением производилось подсчетом среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Если распределение отличалось от нормального, то величины представлялись в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me (Q1; Q3). Достоверность различий между показателями выборок с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия (Стьюдента), если распределение отличалось от нормально-непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия качественных показателей оцени-

вали по  $\chi^2$  – критерию Пирсона. Относительный риск (ОР) различных факторов рассчитывали с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ). Уровень  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки основной группы были статистически старше. Средний возраст женщин с ПНБ составил 34 (30; 37) года, в контрольной группе – 27 (25; 32) лет ( $p < 0,05$ ) Разбивка по возрастам представлена в *таблице 1*.

Таким образом, в основной группе было больше женщин старше 30 лет (75,8 против 37,1 %; ОШ – 5,28; 95% ДИ – 2,54–11,0;  $p = 0,000$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о длительной прегравидарной подготовке, обследовании и устранении возможной причины самопроизвольных выкидышей, продолжительном периоде реабилитации после неудачных беременностей. Вместе с тем известно, что риск самопроизвольного выкидыша увеличивается соответственно возрасту женщины. Так, риск выкидыша самый низкий у женщин в возрасте от 20 до 29 лет, значительно возрастает после 30 лет и может увеличиться более чем на 50 %

**Таблица 1.** Возрастной состав женщин, наследственность, вредные привычки

Показатель	Группы беременных (абс., %)	
	основная (n = 70)	контрольная (n = 70)
Возраст, лет:		
– до 25,	1 (1,4)	14 (20,0)*
– 25–29,	16 (22,8)	30 (42,9)*
– 30–34,	21 (30,0)	19 (27,1)
– 35–39,	23 (32,9)	3 (4,3)*
– 40 и старше	9 (12,9)	4 (5,7)
Анамнез по материнской линии:		
– отягощенная наследственность,	17 (24,3)	11 (15,7)
– самопроизвольный выкидыш,	11 (15,7)	10 (14,3)
– ПР,	7 (10,0)	–*
– рождение детей с аномалиями развития,	–	1 (1,4)
– рождение детей с наследственными нарушениями органов слуха, зрения	2 (3,0)	–
Анамнез беременной:		
– родилась доношенной,	62 (88,6)	65 (93)
– родилась недоношенной	8 (11,4)	5 (7,0)
Вредные привычки:		
– употребление алкоголя до и во время беременности,	23 (33)	8 (11,4)*
– курение	10 (14,3)	9 (13)

*Примечание.* \* – статистическая значимость различий с основной группой,  $p < 0,05$ .

после 45 лет. Следовательно, полученные результаты совпадают с данными публикации [3].

Пациентки основной группы достоверно чаще отмечали наличие ПР по материнской линии (ОШ – 8,9; 95% ДИ – 1,08–73,22;  $p = 0,02$ ). Число женщин, родившихся доношенными, не различалось в группах. Женщины с ПНБ чаще употребляли алкогольные напитки до и во время беременности (ОШ – 3,79; 95% ДИ – 1,56–9,23;  $p = 0,004$ ). Частота курения в группах не различалась.

У женщин основной группы в анамнезе чаще были экстрагенитальные заболевания – у 58 (82,9 %) пациенток против 49 (70,0 %) беременных контрольной группы. Статистически чаще у пациенток с ПНБ диагностировались гипертоническая болезнь (14,3 и 1,4 %; ОШ – 11,5; 95% ДИ – 1,43–92,47;  $p = 0,012$ ) и артериальная гипотония (19,0 и 0,0 %; ОШ – 17,25; 95% ДИ – 2,2–135,23;  $p = 0,000$ ). Ожирение чаще имели женщины основной группы (14,2 и 7,1 %;  $p = 0,274$ ). Другие соматические заболевания в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой.

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе беременные основной группы достоверно чаще имели хронический сальпингоофорит

(11,4 и 0,0 %; ОШ – 10,18; 95% ДИ – 1,25–82,68;  $p = 0,011$ ), хронический эндометрит (16,0 и 0,0 %; ОШ – 14,28; 95% ДИ – 1,8–113,1;  $p = 0,02$ ), миому матки (17,1 и 4,3 %; ОШ – 4,62; 95% ДИ – 1,24–17,18;  $p = 0,029$ ) (табл. 2). У пациенток с ПНБ чаще отмечали наличие оперативных вмешательств на органах малого таза (47,1 и 20,0 %; ОШ – 2,36; 95% ДИ – 1,39–4,01;  $p = 0,001$ ).

Настоящая беременность у женщин основной группы являлась в среднем четвертой по счету (3; 5), в контрольной группе – второй (1; 3) ( $p = 0,000$ ) (табл. 3).

Угрожающий выкидыш в первом триместре зарегистрирован у 39 (56,0 %) женщин основной группы, во втором триместре – у 70 (100,0 %). Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости истмико-цервикальной недостаточности во втором триместре и угрожающих ПР у женщин с ПНБ по сравнению с контролем. Многоводие чаще выявлялось у пациенток контрольной группы. Остальные варианты осложнений беременности встречались в обеих группах с одинаковой частотой.

Пациентки с ПНБ чаще, чем женщины контрольной группы, проходили прегравидарную подготовку перед настоящей беременностью (71,6 и

**Таблица 2.** Гинекологический анамнез, характеристика перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза

Показатель	Группы беременных (абс., %)	
	основная (n = 70)	контрольная (n = 70)
Гинекологический анамнез:		
– нарушение менструальной функции,	15 (21,4)	11 (16,0)
– хронический сальпингоофорит,	8 (11,4)	– *
– хронический эндометрит,	11 (16,0)	– *
– киста яичника,	14 (20,0)	11 (16,0)
– эндометриоз,	13 (18,6)	9 (13,0)
– миома матки,	12 (17,1)	3 (4,3)*
– доброкачественные заболевания шейки матки,	22 (31,4)	18 (25,7)
– доброкачественные заболевания молочных желез	3 (4,3)	–
Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, в том числе по поводу:	33 (47,1)	14 (20,0)*
– миомы матки,	–	1 (1,4)
– апоплексии яичника	2 (2,8)	–
– кисты яичника	11 (15,7)	5 (7,1)
– внематочной беременности	2 (3,0)	2 (3,0)
– эндометриоза	9 (13,0)	4 (5,7)
– бесплодия	4 (5,7)	1 (1,4)
– аномалий развития женской половой системы	5 (7,1)	1 (1,4)

Примечание. \* – статистическая значимость различий с основной группой,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Течение и исходы беременности у обследованных женщин

Течение и исходы беременности	Группы беременных (абс., %)	
	основная (n = 70)	контрольная (n = 70)
Особенности течения беременности		
Угрожающие преждевременные роды	16 (23,0)	1 (1,4)*
Истмико-цервикальная недостаточность	12 (17,1)	–*
Анемия	31 (44,3)	22 (31,4)
Гестационный сахарный диабет	21 (30,0)	13 (18,6)
Гестационная артериальная гипертензия	6 (8,6)	2 (3,0)
Умеренная преэклампсия	1 (1,4)	1 (1,4)
Тяжелая преэклампсия	0 (0,0)	0 (0,0)
Плацентарная недостаточность	16 (23,0)	10 (14,3)
Синдром задержки роста плода	4 (5,7)	2 (3,0)
Многоводие	1 (1,4)	9 (13,0)*
Маловодие	1 (1,4)	1 (1,4)
Исходы беременности		
Поздний самопроизвольный выкидыш	1 (1,4)	–
Своевременные роды	53 (75,6)	70 (100,0)*
ПР	16 (23,0)	–*
в т. ч. в 22–27 недель 6 дней	4 (5,7)	0 (0,0)
28–31 неделя 6 дней	2 (3,0)	0 (0,0)
32–33 недели 6 дней	2 (3,0)	0 (0,0)
34–36 недель 6 дней	8 (11,3)	0 (0,0)*
Срок преждевременных родов, нед.	33 (22-35)	–
Роды		
через естественные родовые пути	27 (38,6)	38 (54,0)
кесарево сечение	43 (61,4)	32 (46,0)
вакуум-экстракция плода	2 (3,0)	1 (1,4)

Примечание. \* – статистическая значимость различий с основной группой,  $p < 0,05$ .

52,9 %,  $p = 0,037$ ). На учете в женской консультации при настоящей беременности пациентки основной группы состояли с 6 (4; 8) недель, в контрольной – с 6 (5; 8) ( $p = 0,725$ ).

У всех женщин контрольной группы настоящая беременность завершилась своевременными родами. В основной группе у одной женщины (1,4 %) произошел поздний самопроизвольный выкидыш, у 53 (75,6 %) – своевременные роды. Достоверно чаще ПР встречались у пациенток с ПНБ (23,0 и 0,0 %,  $p = 0,000$ ). Средний срок ПР у женщин основной группы составил 33 недели и 2 дня (22 недели и 1 день; 35 недель и 5 дней).

Характеристика состояния новорожденных представлена в *таблице 4*.

У детей пациенток основной группы в раннем неонатальном периоде чаще регистрировались заболевания, а именно: внутриутробная гипоксия, асфиксия, врожденная пневмония.

Новорожденные основной группы достоверно чаще находились в условиях отделения детской реанимации, в последующем переводились в детские стационары. Дети контрольной группы чаще выписывались домой.

Развитие угрозы прерывания в первом и втором триместрах в целом имеет схожие факторы риска, а также приводит к осложнениям течения и неблагоприятным исходам беременности [10]. Также в литературе приводятся данные о том, что пациентки с ПНБ чаще подвержены осложненному течению беременности. Однако нами выявлены отличительные факторы риска развития угрозы прерывания во втором триместре (наличие ПР по материнской линии, гипертоническая болезнь, миома матки), а также неблагоприятные исходы гестации (ПР, внутриутробная гипоксия, асфиксия новорожденных, долечивание новорожденных в других детских стационарах) у данной категории женщин.



**Таблица 4.** Состояние новорожденных, родившихся у наблюдаемых женщин

Состояния	Число случаев (абс., %)	
	основная группа (n = 70)	контрольная группа (n = 70)
Замедление роста, недостаточность питания	5 (7,1)	1 (1,4)
Внутриутробная гипоксия, асфиксия	6 (9,0)	–*
Врожденная пневмония	7 (10,0)	–*
Признаки внутриутробного инфицирования	4 (6,0)	–
Неонатальная желтуха	11 (16,0)	5 (7,1)
Ишемическое поражение центральной нервной системы	9 (13,0)	3 (4,3)
Врожденные аномалии развития	3 (4,3)	–
Лечение новорожденных в условиях детской реанимации	6 (9,0)	–*
Лечение новорожденных на втором этапе выхаживания	7 (10,0)	3 (4,3)
Перевод в другие детские больницы	9 (13,0)	–*
Выписаны домой	48 (74,0)	67 (96,0)*

Примечание. \* – статистическая значимость различий с основной группой,  $p < 0,05$ .

Выявленные клиничко-анамнестические особенности женщин с ПНБ в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре могут способствовать установлению возможной причины привычного невынашивания с целью своевременной коррекции выявленных нарушений и предупреждения последующих акушерских и перинатальных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Женщины с ПНБ в анамнезе и угрозой прерывания во втором триместре, по сравнению с пациентками без ПНБ и без угрозы прерывания на момент обследования, чаще употребляли алкогольные напитки до и во время беременности, у них чаще отмечалось наличие

ПР по материнской линии, гипертоническая болезнь, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки, оперативные вмешательства на органах малого таза.

2. Течение гестации у данной категории женщин чаще осложнялось истмико-цервикальной недостаточностью во втором триместре, угрожающими ПР.
3. Беременность у пациенток с ПНБ чаще, по сравнению с физиологической беременностью, завершалась ПР. Новорожденные от женщин с ПНБ чаще имели внутриутробную гипоксию, асфиксию, врожденную пневмонию, лечились в условиях детской реанимации и переводились в другие детские стационары.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cao C, Bai S, Zhang J, et al. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. Medical review (Berlin, Germany). 2022;2(6):570-589. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0030>.
2. Тетрашвили Н.К. Привычный выкидыш. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. 2017;4:70-87.
3. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. BMJ. 2019;364:l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>.
4. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, et al. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility. 2021;115(3):561-566. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.017>.
5. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. Fertility and sterility. 2021;115(3):546-560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
6. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Куст А.В., Воронин Д.Н. Регуляция дифференцировки пе-

- риферических В-лимфоцитов при привычном невынашивании беременности. Медицинская иммунология. 2021;23(4):711-716. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-R0P-2295>.
7. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, et al. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5332.<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20215332>.
  8. Bruno V, Lindau R, Jenmalm MC, et al. First-trimester trophoblasts obtained by chorionic villus sampling maintain tolerogenic and proteomic features in successful pregnancies despite a history of unexplained recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020;84(6):e13314. <https://doi.org/10.1111/aji.13314>.
  9. van der Zwan A, van Unen V, Beyrend G, et al. Visualizing Dynamic Changes at the Maternal-Fetal Interface Throughout Human Pregnancy by Mass Cytometry. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.571300>.
  10. Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. *Гинекология*. 2022;24(2):126-131. <http://dx.doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201342>.
  11. Ордянец И.М., Джабиев А.В., Джабиева А.А., Смирнова Т.В. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2012; Серия: Медицина,(6):193-197.

---

---

## Вопросы общей патологии

---

---

УДК 576.7

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_39

### **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЭНТЕРОЦИТА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ У КРЫС В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ**

**И. С. Сесорова**<sup>1</sup>, доктор биологических наук,

**А. В. Зайцева**<sup>2</sup>, zaytseva2312@inbox.ru,

**П. С. Вавилов**<sup>1</sup>, vavilov-007@mail.ru,

**Т. Е. Казакова**<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, ttattyana@list.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

**РЕЗЮМЕ** Несмотря на широкое распространение искусственного питания новорожденных, детального понимания функциональных особенностей строения кишечной ворсинки в первые сутки после рождения в настоящее время недостаточно.

**Цель** – изучить функциональные особенности ультраструктуры энтероцита кишечной ворсинки новорожденных крыс до начала кормления и транспортный путь липидов через энтероцит после первого кормления.

**Материал и методы.** Изучался начальный отдел тонкой кишки крыс линии Wistar в первые сутки после рождения: через 30–40 минут после рождения до начала сосания и после кормления крысят. Методами трансмиссионной электронной микроскопии и электронно-микроскопической томографии проанализированы структуры секреторного и эндоцитозного путей энтероцита кишечной ворсинки.

**Результаты и обсуждение.** В энтероцитах новорожденных крыс обнаружен апикальный эндоцитоз и хорошо развитая апикальная тубулярно-везикулярная эндосомальная сеть. Получены морфологические доказательства транспорта липидов по секреторному пути у новорожденных крыс до начала кормления, о чем свидетельствует функционально активный комплекс Гольджи (КГ). В первые сутки после рождения липиды в кишечной ворсинке у новорожденных крыс транспортируются эндоцитозом и наблюдается состояние перегрузки секреторного пути на участке ЭР-КГ. Это приводит к скоплению липидных капель в цитоплазме энтероцита и их слиянию в части клеток с образованием гигантских липидных «озер». Специфические изменения в энтероцитах новорожденных крыс после первого кормления аналогичны описанным ранее у половозрелых крыс после большой липидной нагрузки.

**Заключение.** Начало кормления у новорожденных крыс вызывает в кишечной ворсинке ситуацию избыточной липидной нагрузки и накопление в цитоплазме энтероцитов гигантских липидных капель, что может привести к коллапсу транспортного пути и прекращению абсорбционной функции эпителия.

**Ключевые слова:** кишечная ворсинка, энтероциты, новорожденный, перегрузка липидами, транцитоз, комплекс Гольджи.

## FUNCTIONAL FEATURES OF ENTEROCYTE ULTRASTRUCTURE OF INTESTINAL VILLI IN RATS IN THE FIRST DAY AFTER BIRTH

I. S. Sesorova, A. V. Zaitseva, P. S Vavilov, T. E. Kazarova

**ABSTRACT.** Despite the widespread use of artificial nutrition in neonates, a detailed understanding of the functional features of the intestinal villi structure in the first day after birth is currently insufficient.

**Objective** – to study the functional features of the enterocyte ultrastructure of the intestinal villi of newborn rats before the beginning of feeding and the transport pathway of lipids through the enterocyte after the first feeding.

**Material and methods.** The initial section of the small intestine of Wistar rats was studied on the first day after birth: 30–40 minutes after birth before suckling and after feeding. The structures of secretory and endocytosis pathways of enterocyte of intestinal villi were analysed by transmission electron microscopy and electron microscopic tomography.

**Results and discussion.** Apical endocytosis and a well-developed apical tubular-vesicular endosomal network were found in enterocytes of newborn rats. Morphological evidence of lipid transport via the secretory pathway in newborn rats prior to feeding was obtained, as evidenced by a functionally active Golgi complex (CG). During the first day after birth, lipids in the intestinal villi of newborn rats are transported by endocytosis and a state of overload of the secretory pathway at the ER-Golgi complex site is observed. This leads to the accumulation of lipid droplets in the cytoplasm of the enterocyte and their fusion in part of the cells with the formation of giant lipid "lakes". Specific changes in enterocytes of newborn rats after the first feeding are similar to those described earlier in sexually mature rats after a large lipid load. **Conclusion.** The beginning of feeding in newborn rats causes in intestinal villi a situation of excessive lipid load and accumulation of giant lipid droplets in the cytoplasm of enterocytes, which can lead to collapse of the transport pathway and cessation of the absorptive function of the epithelium.

**Key words:** intestinal villi, enterocytes, newborn, lipid overloading, transcytosis, Golgi complex.

Онтогенетическое развитие кишечного эпителия у млекопитающих представляет собой сложный процесс, который начинается еще до рождения организма. Несмотря на различия у разных животных и человека сроков созревания слизистой кишечника, существуют общие критические периоды онтогенеза, сопровождающиеся глубокими изменениями структуры и транспортной функции эпителия [12]. Одним из таких периодов является рождение и ранний период сосания, сопровождающийся переходом от внутриутробной к внеутробной среде. На этом этапе чрезвычайно важно понимать, насколько пищеварительная система готова к новым условиям. Поэтому к рациону питания новорожденного предъявляются высокие требования. Между тем, несмотря на широкое распространение искусственного питания новорожденных, детального понимания функциональных особенностей строения кишечной ворсинки в первые сутки после рождения недостаточно. В частности, остаются малоизученными клеточные механиз-

мы транспорта липидов через кишечный эпителий. Мы поставили своей целью исследовать функциональные особенности ультраструктуры энтероцита кишечной ворсинки новорожденных крыс до начала кормления и транспортный путь липидов через энтероцит после первого кормления.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на новорожденных крысах линии Wistar. Изучался начальный отдел тонкой кишки в первые сутки после рождения: через 30–40 минут после рождения до начала сосания и после кормления крысят. Сытость детенышей определялась визуально по степени наполнения желудка. В работе с животными использовались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1977, Хельсинская декларация 1975 г. в ее редакции от 2000 г.). Все манипуляции проводились под масочным эфирным наркозом.

Протокол эксперимента одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России № 5 от 05.12.2018. Экспериментальный материал фиксировался 1 %-ным глутаровым альдегидом, образцы постфиксировались 1 час на льду редуцированным осмием (смесью 2 %-ного  $\text{OsO}_4$  на и 3 %-ного ферроцианида калия в соотношении 1:1 на 0,2 М в какодилатном буфере, pH 7,4), промывались и инкубировались 5 мин 0,5 %-ным тиокарбогидрозидом при комнатной температуре. После трехкратной промывки образцы вновь обрабатывались 20 мин редуцированным осмием и промывались (протокол OTOTO, Seligman A. M., 1966, в модификации) [14]. Далее проводили дегидратацию материала в спиртах с восходящей концентрацией, ацетоне и заливку в смолу «Эпон-812» с последующей полимеризацией при +60 °С [3]. Анализировались серийные электронные срезы толщиной 70 нм.

Электронная томография была выполнена на основе блоков с материалом, залитым в эпоксидную смолу, из которых изготавливались серийные эпоновые срезы толщиной 150–200 нм. Срезы окрашивались раствором протеина-А, конъюгированного с 10 нм золотом (1:25), с плотностью мечения менее 1–2 гранул/нм<sup>2</sup>. Сетки со срезами фиксировались держателем гониометра микроскопа Tescnai-12 EM с ускоряющим напряжением 120 кВ и облучались пучком электронов без диафрагмы в течение 5 минут. Серийные вертикальные срезы отбирались при увеличении 26 000 с угла от +70° до –70° наклона гониометра через каждый градус при помощи программы AnalySis. Полученные изображения обрабатывались в программе IMOD. Томограммы построены с помощью Г. В. Безнусенко (Институт молекулярной онкологии, г. Милан, Италия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпителий кишечной ворсинки у новорожденных крыс имеет плохо сформированный комплекс базолатеральных межклеточных соединений, что объясняет более высокую, чем у взрослых животных, проницаемость «незрелого» кишечного эпителия. Пальцевидные контакты представлены неглубокими одиночными инвагинациями, часто не ограниченными с двух сторон десмосомами. Щелевой и промежуточный контакты слабо выявляются на электронограммах (рис. 1а, б). Между тем строение межклеточных

контактов можно рассматривать не как «незрелость» кишечной ворсинки, а как возможность существования через эпителий кишки двух транспортных путей: трансклеточного и параклеточного, имеющих разное значение в онтогенезе и, видимо, способных регулировать проницаемость кишечника.

Существенной отличительной особенностью строения эпителия новорожденных крыс является наличие клатриновых почек на апикальной части плазмолеммы (рис. 1в), которые отсутствуют у половозрелых крыс. Они содержат хлопьевидный материал и, вероятнее всего, участвуют в транспорте иммуноглобулинов [8].

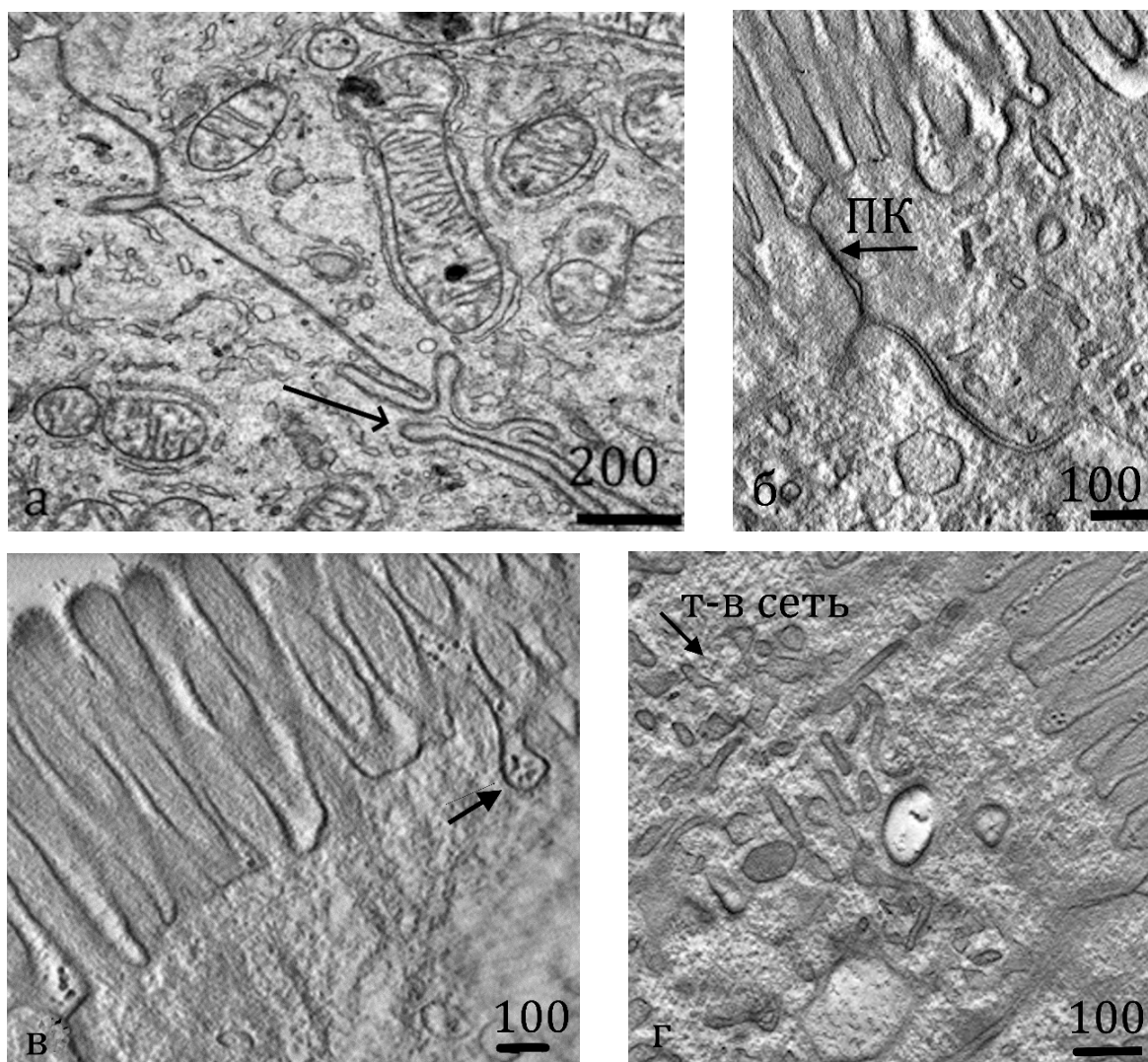
В апикальной части клетки расположена хорошо выраженная тубулярно-везикулярная сеть (рис. 1г), которая исчезает по мере созревания энтероцита. Клатриновые почки отщепляются от апикальной части плазмолеммы, «теряют» покрытие и встраиваются в тубулярно-везикулярную сеть, высвобождая хлопьевидный материал. Описанная тубулярная сеть является частью эндоцитозного клеточного пути у новорожденных, который, как известно, связан с секреторным путем клетки. Последний уже функционирует у крыс перед рождением, что доказывают грузовые молекулы, обнаруженные в структуре КГ и в пост-Гольджи переносчиках.

Мы не можем точно сказать, являются ли осмиофильные частицы в просвете цистерн агранулярного эндоплазматического ретикулюма (ЭР) и цистерн КГ хиломикронами, но существует высокая вероятность, что незрелые хиломикроны на момент рождения уже могут синтезироваться энтероцитом.

Таким образом, селективный неспецифический транцитоз макромолекул (в том числе липидов, видимо, в составе поглощенных клеточных мембран) у крыс начинается в пренатальном периоде онтогенеза и продолжается в первые сутки после рождения. На этот факт указывает хлопьевидный осмиофильный материал в эндосомах энтероцита, переносчиках КГ, интерстиции собственной пластинки кишечной ворсинки.

*В первые сутки после рождения* и с началом питания новорожденного материнским молоком происходит перестройка клеточных механизмов проницаемости кишечного эпителия. Младенец получает жиры из грудного молока, в основном в виде триацилглицеридов, которые находятся





**Рис. 1.** Энтероцит новорожденной крысы до начала кормления: а, б – межклеточные соединения базолатеральной части плазмолеммы: пальцевидный контакт (↑), плотный контакт (ПК), ТЭМ. Бар 200 нм; в – щеточная каемка, эндосома с хлопьевидным содержимым (↑); г – тубулярно-везикулярное сплетение, ЭМ-томография. Бар 100 нм

в молоке матери в эмульсии в составе мицелл, имеющих фосфолипидную мембрану. Триацилглицериды первоначально расщепляются ферментами, присутствующими в молоке матери [7] и секретирующимися в верхних отделах желудочно-кишечного тракта лингвальными и желудочными липазами. Они могут гидролизовать до 60–70 % потребленных ребенком жиров [7]. В первые дни после рождения желчь еще не секретируется, а секреторная активность ферментов поджелудочной железы у новорожденных низкая. Она повысится только к 10-му дню после рождения [4, 10].

Поэтому после первого кормления липиды попадают в цитоплазму энтероцита по эндосо-

мальному транспортному пути. Мы наблюдаем электронноплотный материал в клатриновых почках, в просвете тубулярно-везикулярной сети. В непосредственной близости от нее находятся поздние эндосомы, имеющие диаметр от 200 до 600 нм, а также многочисленные лизосомы (рис. 2а).

На основании существующих представлений тубулярно-везикулярная сеть может рассматриваться как компартмент для сортировки молекул и определяться как ранняя эндосома [11]. Ранние эндосомы, содержащие грузовые молекулы, созревают, формируя поздние эндосомы, которые сливаются с лизосомами, где и происходит расщепление грузовых молекул ли-

зосомальными гидролазами. После сегрегации лизосомы от эндолизосомы жирные кислоты (вероятнее всего, молекулярными переносчиками) транспортируются из эндосомы на мембраны агранулярной ЭР, где включаются в ресинтез триглицеридов.

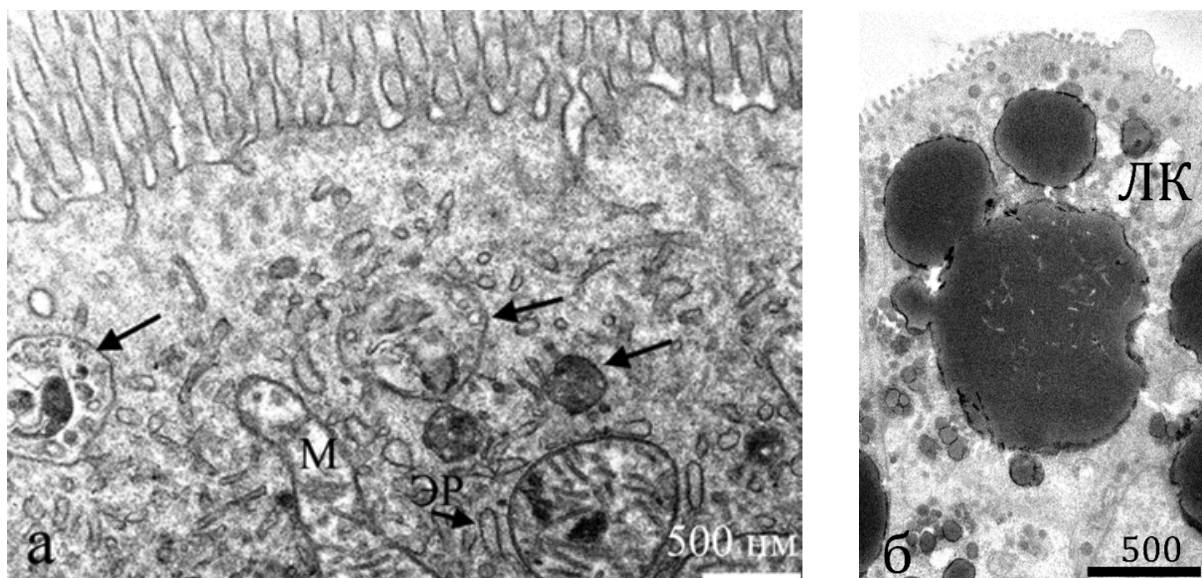
У новорожденных крыс после первого кормления в цитоплазме энтероцитов обнаружены липидные капли разных размеров. Проанализировав размеры капель, мы выявили две группы энтероцитов. До 80 % клеток эпителия кишечной ворсинки содержали липидные капли до 400 нм в диаметре. Около 20 % клеток, помимо многочисленных липидных капель разных размеров, имели большие слившиеся липидные «озера» диаметром от 500 до 6000 нм (рис. 2б).

Липидные капли в цитоплазме энтероцитов были описаны в более ранних исследованиях во время абсорбции липидов у крыс, в условиях высокой липидной нагрузки [11], мышей [5], кроликов, свиней [10] и людей [13]. Однако эксперимент, проведенный Т. Казаковой и др. (2018), показал, что в условиях, исключающих избыточную липидную нагрузку на клетки кишечного эпителия, липидных капель в цитоплазме энтероцитов не наблюдается [2]. Мы предполагаем, что скопление липидных капель в цитоплазме энтероцитов новорожденных связано с недостатком (или низкой активностью) белков, участвующих

в формировании хиломикрона (например, апо-липопротеинов) [1]. А это указывает на разную степень морфологической зрелости клеток кишечного эпителия к моменту рождения, обусловленную также ростом кишечной ворсинки. При этом липиды могут всасываться как в более дифференцированные, так и в еще не готовые к транспорту клетки.

Напротив, в секреторном пути энтероцитов кишечной ворсинки мы не обнаружили ни скоплений осмиофильных частиц, ни их слияния. Включения в пост-Гольджи переносчиках могут достигать диаметра около 200 нм. Анализ структуры КГ не выявил достоверных различий с органеллой новорожденных животных до кормления: стопки короткие, в среднем  $820 \pm 24$  нм в диаметре, мало тубулированные (тубулярные структуры занимают  $28 \pm 2,5$  % мембран органеллы), свободных везикулярных профилей мало ( $8 \pm 0,2$  %) и они не содержат липидных частиц.

Таким образом, в первые сутки после рождения липиды в кишечной ворсинке у новорожденных крыс транспортируются эндоцитозом и наблюдается состояние перегрузки пути на участке ЭР-КГ по причине незрелости энтероцитов кишечной ворсинки. Накопление в цитоплазме энтероцитов гигантских липидных капель может привести к коллапсу транспортного пути и



**Рис. 2.** Энтероцит кишечной ворсинки новорожденной крысы через сутки после рождения (после кормления): а – апикальная часть цитоплазмы: поздняя эндосома – (↑), агранулярный ЭР – (ЭР), ТЭМ. Бар 500 нм.; б – гигантские липидные капли (ЛК), ТЭМ. Бар 500 нм.



прекращению абсорбционной функции эпителия, что проявится в нарушении пищеварения у новорожденных [6]. Напротив, постепенному созреванию слизистой тонкой кишки будет способствовать низкая липидная нагрузка в первые сутки после рождения.

## ВЫВОДЫ

1. В энтероцитах новорожденных крыс происходит апикальный эндоцитоз и хорошо развита апикальная тубулярно-везикулярная эндосомальная сеть.
2. Получены морфологические доказательства транспорта липидов по секреторному пути у

новорожденных крыс до начала кормления, о чем свидетельствует функционально активный КГ.

3. Скопление липидных капель в цитоплазме энтероцита новорожденных крыс после первого кормления указывает на «перегрузку» пищевыми липидами секреторного пути клетки на этапе образования прехиломикрона в цистернах агранулярного ЭР. При этом транспортный путь через КГ не испытывает высокой липидной нагрузки. Выявленные структурные изменения в энтероцитах новорожденных крыс аналогичны описанным ранее у половозрелых животных после большой липидной нагрузки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здорикова М.А., Казакова Т.Е., Димов И. Д., Сесорова И.С. Молекулярные механизмы транспорта липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи в энтероците кишечной ворсинки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;11:30-34.
2. Казакова Т.Е., Димов И.Д., Карелина Н.Р., и др. Ультраструктура энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(4):46-50.
3. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: метод. рук-во. – СПб.; Наука; 1994:400.
4. Cleghorn G, Durie P, Benjamin L, Dati F. The ontogeny of serum immunoreactive pancreatic lipase and cationic trypsinogen in the premature human infant. *Biology of Neonate*. 1988;53:10-16.
5. D Aquila T, Sirohi D, Grabowski JM, et al. Characterization of the proteome of cytoplasmic lipid droplets in mouse enterocytes after a dietary fat challenge. *PLoS ONE* 2015;10:e0126823.
6. D Aquila T, Zembroski AS, Buhman KK. Diet Induced Obesity Alters Intestinal Cytoplasmic Lipid Droplet Morphology and Proteome in the Postprandial Response to Dietary Fat. *Front. Physiol*. 2019;10:180.
7. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New insights into the regulation of chylomicron production. *Annu. Rev. Nutr*. 2015;35:265-294.
8. Kömüves LG, Heath JP. Uptake of maternal immunoglobulins in the enterocytes of suckling piglets: Improved detection with a streptavidin-biotin bridge gold technique. *J. Histochem. Cytochem*. 1992;40:1637-1646.
9. Hamosh M, Scanlon JW, Ganot D, Likel M., et al. Fat digestion in the newborn. Characterization of lipase in gastric aspirates of premature and term infants. *J. of Clinical Investigation*. 1981;67:838-846.
10. Hansen GH, Niels-Christiansen LL, Immerdal L, Danielsen EM. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) in pig enterocytes: trafficking from the brush border to lipid droplets during fat absorption. *Gut*. 2003;52:1424-1431.
11. Nikonova MA, Sesorova IS, Dimov ID, Karelina NR, Mironov AA. Effect of the First Feeding on Enterocytes of Newborn Rats. *Int. J. of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14179.
12. Pacha J, Balounova K, Sotak M. Circadian regulation of transporter expression and implications for drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2021;17(4):425-439.
13. Robertson MD, Parkes M, Warren BF. Mobilisation of enterocyte fat stores by oral glucose in humans. *Gut*. 2003;52:834-839.
14. Seligman AM. A new staining method (OTO) for enhancing contrast of lipid-containing membranes and droplets in osmium tetroxide-fixed tissue with osmiophilic thiocarbonylhydrazide (TCH). *J. Cell Biol*. 1966;30(2):424-432.

---

---

## Обзор литературы

---

---

УДК 617.546+616-009.7-071

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_45

### ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

**И. П. Ястребцева**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, ip.2007@mail.ru,  
**А. А. Шмонин**<sup>1,3</sup>, доктор медицинских наук, langendorff@mail.ru,  
**Д. С. Алексинский**<sup>2</sup>, jester.97.97@mail.ru,  
**В. С. Сараева**<sup>2</sup>, v.saraeva@mail.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп, д. 8

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

**РЕЗЮМЕ** Обсуждается алгоритм клинического обследования пациентов с болью в позвоночнике, приводятся сведения об основных особенностях болей различной этиологии. Описаны некоторые полезные для практического врача диагностические тесты для уточнения локализации поражения.

**Ключевые слова:** диагностика при боли в спине, дискогенная боль, миофасциальные боли, фасеточный синдром.

#### POSSIBILITIES OF BACK PAIN CLINICAL DIAGNOSTICS

I. P. Yastrebtseva, A. A. Shmonin, D. S. Aleksinsky, V. S. Saraeva

**ABSTRACT** The clinical examination algorithm of patients with pain in the spine is discussed, information on the main features of pain of various etiologies being provided. Some diagnostic tests useful for practicing physicians to clarify the localization of the lesion are described.

**Keywords:** diagnostics of back pain, discogenic pain, myofascial pain, facet syndrome.

Боли в спине могут быть обусловлены заинтересованностью разных структур позвоночника и паравертебральных образований [3, 20]. Боль в пояснице сопровождается функциональными нарушениями и ограничениями повседневной активности больных людей [8]. В этой связи дифференцированная диагностическая и лечебно-реабилитационная работа с пациентами, имеющими боль в спине, на сегодняшний день имеет особую значимость.

Выполнен анализ научной литературы с выделением информативных диагностических те-

стов при различных причинах вертебральной боли в спине, а также научных данных в 13 базах: Cochrane Library, eLIBRARY.RU, PubMed, Google Academy, MedLine, EBSCO, Scopus, Web of science, PEDro, CINAHL, Eric, Springer/nature, Elsevier. Многочисленные публикации содержат информацию преимущественно о коррекции именно болевых феноменов, а не вялых парезов и сенсорных нарушений [10, 19].

Говоря о боли в спине, следует прежде всего исключить специфические причины данных ощущений, то есть определить «красные флаги»,

которые требуют осторожности и иного подхода в работе с этими больными [6, 7, 16]. К таким знакам необходимо отнести начало стойкой боли в спине в возрасте до 18 или после 50 лет, постепенное и неуклонное усиление боли при неэффективности традиционной анальгетической терапии, наличие онкологических заболеваний в анамнезе, немеханический характер боли, при которой болевые ощущения не уменьшаются в покое, положении лёжа и определённых позах; возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела; жалобы на длительную скованность в утренние часы, неврологическая симптоматика поражения спинного мозга с развитием параличей, проводниковых или сегментарных нарушений чувствительности, тазовых расстройств; сопутствующие изменения в анализах крови и мочи инфекционно-воспалительного характера и даже при изолированном увеличении скорости оседания эритроцитов [6]. Так, при злокачественных новообразованиях позвоночника у пациентов старшей возрастной группы (старше 50 лет) болевые ощущения будут сохраняться и в покое. В анамнезе могут быть указания на наличие онкопатологии, а также на резкое и беспричинное снижение веса [15]. Следует учесть, что для большинства «красных флагов» не доказана их значимость для диагностики злокачественных новообразований позвоночника [11].

При спондилите отмечается лихорадка с ночным гипергидрозом, болезненностью при пальпации остистых отростков позвонков. Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) чаще отмечается у молодых мужчин, часто до 20 лет; у больных имеется сопутствующий иридоциклит, артрит периферических суставов, воспалительные заболевания кишечника. Болевые ощущения имеют ночной характер с утренней скованностью на протяжении часа и более, характеризуются ослаблением в положении лёжа или при физической нагрузке; отмечается хорошая антианальгетическая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Часто наблюдается повышение скорости оседания эритроцитов и положительные результаты определения антигена системы гистосовместимости HLA B27.

К «красным флагам» при боли в спине относится синдром конского хвоста, проявляющийся нарушениями функций тазовых органов, анестезией зоны промежности и нижним парапарезом, а также немеханический характер боли,

нарастание или отсутствие улучшения в течение шести недель от момента его развития, очагово-неврологический прогрессирующий или выраженный дефицит, ситуация нарушения общего состояния больного с длительным недомоганием постоянного или преходящего повторяющегося характера. Особого внимания требуют пациенты, имеющие наркотическую зависимость и ВИЧ-инфекцию.

Когда исключены специфические причины болей в пояснице, возникает задача диагностики неспецифических причин, которых у пациента может быть несколько. К наиболее распространенным можно отнести: фасеточный болевой синдром (повреждение капсулы сустава или суставных поверхностей межпозвонковых суставов), симптомы поражения диска (например, протрузия, но не грыжа, когда нет сдавления корешка или спинного мозга), миофасциальный болевой синдром с триггерными точками, потеря локального мышечного контроля за функциональным состоянием поясничного отдела позвоночника (ПОП) (функциональная мышечная нестабильность) и ряд других синдромов. Часто за этими синдромами кроются острые или хронические биомеханические нарушения. Так, у офисного служащего могут быть слабые мышцы кора (англ. *core* – центр), когда при ходьбе возникает нестабильность поясничных позвонков, что приводит к дегенерации диска и сустава. У спортсмена могут быть более сильные мышцы, и при ходьбе позвонки сохраняют стабильное положение. Однако при плавании на длинной дистанции у него возникают микровибрации и колебания тела в воде, когда двигательного контроля за мышцами кора может не хватить, что также приведет к дегенерации диска и межпозвонковых суставов. Поэтому даже у пловцов распространены дегенеративные заболевания позвоночника. Следует помнить, что обычные тесты, применяемые в клинической практике, больше подходят для людей с обычной двигательной нагрузкой, а для спортсменов этого может быть недостаточно. В таких случаях при выполнении обычных тестов врач будет фиксировать норму, но при функциональных нагрузках могут быть выявлены биомеханические нарушения. Для определения различных биомеханических синдромов предложены специальные диагностические тесты.

Выделяют несколько механизмов мышечно-скелетной боли в спине. Один из них – биомехани-



ческие дисфункции (ошибки), которые приводят к тому, что не используются определенные группы мышц. Это вызывает перегрузку других мышц и формирование в них триггерных точек. Слабый моторный контроль за мышцами поясницы также приводит к нестабильности в поясничных позвонках при простых или сложных движениях. Обычно длительное существование биомеханических нарушений вызывает перегрузку фасеточных суставов и межпозвонковых дисков. Длительная и нефизиологическая нагрузка приводит к дегенерации дисков и суставов, формированию краевых костных разрастаний, протрузий и грыж.

Характер боли в пояснице не имеет специфичных черт, однако по разным признакам можно предположить причину болевых ощущений. При протрузии диска боль в спине более выражена, чем в ноге, имеет постоянный или перемежающийся характер; как правило, односторонняя; усиливается при сгибании и облегчается при разгибании позвоночника. При фасеточном синдроме боль имеет перемежающийся одно- или двусторонний характер, усиливается при разгибании и ротации, уменьшается (или не меняется) при сгибании туловища.

Поражение фасеточных суставов позволяет выявить **тест Кемпа** (тест поясничного квадранта, ротационный тест, тест квадратной мышцы). Он представляет собой сочетание экстензии, ротации и бокового сгибания, приводящее к повышенной нагрузке на фасеточные суставы, не обладает достаточной специфичностью и может быть полезен как дополнительный метод диагностики. Чувствительность данного теста составляет 70 %, специфичность – 86 % [13].

При биомеханической перегрузке мышца становится ранимой и легко подвергается действию внешних факторов, что может привести к ее локальному спазму. При растяжении мышцы, повторной микротравматизации, позном перенапряжении, переохлаждении, эмоциональном стрессе возможно развитие первичного миофасциального синдрома. К диагностическим критериям данного синдрома относят «большие» критерии (локальная или региональная боль, пальпируемая триггерная точка (ТТ); зона отраженной боли, характерная для данной пораженной мышцы; ограничение объема движений) и «малые» критерии (воспроизводимость боли при стимуляции ТТ, вздрагивание при

пальпации ТТ пораженной мышцы, уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы) [2, 14]. Для диагностики миофасциального синдрома необходимы все большие критерии и один из трех малых.

Потеря моторного контроля в поясничной области долгое время рассматривалась в качестве основной причины болей в пояснице. Современные исследования показывают, что это значимый, но не единственный фактор риска возникновения болей в пояснице. К субъективным симптомам потери моторного контроля в поясничной области относятся ощущение слабости и усталости в мышцах поясницы, частые самоманипуляции на этом уровне позвоночника с формированием потребности в них; частые обострения, периодические ущемления или блок в ПОП, боли при переходных позициях (вставание, присаживание) [4].

Для объективной оценки локального моторного контроля мышц в поясничной области предложен ряд тестов: батарея для проверки дисфункции моторного контроля от Луомаёки, выносливость локальных мышц-стабилизаторов, тест на подвесных системах, оценка прогноза успешности программы стабилизации ПОП по Хиггсу [12].

#### **Батарея из 8 тестов от Луомаёки [12]:**

1. «Наклон официанта» – сгибание в тазобедренных суставах в вертикальном положении без движения (сгибания) в нижней части спины реализуется на 50–70 градусов. При неправильном выполнении угол сгибания бедра без движения в нижней части спины составляет менее 50 градусов или сгибание осуществляется в нижней части спины.
2. Задний наклон таза – пациент активно наклоняет таз назад в вертикальном положении. При правильном выполнении больной, удерживая грудной отдел в нейтральном положении, осуществляет движения ПОП в направлении сгибания (за счёт активности ягодичной мышцы). При неправильном выполнении таз не наклоняется или нижняя часть спины не двигается в направлении разгибания, отсутствует ягодичная активность, компенсаторно осуществляется сгибание в грудном отделе позвоночника.
3. Пациент смещает вес тела от нормального положения на двух ногах на положение на одной

ноге. Исследователь производит измерение бокового смещения пупка. При этом стопы пациента располагаются на расстоянии одной трети межтрохантерного расстояния. При правильном выполнении расстояние смещения симметрично слева и справа, разница между сторонами – не более двух сантиметров. При неправильном выполнении боковое смещение пупка составляет более десяти сантиметров, а разница между сторонами – более двух сантиметров.

4. Пациент сидит в вертикальном положении с выпрямленным поясничным лордозом и выполняет разгибание колена без движения сгибания в нижней части спины. При правильном выполнении в вертикальном положении сидя с выпрямленным поясничным лордозом разгибание колена происходит без движения поясницы в объёме 30–50 градусов. При неправильном выполнении нижняя часть спины движется в сгибании и пациент не осознаёт движения спины.
5. Перемещение таза вперёд («раскачивание») в положении на четвереньках с удерживанием низа спины в нейтральном положении осуществляется без разгибательного движения низа спины. При неправильном выполнении движение бедра приводит к расширению нижней части спины с её разгибательным движением.
6. «Раскачивание назад». Перемещение таза назад («раскачивание») в положении на четвереньках, удерживая низ спины в нейтральном положении, приводит к сгибанию бедра на 120 градусов без движения (сгибания) нижней части спины. При неправильном выполнении сгибание бедра вызывает сгибание в ПОП; пациент об этом обычно не знает.
7. «Сгибание в коленном суставе». При активном сгибании колена в положении лёжа на животе не менее чем на 90 градусов движение реализуется без разгибания или вращения нижней части спины и таза. При неправильном выполнении при сгибании в колене нижняя часть спины не остаётся нейтральной, а перемещается в разгибание, или отмечается вращение таза.
8. «Разведение в тазобедренных суставах». Исходное положение пациента – лёжа на спине, колени согнуты. Активное отведение бедра кнаружи осуществляется без вращательного

движения таза и поясницы. При неправильном выполнении пупок перемещается вбок, а таз вращается или наклоняется.

Другой способ объективной оценки – **тест на выносливость локальных стабилизаторов поясницы**. Исходное положение пациента – стоя на четвереньках с нейтральным положением позвоночника и расслабленным животом после глубокого выдоха. Пациента просят втянуть живот, задерживая дыхание максимум на 10 секунд, необходимо повторить 10 раз. Тест считается положительным, если пациент не может выполнить 10 повторений.

Тест может проводиться в положении пациента лёжа на спине. В этом случае под поясничным лордозом на высоте L3 позвонка помещают надувной баллон и надувают манжету до 40 мм рт. ст. Просят пациента выдохнуть, а затем попытаться втянуть живот/пупок и удерживать сокращение в течение 15 секунд, останавливаясь, чтобы дышать; при этом регистрируется изменение давления в манжете. Результат считается положительным, если давление не повышается не более чем до 42–44 мм рт. ст., или оно понижается, или пациент выполняет наклон задней части таза и сгибание ПОП [5].

В России популярна методика нейро-мышечной активации Neuras (Neuromuscular Activation), разработанная норвежскими реабилитологами. Диагностические и лечебные мероприятия проводятся на оборудовании со слингами на подвесной системе. В основе методики лежит технология моторной активации мышц за счет правильной нагрузки и усиления проприоцепции [9]. В концепции Neuras для оценки силы и выносливости локальных стабилизаторов мышц, а также работы миофасциальных лент предлагается комплекс тестов. Для анализа локальных стабилизаторов поясницы пациент подвешивается в нужном положении (на животе, спине или на боку, когда ноги подвешены на слинге, верхняя часть туловища опирается на кушетку, либо пациент подвешивается полностью, что позволяет тестировать работу отдельных сегментов тела). Испытуемый удерживает данное положение (изометрический тест) в течение двух минут (рис. 1).

Врач проводит большим пальцем по средней линии позвоночника пациента. Симптом считается положительным, если врач чувствует, что верхний остистый отросток смещён кпереди относительно нижнего остистого отростка. Появляется



**Рис. 1.** Использование подвесных систем по концепции NEURAC

«порог», который может быть болезненным при прикосновении к нему [1].

Анализируется появление боли, тремора, дисфункциональных движений либо ситуации, когда пациент не справляется с нагрузкой. Возникновение данных симптомов свидетельствует о потере моторного контроля за глубокими стабилизаторами поясницы и поперечной мышцей живота. К сожалению, публикации по результатам тестирования на подвесной системе в литературе отсутствуют.

Существует специфический тест для выявления спондилолистеза – тест скользящей пальпации, выявляющий симптом порога нижней срединной линии (рис. 2) [1].

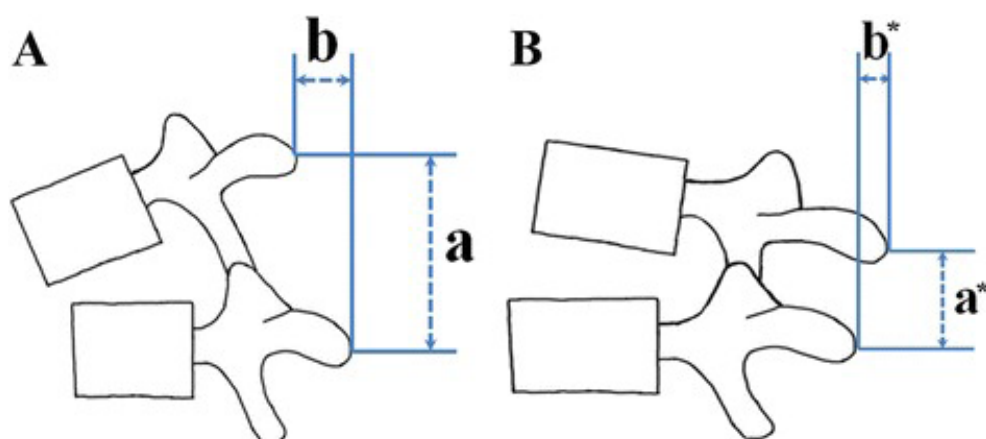
При разгибании ПОП остистый отросток верхнего позвонка смещается книзу и кзади по отношению к остистому отростку нижнего позвонка.

Для постановки диагноза стеноза ПОП необходимо наличие минимум трех признаков: воз-

раст старше 48 лет, двусторонность симптомов, большая выраженность боли в ноге по сравнению с болью в нижней части спины, возникновение боли при стоянии и ходьбе, уменьшение – в положении сидя и наклоне вперед [17]. Важное значение в диагностике имеет МРТ-визуализация ПОП. Стеноз позвоночного канала может быть врожденным, приобретённым (как следствие спондилолистеза, грыжи межпозвоночных дисков, образования задних остеофитов, гипертрофии связок, спондилоартроза с гипертрофией суставных фасеток, травм позвоночника, гипертрофии и оссификации задней продольной связки) и комбинированным. Стеноз приводит к компрессии корешков конского хвоста и питающих его сосудов. При стенозе позвоночного канала может возникать нейрогенная хромота.

Нейрогенную (псевдоперемежающуюся хромоту) следует дифференцировать от перемежающейся (табл.).





**Рис. 2.** Принцип выявления симптома порога нижней срединной линии: А – при сгибании поясничного отдела позвоночника, Б – при разгибании поясничного отдела позвоночника

*Примечание:* а, а\* – расстояние между двумя остистыми отростками в верхненижнем направлении; b, b\* – то же в переднезаднем направлении.

**Таблица.** Диагностические признаки нейрогенной и перемежающейся хромоты

Признаки дифференциации	Тип хромоты	
	нейрогенная	перемежающаяся
Причины	Стеноз позвоночного канала	Стеноз аорты и подвздошных артерий
Локализация боли	Область поясницы, распространяется на ягодицы и бёдра	В голених, распространяется на бёдра и ягодицы
Характер боли	Онемение, покалывание, жжение	Ощущения судорог, ноюще-сжимающие боли в икроножных мышцах
Фактор провокации боли	Ходьба, длительное стояние	Любая быстрая и непрерывная ходьба
Фактор уменьшения боли	Сгибание позвоночника	Медленная ходьба и остановка
Неврологические проявления	Снижение чувствительности в зоне иннервации, рефлексов, слабость мышц	Отсутствуют
Методы, подтверждающие диагноз	МРТ ПОП	Дуплексное сканирование сосудов ног

Боль в спине может быть также обусловлена остеопорозом. Боль чаще возникает при компрессионном переломе, однако может возникать и без перелома. При остеопорозе формируется микрповреждение костной ткани с частичным разрушением костных трабекул. При этом форма кости может не меняться. Диагноз остеопороза выставляется с учетом результатов денситометрии и клинико-anamnestических данных [18].

Таким образом, описанные многочисленные тесты, нечасто используемые на практике, позволяют выявить неспецифические причины болей в пояснице.

В заключение следует еще раз отметить, что дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника часто сопровождаются биомеханическими нарушениями (фасеточный, миофасциальный болевой синдромы, укорочение мышц бедра, потеря локального моторного мышечного контроля), которые в свою очередь могут вызывать или усугублять дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника и повышать риск возникновения боли. При анализе двигательных нарушений целесообразно сочетать анализ клинических данных и биомеханических характеристик опорно-двигательной системы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ahn K, Jhun HJ. New physical examination tests for lumbar spondylolisthesis and instability: low midline sill sign and interspinous gap change during lumbar flexion-extension motion. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:97. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0551-0>.
2. Cao QW, Peng BG, Wang L, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases.* 2021;9(9):2077-2089. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i9.2077>.
3. Casiano VE, Sarwan G, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023;Jan. PMID: 30844200. 2023 Feb 20.
4. Cook C, Brismée JM, Sizer PS Jr. Subjective and objective descriptors of clinical lumbar spine instability: a Delphi study. *Man Ther.* 2006; 11(1):11-21. <https://doi.org/10.1016/j.math.2005.01.002>.
5. Costa LO, Costa Lda C, Cançado RL, Oliveira Wde M, Ferreira PH. Short report: intra-tester reliability of two clinical tests of transversus abdominis muscle recruitment. *Physiother Res Int.* 2006;11(1):48-50. <https://doi.org/10.1002/pri.39>.
6. DePalma MG. Red flags of low back pain. *JAAPA.* 2020;33(8):8-11. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000684112.91641.4c>.
7. Downie A, Williams CM, Henschke N, et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ.* 2013; 347:f7095. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7095>.
8. Grabovac I, Dorner TE. Association between low back pain and various everyday performances: Activities of daily living, ability to work and sexual function. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(21-22):541-549. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01542-7>.
9. Gwon AJ, Kim SY, Oh DW. Effects of integrating Neurac vibration into a side-lying bridge exercise on a sling in patients with chronic low back pain: a randomized controlled study. *Physiother Theory Pract.* 2020;36(8):907-915. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1513616>.
10. Hayden J.A., Ellis J., Ogilvie R., et al. Exercise therapy for chronic low back pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;9(9):1-553. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009790.pub2>
11. Henschke N, Maher CG, Ostelo RW, et al. Red flags to screen for malignancy in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD008686. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008686.pub2>.
12. Luomajoki H, Kool J, de Bruin ED, Airaksinen O. Reliability of movement control tests in the lumbar spine. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-90>.
13. Lyle MA, Manes S, McGuinness M, et al. Relationship of physical examination findings and self-reported symptom severity and physical function in patients with degenerative lumbar conditions. *Phys Ther.* 2005;85(2):120-33.
14. Simons DG. Fibrositis/fibromyalgia: a form of myofascial trigger points? *Am J Med.* 1986;81(3A):93-98. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90885-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90885-5)
15. Verhagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J.* 2016;25(9):2788-2802. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4684-0>.
16. Verhagen AP, Downie A, Popal N, Maher C, Koes BW. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J.* 2016;25(9):2788-802. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4684-0>.
17. Yokogawa N, Toribatake Y, Murakami H, et al. Differences in Gait Characteristics of Patients with Lumbar Spinal Canal Stenosis (L4 Radiculopathy) and Those with Osteoarthritis of the Hip. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124745>.
18. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(2):4-47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
19. Рявкин С.Ю., Пономаренко Г.Н., Дробышев В.А., и др. Эффективность применения чрескожной электронейростимуляции при дискогенных дорсопатиях поясничной локализации. *Вестник восстановительной медицины.* 2012;5:1-8.
20. Таланов А.Б., Гоголев А.Ю., Баландин Н.А. Клинико-хирургические особенности дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника у больных молодого возраста. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2022;27(2):31-37. [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2022\\_27\\_2\\_31](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2022_27_2_31).



## МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛИ И ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ

**А. В. Бодунов**<sup>1\*</sup>, a.v.bodunov@gmail.com

**А. Е. Новиков**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, aenov37@gmail.com

<sup>1</sup> ФГБУЗ МЦ «Решма» ФМБА России, 155841, Ивановская область, Кинешемский район, территория МЦ «Решма», д. 1

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

**РЕЗЮМЕ** Центральная постинсультная боль (ЦПИБ) возникает в результате поражения соматосенсорных структур спинного и головного мозга. В обзоре рассмотрены механизмы формирования и диагностические критерии ЦПИБ. Обсуждаются возможные механизмы обезболивающего действия ботулинического токсина типа А при нейропатической боли.

**Ключевые слова:** центральная нейропатическая постинсультная боль, механизмы, диагностические критерии, ботулинический токсин типа А.

### MECHANISM OF CENTRAL POST-STROKE PAIN FORMATION AND SOLID GROUNDS TO ITS TREATMENT

A. V. Bodunov, A. E. Novikov

**ABSTRACT** Central post-stroke pain (CPSP) occurs as a result of damage to the somatosensory structures of the spinal cord and brain. The article examines the mechanisms of formation and diagnostic criteria of CPSP. Possible mechanisms of the analgesic effect of botulinum toxin type A in neuropathic pain are discussed.

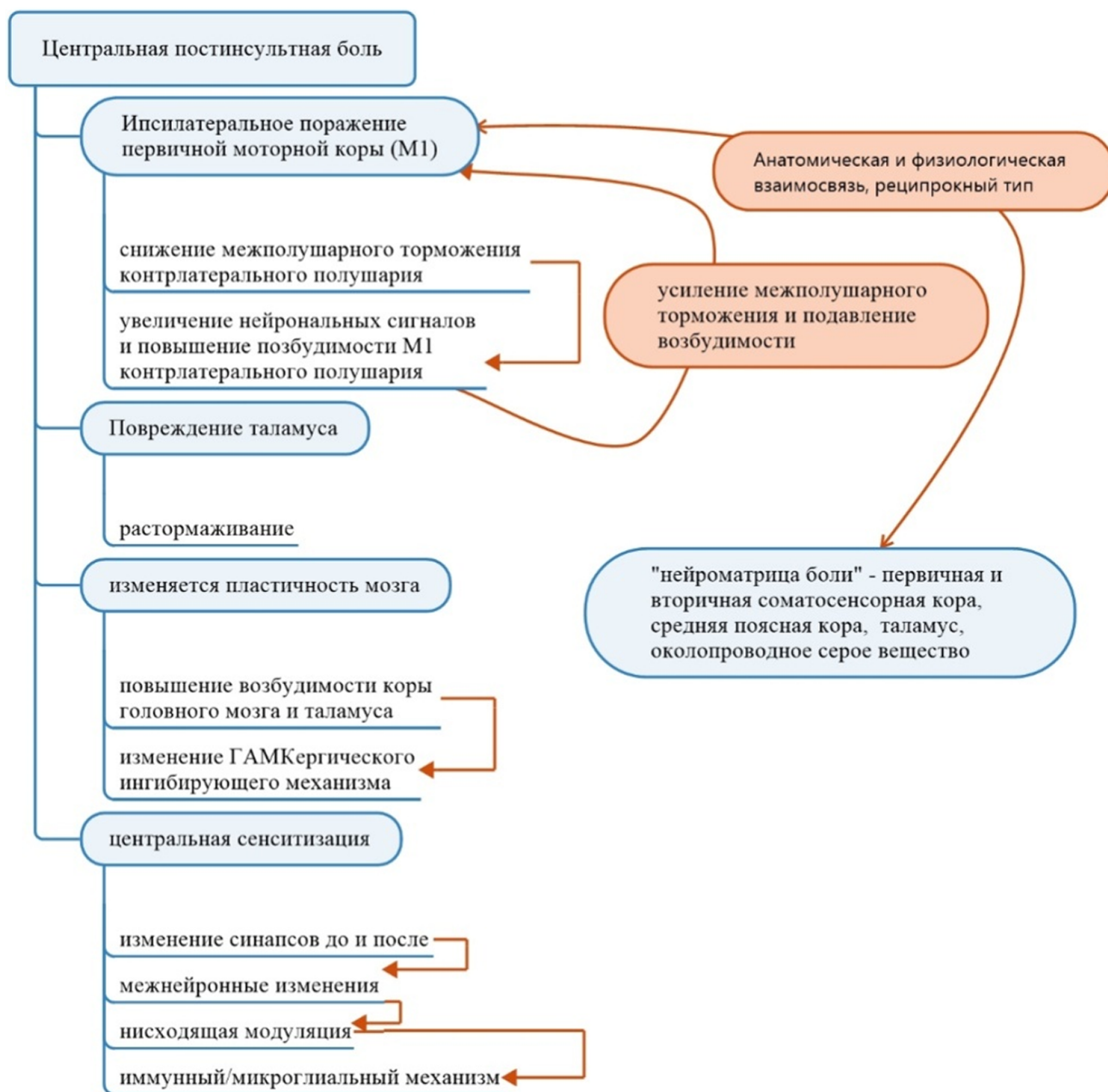
**Keywords:** central neuropathic post-stroke pain, mechanisms, diagnostic criteria, botulinum toxin type A.

2017 году Международная ассоциация по изучению боли (IASP) предложила новую классификацию хронических болей, включая нейропатическую боль [1]. ЦПИБ развивается после инсульта при повреждении соматосенсорной нервной системы на уровне головного мозга [2–4]. Так, по данным мета-анализа A. Liampas et al. [5], общая распространенность ЦПИБ у пациентов с инсультом любой локализации составляет 11 %, что может превышать 50 % в подгруппах с медуллярным или таламическим инсультом. Начало ЦПИБ совпадает с возникновением инсульта у 26 % пациентов, манифестирует в течение месяца с момента появления симптомов у 31 %, развивается в период от первого месяца до года у 41 %, позднее 12 месяцев после начала инсульта – у 5 %.

Жизнь после инсульта с хронической болью и снижением когнитивных функций часто приво-

дит к депрессии и снижению эффективности реабилитационных мероприятий [3, 6, 7].

В зависимости от уровня повреждения соматосенсорной системы выделяют ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую (дисфункциональную) боль. Периферические механизмы являются определяющими в развитии эпизодической боли, центральные – в формировании хронической боли [8, 9]. Механизм развития нейропатической боли до сих пор остается темой для дискуссий. Достижения в области функциональных визуализирующих исследований головного мозга и факторов, вызывающих центральную боль, привели к осознанию нескольких аспектов, которые могут привести к развитию ЦПИБ [17]. Основные механизмы развития постинсультной боли проиллюстрированы на *рисунке*.



**Рис. 1.** Общие механизмы патофизиологии центральной постинсультной боли (адаптировано по Radiansyah R. S. et al., 2023) [29]

Установлено, что таламус играет значительную роль в механизмах, способствующих возникновению ЦПИБ. После повреждения афферентного пути спонтанная активность нейронов активируется действием других путей, что приводит к высокой возбудимости таламуса [10, 11]. Диспропорция в торможении возбуждения способствует повышению возбудимости нейронов таламуса или коры за счет усиления связывания глутамата с NMDA-рецепторами, что приводит к спонтанной боли за счет по-

вышения уровня внутриклеточного кальция, вызывающего центральную сенсibilизацию [12]. Центральная сенсibilизация связана с изменением обработки сенсорных сигналов в мозге, что приводит к усилению передачи сигналов нейронами в центральной нервной системе (ЦНС) и вызывает гиперчувствительность к боли [10]. Обнаружены поражения вентрального заднелатерального ядра и вентрального заднемедиального ядра таламуса у пациентов с ЦПИБ [10, 13].

Повреждение нейронов таламуса проявляется изменениями в его рецепторах, например в рецепторах TLR4 [14], GABA<sub>A</sub>R [15], и субъединице  $\alpha 2\delta$ -1 [16]. Повышение активности  $\alpha 2\delta$ -1 субъединицы происходит в ответ на повреждение и может привести к увеличению притока кальция с выбросом глутамата, что в конечном итоге вызывает нейропатическую боль [17, 18].

Одним из механизмов развития вызванной кровоизлиянием таламической боли является взаимодействие между белком постсинаптической плотности 95 (PSD-95) и синтазой оксида азота (nNOS) в таламических нейронах [19]. PSD-95 способствует аномальной выработке NO, вызванной активацией NMDA-рецепторов, и нейротоксичности при инсульте.

К центральной сенсibilизации и дезингибированию приводят повреждение нейронов и активация микроглии [18]. Центральная сенсibilизация и дезингибция являются типичным механизмом нейропатической боли [20].

При ЦПИБ кроме таламуса вовлекаются и другие участки мозга, в результате чего повреждается система болевых ощущений [20]. Это такие структуры, как покрывка (operculum), кора островка [21], передняя поясная кора, которая может участвовать в эмоциональной реакции на боль [22], миндалевидное тело [23]. У людей с ЦПИБ наблюдается кортикальная атрофия в различных регионах, включая височную, вторичную соматосенсорную, островковую и вентролатеральную префронтальную кору [24].

Механизм ЦПИБ при повреждении бульботаламического пути отличается от такового при нарушении спиноталамического тракта на уровне ствола мозга тем, что при медиальном инфаркте ствола спиноталамическая система через ретикулоталамическую растормаживается, вызывая гиперчувствительность [25, 26].

Кроме повреждающих факторов в развитии и поддержании ЦПИБ, могут быть постинсультные нейропластические трансформации в нейронной сети, вовлекающие второе полушарие и приводящие к его реорганизации [27]. Существует гипотеза, что тормозящие сигналы из «здорового» полушария могут подавлять активность моторной коры в поврежденном полушарии, тогда процесс подавления боли у пациентов с ЦПИБ может проходить неправильно [28].

Паттерн структурной пластичности указывает на то, что при ЦПИБ нарушаются как сенсорно-различительные аспекты, так и аффективная оценка боли. Такие дезадаптивные изменения могут объяснять резистентность ЦПИБ к медикаментозному лечению.

Лечение хронической боли, в т. ч. нейропатической, представляет собой нерешенную задачу. Современные представления о её лечении требуют междисциплинарного подхода и основаны на биопсихосоциальной модели [20, 30].

Проведенные мета-анализы фармакотерапии показали, что только у 30–40 % пациентов с нейропатической болью наблюдается адекватный ответ по сравнению с плацебо. Проведенные клинические исследования не подтвердили положительного действия препаратов, несмотря на ранее продемонстрированную эффективность [16, 31, 32].

Для оптимизации лечения нейропатической боли необходимы инновационные стратегии. Одним из таких направлений является реперофилирование лекарственных препаратов. Примером успешного реперофилирования лекарств является ботулинический токсин типа А (БТА) – мощный нейротоксин, используемый при фокальной мышечной гиперактивности. Благоприятный эффект БТА при мышечных заболеваниях обусловлен блокадой пресинаптических нервных окончаний, высвобождающих ацетилхолин [6].

Специфической мишенью для БТА являются пресинаптические нервные окончания. В соответствии с модульной структурой БТА его действие включает пять основных этапов: 1 – связывание с пресинаптической мембраной, 2 – эндоцитоз внутри синаптических пузырьков, 3 – мембранную транслокацию домена L в цитозоль при содействии домена HN, 4 – восстановление межцепочечной дисульфидной связи с активацией домена L-металлопротеазы, 5 – селективное расщепление одного или более из трех SNARE-белков с последующей блокадой высвобождения нейромедиатора в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах, что приводит к хемоденервации [33].

На моделях животных было показано, что БТА уменьшает нейропатическую боль путем снижения секреции медиаторов боли (вещества P, глутамата).

тамата, ГАМК, глицина, нейрокинина А и кальцитонин ген родственного пептида (CGRP)) из нервных окончаний и ганглиев дорсальных корешков, уменьшает локальное воспаление вокруг нервных окончаний, дезактивирует натриевый канал, действует на синтазу оксида азота [34, 35].

Предполагается, что эффективность БТА связана с центральными механизмами посредством ретроградного аксонального транспорта. Центральный антиноцицептивный эффект БТА получен в моделях гипералгезии у животных, при подкожной инъекции в контрлатеральную конечность. Эти результаты свидетельствуют о том, что антиноцицептивный эффект БТА не может быть объяснен только периферическим действием [36, 37].

БТА не влияет ни на какие другие сенсорные ощущения, кроме связанных с болью при воспалительных процессах и механической стимуляции. Одним из объяснений такой избирательности является направленное проникновение БТА в определенную популяцию сенсорных нейронов [37].

Ботулотоксин может подавлять нейрогенное воспаление, что приводит к уменьшению периферической сенситизации ноцицептивных нервных волокон, уменьшению количества болевых сигналов от периферических нервов и снижению центральной сенситизации [38, 39].

Сопоставив механизмы формирования ЦПИБ и возможные пути обезболивающего действия БТА, можно предположить несколько способов реализации его потенциального эффекта. Во-первых, это модуляция периферических афферентных сигналов, которые идут к сенсбилизированным нейронам головного мозга за счет воздействия на экзоцитоз некоторых нейропептидов, ингибирование натриевых каналов, уменьшение экспрессии TRPV1 и P2X3 в ганглиях дорсальных корешков и др. В результате модуляции афферентных сигналов снижается высокая возбудимость таламуса и уменьшается центральная сенситизация. Во-вторых, влияние БТА на экспрессию  $\mu$ -опиоидных рецепторов, возможно, уменьшает явление дезингибиции. В-третьих, опосредованно изменяя активность корковых и подкорковых структур головного мозга, БТА может влиять на функциональный дисбаланс между областями мозга, возникающий при ЦПИБ, модулируя нейропластические изменения в головном мозге. Остается открытым вопрос о возможном прямом действии БТА на ЦНС человека за счет ретроградного транспорта молекул из клеток-мишеней.

Таким образом, применение БТА у пациентов со спастичностью руки после инсульта (в соответствии с показаниями) и наличием ЦПИБ может обеспечивать определенный обезболивающий эффект от инъекций этого препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;Jan;160(1):19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>.
2. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;Sep;8(9):857-868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70176-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70176-0).
3. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41.
4. Костенко Е.В. Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий. *Медицинский совет*. 2017;17:63-71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-63-71>.
5. Attal N, Bouhassira D, Colvin L. Advances and challenges in neuropathic pain: a narrative review and future directions. *Br J Anaesth*. 2023;Jul;131(1):79-92. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.04.021>.
6. Вышлова И.А., Карпов С.М., Раевская А.И., Реверчук И.В. Реабилитация пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):14-19. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>.
7. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;May 29;397(10289):2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
8. Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, et al. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central



- Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;Aug 4;16(8):1103. <https://doi.org/10.3390/ph16081103>.
9. Li HL, Lin M, Tan XP, Wang JL. Role of Sensory Pathway Injury in Central Post-Stroke Pain: A Narrative Review of Its Pathogenetic Mechanism. *J Pain Res*. 2023. Apr 20;16:1333-1343. <https://doi.org/10.2147/JPR.S399258>.
  10. Betancur DFA., Tarragó MDGL, Torres ILDS, et al. Central Post-Stroke Pain: An Integrative Review of Somatotopic Damage, Clinical Symptoms, and Neurophysiological Measures. *Front Neurol*. 2021; Aug 18;12:678198. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678198>.
  11. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment. *PM R*. 2017; Jan;9(1):63-75. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.05.015>.
  12. Fu G, Du S, Huang T, Cao M., et al FTO (Fat-Mass and Obesity-Associated Protein) Participates in Hemorrhage-Induced Thalamic Pain by Stabilizing Toll-Like Receptor 4 Expression in Thalamic Neurons. *Stroke*. 2021; Jul;52(7):2393-2403. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034173>.
  13. Xu Z, Xie W, Feng Y, et al. Positive interaction between GPER and  $\beta$ -alanine in the dorsal root ganglion uncovers potential mechanisms: mediating continuous neuronal sensitization and neuroinflammation responses in neuropathic pain. *J Neuroinflammation*. 2022; Jun 21;19(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02524-9>.
  14. Cui W, Wu H, Yu X, et al. The Calcium Channel  $\alpha 2\delta 1$  Subunit: Interactional Targets in Primary Sensory Neurons and Role in Neuropathic Pain. *Front Cell Neurosci*. 2021; Sep 30;15:699731. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.699731>.
  15. Dolphin AC. A short history of voltage-gated calcium channels. *Br J Pharmacol*. 2006; Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):56-62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706442>.
  16. Bikbaev A, Ciuraszkiewicz-Wojciech A, Heck J, et al. Auxiliary  $\alpha 2\delta 1$  and  $\alpha 2\delta 3$  Subunits of Calcium Channels Drive Excitatory and Inhibitory Neuronal Network Development. *J Neurosci*. 2020; Jun 17;40(25):4824-4841. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1707-19.2020>.
  17. Patel R, Bauer CS, Nieto-Rostro M, et al.  $\alpha 2\delta$ -1 gene deletion affects somatosensory neuron function and delays mechanical hypersensitivity in response to peripheral nerve damage. *J Neurosci*. 2013; Oct 16;33(42):16412-26. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1026-13.2013>.
  18. Cai W, Wu S, Pan Z, et al. Disrupting interaction of PSD-95 with nNOS attenuates hemorrhage-induced thalamic pain. *Neuropharmacology*. 2018; Oct;141:238-248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.09.003>.
  19. Kim JS. Patterns of sensory abnormality in cortical stroke: evidence for a dichotomized sensory system. *Neurology*. 2007; Jan 16;68(3):174-180. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000251298.12763.9b>.
  20. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997; Aug 15;277(5328):968-971. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>.
  21. Kadono Y, Koguchi K, Okada KI, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation restores altered functional connectivity of central poststroke pain model monkeys. *Sci Rep*. 2021; Mar 17;11(1):6126. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85409-w>.
  22. Krause T, Asseyer S, Taskin B, et al. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb Cortex*. 2016; Jan;26(1):80-88. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu177>.
  23. Kim JS, Choi-Kwon S. Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2697-703. doi: 10.1161/01.str.30.12.2697.
  24. Kim JS, Han YS. Medial medullary infarction: clinical, imaging, and outcome study in 86 consecutive patients. *Stroke*. 2009; Oct;40(10):3221-3225. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559864>.
  25. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*. 2002; Dec;125(Pt12):2766-2781. <https://doi.org/10.1093/brain/awf275>.
  26. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, et al. Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome. *Pain*. 2005 Oct;117(3):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.013>.
  27. Radiansyah RS, Hadi DW. Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: current status and future perspective. *Korean J Pain*. 2023; Oct 1;36(4):408-424. <https://doi.org/10.3344/kjp.23220>.
  28. Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, et al. Stroke-Induced Central Pain: Overview of the Mechanisms, Management, and Emerging Targets of Central Post-Stroke Pain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; Aug 4;16(8):1103. <https://doi.org/10.3390/ph16081103>.
  29. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; Apr 29;70(18):1630-1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>.
  30. Moisset X, Pereira B, Bouhassira D, Attal N. Pregabalin: a better neuropathic pain treatment in rodents than in humans. *Pain*. 2020; Oct;161(10):2425-2427. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001993>.
  31. Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update. *Arch Toxicol*. 2022; Jun;96(6):1521-1539. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03271-9>.



32. Attal N, de Andrade DC, Adam F, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;May;15(6):555-565. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X).
33. Hary V, Schitter S, Martinez V. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2022;May;26(5):980-990. <https://doi.org/10.1002/ejp.1941>.
34. Favre-Guilmard C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral polyneuropathic rat models. *Eur J Pharmacol.* 2009;Sep 1;617(1-3):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.047>.
35. Matak I, Riederer P, Lacković Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. *Neurochem Int.* 2012;Jul;61(2):236-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.05.001>.
36. Belvisi D, Leodori G, Costanzo M, et al. How does botulinum toxin really work? *Int Rev Neurobiol.* 2023;169:441-479. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2023.05.003>.
37. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and  $\mu$  opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun.* 2013;Aug;32:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.088>.
38. Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, Helyes Z. mechanisms of botulinum toxin type a action on pain. *Toxins (Basel).* 2019;Aug 5;11(8):459. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>.
39. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;Feb;14(2):162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

---

---

## Случай из практики

---

---

УДК 616.981.42

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_2\_61

### СЛУЧАЙ БРУЦЕЛЛЕЗА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Н. Н. Благова\***, кандидат медицинских наук, bla74@mail.ru,  
**З. Г. Худоян**, кандидат медицинских наук, zdhudoyan@yandex.ru,  
**С. С. Кочкина**, кандидат медицинских наук, 89201036746kss@gmail.ru,  
**Е. Н. Егорова**, кандидат медицинских наук, Egorova\_yar@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

**РЕЗЮМЕ** Дана характеристика эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Ярославской области. Приведены данные литературы по проблеме бруцеллеза на территории Российской Федерации. Описан клинический случай хронической бруцеллезной инфекции в Ярославской области в 2023 году.

**Ключевые слова:** бруцеллез, зоонозная инфекция, реакция Райта, реакция Хеддельсона.

#### A CASE OF BRUCELLOSIS IN THE YAROSLAVL REGION

N. N. Blagova, Z. G. Khudoyan, S. S. Kochkina, E. N. Egorova

**ABSTRACT** The epidemiological situation of brucellosis in the Yaroslavl region is characterized. Literature data on the problem of brucellosis in the Russian Federation are provided. A clinical case of chronic brucellosis infection in the Yaroslavl region in 2023 is described.

**Keywords:** brucellosis, zoonotic infection, Wright reaction, Hedderson reaction.

Бруцеллез – повсеместно распространенная инфекция, относящаяся к группе зоонозных, основным источником которой являются домашние животные. Этому заболеванию свойственно многообразие путей передачи, склонность к хронизации и способность поражать многие органы и системы человека [4]. Основным способом передачи возбудителя в сельском хозяйстве является контактный и аэрозольный. Заражение происходит во время ухода за мелким и крупным рогатым скотом, свиньями. Особую опасность в плане инфицирования представляет участие человека в приеме родов (окот, отел) у животных. Городские жители рискуют заразиться алиментарным путем, употребляя в пищу термически не обработанное козье или коровье молоко. Учитывая многообразие клинических форм, возникают

определенные сложности с диагностикой заболевания и трактовкой результатов анализов [1].

В Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к сохранению высокого уровня заболеваемости бруцеллезом крупного и мелкого рогатого скота, особенно в регионах с развитым скотоводством. В 2021 году наибольшее количество случаев бруцеллеза было зафиксировано в Северо-Кавказском федеральном округе, составляя 65,7 % от общего числа случаев в стране. Заболевание также распространено в республиках Северной Осетии-Алании, Ингушетии, Кабардино-Балкарии, Дагестане, Карачаево-Черкесии, Ставропольском крае и Чеченской Республике. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация отмечается в Дальневосточном, Сибирском, Южном и Приволжском федеральных округах, а также в некоторых регионах

Центрального федерального округа, включая Московскую, Тамбовскую, Владимирскую, Рязанскую и Калужскую области. [2].

В отношении заболеваемости людей бруцеллезом ситуация несколько лучше. В течение последнего десятилетия в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к ее снижению. Среднегодовое количество случаев бруцеллеза за период 2012–2021 гг. составило 327, включая 24 случая среди подростков до 17 лет, которые активно участвуют в сезонных работах со скотом. Наибольшее число заболеваний было зафиксировано в регионах юга европейской части страны, в частности в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, где ежегодно отмечается до 70–80 % случаев.

В 2021 году впервые заболевание людей было зарегистрировано в 22 субъектах России, общее число составило 248 случаев (0,17 на 100 тыс. населения). Наибольшее количество случаев в 2021 году было зафиксировано в Северо-Кавказском федеральном округе, 79,7 % от общероссийских показателей – в Чеченской Республике и Республике Дагестан, что соответствует тренду предыдущих лет. В 2021 году в Центральном федеральном округе зарегистрировано снижение заболеваемости бруцеллезом среди населения по сравнению со среднегодовыми значениями, составив 8 случаев (0,04 на 100 тыс. человек). Наибольшее количество случаев бруцеллеза было зафиксировано в Москве – 7 (0,06 на 100 тыс. человек), преимущественно среди лиц, прибывших из различных регионов Российской Федерации, включая Республику Ингушетию, Чеченскую Республику, Московскую и Тверскую области, а также из ближнего зарубежья – Таджикистана, Узбекистана и Армении. Один случай заболевания был выявлен у жителя Калужской области [5].

Приводим клинический случай бруцеллеза.

Пациент Ю, 62 года, был направлен для консультации в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница». Предварительный направительный диагноз: «Бруцеллез?». Жалоб на момент осмотра в приемном отделении больной не предъявлял.

Эпидемиологический анамнез. В хозяйстве пациента, который профессионально занимается разведением коз, были обнаружены положительные реакции агглютинации на бруцеллез

у 5 коз при исследовании крови 25 января 2023 года. На следующий день, 26 января 2023 года, проводилось обследование коз старше двух месяцев государственной ветеринарной службой. По результатам обследования, 235 животных были клинически здоровы. 27.01.2023 была отобрана для исследования кровь у 175 коз, а также произведен диагностический убой 2 коз и отобран патологический материал для исследования. 30.01.2023 по результатам лабораторных исследований (методами РА, РСК) выявлены положительные реакции на бруцеллез у 33 животных. Известно, что в ноябре 2022 г. результаты обследования по ферме были отрицательными.

Уход за животными пациент проводит самостоятельно, включая и уборку продуктов их жизнедеятельности. От бруцеллеза никогда не прививался и на наличие бруцеллеза не обследовался.

При осмотре состояние пациента удовлетворительное. Лихорадки нет и в ближайшем прошлом не было. Болей не отмечает. Самочувствие не нарушено. По основным органам и системам патологических симптомов не выявлено. Опорно-двигательная система – без особенностей.

Выполнено исследование крови методом ПЦР на наличие бруцеллеза, результат от 03.02.2023 – положительный; ИФА от 06.02.2023 – IgG положительный; реакция Хеддельсона от 06.02.2023 – положительный, реакция Райта от 06.02.2023 – отрицательный. Реакция агглютинации Хеддельсона считается более чувствительной, чем реакция Райта, но менее специфична. Отрицательная реакция Хеддельсона свидетельствует об отсутствии активности бруцеллеза, но положительная не всегда достаточно надежно подтверждает диагноз заболевания. Тесты агглютинации обладают сравнительно невысокой чувствительностью и специфичностью. Они помогают заподозрить болезнь и выявить примерно 2/3 больных [3]. Учитывая, что в последние годы усовершенствовались методы лабораторной диагностики, внедрены ИФА и ПЦР, сложилось мнение об их превосходстве над другими серологическими тестами.

Принимая во внимание наличие специфических маркеров, несмотря на отсутствие на момент осмотра клинических данных, пациенту был выставлен диагноз: «Бруцеллез, хроническая форма». Было рекомендовано наблюдение ин-

фекциониста по месту жительства, а в случае появления лихорадки или болей – госпитализация в ГБУЗ ЯО ИКБ для проведения дополнительного обследования и возможного лечения.

Для предотвращения распространения бруцеллеза по территории Ярославской области все поголовье коз неблагополучного хозяйства было уничтожено по решению ветеринарной службы. Лишь в октябре 2023 года ветеринарный комитет выдал разрешение на возобновление сельскохозяйственной деятельности в связи с окончанием карантинных мероприятий.

К сожалению, в настоящее время отмечается недостаточная эффективность санитарно-ветеринарного надзора за ввозом животных из регионов, где распространен бруцеллез, а также возникают трудности при контроле за скотом, содержащимся в небольших фермерских хозяйствах. Это может привести к активизации старых

и появлению новых очагов бруцеллеза на территориях, где эта болезнь не является эндемичной. Население активно и охотно покупает молочную и мясную продукцию у частных предпринимателей, а на территории, где данное заболевание встречается редко, не знают об опасности бруцеллеза. Миграционные процессы способствуют повышению спроса на мясо малого рогатого скота, что влечет за собой увеличение его поголовья. В то же время сами мигранты из мест, эпидемически не благополучных по бруцеллезу, могут быть хроническими носителями данной инфекции. Учитывая вышесказанное, современной особенностью бруцеллеза можно считать вовлечение в эпидемический процесс людей, не имеющих отношения к животноводству, то есть не связанных с источником предполагаемого заражения. В то же время у медицинских работников отсутствует настороженность и достаточные знания о бруцеллезе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусниев А.М., Билалова С.К., Абусуева А.М. и др. Под маской бруцеллеза. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018;1:64-66.
2. Захарова О.И., Бурова О.А., Яшин И.В., Блохин А.А. Эпизоотическая ситуация по бруцеллезу животных в Российской Федерации (обзор). Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2023;24(1):20-29.
3. Казыбаева Ж.С., Бектурдиев К.Б., Нурматов З.Ш. Оценка согласованности результатов реакций Хеддельсона, Райта и иммуноферментного анализа в диагностике бруцеллеза. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2023;5:185-187.
4. Кулаков Ю.К. Молекулярные механизмы персистенции возбудителя бруцеллеза. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018;4:68-76.
5. Пономаренко Д.Г., Скударева О.Н., Хачатурова А.А., и др. Бруцеллез: тенденции развития ситуации в мире и прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2022;2:36-45.

## **ПРАВИЛА**

### **представления и публикации авторских материалов**

### **в журнале «ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»**

Настоящие Правила регулируют взаимоотношения между ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России в лице редакции журнала «Вестник Ивановской медицинской академии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. К опубликованию принимаются статьи, соответствующие тематике журнала.
  2. Статьи следует направлять в Редакцию по электронному адресу: [vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru](mailto:vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru). В теме письма должна быть указана фамилия автора в И. п. и слово «статья». Все запросы в редакцию следует делать только по электронной почте.
  3. Число авторов не должно превышать 5–6 человек. Должна быть указана доля участия каждого автора в процентах. Статья должна быть подписана всеми авторами. Отсканированная страница с подписями высылается отдельным файлом.
  4. К статье прилагается отсканированное сопроводительное письмо, подписанное руководителем организации, в которой работают авторы.
  5. Каждый автор должен указать: полное имя, отчество, фамилию, ученую степень, электронный адрес, полное официальное название учреждения, где автор работает (включая организационную форму), полный почтовый адрес (с индексом) учреждения.
  6. Необходимо указать код УДК для статьи.
  7. В обязательном порядке следует указать автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон. Вся переписка с редакцией осуществляется только по электронной почте.
  8. Все представляемые в журнал материалы направляются редколлегией экспертам для рецензирования. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору рецензию.
  9. Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
  10. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
  11. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
  12. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
  13. Статьи, подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
  14. Автор передает Редакции неисключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т. п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения.
  15. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования в Российской Федерации и за ее пределами.
  16. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
  17. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
  18. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
  19. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- #### **Техническое оформление**
20. Объем оригинальной статьи не должен превышать 6 стандартных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы) без учета резюме, таблиц, иллюстраций, списка литературы. Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 4 страниц, обзора литературы – 10 страниц, краткого сообщения – 2 страниц.
  21. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: обоснование актуальности исследования, цель работы, описание материалов и методов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы. Статьи, представляемые в разделы «Организация здравоохранения», «В помощь практическому врачу», «Обзор литературы», «Случай из практики», «Краткие сообщения» могут иметь про-



извольную структуру. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

22. Резюме содержит краткое описание цели исследования, материалов и методов, результатов, рекомендаций. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов (не более чем 40 знаков).
23. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название на русском и английском языках, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте. Текст, в свою очередь, не должен повторять содержание таблиц. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждую таблицу там, где комментируется ее содержание. Недопустимо оставлять пустые ячейки. С помощью символов должна быть указана статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ).
24. Фотографии должны быть в формате tif или jpg с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики, схемы и рисунки должны быть выполнены в Excel. Необходимо сохранить возможность их редактирования. Рисунки должны быть пронумерованы, иметь название на русском и английском языках и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать статистическую значимость различий. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждый рисунок там, где комментируется его содержание.
25. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. Рекомендуется не использовать большое число аббревиатур.
26. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе. Ни в коем случае не следует применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
27. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. При цитировании указывается номер страницы. Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фами-

лии иностранных исследователей указываются в их оригинальном виде, латиницей (кроме тех случаев, когда их работы переведены на русский и имеется общепринятая запись фамилии кириллицей).

28. При описании методов исследования указания на авторов должны сопровождаться ссылками на их работы, в которых эти методы были описаны. Эти работы должны быть обязательно включены в список литературы.
29. В библиографическом описании используется Ванкуверский формат цитирования, который предполагает ссылку на источник литературы в виде номера в квадратных скобках в строгом соответствии с местом источника в приставном списке литературы.
30. В список литературы включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и главы из монографий с указанием конкретных страниц). Не рекомендуется включать в список литературы патенты, учебники, учебные пособия, ГОСТы, статистические отчеты, статьи в общественно-политических газетах, на сайтах и в блогах. Вместо ссылок на диссертации или авторефераты диссертаций следует ссылаться на опубликованные статьи этого автора.

В описании источника должны быть представлены не менее 6 первых авторов. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи.

#### **Примеры оформления**

##### **Ссылка на статьи из отечественных источников:**

Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(1):4-8.

Карданов А.А., Буали Н.М., Русанова В.В., Непомящий И.С. Результаты хирургического лечения болезни Хаглунда. Травматология и ортопедия России. 2013;(1):67-71. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013-1-67-71>.

Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелёва Т.В. Невынашивание беременности. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013:136.

##### **Ссылка на статьи из иностранных журналов:**

Crinò L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology*. 2002;29(3)(suppl 9):9-16. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.34266>

Kardanov AA, Bualy NM, Rusanova VV, Nepomyashchiy IS [Results of surgical treatment of Haglund's disease]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013;(1):67-71. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013-1-67-71>.